

175. Zur Krystalstruktur einiger Sterine und verwandter Verbindungen.

2. Hochtemperatur-Modifikation von 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat

von W. Nowacki.

(24. IX. 45.)

Neben dem Desoxy-corticosteron-acetat (I), über welches in der 1. Mitteilung berichtet wurde¹⁾, existiert noch die stereoisomere Verbindung 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (II), welche von C. W. Shoppee²⁾ hergestellt worden ist. Sie tritt in zwei Modifikationen auf, einer tiefschmelzenden (Smp. 137–138°) und einer hochschmelzenden vom Smp. 174°, die allein zur Untersuchung gelangte. Die zwei Modifikationen unterscheiden sich auch morphologisch, indem die Tief-Form mehr „prismatisch“, die Hoch-Form mehr „blättrig“ ausgebildet ist. Die krystalstrukturelle Untersuchung von II wurde begonnen, weil uns die allgemeine Frage interessierte, wie sich die Krystalstrukturen von Stoffen mit stereoisomeren Molekeln unterscheiden. Die Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften von Substanzen mit relativ grossen Molekeln, welche sich lediglich durch die Stellung einer substituierten Gruppe unterscheiden, sind oft auffallend gross (Schmelzpunkt, Krystallisiervermögen) [vgl. z. B. Tab. III, S. 923 in B. Koechlin und T. Reichstein, Über Gallensäuren und verwandte Stoffe. 3 α , 12 α -Dioxycholansäure (12-epi-Desoxycholsäure)³⁾]. Über den sterischen Unterschied zwischen den zwei Isomeren stehen die Ansichten von G. Giacomello⁴⁾ bzw. T. Reichstein u. M.⁵⁾ einander gegenüber. Nach den röntgenographischen Messungen von G. Giacomello an Desoxycholsäure weisen die 12-ständige Hydroxylgruppe, die Methylgruppe Nr. 18 und die lange Seitenkette am C₁₇ auf dieselbe Seite der Molekel, während T. Reichstein u. M. auf Grund chemischer Tatsachen (Verseifungsgeschwindigkeit, Lactonbildung) zur Ansicht neigen, dass sich die Substituenten in 12- und 17-Stellung auf verschiedenen Seiten des Ringes befinden, wobei dann diejenige Formel [in ³⁾ Formel XXI] als die wahrscheinlichste angesehen wird, bei der die Methylgruppe Nr. 18 und die lange Seitenkette am C₁₇ auf verschiedene Seiten der

¹⁾ W. Nowacki, Helv. 27, 1622 (1944).

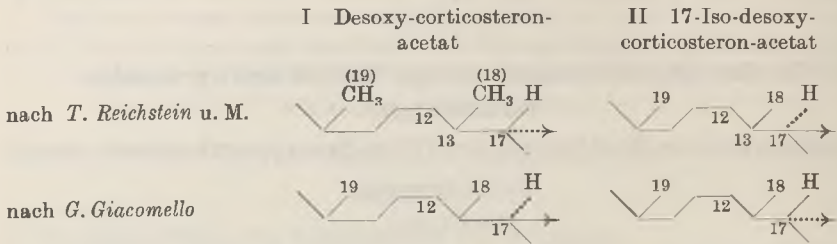
²⁾ C. W. Shoppee, Helv. 23, 925 (1940).

³⁾ B. Koechlin und T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942).

⁴⁾ G. Giacomello, G. 69, 790 (1939).

⁵⁾ M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).

(flach gebauten) Molekel weisen. Wir hätten also für I und II folgende Konstitution:



wobei ausgezogene Valenzstriche nach vorne, punktierte nach hinten weisende Substituenten andeuten sollen. Unsere Hilfsmittel liessen hierüber leider keine Entscheidung zu. Das Problem soll daraufhin weiter verfolgt werden.

Die II-Krystalle (der Hoch-Form) liegen in sehr gut kristallisierten, glänzende Flächen aufweisenden Plättchen vor, wie Fig. 1 ein solches zeigt. Es ist dies eine Kombination der Formen $\langle 100 \rangle$ (Plättchenebene), $\langle h0l \rangle$ und $\langle hkl \rangle$ in der orthorhombischen Klasse D_2-222 (die sich später ergeben wird). Als a-Achse wurde die Plättchennormale, die b-Achse normal dazu und parallel zur Plättchenebene gewählt und c \perp zu a und b. — Optisch erwies sich II als zweiachsig positiv mit $n_\beta \parallel a$ (Achsenebene \parallel Plättchenebene), $n_\gamma \parallel b$ und $n_\alpha \parallel c$; Dispersion ausserordentlich stark, $v \gg \rho$; symmetrische Auslöschung in der Plättchenebene.

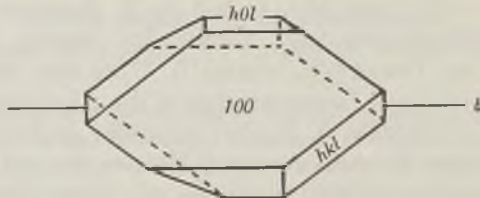


Fig. 1.

Krystall von 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (Hoch-Temperatur-Modifikation).

Alle Röntgenaufnahmen wurden an ein und demselben Krystall der Grösse $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{10}$ mm ausgeführt. Die Justierung geschah mittels Goniometer und Reflektometer. Dreh- und Schiebold-Sauter-Röntgengoniometeraufnahmen um die drei kristallographischen Achsen mit Cu- und Fe-Strahlung ergaben die Gitterkonstanten:

$a = 19,267 \pm 0,05$, $b = 9,888 \pm 0,027$, $c = 10,664 \pm 0,015$ Å, $a:b:c = 1,949:1:1,078$, Volumen der Elementarzelle = $V = 2031,6 \pm 14$ Å³. Folgende Schichtlinien wurden „goniometriert“: $0kl$, $1kl$, $2kl$, $3kl$, $4kl$, $h0l$, $h1l$, $h2l$, $hk0$, $hk1$, $hk2$, $hk3$ und $hk4$. Entsprechend dem gefundenen Auslöschungsgesetz: ($h00$) nur mit $h = 2n$, ($0k0$) nur mit $k = 2n$ und ($00l$) nur mit $l = 2n$ vorhanden, liegt die Raumgruppe $D_2^4 - P2_12_1$ vor. Bei der Annahme von $Z = 4$ Molekeln pro Elementarzelle ergibt sich eine (plausible) röntgenographische Dichte von $d = 1,210$ gcm⁻³. Die Reflexintensitäten sind folgende:

a) sst⁺, sst 002, 102, 202, 311, 411, b) st 011, 020, 600, 710, 212, 221, 222, c) st-m, m-st, m⁺ 012, 022, 021, 104, 111, 141, 320, 421, 800, 701, 503, 504, 510, 312, 113, 121, 321, 921, 730, 830, 240, 350, 732, d) m, m⁻, m-s 004, 013, 014, 032, 042, 052, 040, 140, 101, 110, 302, 330, 303, 412, 201, 301, 801, 901, 402, 502, 203, 704, 612, 912, 810, 213, 313, 520, 621, 821, 10⁻21, 322, 422, 522, 722, 230, 231, 631, 731, 532, 113, 114 usw., e) s-m, s⁺, s, ss 122, 132, 204, 513, 713, 910, 822, 223, 323, 124, 120, 401, 501, 611, 711, 811 usw.

Da Z = 4 Molekeln in der Zelle enthalten sind, kommen – rein kombinatorisch gesehen – für die Lage und Dimensionen dieser Molekeln sechs Möglichkeiten in Betracht:

	D	B	L	Mol.-Ebene ¶
(1)	b/2 = 4,95	a/2 = 9,65	c = 10,7	010
(1a)	„	c = 10,7	a/2 = 9,65	010
(2)	„	c/2 = 5,35	a = 19,3	010
(2a)	c/2 = 5,35	b/2 = 4,95	„	001
(3)	„	a/2 = 9,65	b = 9,9	001
(3a)	„	b = 9,9	a/2 = 9,65	001
(4)	a/4 = 4,85	„	c = 10,7	100
(4a)	„	c = 10,7	b = 9,9	100
(5)	b/4 = 2,48	„	a = 19,3	010
(6)	c/4 = 2,68	b = 9,9	„	001

(5) und (6) scheiden wegen zu kleiner Dicke von vorneherein aus. Da 002 = sst⁺ reflektiert, liegen die Molekelebenen ungefähr zu 001 parallel. 020, 600 und 710 = st, 800, 240, 320, 730, 830 und 350 = m-st und alle übrigen Reflexintensitäten ergeben für II eine Anordnung der Molekeln, wie sie in Fig. 2 dargestellt ist. Der Strukturvorschlag liegt zwischen den Möglichkeiten (2a) und (3a). (3) fällt wegen 020 = st dahin. Ob die lange Seitenkette am C₁₇ auf dieselbe oder die andere Seite der Molekelebene wie die Methylgruppen weist, ist dabei nicht zu entscheiden.

Eine Ähnlichkeit oder eine Beziehung zwischen den Krystallstrukturen von I und II ist nicht zu erkennen. Gemeinsam ist die Symmetriegruppe D₂⁴-P₂1₂1₂, was aber kein spezifisches Charakteristikum darstellt, da diese Gruppe bei organischen, insbesondere optisch-aktiven, Verbindungen ohnehin ausgezeichnet ist¹⁾.

Zusammenfassung.

Die Hochtemperatur-Modifikation von 17-Iso-desoxy-cortico-steron-acetat kristallisiert in der Raumgruppe D₂⁴-P₂1₂1₂ mit den Gitterkonstanten a = 19,267 ± 0,05, b = 9,888 ± 0,027, c = 10,664 ± 0,015 Å und Z = 4 Molekeln pro Zelle [d(röntgn.) = 1,210]. Der Strukturvorschlag ist in Fig. 2 abgebildet worden. Eine Beziehung

¹⁾ W. Nowacki, I. Helv. 25, 863 (1942); II. ib. 26, 459 (1943); III. Mitt. Natf. Ges. Bern (N.F.) 2, 43 (1945); IV. Helv. 28, 664 (1945).

zur Struktur von Desoxy-corticosteron-acetat hat sich nicht ergeben. Die Frage nach der Stellung der langen Seitenkette am C₁₇ bleibt offen¹⁾.

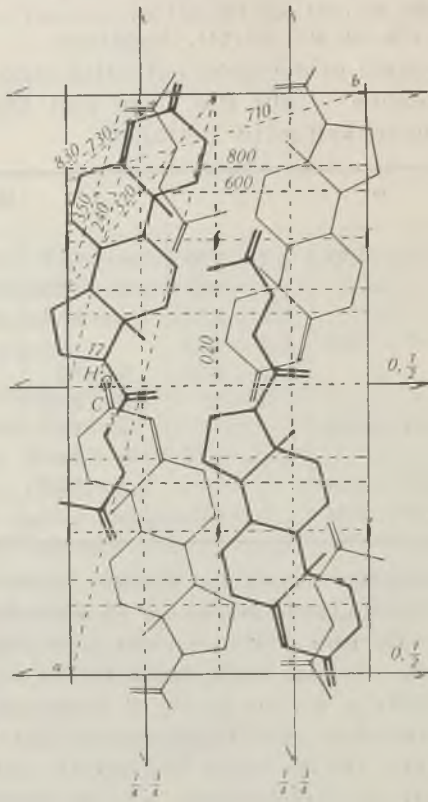


Fig. 2.

Strukturvorschlag für 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (Molekeln in Höhe 0 sind dünn, solche in Höhe $c/2$ über der Bildebene sind dick ausgezogen worden).

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, Basel, danke ich bestens für die Substanzprobe, Herrn Prof. Dr. H. Huttenlocher für das Interesse an der Arbeit und der „Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Bernischen Hochschule“ für Verbesserung des Röntgenlaboratoriums.

Mineralogisch-petrographisches Institut
der Universität Bern.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Dank der Freundlichkeit der HH. Prof. L. Ruzicka und V. Prelog (Zürich) konnte ich soeben noch kurz Einblick in die Arbeit von C. H. Carlisle and D. Crowfoot, The crystal structure of cholesteryl iodide. Proc. Roy. Soc. London [A] 184, 64 (1945) (Nr. 996, July) nehmen. — Auf Grund einer ausgedehnten dreidimensionalen Fourier-Synthese kommen die Verfasser zum Schluss, dass die kristallographischen Daten “strongly in favour of the attachment of the side chain *cis* to methyl at C₁₃ as suggested in the earlier work of Caglioti and Giacomello (1939, Gazz. 69, 245)” sind.

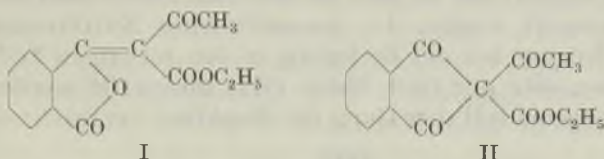
176. Beitrag zur Kenntnis der Tautomerie und der Ringöffnung des Phtalyl-acetessigesters.

(7. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone¹⁾)

von Paul Ruggli† und Christian Zickendraht.

(24. IX. 45.)

Der Phtalyl-acetessigester wurde erstmals von *E. Fischer* und *H. Koch*²⁾ dargestellt. Die Konstitution des Körpers ist von diesen Autoren nicht aufgeklärt worden. *C. Bülow*³⁾ hat dem Körper in Analogie zum Phtalyl-malonester⁴⁾ eine Konstitution im Sinne der Formel (I) gegeben⁵⁾.



*J. Scheiber*⁶⁾ hat in verschiedenen Arbeiten diese „unsymmetrische“ Struktur angegriffen und eine Konstitution im Sinne der Formel (II) vorgeschlagen. *K. von Auwers* und *E. Auffenberg*⁷⁾ haben versucht, auf spektrometrischem Wege die Struktur des Esters aufzuklären, gelangten aber zu keinem eindeutigen Resultat, so dass die Frage der Konstitution noch offen stand.

Im Anschluss an die Arbeiten von *J. Wislicenus* ist es *P. Ruggli* und *A. Maeder* gelungen, die Entscheidung über die beiden Formen im Falle des Succinyl-malonesters zugunsten der Enol-lactonform zu treffen⁸⁾.

Wir untersuchten nun den Phtalyl-acetessigester (I) und konnten feststellen, dass beide Formen bei der Darstellung entstehen. Lässt man 1 Mol Phtalylchlorid⁹⁾ auf 2 Mol Natriumacetessigester in absolutem Äther einwirken, so entsteht ein Reaktionsprodukt, welches nach Zerlegen mit Wasser zum Teil in krystallisierter Form im Äther zurückbleibt, zum Teil aber im Wasser gelöst wird. Das ätherunlösliche Produkt ist der Phtalyl-acetessigester (I).

Die wässrige Lösung enthält einen Körper, der schon von *E. Fischer* und *H. Koch* beobachtet, aber nicht weiter untersucht

¹⁾ 6. Mitteilung Helv. **28**, 747 (1945).

²⁾ B. **16**, 651 (1883). ³⁾ A. **236**, 184 (1886).

⁴⁾ *J. Wislicenus*, A. **242**, 23 (1887).

⁵⁾ Der Verfasser spricht von einer „unsymmetrischen“ Form.

⁶⁾ A. **389**, 127 (1912); B. **53**, 898 (1920).

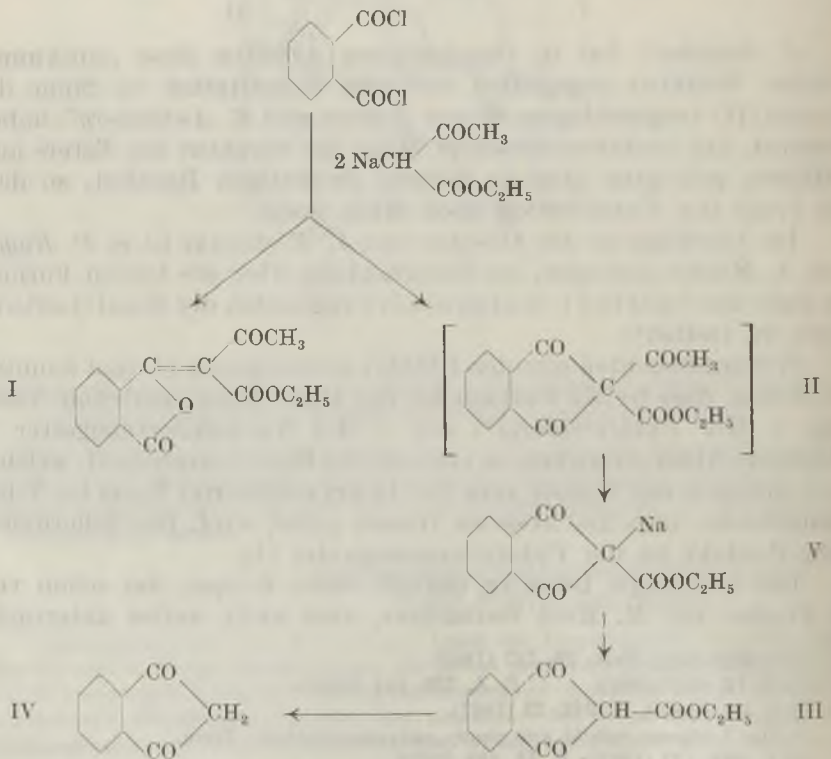
⁷⁾ B. **51**, 1106 (1918). ⁸⁾ Diss. *A. Maeder*, 1943.

⁹⁾ Darstellung nach Org. Synth. Bd. **XI**, 88.

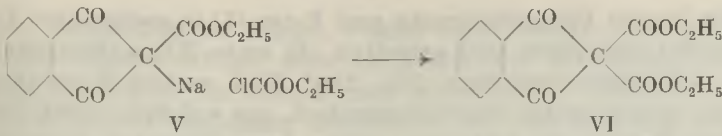
wurde. Wir konnten die Konstitution dieses Nebenproduktes ermitteln.

Säuert man die wässrige Lösung unter Kühlung an, so fällt Diketohydrinden-carbonsäure-äthylester (III) in feinen, gelben Nadelchen aus. Wir konnten den labilen Ester in Form seines Kupfersalzes analysieren und stellten ihn auch nach der von *J. Wislicenus*¹⁾ angegebenen Methode dar. Der Ester (III) wird sehr leicht zu Diketohydrinden (IV) verseift. Letzterer Körper wurde durch Ausäthern der wässrigen Lösung ebenfalls isoliert.

Das Auftreten der genannten Produkte lässt auf die Existenz des „symmetrischen“ Esters (II) schliessen. Ein Körper dieser Konstitution wäre allerdings nach den bisherigen Erfahrungen nicht beständig. Wir können daher annehmen, dass der Ester (II) nur intermediär entstanden ist und im schwach alkalischen Medium der Reaktion verseift wurde. Als wasserlösliches Natriumsalz (V) gelangte der Körper bei der Zerlegung in den wässrigen Teil, aus dem durch Säurezusatz der freie Ester (III) ausgefällt werden konnte. Folgendes Schema soll den Gang der Reaktion veranschaulichen:



¹⁾ B. 20, 593 (1887); A. 246, 347 (1888).



Wir versuchten nun, einen Körper von „symmetrischer“ Struktur auf anderem Wege darzustellen. Wir gingen dabei vom Natriumsalz des Diketohydrinden-carbonsäure-äthylesters (V) aus, welches sehr stabil ist und sich aus heissem Wasser umkrystallisieren lässt. Setzt man dieses Ester-Salz mit Chlorkohlensäure-ester um, so wäre ein „symmetrischer“ Phtalyl-malonester der Formel (VI) zu erwarten.

Wir arbeiteten in absolut ätherischer Lösung mit äquivalenten Mengen Ester-Salz (V) und Chlorkohlensäure-ester (*Kahlbaum* reinst). Trotz tagelangem Kochen konnte keine Abspaltung von NaCl erreicht werden. Erst ein Zusatz von wenigen Tropfen Pyridin liess die gewünschte Umsetzung eintreten. Die Abspaltung von NaCl verlief quantitativ. Es war aber nur in einem Falle möglich, den Ester (III) zu isolieren. Wir erhielten immer Diketohydrinden (IV) und gefärbte Produkte, welche durch Selbstkondensation dieses Körpers im alkalischen Medium entstanden waren.

Die Versuche zeigten immerhin, dass die „symmetrische“ Form intermediär entstanden sein muss, dass sie aber äusserst labil ist und nur an Hand ihrer Zerfallsprodukte nachgewiesen werden kann.

Die Einwirkung von Phenylhydrazin auf Phtalyl-acet-essigester (I).

Schon *C. Bülow*¹⁾ hat die Produkte, die bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Phtalyl-acetessigester (I) entstehen, untersucht. Er beschreibt als Hauptprodukt der Reaktion ein Phenylhydrazon (VII) vom Smp. 236–238° und ein Nebenprodukt vom Smp. 179°, welches er auf Grund der Analyse für Phtalyl-phenylhydrazin (VIII) ansah.

Die Struktur des Phenylhydrazons (VII) wurde von *C. Bülow* und *E. Siebert*²⁾ genau untersucht. Die Autoren konnten unter anderm keinen Ringschluss zu einem Pyrazolderivat erzielen. Der Körper ist nach ihren Angaben leicht löslich in Alkali und kann durch Säuren unverändert wieder abgeschieden werden³⁾. *J. Scheiber*⁴⁾ hat das Kondensationsprodukt als Pyrazolderivat (IX) aufgefasst, hat aber den Körper nicht analysiert. Die Löslichkeit in Alkali wäre mit der *Scheiber*'schen Struktur leicht erklärbar.

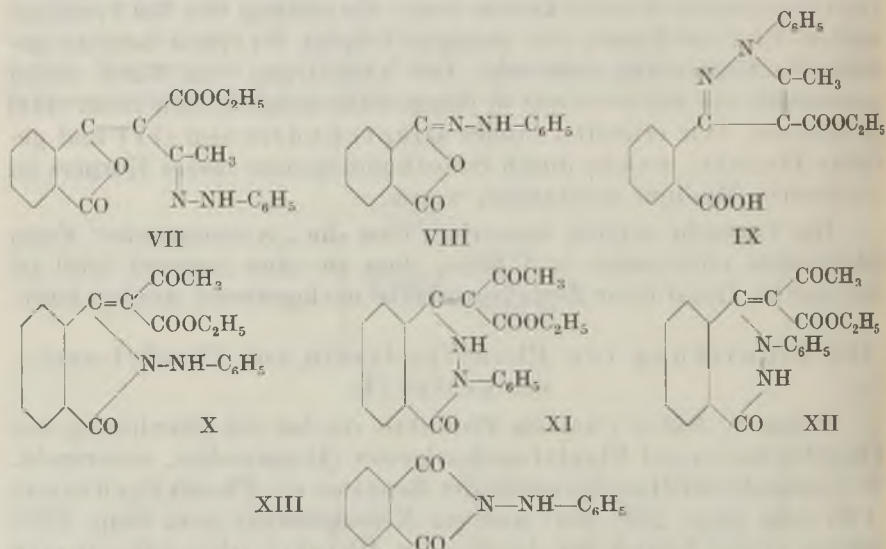
¹⁾ A. 236, 184 (1886). ²⁾ B. 38, 1910 (1905).

³⁾ Die Löslichkeit in Alkali wird mit der „Anhydridstruktur“ erklärt.

⁴⁾ A. 389, 127 (1912).

Wir liessen Phenylhydrazin und Ester (I) in essigsaurer Lösung aufeinander einwirken und erhielten als erste Krystallisation feine, orange Nadelchen vom Smp. 235–240°. Eine weitere Krystallisation ergab ein orange-gelbes Substanzgemisch, aus welchem durch Extraktion mit Benzol ein farbloser, schön krystallisierter Körper vom Smp. 238–241° neben Phtalyl-phenylhydrazin (VIII) erhalten werden konnte. Die Analysen des orangefarbenen und des farblosen Körpers stimmten weitgehend überein. Auch der Mischschmelzpunkt der umkrystallisierten Körper gab keine Schmelzpunktserniedrigung, so dass hier zwei Formen desselben Produktes vorliegen mussten¹⁾.

Die Analysen der Körper stimmen ganz mit den von C. Bülow angegebenen Werten überein. Wir glauben aber viel eher an eine Ringöffnung durch Phenylhydrazin. Es können so drei strukturiomere Körper (X), (XI) oder (XII) entstehen.



Wir versuchten die alkoholische Lösung des Kondensationsproduktes (Smp. 239–241°) zu hydrieren²⁾, konnten aber weder bei Zimmertemperatur, noch bei 60° eine Wasserstoffaufnahme erzielen. Demnach wäre die von Bülow gegebene Konstitution eines Phenylhydrazons (VII) auszuschliessen, dessen lactoides System sicher hydrierbar wäre. Die Scheiber'sche Konstitution (IX) kann nicht in Betracht gezogen werden, da sich von diesem Körper kein Nitrosamin darstellen liesse, wie wir es ohne Schwierigkeit mit dem Körper Smp. 239–241° erhielten.

¹⁾ Der orange Körper entfärbt sich beim Schmelzen bei 170°, kann aber aus Eisessig unverändert umkrystallisiert werden.

²⁾ Die Hydrierung wurde mit Raney-Nickel vorgenommen.

Die Löslichkeit in Alkali, welche nach unsern Beobachtungen nur in der Wärme erfolgt, wäre am besten mit der Formel (XII) zu erklären. Es könnte auf Grund einer tautomeren Verschiebung leicht eine alkalilösliche Substanz entstehen. Wir behalten uns vor, das Kondensationsprodukt Smp. 239–240° noch weiter zu untersuchen.

Das als Nebenprodukt entstandene Phtalyl-phenylhydrazin (VIII) versuchten wir ebenfalls zu hydrieren, konnten aber auch hier weder bei Zimmertemperatur noch bei 60° eine Wasserstoffaufnahme beobachten. Wir glauben daher eher, das Anilino-phtalimid (XIII) vor uns zu haben, welches *J. Scheiber*¹⁾ bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Phtalyl-malonester erhielt²⁾.

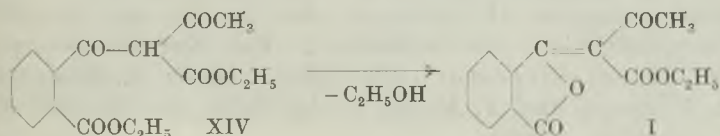
Ringöffnungen des Phtalyl-acetessigesters.

1. Ringöffnung mit Natriumäthylat. *J. Scheiber*³⁾ hat durch Einwirkung von Natriumäthylat auf Phtalyl-acetessigester (I) ein Öl erhalten, welches er nicht reinigen konnte. Die Struktur eines Derivates mit Phenylhydrazin konnte der Verfasser ebenfalls nicht aufklären. *J. Wislicenus* hat die Einwirkung des Natriumäthylats am Phtalylmalonester untersucht und eine Anlagerung an der C=C-Bindung des lactoiden Systems angenommen⁴⁾.

Wir konnten feststellen, dass schon bei längerem Kochen mit Alkohol eine Ringöffnung eintritt. Es entsteht in fast theoretischer Ausbeute der Benzoyl-acetessigester-o-carbonsäure-äthylester (XIV) als hellgelbes Öl⁵⁾.

Wir konnten den Ester durch Destillation im Hochvakuum reinigen. Er gibt als enolisierbare Substanz eine rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion und bildet ein sehr schön krystallisierendes, himmelblaues Kupfersalz. Der Ester (XIV) ist sehr labil, er spaltet schon nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur Alkohol ab und geht in den Phtalyl-acetessigester (I) über.

Mit Phenylhydrazin entsteht ein schön krystallisiertes, farbloses Produkt vom Smp. 81–82°, das 1-Phenyl-5-methyl-4-carbäthoxy-3-o-carbäthoxy-phenyl-pyrazol (XV)⁶⁾.



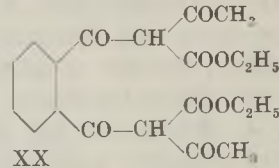
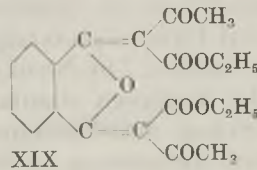
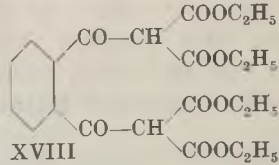
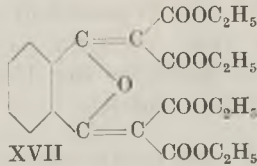
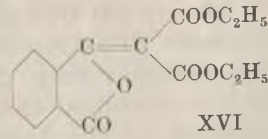
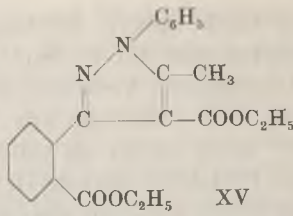
1) A. 389, 152 (1912).

2) In der ausführlichen Arbeit von *B. Hötte*, J. pr. [2] 35, 269 (1887) wird die Struktur dieses Körpers eingehend untersucht und im Sinne eines Phtalimid-Derivates aufgefasst.

3) A. 389, 148 (1912). 4) A. 242, 46 (1887).

5) Die Analogie zur Halbesterbildung des Phtalsäure-anhydrids beim Kochen mit Alkohol ist bemerkenswert.

6) *J. Scheiber* glaubte ein Phenylhydrazon des Benzoyl-essigester-o-carbonsäure-äthylesters vor sich zu haben.



2. Ringöffnung mit Natriumacetessigester. *J. Wislicenus*¹⁾ hat bei der Einwirkung von 2 Mol Natriummalonester auf 1 Mol Phtalylchlorid drei verschiedene Körper erhalten. Es sind dies der Phtalyl-malonester (XVI), der Phtaloxyl-dimalonester (XVII)²⁾ und der Phtalyl-dimalonester (XVIII). *J. Scheiber*³⁾ hat durch Veränderung der Mol-Verhältnisse von Phtalylchlorid zu Natriumacetessigester die analogen Körper der Phtalyl-acetessigester-Reihe erhalten. Beschrieben wurde von *Scheiber* der Phtaloxyl-diacetessigester (XIX)⁴⁾. Der Phtalyl-diacetessigester (XX) soll dargestellt worden sein. Der Verfasser gibt aber weder Schmelzpunkt noch Analysen des Körpers an⁵⁾.

Wir können annehmen, dass bei der Einwirkung von 3 oder 4 Mol Natriumacetessigester auf 1 Mol Phtalylchlorid zunächst Phtalyl-acetessigester (I) entsteht, der analog der Ringöffnung mit Natriumäthylat mit weiteren 2 Mol Natriumacetessigester Phtalyl-diacetessigester (XX) bildet. Dieser Reaktionsverlauf ist von *P. Ruggli* und *A. Maeder* in der Reihe des Succinyl-malonesters⁶⁾ bestätigt worden.

1) A. 242, 46 (1887).

2) Di-enol-anhydrid des Phtalyl-dimalonesters.

3) A. 389, 164 (1912).

4) Di-enol-anhydrid des Phtalyl-diacetessigesters.

5) *H. Volkmann*, Diss. Leipzig 1888, hat das Natriumsalz des Di-esters beschrieben, konnte aber den freien Ester nicht darstellen.

6) *P. Ruggli* und *A. Maeder*, Helv. 27, 436 (1944).

Unsere Versuche¹⁾ ergaben nur in einem Falle ein krystallisiertes Produkt vom Smp. 96–102°, dessen Analyse auf das Di-enolanhydrid des Phtalyl-diacetessigesters (XIX) schliessen liess. Wir erhielten in den übrigen Versuchen immer dunkle Öle, welche rote Eisen(III)-chlorid-Reaktionen zeigten. Die Destillation im Hochvakuum ergab nur Spaltprodukte wie Acetessigester und Phtalylacetessigester. Derivate des Öles mit Phenylhydrazin und Semicarbazid konnten nicht erhalten werden.

Die leichte Abspaltung von Alkohol im Falle des Benzoylacetessigester-o-carbonsäure-äthylesters (XIV) scheint eine Eigenschaft aller „offenen“ Keto-Ester der Phtalsäurereihe zu sein. Die Existenzfähigkeit des Phtalyl-diacetessigesters (XX) ist nach unsern Beobachtungen stark anzuzweifeln. Es scheint, dass dieser Körper äusserst leicht Acetessigester abspaltet und in Phtalylacetessigester übergeht.

Unsere zahlreichen Ringöffnungsversuche haben diese Annahme bestätigt. Die Untersuchungen zeigten immer wieder, wie gross die Anhydrierungstendenz der Phtalsäure ist. Dieses Kriterium hat die Ringöffnungsversuche stark beeinflusst. Wir behalten uns daher vor, Dicarbonsäuren zu untersuchen, welche diese unerwünschten Eigenschaften nicht besitzen.

Experimenteller Teil.

Phtalylacetessigester (I)²⁾.

4,5 g Natrium (unter Xylol gepulvert) werden in einem 500 cm³ Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler in 200 cm³ absolutem Äther aufgeschlämmt. Der Kolben wird mit Leitungswasser gekühlt und unter starkem Rühren 25 g (2 Mol) Acetessigester zugetropft. Man lässt zur Bildung des Natriumacetessigesters die Reaktion über Nacht in Gang.

Zu dem weissen Natriumacetessigesterbrei tropft man unter Köhlen des Kolbens mit Eis 20 g (1 Mol) Phtalylchlorid in 50 cm³ absolutem Äther. Es tritt sofort Rotfärbung auf, die nach 1 Stunde in Braun, nach 2 Stunden in Gelb übergeht. Unter ständigem Rühren lässt man über Nacht stehen, wobei durch Schmelzen des Eises Zimmertemperatur erreicht wird.

Die hellgelbe Reaktionsmasse wird nun in 200 cm³ Wasser ausgegossen und das Gemisch 1 Stunde bei 0° stehen gelassen. Nach dieser Zeit saugt man auf der Nutsche vom rohen Phtalylacetessigester (I) ab und trennt die Schichten des Filtrats.

Das abgesaugte Rohprodukt wird so lange mit Wasser gewaschen, bis dieses sich nicht mehr gelb anfärbt. Dann wird die Waschflüssigkeit mit dem wässrigen Anteil des Filtrats vereinigt. Die Reinigung des Rohproduktes (Ausbeute 15 g) erfolgt durch Umkrystallisieren aus 30 cm³ Eisessig. Man erhält 10–11 g farblose Prismen vom Smp. 124–125°. Der Ester ist leicht löslich in warmem Alkohol, Benzol und Eisessig, schwerlöslich in Äther³⁾.

4,951 mg Subst. gaben 11,667 mg CO₂ und 2,115 mg H₂O

C₁₄H₁₂O₅ Ber. C 64,61 H 4,65%

Gef. „ 64,31 „ 4,78%

¹⁾ Einwirkung von 2 Mol Natriumacetessigester auf 1 Mol Phtalylacetessigester, wie auch 4 Mol Natriumacetessigester auf 1 Mol Phtalylehlorid.

²⁾ Die Angaben der Literatur über die Darstellung des Esters sind sehr unvollständig, so dass wir hier eine genaue Darstellungsmethode geben.

³⁾ Umkrystallisieren aus Alkohol ist nicht ratsam, da in diesem Falle Ringöffnung zu Benzoylacetessigester-o-carbonsäure-äthylester (XIV) eintritt.

Die vom wässrigen Anteil des Filtrats abgetrennte Ätherschicht ergibt nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers 13 g eines Öles, welches beim Stehen 2—3 g Phtalyl-acetessigester (I) in sehr schönen Krystallen abscheidet. Der Körper schmilzt bei 80—120° und enthält Diketohydrinden (IV), welches durch mehrmaliges Umlösen aus Eisessig entfernt werden kann. Aus dem öligen Anteil (Hauptmenge) lassen sich im Vakuum 6—10 g Acetessigester abdestillieren. Das verbleibende Restöl krystallisiert beim Anreiben mit wenig Äther zum Teil. Die festen Produkte (2—3 g) bestehen wieder aus Phtalyl-acetessigester (I) und Diketohydrinden, doch wiegt letzteres vor. Der nicht-krystallisierende Teil enthält unverändertes Phtalylchlorid.

Die vereinigten wässrigen Anteile werden durch Eintragen von Eisstückchen gekühlt und unter Rühren mit 20-proz. Schwefelsäure angesäuert. Es fallen hellgelbe, feine Nadelchen des Diketohydrinden-carbonsäure-äthylesters (III) aus, welche auf der Nutsche abgesaugt und im Exsikkator getrocknet werden (1—2 g). Der Körper ist nicht lange haltbar, sondern zerfällt an der Luft rasch. In alkoholischer Lösung gibt die Substanz eine rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Zur Identifizierung stellten wir das schön krystallisierte, hellgrüne Kupfer(II)-salz dar¹⁾. Es schmilzt unter Zersetzung bei 122°.

10,845 mg Subst. gaben 1,708 mg CuO

$C_{24}H_{18}O_8Cu$ Ber. Cu 12,76 Gef. Cu 12,58%

Äthert man die vom Diketohydrinden-carbonsäure-äthylester (III) abfiltrierte Lösung aus, so erhält man nach der üblichen Aufarbeitung 0,5—0,7 g Diketohydrinden (IV), Smp. 120—125° unter Zersetzung. Wir reinigten den Körper durch Sublimation (Smp. 125—130°)²⁾.

4,187 mg Subst. gaben 11,354 mg CO₂ und 1,556 mg H₂O

$C_9H_6O_2$ Ber. C 73,96 H 4,14%

Gef. „ 74,00 „ 4,15%

Die Gesamtausbeute an reinem Phtalyl-acetessigester (I) betrug nach Aufarbeitung aller Fraktionen 15 g (60% der Theorie)³⁾.

Kondensationsprodukt des Esters (I) mit Phenylhydrazin.

Körper (XII), Smp. 239—241°.

5 g Phtalyl-acetessigester (I) werden in 30 cm³ 70-proz. Essigsäure in der Wärme gelöst und 2 g Phenylhydrazin in 5 cm³ 50-proz. Essigsäure zugegeben. Es tritt sofort eine orange Färbung auf und nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur beginnen orange Nadelchen auszufallen. Man saugt ab, wäscht mit Alkohol und Äther und erhält nach Umkrystallisieren der 0,3 g des Rohproduktes aus 80-proz. Essigsäure feine, hellorange Nadelchen vom Smp. 235—238°.

Aus dem Filtrat fällt bei weiterem Stehen ein gelb-oranges Substanzgemisch in einer Ausbeute von 3 g aus. Nach Absaugen und Trocknen im Exsikkator kann durch wiederholtes Aufkochen mit wenig Benzol⁴⁾ eine schwerlösliche, farblose und eine lösliche, hellgelbe Substanz erhalten werden. Der farblose Körper schmilzt nach mehrmaligem Umlösen in Eisessig von 239—241°. Das hellgelbe Produkt krystallisiert aus Alkohol in glänzenden, hellgelben Blättchen vom Smp. 179—181° aus⁵⁾.

Körper vom Smp. 239—241° (XII). Das Produkt löst sich beim Kochen in Alkali⁶⁾ und fällt beim Versetzen der erkalteten Lösung mit Säure unverändert wieder

¹⁾ Das Kupfer(II)-salz lässt sich aus verdünntem Alkohol umkrystallisieren.

²⁾ Die Schmelze ist grün-violett gefärbt.

³⁾ Die Darstellung des Esters aus 1 Mol Phtalsäure-anhydrid und 1 Mol Natrium-acetessigester wurde auch ausgeführt. Sie liefert aber schlechte Ausbeuten, da die Reinigung des Esters sehr erschwert wird (Anwesenheit von Phtalsäure-anhydrid und Diketohydrinden).

⁴⁾ Bei grösseren Ansätzen extrahierten wir im Soxhlet.

⁵⁾ Die Ausbeuten an beiden Körpern sind je nach Versuch stark verschieden.

⁶⁾ Wir erwärmten mit konz. NH₃ und 30-proz. NaOH.

aus. Beim Erwärmen mit konz. H_2SO_4 auf 80° trat keine Veränderung des Körpers ein. Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und Eisessig, schwerlöslich in Äther und Benzol.

4,091 mg Subst. gaben 10,273 mg CO_2 und 1,895 mg H_2O

4,125 mg Subst. gaben 0,290 cm^3 N_2 (22° , 791 mm)

$C_{20}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 68,56 H 5,18 N 7,99%

Gef. „ 68,53 „ 5,18 „ 7,93%

Nitrosamin des Körpers vom Smp. $239-241^\circ$. 0,2 g Körper Smp. $239-241^\circ$ werden in 3 cm^3 Alkohol gelöst und mit $0,5\text{ cm}^3$ konz. HCl versetzt. Man gibt nun so lange 2-n. $NaNO_2$ -Lösung hinzu, bis überschüssige HNO_2 nachgewiesen werden kann¹⁾. Nach kurzem Stehen fällt das Nitrosamin in feinen, farblosen Krystallen aus, welche nach Abaugen durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt werden. Smp. 140° (unter Zersetzung).

2,878 mg Subst. gaben 0,283 cm^3 N_2 ($21,5^\circ$, 741 mm)

$C_{20}H_{17}O_5N_3$ Ber. N 11,08 Gef. N 11,11%

Körper vom Smp. $179-181^\circ$ (XIII). Zur Identifizierung der erhaltenen Substanz stellten wir Phtalyl-phenylhydrazin nach B. Hötte²⁾ aus Phtalsäure-anhydrid und Phenylhydrazin dar. Wir erhielten ein sehr schön krystallisiertes Produkt, welches im Mikroskop betrachtet, dieselben Krystallformen wie der Körper vom Smp. $179-181^\circ$ zeigte. Ein Mischschmelzpunkt ergab keine Erniedrigung.

3,087 mg Subst. gaben 0,327 cm^3 N_2 (21° , 741 mm)

$C_{14}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,76 Gef. N 11,99%

Benzoyl-acetessigester-o-carbonsäure-äthylester (XIV).

10 g Phtalyl-acetessigester (I) werden mit 80 cm^3 absolutem Alkohol versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird der Alkohol im Vakuum auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Ester (XIV) bleibt als gelbes Öl in fast quantitativer Ausbeute zurück³⁾.

Die Reinigung erfolgt durch Destillation im Hochvakuum. Der Ester geht bei einem Druck von 0,1 mm und einer Badtemperatur von 200° zwischen 175 und 176° über. Aus 30 g Rohprodukt wurden 20 g reines, hellgelbes Öl erhalten.

3,385 mg Subst. gaben 7,782 mg CO_2 und 1,778 mg H_2O

$C_{16}H_{18}O_6$ Ber. C 62,74 H 5,92%

Ber. „ 62,70 „ 5,88%

Der Ester (XIV) gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine rote Färbung. Mit Kupfer(II)-acetat-Lösung bildet sich eine hellblaue Kupferverbindung, welche aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert werden kann. Smp. $110-112^\circ$.

7,306 mg Subst. gaben 0,910 mg CuO

$C_{32}H_{34}O_{12}Cu$ Ber. Cu 9,43 Gef. Cu 9,93%

Phenylhydrazinderivat (XV). 0,5 g reiner Ester (XIV) werden in 3 cm^3 Alkohol gelöst und allmählich mit 0,2 g Phenylhydrazin in 3 cm^3 50-proz. Essigsäure versetzt. Es tritt sofort starke Gelbfärbung auf. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur spritzt man vorsichtig mit Wasser aus, wobei ein hell oranges Öl ausfällt, das beim Reiben rasch krystallisiert. Ausbeute 0,6 g. Nach wiederholtem Umlösen aus 50-proz. Alkohol erhält man farblose Krystalle des 1-Phenyl-5-methyl-4-carbäthoxy-3-o-carbäthoxy-phenyl-pyrazols (XV) vom Smp. $81-82^\circ$.

¹⁾ Prüfung mit Kaliumjodidstärke-Papier.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Wir stellen den Ester (XIV) auch mit Natriumäthylat dar. Man erhält dann nach Abdestillieren des Alkohols ein weisses Natriumsalz, welches in Wasser gelöst wird. Durch Ansäuern fällt der Ester (XIV) aus. Die Ausbeute ist nicht so gross wie mit unserer neuen Methode.

4,341 mg Subst. gaben 11,069 mg CO₂ und 2,260 mg H₂O
 4,809 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (22°, 744 mm)
 C₂₂H₂₂O₄N₂ Ber. C 69,82 H 5,86 N 7,40%
 Gef. „ 69,58 „ 5,82 „ 7,37%

Ringöffnung mit Natriumacetessigester.

In einem 250 cm³ Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler wird aus 0,6 g gepulvertem Natrium und 3,55 g Acetessigester in 30 cm³ absolutem Äther Natriumacetessigester dargestellt. Nach 4 Stunden ist der Umsatz vollständig. Man gibt nun 5 g Phtalyl-acetessigester (I) in fein gepulverter Form hinzu und spült mit 30 cm³ absolutem Äther nach. Es tritt sofort Gelbfärbung ein. Ist die Reaktionsmasse gut durchgemischt, so wird der Rührer abgestellt und die Mischung über Nacht stehen gelassen.

Das nunmehr orange Reaktionsprodukt wird auf 150 g Eis ausgegossen, wobei es mit blutroter Farbe in Lösung geht. Die Schichten werden getrennt. Aus der ätherischen Lösung erhält man nach der üblichen Aufarbeitung 1 g Acetessigester¹⁾.

Die wässrige Lösung wird durch Einwerfen von Eisstückchen gekühlt und unter Rühren mit 20-proz. H₂SO₄ angesäuert. Die Farbe schlägt dabei über Orange, Gelb, nach Weiss um. Gleichzeitig fällt ein dunkles Öl aus. Die angesäuerte Lösung wird mit 3mal 50 cm³ Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält auf diese Weise 4,5 g oranges Öl, welches mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine rote Farbreaktion gibt.

Wir erhielten trotz wiederholter Versuche weder ein Kupfer(II)-salz, noch Derivate mit Phenylhydrazin oder Semicarbazid.

Das Öl wurde der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Bei einem Druck von 0,02 mm destillierte bei einer Badtemperatur von 100° Acetessigester über. Bei 160° Badtemperatur sublimierte eine Substanz, während sich das Destillationsgut zersetzte. Das Sublimationsprodukt ergab nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol einen Smp. 90—125°. Es scheint hier ein Gemisch von Phtalyl-diacetessigester-di-enol-anhydrid (XIX) und Phtalyl-acetessigester (I) vorzuliegen. Die schwache Rotfärbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung rührt wahrscheinlich von abgespaltenem Acetessigester her. Beim Stehen an der Luft verwitterten die farblosen, filzigen Nadelchen und färbten sich braun. Die geringe Menge des Produktes erlaubten keine Reinigung, so dass wir es nicht analysieren konnten.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

¹⁾ In einem Falle erhielten wir ein krystallisiertes Produkt, welches nach wiederholtem Umlösen in Alkohol einen Smp. 96—102° aufwies. Die Analyse liess auf das Di-enol-anhydrid des Phtalyl-diacetessigesters (XIX) schliessen.

3,855 mg Subst. gaben 9,126 mg CO₂ und 1,913 mg H₂O
 C₂₀H₂₀O₇ Ber. C 64,51 H 5,41%
 Gef. „ 64,60 „ 5,55%

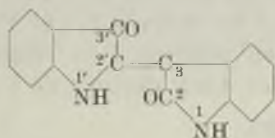
Das grosse Schmelzpunktsintervall lässt ein Gemisch von Stereoisomeren vermuten.

177. Indirubine et indileucine II

par Henri de Diesbach et Charles Fässler.

(26 IX 45)

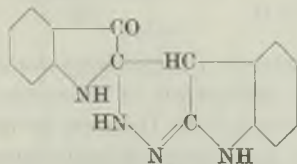
Il y a quelque temps, l'un de nous a étudié, avec la collaboration de *F. X. Wiederkehr*¹⁾, quelques réactions de l'indirubine dont le comportement était différent de celui de son isomère l'indigo. Nous avons étendu cette étude aux dérivés de l'indirubine, substituée soit en position 1, soit dans le noyau, pour nous rendre compte de l'influence que pourraient avoir ces substituants dans les réactions proposées.



Nous nous sommes servis dans nos essais de la 5-bromo-indirubine, de la 5,7-dibromo-indirubine, de la 1-méthyl-indirubine et de la 1-phényl-indirubine.

Benzylation: L'indirubine ne possède qu'un hydrogène actif, celui qui est en position 1; il est benzoylable soit par le chlorure de benzoyle seul, soit par ce réactif en présence de pyridine. Les dérivés bromurés suivent la même règle et nous avons obtenu, comme il fallait s'y attendre, la 1-benzoyl-5-bromo-indirubine et la 1-benzoyl-5,7-dibromo-indirubine. La 1-méthyl-indirubine et la 1-phényl-indirubine ont à nouveau un hydrogène actif, mais il n'est pas benzoylable et les colorants restent inchangés.

Action de l'hydrazine. *W. Borsche* et *R. Meyer*²⁾ ont obtenu, en traitant l'indigo par de l'hydrate d'hydrazine en solution aqueuse alcoolique en présence d'alcali, un produit de réduction du colorant dans lequel un atome d'oxygène est remplacé par deux atomes d'hydrogène et que l'on appelle communément désoxy-indigo. *H. de Diesbach* et *F. X. Wiederkehr* ont constaté que l'indirubine réagit différemment, soit dans les conditions précitées, soit par l'action de l'hydrate d'hydrazine seul: il se forme intermédiairement une hydrazone qui se transforme en un dérivé spiranique.



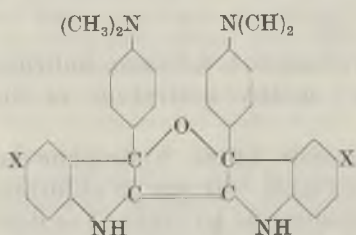
{3,4-[indolo(2,3)- Δ^2 -pyrazoline]-}3[oxo-indoline]-spirane-5,2'.

¹⁾ Helv. 28, 690 (1945).

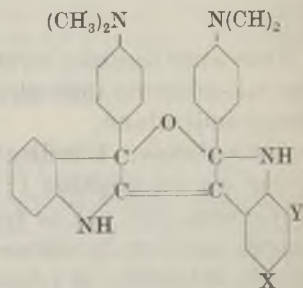
²⁾ B. 54, 2854 (1921).

La présence d'atomes de brome dans le noyau semble rendre plus difficile cette réaction. Le dérivé analogue ne se forme qu'en quantité minime dans le cas de la 5-bromo-indirubine; il ne se forme pas dans le cas de la 5,7-dibromo-indirubine. Il y a d'abord réduction, suivie de décomposition due probablement à une scission de la molécule. Les dérivés substitués dans l'azote subissent également, après réduction, une scission suivie de décomposition.

Action de la diméthylaniline en présence de chlorure d'aluminium: D'après A. Haller et A. Guyot¹⁾ l'indigo se transforme en un dérivé jaune de constitution probable I. H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr ont montré que l'indirubine se comportait de même manière pour donner un dérivé de constitution II; les indirubines bromurées suivent la même règle et donnent les dérivés III et IV tandis que les dérivés substitués dans l'azote en position 1 ne réagissent pas. Nous avons, pour contrôle, préparé les deux dérivés de l'indigo V et VI.

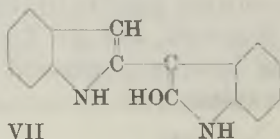


I X = H
V X = Cl
VI X = Br



II X et Y = H
III X = Br, Y = H
IV X et Y = Br

Réduction des indirubines: C. Forrer²⁾ obtint, en traitant l'indirubine par le zinc et l'acide chlorhydrique en solution d'acide acétique glacial, un produit de réduction qu'il appela indileucine. D'après H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr on doit être en présence du [2-oxylindolo(3)]-indole(2):

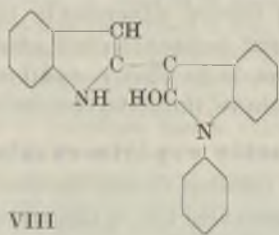


Les dérivés bromurés de l'indirubine ne subissent pas, dans les mêmes conditions, une réduction si avancée; on n'obtient que le leucodérivé, qui se réoxyde à l'air. Il en est de même pour la 1-méthylindirubine. Par contre la 1-phénylindirubine donne, peut-être à

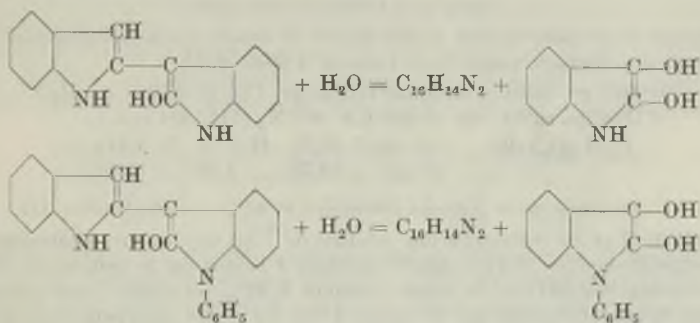
¹⁾ C. r. 144, 947 (1907).

²⁾ B. 17, 975 (1884).

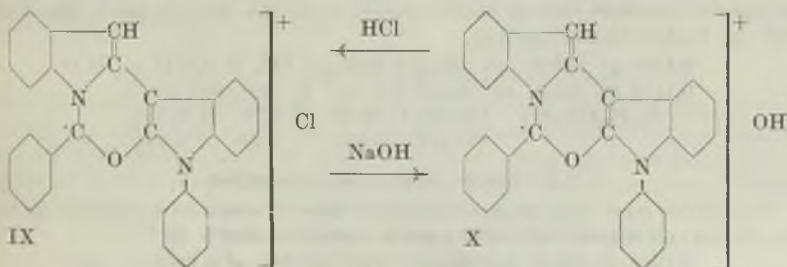
cause du caractère négativant du groupement phényle, l'indileucine cherchée. On est en présence du [1-phényl-2-oxy-indolo(3)]-indole(2):



Le dérivé VII se scinde par l'alcali à haute température en dioxindole et en un diindole de constitution non encore déterminée. Le dérivé VIII donne le même diindole et du 1-phényl-dioxindole. Ce comportement est une preuve de la justesse des formules proposées pour les indileucines.



Si l'on traite la 1-phényl-indileucine VIII par du chlorure de benzoyle à l'ébullition, il se forme, comme dans le cas de l'indileucine, un dérivé de la métoxazine sous son sel chlorhydrique jaune clair (IX). Par l'action de l'alcali on obtient la base (X) de couleur jaune orangé. La présence du groupement phényle à l'azote empêche la formation d'un sel interne (bétaine) qui se produisait dans le cas de l'indileucine.



IX Chlorure de 2-phényl-3,4-[indolo(1,2)]-5,6-[1-phényl-indolo(3,2)]-Δ⁵-dihydro-1,3-oxazinyne.

X Hydroxyde du sel précédent.

Il est à remarquer que *H. de Diesbach* et *F. X. Wiederkehr* avaient pu, en traitant l'indileucine par le chlorure de benzoyle en solution pyridinique, obtenir un dérivé dibenzoylé incolore de l'indileucine dans lequel un groupement benzoyle était attaché à l'azote et l'autre à l'hydroxyle. Dans le cas de la phényl-indileucine (VIII) on obtient, même en solution pyridinique, immédiatement le sel de métoxazine IX.

Partie expérimentale.

1. 1-Benzoyl-5-bromo-indirubine.

On chauffe 0,5 gr. de colorant avec 4 gr. de chlorure de benzoyle pendant une demi-heure à l'ébullition. On essore les cristaux brun rouge qui se sont déposés et on les cristallise dans l'acide acétique. Ils fondent à 271°.

0,0872 gr. subst. ont donné 0,1980 gr. CO ₂ et 0,0241 gr. H ₂ O
0,1338 gr. subst. ont donné 7,8 cm ³ N ₂ (15°, 694 mm.)
C ₂₃ H ₁₃ O ₃ N ₂ Br Calculé C 62,04 H 2,94 N 6,29%
Trouvé ,, 61,96 ,, 3,09 ,, 6,30%

2. 1-Benzoyl-5,7-dibromo-indirubine.

Ce dérivé se prépare comme le précédent. Il forme, après cristallisation dans le nitrobenzène, des cristaux rouge brun fondant à 285—286°.

0,0942 gr. subst. ont donné 0,1820 gr. CO ₂ et 0,0224 gr. H ₂ O
0,1364 gr. subst. ont donné 6,8 cm ³ N ₂ (14°, 694 mm.)
C ₂₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ Br ₂ Calculé C 52,70 H 2,31 N 5,34%
Trouvé ,, 52,72 ,, 2,66 ,, 5,41%

3. Condensation de la 5-bromo-indirubine et de la diméthylaniline III.

On ajoute 2 gr. de colorant à une solution de 7 gr. de chlorure d'aluminium dans 25 gr. de diméthylaniline et l'on chauffe pendant 4 heures sur le bain-marie. On dilue la masse refroidie par 300 cm³ de soude caustique à 30%, on sépare l'huile surnageante et on chasse la diméthylaniline par la vapeur d'eau. Le résidu est séparé de l'eau, trituré avec de l'alcool bouillant et cristallisé dans le chlorobenzène. On obtient des cristaux jaune clair fondant à 298—299°. Le rendement est bon.

0,1560 gr. subst. ont donné 0,3880 gr. CO ₂ et 0,0745 gr. H ₂ O
0,1089 gr. subst. ont donné 9,8 cm ³ N ₂ (11°, 693 mm.)
C ₃₂ H ₂₉ ON ₄ Calculé C 67,96 H 5,17 N 9,90%
Trouvé ,, 67,87 ,, 5,34 ,, 9,86%

4. 5,7-Dibromo-indirubine et diméthylaniline IV.

On procède exactement comme il a été indiqué dans l'exemple précédent. Le nouveau produit, cristallisé dans le chlorobenzène, forme des cristaux jaune clair fondant à 305°. Le rendement est excellent.

0,1345 gr. subst. ont donné 0,2941 gr. CO ₂ et 0,0541 gr. H ₂ O
0,1153 gr. subst. ont donné 9,4 cm ³ N ₂ (10°, 695 mm.)
C ₃₂ H ₂₈ ON ₄ Br ₂ Calculé C 59,64 H 4,38 N 8,70%
Trouvé ,, 59,67 ,, 4,50 ,, 8,99%

5. 5,5'-Dichloro-indigo et diméthylaniline V.

On procède pour cette préparation comme dans les exemples précédents. Le rendement est bon; on obtient des cristaux jaune orangé fondant à 311°.

0,1863 gr. subst. ont donné 0,4751 gr. CO ₂ et 0,0903 gr. H ₂ O
0,1135 gr. subst. ont donné 10,4 cm ³ N ₂ (8°, 698 mm.)
C ₃₂ H ₂₈ ON ₄ Cl ₂ Calculé C 69,19 H 5,08 N 10,09%
Trouvé ,, 69,59 ,, 5,42 ,, 10,22%

6. 5,5-Dibromo-indigo et diméthylaniline VI.

La réaction se fait comme il a été indiqué, mais, comme il se forme une quantité appréciable de produits secondaires, on opère de la façon suivante: Après avoir distillé la diméthylaniline, on isole le résidu et on l'extrait à deux fois par 200 cm³ d'acide chlorhydrique bouillant à 5%. Les solutions filtrées déposent par refroidissement des cristaux jaune verdâtre de chlorhydrate. On les essore, on les sèche et on les lave avec de l'éther. On met la base en liberté en triturant le sel avec de l'ammoniaque diluée. La base obtenue est lavée avec un peu d'alcool et cristallisée dans le chlorobenzène dans lequel elle est très soluble. Le rendement est de 30—40% de la théorie.

Le produit obtenu forme des cristaux jaune orangé fondant à 231°.

0,1626 gr. subst. ont donné 0,3560 gr. CO₂ et 0,0660 gr. H₂O

0,1523 gr. subst. ont donné 11,9 cm³ N₂ (9°, 698 mm.)

23,59 mgr. subst. ont donné 13,77 mgr. AgBr

C₂₂H₂₈ON₄Br₂ Calculé C 59,64 H 4,38 N 8,69 Br 24,81%
 Trouvé „ 59,75 „ 4,54 „ 8,68 „ 24,84%

7. 1-Phényl-indileucine VII.

On dissout 5 gr. de 1-phényl-indirubine dans 45 cm³ d'acide acétique glacial bouillant et l'on ajoute peu à peu en agitant fortement d'abord 15 gr. de poudre de zinc, puis 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Après 3 heures, la réaction est terminée. On essore, après refroidissement, et on extrait le résidu, qui contient encore de la poudre de zinc, avec de l'alcool bouillant contenant un peu d'acide chlorhydrique. L'indileucine cherchée cristallise par refroidissement. Le rendement est de 40% de la théorie. Pour l'analyse le dérivé a été cristallisé dans l'acétone; il forme des cristaux blancs fondant à 186°.

0,0624 gr. subst. ont donné 0,1864 gr. CO₂ et 0,030 gr. H₂O

0,1208 gr. subst. ont donné 9,9 cm³ N₂ (22°, 700 mm.)

C₂₂H₁₆ON₂ Calculé C 81,46 H 4,97 N 8,64%

Trouvé „ 81,47 „ 5,37 „ 8,73%

Scission alcaline. On chauffe un mélange de 1 gr. de produit et de 80 gr. de potasse caustique à 30% pendant 5 heures en autoclave à 250°. On décante la solution alcaline de produits résineux et on l'acidule par de l'acide chlorhydrique. Par extraction à l'éther on obtient du 1-phényl-dioxindole correspondant à celui qui a été décrit par R. Stollé et M. Merkle¹⁾. Par extraction des résines avec du benzène et évaporation partielle du dissolvant on obtient le diindole décrit par H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr. Il est cependant à observer que cette scission alcaline se fait avec un mauvais rendement à l'encontre de celle de l'indileucine non substituée.

Action du chlorure de benzoyle. On chauffe à l'ébullition un mélange de 1 gr. de 1-phényl-indileucine et de 10 gr. de chlorure de benzoyle pendant une demi-heure. On essore, après refroidissement, le précipité jaune clair qui s'est formé, on le lave avec de l'éther et on le cristallise dans de l'alcool additionné d'un peu d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate de formule IX fond à 317°. Il teint la fibre animale en jaune citron qui passe à l'orange en présence d'alcali.

0,0524 gr. subst. ont donné 0,0167 gr. AgCl

C₂₃H₁₉ON₂Cl Calculé Cl 7,93 Trouvé Cl 7,88%

On suspend le sel chlorhydrique précédent dans de l'alcool et l'on ajoute à l'ébullition quelques gouttes d'alcali caustique. Le produit entre en solution avec une coloration orangée. On dilue avec de l'eau, on essore le précipité orangé qui s'est formé et on le cristallise dans le xylène ou le chlorobenzène. Il fond à 307°. On est en présence de l'hydroxyde X qui redonne des sels en présence d'acides minéraux.

0,1673 gr. subst. ont donné 9,5 cm³ N₂ (12°, 723 mm.)

C₂₃H₂₀O₂N₂ Calculé N 6,54 Trouvé N 6,41%

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

¹⁾ J. pr. [2] 139, 330 (1934).

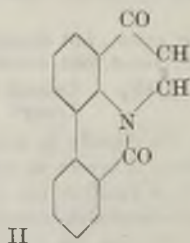
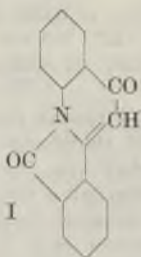
178. Sur quelques dérivés de la phénanthridine

par Henri de Diesbach et Jean Aesebach.

(26 IX 45)

Dans une série de travaux entrepris par l'un de nous et ses collaborateurs ainsi que par d'autres auteurs pour éclaircir la constitution des différents jaunes d'indigo, il a été constaté que ces colorants donnaient souvent par la dégradation alcaline, des dérivés de la quino-
léine. Ainsi *E. Hope*, *R. W. Kersey* et *D. Richter*¹⁾ admirent avoir obtenu dans la décomposition du jaune Höchst R un dérivé quino-
léinique auquel ils attribuèrent la formule I. Plus tard, *H. de Diesbach*,
G. Rey-Bellet et *Tao-Shing Kiang*²⁾ synthétisèrent ce produit et constatèrent que la supposition des auteurs précités était erronée.

Il semblait donc intéressant de synthétiser un isomère de cette substance, le lactame II pour étudier son comportement.



Or, si l'on considère la formule II, on constate qu'elle a pour base un noyau de phénanthridone; c'est donc de ce côté qu'il faut entreprendre la synthèse cherchée.

Il a été essayé de condenser le sel de potassium de la phénanthridone avec l'acide β -chloropropionique, mais la forte alcalinité du sel décomposait l'acide halogéné. Des essais consistant à condenser la dihydro-phénanthridine avec le même acide furent sans résultat, la dihydro-phénanthridine se déshydrogénant trop facilement. *A. Pictet*³⁾ a constaté que la phénanthridine donne avec des iodures d'alcyle des sels quaternaires qui peuvent être transformés par l'alcali en bases qui, par oxydation, donnent des N-alcyl-phénanthridones.

Nous avons condensé la phénanthridine avec l'acide β -chloropropionique pour obtenir le chlorhydrate III qui, par l'alcali, donne la

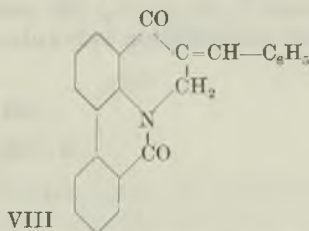
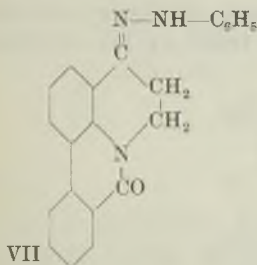
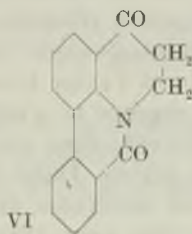
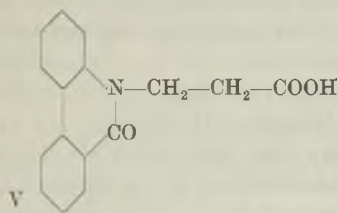
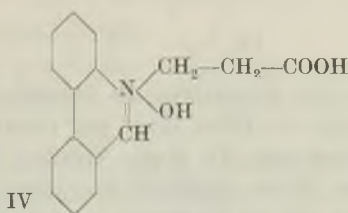
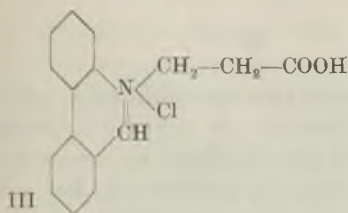
¹⁾ Soc. 1933, 1000.

²⁾ Helv. 26, 1869 (1943).

³⁾ A. 266, 138 (1891).

ase correspondante IV. Ces deux produits intermédiaires n'ont pas été isolés mais soumis directement à l'oxydation au moyen d'hexayanoferate(III) de potassium. On obtient ainsi le dérivé V. Celui-ci est cyclisé au moyen de pentoxyde de phosphore et donne le dérivé VI.

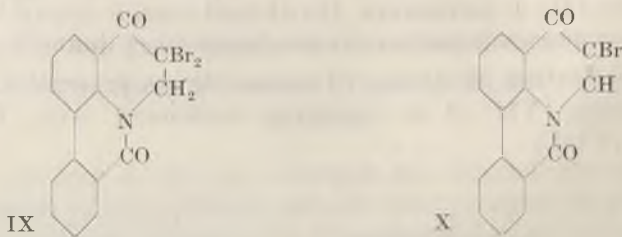
La constitution du dérivé VI ressort de ses propriétés. Il donne une hydrazone (VII) et se condense également avec l'aldéhyde benzoinique (VIII).



Le passage du dérivé VI en dérivé II se fait par déshydrogénation au sélénium.

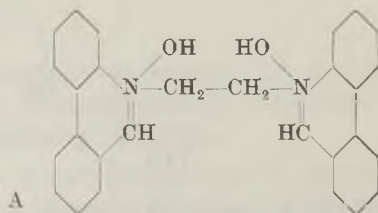
H. de Diesbach, G. Rey-Bellet et Tao-Shing Kiang avaient, pour le passage du dérivé de tétrahydro-quinoléine au dérivé de dihydro-quinoléine II, employé une méthode simple et élégante. Elle consistait à monobromurer le dérivé de tétrahydro-quinoléine et à éliminer une molécule d'acide bromhydrique par ébullition dans la pyridine. Dans notre cas cette méthode a échoué. Par l'action du brome sur le produit VI on obtient immédiatement un dérivé dibromuré en position 3 à côté de produit originel. Ce cas n'est pas isolé, comme on le montrera dans la publication suivante. L'action de la pyridine sur le dérivé

dibromuré conduit alors, non pas au lactame II, mais à un lactame bromuré X.

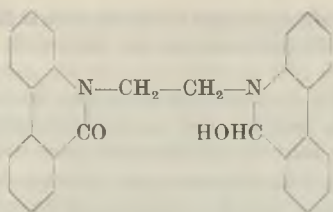


Les propriétés du lactame II sont très semblables à celles du lactame I. Elles sont, par contre, différentes de celles du produit de dégradation du jaune Höchst R isolé par *E. Hope* et ses collaborateurs. Nous penchons toujours plus vers l'hypothèse que ces auteurs n'ont pas eu en mains un dérivé de dihydro-quinoléine.

Encouragés par la réussite de notre synthèse, nous avons essayé de l'étendre en faisant réagir l'acide chloro-acétique ou son ester, de même que l'acide et l'ester bromo-malonique sur la phénanthridine, mais la réaction espérée ne s'est pas produite. Nous avons également condensé la phénanthridine avec le dibromo-éthane sym. et avec la chlorhydrine du glycol. Dans les deux cas une molécule de réactif a réagi avec deux molécules de phénanthridine et on obtient un sel quaternaire que l'on peut transformer en base correspondante par l'action de l'alcali. Cette base donne des sels peu solubles et correspond à la formule $C_{28}H_{24}O_2N_2$. On pourrait être tenté de lui attribuer la formule de constitution suivante :



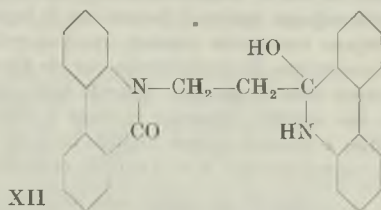
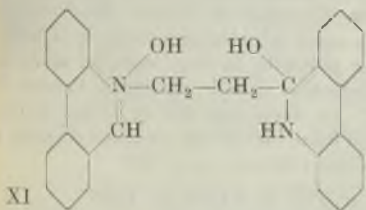
Or, on constate que par oxydation, deux hydrogènes seulement sont éliminés c'est-à-dire qu'il ne se formerait que d'un côté un noyau phénanthridonique. Le produit d'oxydation qui correspond à la formule $C_{28}H_{22}O_2N_2$ contient encore un hydrogène actif. Cependant nous ne croyons pas qu'il y ait encore un hydroxyde de base quaternaire. Outre qu'il n'y a pas de raisons que l'oxydation ne se fasse pas des deux côtés de façon égale, le produit d'oxydation n'est plus basique et ne donne plus de sels. On pourrait peut-être admettre que l'un des hydroxydes de la base quaternaire A a subi une migration de sorte que son produit d'oxydation aurait la formule suivante :



Contre cette supposition on peut avancer les arguments suivants :

1. Le dérivé obtenu n'est pas benzoylable.
2. Le groupement hydroxylique n'est pas remplaçable par de l'iode en traitant la substance par de l'acide iodhydrique et du phosphore.
3. Par l'acide iodhydrique, le phosphore et la poudre de zinc l'hydroxyle n'est pas remplacé par un atome d'hydrogène. Ces deux réactions sont typiques pour les groupements alcooliques secondaires.
4. Par oxydation à l'acide chromique le groupement alcoolique secondaire n'est pas oxydé en cétone, et il y a une oxydation beaucoup plus avancée.

Peut-on supposer que la réaction de la chlorhydrine du glycol sur la phénanthridine ait lieu asymétriquement ? on aurait alors pour le produit de condensation la formule XI et pour son produit d'oxydation la formule XII.



La présence d'un groupe alcoolique tertiaire dans la formule XII expliquerait mieux ses réactions ; nous croyons cependant prématuré d'admettre cette hypothèse sans plus ample information.

Partie expérimentale.

1. Préparation de la phénanthridine.

On peut préparer la phénanthridine par distillation à la poudre de zinc de la phénanthridone, mais la synthèse de ce dernier produit est longue et coûteuse. La distillation pyrogénée du N-méthyl-carbazole proposée par A. Pietel¹⁾ est le procédé le plus commode. Nous croyons utile de donner cette préparation avec quelques détails :

On introduit dans un tube de fer, fermé à l'une des extrémités, long de 1 mètre et de 35 mm. de diamètre, 40 gr. de N-méthyl-carbazole brut de façon à ce que la substance occupe le fond du tube. On place le tube dans un four à combustions de telle façon que les deux extrémités dépassent le four. La partie ouverte du tube est introduite dans

¹⁾ B. 38, 1946 (1905).

un erlenmeyer de 2 l. On chauffe fortement le tube et, vers la fin de l'opération, on chauffe aussi, avec un bon brûleur, la partie arrière du tube en le penchant légèrement vers l'ouverture.

On laisse digérer deux à trois fois le distillat avec de l'acide chlorhydrique à 18% sur le bain-marie. La partie insoluble qui consiste principalement en méthyl-carbazol est séchée et soumise à une nouvelle pyrogénéation après addition de matériel frais.

On évapore la solution acide à siccité après addition de chlorure de mercure (II) et on cristallise le sel double obtenu dans de l'eau additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique. L'eau-mère est réservée pour une cristallisation des portions suivantes.

On laisse digérer pendant quelques heures sur le bain-marie le sel double de mercure avec de la soude caustique et on essore après refroidissement le mélange de phénanthridine et d'oxyde de mercure (II). On extrait la masse avec de l'alcool pour dissoudre la phénanthridine; l'oxyde de mercure dissous dans de l'acide chlorhydrique sert pour les portions suivantes. La phénanthridine est précipitée de sa solution alcoolique par addition d'eau et peut être purifiée par cristallisation. Le rendement en phénanthridine est, pour une préparation continue, de 50% environ.

La dihydro-phénanthridine se prépare d'après *A. Pictet et H. J. Ankersmit*¹⁾ par réduction de la phénanthridine au moyen d'étain et d'acide chlorhydrique. Elle est très oxydable. Nous trouvons pour un produit frais, donnant un bon résultat d'analyse, un point de fusion de 125°. Au bout de peu de temps le point de fusion baisse assez sensiblement. *A. Pictet* donne un point de fusion de 90°.

2. Acide *N*-phénanthridino- β -propionique (V).

On chauffe pendant 4 heures en tube scellé à 205—210° un mélange intime de 25 gr. de phénanthridine et de 16 gr. d'acide β -chloropropionique. On reprend la masse par une solution de carbonate de sodium, et filtre d'un peu de phénanthridine inchangée. Après addition de soude caustique, on ajoute 95 gr. d'hexacyanoferrate (III) de potassium et on laisse reposer quelques heures sur le bain-marie. Par addition d'acide chlorhydrique il se dépose une masse pâteuse que l'on redissout, après décantation, dans de la soude caustique et que l'on reprécipite par de l'acide. Le précipité devient cristallin après un long repos dans la glacière. L'acide isolé est cristallisable dans le xylène ou l'alcool. Il forme des aiguilles blanches fondant à 162—163°. Le rendement est de 19 gr. Si l'on cristallise le produit encore humide dans de l'alcool dilué on obtient un acide fondant à 60° et contenant une mol. d'eau de cristallisation qui s'élimine vers 100°.

0,2140 gr. subst. ont donné 0,5630 gr. CO₂ et 0,1018 gr. H₂O

0,1364 gr. subst. ont donné 6,5 cm³ N₂ (14°, 707 mm.)

C₁₆H₁₃O₃N Calculé C 71,90 H 4,90 N 5,24%

Trouvé ,, 71,79 ,, 5,32 ,, 5,27%

0,1970 gr. subst. ont donné 0,4886 gr. CO₂ et 0,0915 gr. H₂O

0,0741 gr. subst. ont donné 3,4 cm³ N₂ (20°, 708 mm.)

C₁₆H₁₃O₃N·H₂O Calculé C 67,36 H 5,30 N 4,91%

Trouvé ,, 67,68 ,, 5,20 ,, 4,98%

3. Lactame de la 8-(*o*-carboxyphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine (VI).

On dissout dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur, 8 gr. de l'acide précédent dans 300 cm³ de xylène sec. On ajoute à l'ébullition un mélange de 6 gr. de pentoxyde de phosphore et de 6 gr. de sable de quartz. Après deux heures on ajoute le même mélange, après deux nouvelles heures on essore à chaud. Le produit de réaction se dépose en partie par refroidissement. On agite l'eau-mère avec une solution de carbonate de sodium pour enlever le produit originel restant et on obtient, par évaporation

¹⁾ *A. 266*, 138 (1891).

du xylène, une seconde portion du produit de réaction. Après cristallisation dans le xylène, on mieux dans l'alcool, on obtient des cristaux blancs fondant à 238°.

0,2020 gr. subst. ont donné 0,5730 gr. CO₂ et 0,0872 gr. H₂O

2,489 mgr. subst. ont donné 0,119 cm³ N₂ (25°, 761 mm.)

C₁₆H₁₁O₂N Calculé C 77,09 H 4,45 N 5,62%
 Trouvé ,, 77,41 ,, 4,83 ,, 5,48%

Le noyau lactamique est stable vis-à-vis de l'alcali caustique à 10%; l'alcali alcoolique provoque, comme cela est souvent le cas dans les dérivés de la 4-oxo-tétrahydroquinoléine, des phénomènes de polymérisation qui n'ont pas été étudiés.

Phénylhydrazone VII. On dissout 0,5 gr. de substance dans quelques gouttes de bénylhydrazine et d'acide acétique glacial, puis on chauffe une demi-heure sur le bain-marie. Il se dépose des cristaux rougeâtres que l'on essore et que l'on lave à l'acide chlorhydrique et à l'alcool. Par cristallisation dans le xylène on obtient des cristaux jaune rougeâtre qui fondent à 245°.

0,0790 gr. subst. ont donné 9,0 cm³ N₂ (14°, 704 mm.)

C₂₂H₁₇ON₃ Calculé N 12,39 Trouvé N 12,55%

Condensation avec l'aldéhyde benzoïque VIII. On chauffe 0,5 gr. de substance avec 0,2 gr. d'aldéhyde benzoïque et deux gouttes de pipéridine pendant 3 heures à 170—180°. On reprend la masse par de l'acide acétique glacial bouillant et on recristallise le produit qui s'est déposé dans le xylène ou l'alcool. On obtient des aiguilles blanches fondant à 221°.

0,1892 gr. subst. ont donné 6,8 cm³ N₂ (14°, 702 mm.)

C₂₃H₁₆O₂N Calculé N 4,15 Trouvé N 3,95%

4. *Lactame de la 8-(o-carboxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoléine (II).*

On chauffe dans un ballon à long col 1 gr. du lactame VI avec 1,5 gr. de sélénium pendant plusieurs jours à 250—270°. Le produit de réaction sublime en longues aiguilles légèrement jaunâtres. On les cristallise dans le xylène et on obtient des aiguilles blanches fondant à 269°. Le rendement n'est que de 25% de la théorie.

5,430 mgr. subst. ont donné 15,435 mgr. CO₂ et 1,790 mgr. H₂O

2,363 mgr. subst. ont donné 0,112 cm³ N₂ (25°, 761 mm.)

C₁₆H₉O₂N Calculé C 77,72 H 3,67 N 5,67%
 Trouvé ,, 77,55 ,, 3,69 ,, 5,44%

Le nouveau dérivé ne réagit pas avec la phénylhydrazine, il ne se décyclise pas avec de l'alcali caustique aqueux à chaud à l'inverse du dérivé isomère I, il donne par contre avec le brome, comme son isomère I, un perbromure rouge insoluble dans l'acide acétique qui se transforme à chaud en un dérivé bromuré dans le noyau, fondant vers 230°, mais qui ne semble pas homogène.

5. *Lactame de la 8-(o-carboxyphényl)-4-oxo-3-dibromo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine (IX).*

On dissout 1,5 gr. de produit VI dans du chloroforme bouillant et l'on ajoute la valeur d'un peu plus de 4 atomes de brome. On évapore une partie du dissolvant et on recristallise le précipité qui s'est déposé dans peu de chloroforme. On obtient des cristaux brunâtres fondant à 274°.

0,1890 gr. subst. ont donné 0,1848 gr. AgBr

C₁₆H₉O₂NBr₂ Calculé Br 39,26 Trouvé Br 41,61%

Quoique le produit ne soit pas absolument pur, on peut l'employer directement pour la préparation suivante.

6. *Lactame de la 8-(o-carboxyphényl)-4-oxo-3-bromo-1,4-dihydro-quinoléine (X).*

On dissout 1 gr. du produit précédent dans 10 cm³ de pyridine et l'on chauffe la solution à l'ébullition pendant une demi-heure. On dilue la masse avec de l'eau et de

l'acide minéral et on recristallise le précipité desséché dans peu de pyridine. On obtient des cristaux blancs fondant à 277°.

0,1876 gr. subst. ont donné 0,1094 gr. AgBr
 $C_{16}H_8O_2NBr$ Calculé Br 24,50 Trouvé Br 24,82%

7. Condensation de la phénanthridine et de la chlorhydrine du glycol (XI?).

On chauffe en tube scellé pendant 4 heures à 130—140° un mélange de 5 gr. de phénanthridine et de 1 gr. de chlorhydrine. On triture la masse solide dans un mortier avec un peu d'alcool chaud et de soude caustique, on évapore le tout à siccité, on reprend par de l'alcool et on filtre. Le résidu est cristallisé dans le xylène puis dans le chloroforme. On obtient des aiguilles légèrement rosées qui fondent mal de 260—270°. Par traitement aux acides minéraux on obtient des sels très peu solubles; l'acide chromique en solution acétique donne un précipité d'un chromate jaune brunâtre.

0,1390 gr. subst. ont donné 0,4058 gr. CO_2 et 0,0694 gr. H_2O

$C_{23}H_{24}O_2N_2$ Calculé C 79,97 H 5,75%
 Trouvé ,, 79,67 ,, 5,59%

8. Oxydation du produit précédent (XII?).

On triture 2 gr. du produit précédent avec un peu d'alcool et on verse la masse dans une solution chaude de 8 gr. d'hexacyanoferrate(III) de potassium dans 400 cm³ de soude caustique à 10%. On chauffe pendant 8 heures au réfrigérant à reflux. Après refroidissement, on cristallise le résidu séché dans du xylène puis dans du chloroforme. On obtient des cristaux blancs fondant à 341° qui ne donnent plus de sels avec les acides minéraux.

0,1574 gr. subst. ont donné 0,4634 gr. CO_2 et 0,0764 gr. H_2O
 3,062 mgr. subst. ont donné 0,176 cm³ N_2 (24,5°, 775 mm.)

$C_{28}H_{22}O_2N_2$ Calculé C 80,36 H 5,30 N 6,70%
 Trouvé ,, 80,34 ,, 5,43 ,, 6,72%

0,1244 gr. subst. ont donné 8,6 cm³ CH_4 (Zérewitnoff)

Calculé pour 1 H act. 7,97 cm³ CH_4

Oxydation du produit précédent. On ajoute à une solution chaude de 1 gr. de substance dans 200 cm³ d'acide acétique glacial, 30 cm³ d'une solution d'acide chromique à 10%. La réaction se produit immédiatement. On dilue avec de l'eau, on essore le précipité floconneux qui s'est déposé, on le redissout dans de l'hydrogencarbonate de sodium et on le reprécipite par un acide minéral. Le nouvel acide fond à 160°. L'analyse n'a pas expliqué sa formule. Comme les rendements sont minimes, cette recherche a été provisoirement abandonnée.

5,095 mgr. subst. ont donné 13,455 mgr. CO_2 et 2,120 mgr. H_2O
 3,332 mgr. subst. ont donné 0,201 cm³ N_2 (25°, 775 mm.)

$C_{12}H_9O_2N$ Calculé C 72,35 H 4,55 N 7,03%
 Trouvé ,, 72,03 ,, 4,66 ,, 7,06%

Remarque. Si l'on chauffe un mélange de 2 gr. de phénanthridine et de 1 gr. de d bromoéthane sym. pendant 3 heures en tube scellé à 120—130°, on obtient par oxydation du produit de réaction, par l'hexacyanoferrate(III) ou par l'eau oxygénée, le produit décrit plus haut fondant à 341°, mais les rendements sont nettement inférieurs.

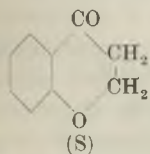
Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

179. Sur quelques dérivés de la tétrahydro-quinoléine

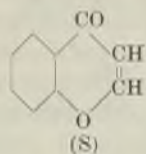
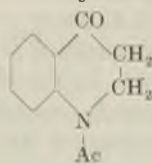
par Henri de Diesbach et Hans Kramer.

(26 IX 45)

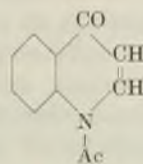
Si l'on considère les systèmes suivants:



Chromanones et thiochromanones

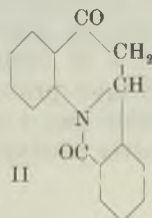
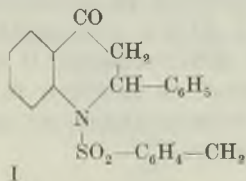
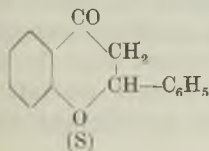


Chromones et thiochromones

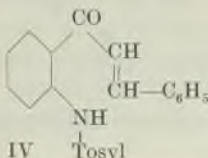
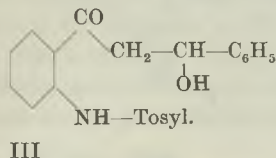


on remarque qu'il existe une analogie avec les dérivés acylés de la 4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine et ceux de la 4-oxo-1,4-dihydro-quinoléine. Si l'on remplace, en position 2, un atome d'hydrogène par le groupement phénylique on obtient d'une part les flavanones et les thioflavanones, d'autre part les flavones et les thioflavones. Ces produits sont alors comparables à des dérivés de la 2-phényl-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine et à des dérivés de la 2-phényl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoléine. Ceux-ci sont en rapport avec différents produits de dégradation des jaunes d'indigo. Il nous semblait donc intéressant de comparer certaines réactions dans ces différents groupes.

Nous avons d'abord étudié les produits suivants:



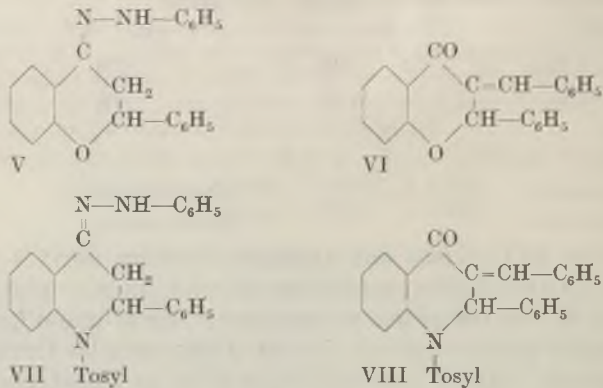
Le produit II a été préparé par *H. de Diesbach, G. Rey-Bellet et Tao-Shing Kiang*¹⁾. Pour la préparation du produit I nous avons suivi le chemin suivant: On traite l'o-amino-acétophénone par le chlorure de p-toluène-sulfonyle et on condense le dérivé obtenu avec de l'aldéhyde benzoïque. On obtient l'aldol III qui se transforme en chalcone IV par l'acide acétique.



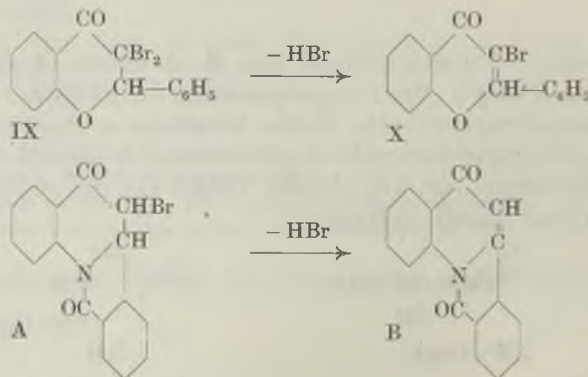
¹⁾ Helv. 26, 1869 (1943).

Par l'action de l'alcali en solution alcoolique-aqueuse le produit IV comme aussi le produit III se transforment par cyclisation en produit I.

Les trois représentants du groupe donnent des phénylhydrazones et réagissent avec les aldéhydes. Ces dérivés du lactame II ont été préparés par les auteurs précités. Nous avons obtenu les produits suivants:



Action du brome. St. von Kostanecki et W. Szabranski¹⁾ ont obtenu, par bromuration de la flavanone, un dérivé monobromuré en position 3 qu'ils n'arrivèrent pas à préparer à l'état pur. En effet, d'une part ce dérivé monobromuré a tendance à éliminer de l'acide bromhydrique pour donner de la flavone, il a d'autre part la tendance à donner un dérivé dibromuré. Le produit II donne facilement un dérivé monobromuré en position 3. Il n'a pas tendance à se dibromurer²⁾. Le dérivé I se comporte différemment, il se bromure dans le noyau benzénique probablement en position 6. Cela ressort du fait qu'il n'élimine pas d'acide bromhydrique en solution pyridinique comme les autres produits bromurés

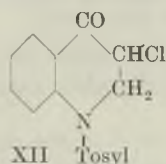
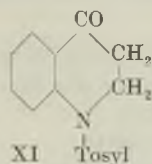


¹⁾ B. 37, 2635 (1904).

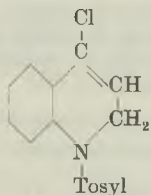
²⁾ Helv. 26, 1869 (1943).

Il est encore à remarquer que la flavone, comme le produit B, ne donne plus de phénylhydrazone. Si, par contre, on remplace l'oxygène du groupement carbonyle par du soufre, il est possible d'obtenir des phénylhydrazones. La flavone et le produit B donnent également des perbromures très peu stables.

Pour avoir un objet de comparaison avec les chromanones et thiochromanones, nous avons préparé d'après *G. R. Clemo* et *W. H. Perkin*¹⁾ la *N*-tosyl-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine en cyclisant, comme ces auteurs, le produit de condensation de la tosyl-aniline avec l'acide β -chloropropionique. Cette cyclisation se fait au moyen de pentoxyde de phosphore. Lorsque ces auteurs employèrent comme agent de condensation du pentachlorure de phosphore, ils admirent avoir obtenu un dérivé chloruré en position 3 (XII).



Or, en saponifiant le dérivé XII par du méthylate de sodium, ces auteurs furent très surpris d'obtenir de la 4-méthoxy-quinoléine. Ils n'arrivèrent pas à donner une explication plausible de ce phénomène. La raison en est toute simple. La formule XII correspond à $C_{16}H_{14}O_3NCIS$ mais les chiffres et résultats d'analyses, donnés dans la publication même, correspondent à la formule $C_{16}H_{14}O_2NCIS$ (voir partie expérimentale). Le pentachlorure en excès a réagi de telle façon qu'un oxygène a été éliminé et la formule correspond à la constitution



ce qui explique bien la formation de 4-méthoxyquinoléine.

Les chromanones et les thiochromanones donnent des phénylhydrazones et réagissent avec les aldéhydes. Le dérivé XI réagit de même¹⁾. La bromuration montre quelques différences et quelques analogies. D'après *F. Arndt*²⁾ la chromanone se bromure facilement en position 3 en prenant d'abord un atome puis un second atome de brome. Par contre la 3-bromochromanone n'élimine pas de l'acide bromhydrique pour donner la chromone, tandis que la 3-bromothiochromanone donne avec de l'alcali ou de la pyridine une thiochromone.

¹⁾ Soc. 125, 1608 (1924).

²⁾ B. 58, 1612 (1925).

Si les chromanones sont substituées en position 6, le dérivé bromuré en 3 se transforme par perte d'acide bromhydrique en chromone correspondante. Le produit XI donne un dérivé monobromuré et un dérivé dibromuré en position 3, mais, comme dans les chromones il n'élimine pas d'acide bromhydrique. Le groupement N-tosyl serait à comparer dans ce cas à l'atome d'oxygène.

Partie expérimentale.

1. N-Tosyl-o-aminoacétophénone.

On dissout 3,5 gr. d'o-aminoacétophénone dans 5 gr. de pyridine, on ajoute 5 gr. de chlorure de p-toluène-sulfonyle et on chauffe à l'ébullition. Par refroidissement, la cristallisation a lieu. On dilue avec de l'eau et de l'acide minéral, essore, lave le résidu avec de l'eau chaude et on cristallise dans l'alcool. On obtient de beaux cristaux blancs fondant à 149°. Le rendement est excellent.

0,2797 gr. subst. ont donné 12 cm³ N₂ (9°, 701 mm.)

C₁₅H₁₅O₃NS Calculé N 4,84 Trouvé N 4,79%

2. Condensation aldolique (III)

On dissout 5 gr. du produit précédent et 2 gr. d'aldéhyde benzoïque dans 50 cm³ d'alcool absolu chaud et l'on ajoute de l'éthylate de sodium jusqu'à ce que la solution jaune commence à se troubler. Il se forme un volumineux précipité jaune que l'on essore. Le produit est très soluble dans l'alcool. En travaillant rapidement on peut le cristalliser dans ce dissolvant. On obtient alors des paillettes jaunes fondant à 260°.

0,1327 gr. subst. ont donné 0,3238 gr. CO₂ et 0,0652 gr. H₂O

C₂₂H₂₁O₄NS Calculé C 66,81 H 5,35%

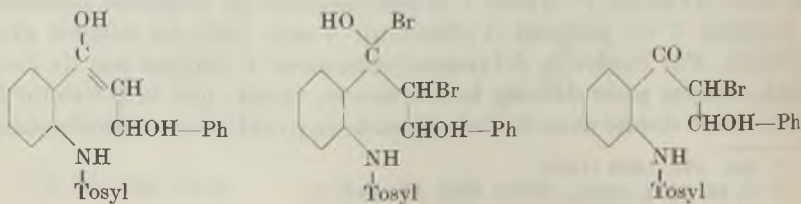
Trouvé ,, 66,59 ,, 5,50%

Bromuration. Si l'on suspend le produit de condensation dans du chloroforme et que l'on ajoute une solution chloroformique de brome, celle-ci se décolore immédiatement. Si l'on chauffe le mélange, il se dégage de l'acide bromhydrique et le produit entre en solution. Après évaporation du dissolvant on cristallise le résidu dans l'alcool. On obtient des aiguilles légèrement jaunâtres fondant à 151°.

0,1918 gr. subst. ont donné 0,0747 gr. AgBr

C₂₂H₂₀O₄NBrS Calculé Br 16,85 Trouvé Br 16,57%

Cette réaction demande une explication. On sait que l'ester acétyl-acétique peut, sous sa forme énolique, additionner une molécule de brome (méthode de titration de l'énol). Ce produit d'addition élimine de l'acide bromhydrique pour donner de l'ester acétyl-acétique monobromuré. On peut admettre ici que notre produit de condensation se trouve sous la forme énolique, ce qui provoque une addition suivie d'élimination d'acide bromhydrique.



3. 2-Tosylamino-chalcone (IV).

On dissout l'aldol III dans de l'acide acétique froid. La solution jaune se décolore rapidement et le produit de réaction se dépose. On le cristallise dans l'alcool. Il forme des cristaux jaunâtres fondant à 136°.

0,2185 gr. subst. ont donné 0,5596 gr. CO₂ et 0,1045 gr. H₂O

C₂₂H₁₉O₃NS Calculé C 70,00 H 5,07%

Trouvé ,, 69,89 ,, 5,35%

Bromuration. On dissout la substance dans peu de chloroforme et on ajoute la valeur d'une mol. de brome. On cristallise le résidu dans de l'alcool. On obtient des cristaux jaunâtres fondant à 140°.

0,2078 gr. subst. ont donné 0,1473 gr. AgBr

C₂₂H₁₉O₃NBr₂S Calculé Br 29,75 Trouvé Br 30,16%

4. 1-Tosyl-2-phényl-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine (I).

On dissout le produit III ou le produit IV dans très peu d'alcool chaud et l'on ajoute cinq fois le volume d'une solution chaude aqueuse de soude caustique à 1%. La solution orangée vire au jaune et il se dépose, après un long repos, un précipité floconneux blanc. Par cristallisation dans le méthanol ou l'éthanol on obtient des prismes blancs fondant à 138°. Le rendement est quantitatif.

0,2344 gr. subst. ont donné 0,6015 gr. CO₂ et 0,1105 gr. H₂O

0,2510 gr. subst. ont donné 8,8 cm³ N₂ (19°, 716 mm.)

C₂₂H₁₉O₃NS Calculé C 70,00 H 5,07 N 3,71%

Trouvé ,, 70,03 ,, 5,28 ,, 3,86%

Phénylhydrazone VII. On mélange 0,5 gr. de substance avec 3 gr. de phénylhydrazine, on ajoute quelques gouttes d'acide acétique glacial et on laisse le mélange pendant une heure sur le bain-marie. On dilue la masse avec de l'eau et de l'acide minéral et on cristallise le résidu dans peu d'alcool. On obtient des prismes jaune brunâtre fondant à 184°.

18,44 mgr. subst. ont donné 1,57 cm³ N₂ (20°, 722 mm.)

C₂₈H₂₅O₂N₂S Calculé N 8,99 Trouvé N 9,42%

Condensation avec d'aldéhyde benzoïque VIII. On dissout à chaud 0,5 gr. de substance et 0,2 gr. l'aldéhyde benzoïque dans 20 cm³ d'éthanol et on sature, pendant le refroidissement cette solution par du gaz chlorhydrique. Après quelque temps on obtient des aiguilles jaunes fondant à 184°.

19,03 mgr. subst. ont donné 51,77 mgr. CO₂ et 8,57 mgr. H₂O

0,2245 gr. subst. ont donné 6,4 cm³ N₂ (13,5° 712,6 mm.)

C₂₉H₂₃O₃NS Calculé C 74,81 H 4,98 N 3,01%

Trouvé ,, 74,24 ,, 5,04 ,, 3,18%

Remarque. Si l'on chauffe à 150° un mélange de 2-(tosyl-amino)-acétophénone et d'aldéhyde benzoïque avec quelques gouttes de pipéridine on obtient d'abord la chalcone qui se cyclise en dérivé I et ce dernier se condense avec l'aldéhyde benzoïque en excès. Le produit final est le produit précédent fondant à 184°.

5. 1-Tosyl-2-phényl-4-oxo-6?-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine.

On dissout 1 gr. de produit I dans 15 cm³ de chloroforme et l'on ajoute la valeur d'une mol. de brome en chauffant légèrement. Après évaporation du dissolvant on cristallise le résidu dans l'alcool. On obtient des cristaux blancs fondant à 159°.

0,1342 gr. subst. ont donné 0,0564 gr. AgBr

C₂₂H₁₈O₃NBrS Calculé Br 17,51 Trouvé Br 17,88%

Le brome de cette combinaison n'est pas éliminé par la pyridine.

6. *Phénylhydrazone de la flavanone (V).*

On dissout 2,5 gr. de flavanone dans 30 cm³ d'alcool, on ajoute 1,2 gr. de phénylhydrazine et on chauffe à l'ébullition pendant une heure. Il se dépose des cristaux jaunâtres que l'on recristallise dans l'alcool, ils fondent à 147°.

0,1326 gr. subst. ont donné 11,0 cm³ N₂ (22°, 698 mm.)

C₂₁H₁₈ON₂ Calculé N 8,91 Trouvé N 8,79%

7. *Condensation avec l'aldéhyde benzoïque (VI).*

On dissout 1 gr. de flavanone dans 20 cm³ d'alcool bouillant, on ajoute 0,5 gr. d'aldéhyde benzoïque et on introduit dans la solution du gaz chlorhydrique pendant le refroidissement. Après un jour de repos, il s'est formé un abondant précipité que l'on essore et que l'on cristallise dans l'alcool. On obtient des aiguilles blanches fondant à 167°. On est en présence d'un produit d'addition de l'acide chlorhydrique à la substance cherchée.

21,24 mgr. subst. ont donné 8,81 mgr. AgCl

C₂₂H₁₇O₂Cl Calculé Cl 10,17 Trouvé Cl 10,26%

Des eaux-mères de la masse de réaction se déposent avec le temps de petits cristaux blancs qui, après cristallisation dans le méthanol, fondent à 105°. On est en présence du produit cherché.

18,03 mgr. subst. ont donné 55,59 mgr. CO₂ et 8,31 mgr. H₂O

C₂₂H₁₆O₂ Calculé C 84,59 H 5,16%

Trouvé „ 84,62 „ 5,16%

8. *3,3-Dibromoflavanone (IX).*

On ajoute à une solution chaude de flavanone dans du chloroforme un excès de brome. Après évaporation à sec on cristallise le résidu dans l'acide acétique. On obtient des cristaux blancs fondant à 156°.

0,1518 gr. subst. ont donné 0,1488 gr. AgBr

C₁₅H₁₀O₂Br₂ Calculé Br 41,83 Trouvé Br 41,71%

9. *3-Bromoflavone (X).*

On dissout le produit précédent dans cinq fois son poids de pyridine et on chauffe à l'ébullition. On dilue la masse avec de l'eau et de l'acide minéral et on cristallise le résidu dans peu d'alcool. On obtient des aiguilles blanches fondant à 126°.

0,2500 gr. subst. ont donné 0,1574 gr. AgBr

C₁₅H₉O₂Br Calculé Br 26,54 Trouvé Br 26,79%

10. *Phénylhydrazone de la flavone.*

La 4-thioflavone employée comme produit originel a été préparée par E. Schnell¹⁾. Nous avons modifié cette préparation:

On dissout une partie de flavone dans 30 parties de benzène, on ajoute une partie de pentasulfure de phosphore et on chauffe pendant deux heures au réfrigérant à reflux. On décante la solution bouillante et on évapore à siccité. Le résidu est cristallisé dans la ligroïne. On obtient de superbes cristaux grenat qui fondent à 89° (Schnell 87°).

On chauffe pendant deux heures au réfrigérant à reflux 0,5 gr. de 4-thioflavone, 0,5 gr. de phénylhydrazine et 8 gr. de pyridine. On reprend la masse par de l'eau et de l'acide minéral et on cristallise le résidu dans peu de méthanol. On obtient des cristaux jaunes qui brunissent à l'air et qui fondent à 155°.

19,00 mgr. subst. ont donné 1,54 cm³ N₂ (19°, 732 mm.)

C₂₁H₁₆ON₂ Calculé N 8,97 Trouvé N 9,13%

¹⁾ Diss. Berlin 1921.

11. Remarques sur la préparation du dérivé de tétrahydro-quinoléine (XI).

G. R. Clemo et W. H. Perkin ont préparé ce produit, comme il a été indiqué dans la partie théorique, en se servant de pentoxyde de phosphore comme agent déshydratant. Par l'emploi de pentachlorure de phosphore ils crurent obtenir le même dérivé, mais chloruré en position 3.

Les chiffres d'analyses de ces deux auteurs sont les suivants :

Calculé C : 60,0; H : 4,5; N : 4,5; Cl : 10,6; S : 9,5%

Trouvé C : 59,7; H : 4,3; N : 4,8; Cl : 10,9; S : 10,2%

Or, ces chiffres s'appliquent à une formule $C_{16}H_{14}O_2NCIS$ et non à la formule $C_{16}H_{14}O_3NCIS$.

Analyse de contrôle :

0,1470 gr. subst. ont donné 0,3233 gr. CO_2 et 0,0612 gr. H_2O

$C_{16}H_{14}O_2NCIS$ Calculé C 60,09 H 4,41%

Trouvé ,, 60,02 ,, 4,66%

Nous ne pouvons nous expliquer cette erreur incompréhensible.

12. 1-Tosyl-4-oxo-3-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine.

On dissout 1 gr. du produit XI dans peu de chloroforme et on ajoute 5 cm³ d'une solution chloroformique de brome (1 cm³ = 0,106 gr. Br) en chauffant légèrement. Il se dégage de l'acide bromhydrique. On évapore à siccité et on cristallise le résidu dans de l'alcool. On obtient des aiguilles blanches fondant à 129°.

0,2429 gr. subst. ont donné 0,1185 gr. AgBr

$C_{16}H_{14}O_3NBrS$ Calculé Br 21,02 Trouvé Br 20,76%

13. 1-Tosyl-4-oxo-3,3-dibromo-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine.

Si l'on ajoute dans l'essai précédent une quantité double de brome, on obtient le dérivé dibromuré qui cristallise dans l'alcool sous forme de cristaux blancs fondant à 127°.

0,1780 gr. subst. ont donné 0,1443 gr. AgBr

$C_{16}H_{13}O_3NBr_2S$ Calculé Br 34,81 Trouvé Br 34,50%

Les deux dérivés bromurés perdent par l'action de la poudre de cuivre en solution d'alcool amylique leur brome et régénèrent le produit de départ. Il n'y a pas formation d'une double liaison. Chauffés avec de la pyridine, il y a élimination de brome accompagnée de décomposition, due probablement à la saponification du groupement tosyle et à des phénomènes de polymérisation. Les produits obtenus n'ont pu être identifiés de façon sûre.

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

180. Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.

3. Mitteilung¹⁾.

Der Einfluss primärer Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von Hubert Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer.

(27. IX. 45.)

Im Zusammenhang mit Arbeiten über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen interessierten wir uns für eine Reihe von Verbindungsgruppen, welche nach Angaben der Literatur die Vermehrung der Tuberkelbazillen *in vitro* beeinflussen. Die Untersuchungen, über die wir im folgenden berichten wollen, wurden unternommen, um einmal die erwähnten Angaben bei einheitlicher Versuchsanordnung in synthetischen Nährlösungen nachzuprüfen und zu vergleichen, um weiterhin bei Hemmstoffen Einblicke in den Charakter der Hemmung — Bakterizidie oder Bakteriostase — und womöglich deren Mechanismus zu gewinnen, ferner *in*, besonders bei bakterio-*statischen* Effekten, allfällige Zusammenhänge zwischen Hemmstoffwirkung und Wuchsstoffbedürfnis der Bakterien zu erkennen; schliesslich konnten solche Untersuchungen auch als geeignet erscheinen, unsere Kenntnisse über die strukturechemischen Eigenschaften von Substanzen zu erweitern, welche in spezifischer Weise das Tuberkelbazillenwachstum zu hemmen vermögen.

Die Technik des Wachstumsversuchs wurde bereits in einer früheren Mitteilung ausführlich beschrieben²⁾. Sämtliche Zusätze (Hemmungssubstanzen, Wuchsstoffe) wurden in steriler Lösung vor der Beimpfung der Kulturflüssigkeit zugegeben, wasserlösliche Substanzen in Nährflüssigkeit gelöst, die übrigen in absolutem Äthylalkohol. In diesem Falle erhielten auch die Kontrollen den entsprechenden Alkoholzusatz (1 cm³ auf 50 cm³ Nährlösung). Die in den Tabellen angegebenen Konzentrationen (Mol im Liter) entsprechen den Endkonzentrationen in 50 cm³ Nährlösung. Als Bakterienmaterial diente ein boviner, Meerschweinchen-pathogener Stamm „Vallee“. Zur Kontrolle und zur Ausschliessung eines diesem Stamme eigentümlichen Effektes wurden immer wieder Stichproben mit verschiedenen andern, teils frisch isolierten bovinen und humanen Stämmen gemacht, die stets prinzipiell gleiche Resultate zeigten. Auch wurden Kontrolluntersuchungen angestellt, in denen die Hemmsubstanzen den verschiedensten Nährmedien zugefügt wurden (Glycerinbouillon, Sauton- und Long'sche Lösung, z. T. mit Zusätzen wie Serum, Aszites und Placentarextrakten, auf denen die Bakterien als Ober-

¹⁾ I. Mitt.: Helv. 27, 414 (1944); II. Mitt: H. Bloch, Schw. Z. Path. u. Bakt. 7 589 (1944). ²⁾ Schw. Z. Path. u. Bakt. loc. cit.

flächen-Schwimmkulturen wachsen, und schliesslich *Kirchner'sche* Nährböden zur Tiefenkultur der Bakterien), immer blieben die Ergebnisse unter sich gleich, wenn auch ab und zu, je nach dem verwendeten Medium, geringfügige quantitative Abweichungen zu beobachten waren.

Bereits in einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde, unter Würdigung der Arbeiten von *Prigge*²⁾, auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die sich aus dem variablen Wachstum der Tuberkelbazillenkulturen für die Beurteilung einer dieses Wachstum beeinflussenden Wirkung ergeben. Wir haben deshalb, um diesen Schwierigkeiten zu begegnen, nach dem Vorbild von *Prigge* eine Standard-Hemm-Substanz in unsere Versuche eingeführt, mit deren aus vielen Versuchen bekannten Wirkung diejenige neuer Substanzen in jedem einzelnen Versuch verglichen wird. Als Standardpräparat wählten wir das salicylsaure Natrium, dessen bakterio-statische Wirkung auf Tuberkelbazillen wir bereits früher festgestellt hatten. Auf Grund zahlreicher Versuche wurde ermittelt, dass eine 0,0002-molare Konzentration von salicylsaurem Natrium in der Nährlösung im Durchschnitt der Versuche noch eine totale Wachstumshemmung bewirkt. Dieser Hemmung geben wir den Wert 1, und entsprechend ihrem Hemmvermögen erhalten alle geprüften Substanzen eine „Salicylzahl“ (S.Z.), die dem Faktor entspricht, um welchen eine Substanz das salicylsaure Natrium in der genannten Konzentration in ihrem Hemmungsvermögen übertrifft.

Diese Methode vermeidet weitgehend die Unsicherheit in der Beurteilung eines Versuchsergebnisses, die sich aus der variablen Wachstumsintensität der Mikroorganismen ergibt, und erlaubt gleichzeitig, das Hemmungsvermögen eines Präparates zahlenmässig einfach auszudrücken.

Als „Totale Hemmung“ definieren wir eine Bakterienmenge, deren Trockengewicht nach 21-tägiger Bebrütung 5 mg pro 50 cm³ Nährlösung nicht übersteigt.

Im folgenden berichten wir über Versuche zur Beeinflussung des Tuberkelbazillenwachstums durch primäre Amine cyclischer Verbindungen. Diese Versuche wurden in etwas anderem Zusammenhang begonnen; bei genauer Durchsicht der Literatur fanden wir jedoch, dass bereits *Kuroya*³⁾ die Wachstumswirkung ähnlicher Verbindungen untersucht hat und dabei unter einer Reihe primärer Amine im p-Toluidin die wirksamste Hemmsubstanz fand. Zur Ergänzung und zur Ermittlung der Spezifität dieser Hemmwirkung haben wir die in der folgenden Tabelle aufgeführten 37 Amine im Wachstumsversuch ausgetestet.

1) Schw. Z. Path. u. Bakt. loc. cit.
2) R. Prigge, Klin. Wschr. 19, 1273 (1940); 20, 633 (1941).
3) M. Kuroya, Japan. exp. Med. 7, 255 (1929).

Tabelle 1¹⁾.

Nr.	Verbindung	S. Z.
1	Anilin	1
2	o-Toluidin	1
3	m-Toluidin	∅
4	p-Toluidin	27
5	p-Chloranilin	6
6	p-Bromanilin	∅
7	p-Aminophenol	5
8	p-Anisidin	12
9	p-Phenetidin	80
10	p-Aminodiphenyläther-Hydrochlorid	40
11	p-Amino-acetophenon	∅
12	o-Aminobenzoesäure	∅
13	m-Aminobenzoesäure	∅
14	p-Aminobenzoesäure	0,5
15	p-Aminobenzoesäure-methylester	5
16	p-Aminobenzoesäure-äthylester	40
17	p-Aminophenoxy-essigsäures Natrium	∅
18	p-Aminophenyl-oxamidsäures Natrium	5
19	Xylidin-1 : 3 : 4	10
20	Xylidin-1 : 2 : 4	30
21	2,4-Diaminotoluol	5
22	Sulfanilsäure-amid	∅
23	Sulfathiazol	5
24	p-Aminobenzol-sulfonyl-thioharnstoff	1
25	α-Naphtylamin	4
26	β-Naphtylamin	80
27	1-Amino-2-methylnaphtalin-Hydrochlorid	∅
28	1-Amino-4-methylnaphtalin	∅
29	1,2-Naphtylendiamin	∅
30	6-Aminotetralin-Hydrochlorid	40
31	5-Aminohydrinden-Hydrochlorid	70
32	8-Aminochinolin	10
33	1-Amino-naphtalin-6-sulfonamid	∅
34	4-Amino-naphtalin-6-sulfonamid	∅
35	5-Aminothionaphten	60
36	2-Amino-4,5-6,7-tetrahydrobenz-thiazol-Hydrochlorid	∅
37	4,4'-Diaminodiphenylsulfon	1

∅ bedeutet, dass bis hinab zu einer Konzentration von 0,001 Mol/L keine Hemmung erfolgte.

¹⁾ Die Herstellung einiger der angegebenen Verbindungen verdanken wir den Herren R. Glaser, J.-P. Jung, H. Schulthess und K. Vogler.

In dieser Tabelle der auf das Wachstum der Tbc-Bazillen hemmend wirkenden Derivate primärer aromatischer Amine ist auch die p-Aminobenzoesäure aufgeführt, die in schwächeren Konzentrationen das Wachstum der Tuberkelbazillen unbeeinflusst lässt oder eventuell fördert. Hemmend wirken auch, wie zahlreiche Autoren festgestellt haben, die Derivate der strukturähnlichen p-Aminobenzol-sulfonsäure. Da sich Carbonsäuren und Sulfonsäuren bei einer Reihe von anderen Mikroorganismen in ihrer Wirkung auf das Wachstum antagonistisch verhalten, war es interessant, die gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Verbindungen bei Tuberkelbazillen zu untersuchen, wo, wie erwähnt, jede der beiden Substanzen einzeln dem Substrat in einer gewissen Menge zugesetzt, als Hemmstoff wirken kann. Das Ergebnis dieses Versuchs geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Tabelle 2.

Sulfathiazol Mol/L	p-Amino- benzoesäure Mol/L	Gewachsene Bakt.- Trockengewicht in mg/50 cm ³ Nähr- lösg. nach 21-täg. Bebrütg.
10×10^{-5}	—	6
5×10^{-5}	—	6
$2,5 \times 10^{-5}$	—	9
10×10^{-5}	2×10^{-6}	10
5×10^{-5}	2×10^{-6}	25
$2,5 \times 10^{-5}$	2×10^{-6}	132
—	2×10^{-6}	219
—	—	347
4×10^{-5}	—	5
4×10^{-5}	2×10^{-6}	236
4×10^{-5}	1×10^{-6}	212
4×10^{-5}	5×10^{-7}	181
4×10^{-5}	$2,5 \times 10^{-7}$	147
4×10^{-5}	$1,25 \times 10^{-7}$	23
4×10^{-5}	$0,6 \times 10^{-7}$	8
—	—	248

Die bekannte Aufhebung der Sulfanilamidwirkung durch p-Aminobenzoesäure lässt sich also auch bei Tuberkelbazillen nachweisen.

In vielen Fällen wurde geprüft, ob die Wachstumshemmung dieser Amine auf eine Bakterizidie oder eine Bakteriostase zurückzuführen sei, indem die Mikroorganismen nach 3-wöchiger Inkubation in hemmstoffhaltiger Lösung auf einen Inhibitor-freien Nähr-

boden überimpft wurden. Aus der Tatsache, dass sie sich sofort normal entwickelten, und dass die Bakterienatmung, im *Warburg*-Apparat gemessen, unbeeinflusst bleibt, darf auf einen bakterio-statischen Effekt geschlossen werden¹⁾.

Der *Ciba A.G.* in Basel danken wir für mannigfache Unterstützung dieser Arbeiten.

Basel, Hygienisches Institut und Anstalt für
Anorganische Chemie der Universität.

181. Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.

4. Mitteilung²⁾.

Der Einfluss von 1,2-Diketonen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von Hubert Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer und K. Vogler.

(27. IX. 45.)

Nachdem in der vorangehenden Mitteilung über die Wachstumswirkung primärer Amine auf Tuberkelbazillen berichtet wurde, soll hier eine andere Verbindungsgruppe besprochen werden, von der aus der Literatur ebenfalls eine wachstumshemmende Wirkung bekannt ist; es sind dies die 1,2-Diketone vom Typus des Diacetyls.

Als erster erwähnte *Jalander*³⁾ Diacetyl in Verbindung mit Tuberkelbazillen. Er destillierte die Substanz aus finnischem Holzteer, dem in der Volksmedizin eine Heilwirkung bei Tuberkulose zugeschrieben wird, und stellte eine bakterizide Wirkung gegenüber verschiedenen Mikroorganismen, u. a. auch Tuberkelbazillen, fest. *Jalander's* im übrigen nur sehr summarische Mitteilung blieb nicht unbestritten. *Hano*⁴⁾ untersuchte die Substanz im Hinblick auf eine eventuelle therapeutische Verwendbarkeit und fand ihr bakterizides Vermögen im Vergleich mit ihrer allgemeinen Giftigkeit als viel zu schwach. *Baumann*⁵⁾, der, wiederum mit einer andern Technik, *Jalander's* Angaben nachprüfte, konnte lediglich den wachstumshemmenden Einfluss bestätigen, fand jedoch keine bakterizide Wirkung.

Trotz seiner geringen Wirksamkeit beansprucht Diacetyl in Anbetracht seines physiologischen Vorkommens ein gewisses Interesse, und ausserdem war zu untersuchen, ob diese von verschiedenen

¹⁾ Wir werden uns später in einer besonderen Arbeit eingehender mit diesen interessanten Tatsachen befassen. Ebenso erfolgt die Diskussion der Ergebnisse später im Zusammenhang.

²⁾ III. Mitt.: *Helv.* **28**, 1406 (1945).

³⁾ *W. Y. Jalander*, *Arch. exp. Path. Pharmakol.* **180**, 628 (1936).

⁴⁾ *J. Hano*, *Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd.* **7/8**, 555 (1936).

⁵⁾ *E. Baumann*, *Klin. Wschr.* **17**, 382 (1938).

Autoren beobachtete Wachstumshemmung einzig dem Diacetyl zukommt, oder ob auch höhere bzw. aromatische 1,2-Diketone diese Wirksamkeit besitzen.

Wie die folgenden Versuchsergebnisse zeigen, hat keines der untersuchten Diketone, von denen Dicaprynyl und Di-n-valeryl neu gewonnen wurden, die Wirksamkeit des salicylsauren Natriums. Zur Verdeutlichung der Unterschiede geben wir daher direkt die Konzentration (Mol/L) an, die eben noch eine totale Hemmung bewirkt. Die Fälle, wo höhere Konzentrationen als 0,001 Mol/L für eine totale Hemmung benötigt werden, sind durch \emptyset bezeichnet.

Tabelle 1.

1,2-Diketone:	Hemmung	1,2-Diketone:	Hemmung
Glyoxal	1/1000	Di-n-valeryl	\emptyset
Methylglyoxal	\emptyset	Di-iso-valeryl	1/2000
Diacetyl	1/1000	Dicaprynyl	\emptyset
Acetylpropionyl	\emptyset	Benzil	\emptyset
Dipropionyl	1/2000	4,4'-Dimethylbenzil	\emptyset
Dibutyryl	\emptyset	Cyclohexandion-1,2	\emptyset

Die durch die 1,2-Diketone verursachte Hemmung erwies sich in allen Beispielen bei der Kontrolle als eine bakteriostatische Wirkung.

Bei einer systematischen Untersuchung der Reaktion der durch Diacetyl verursachten Hemmung von Tuberkelbazillen auf Stoffe, die als Wuchsstoffe für Mikroorganismen bekannt sind, konnten wir die eigenartige Tatsache beobachten, dass p-Aminobenzoesäure, die, wie aus der vorangegangenen Mitteilung hervorgeht, selbst wachstumshemmende Eigenschaften besitzt, eine über das additive Mass hinausgehende Verstärkung der Diacetylhemmung bewirkt.

Tabelle 2.

Diacetyl Mol/L	p-Aminobenzoe- säure Mol/L	Bakt.-Gewicht
10 $\times 10^{-4}$	—	5
5 $\times 10^{-4}$	—	42
2,5 $\times 10^{-4}$	—	187
1,25 $\times 10^{-4}$	—	218
10 $\times 10^{-4}$	10 $\times 10^{-4}$	7
5 $\times 10^{-4}$	5 $\times 10^{-4}$	6
2,5 $\times 10^{-4}$	2,5 $\times 10^{-4}$	6
1,25 $\times 10^{-4}$	1,25 $\times 10^{-4}$	16
—	10 $\times 10^{-4}$	7
—	5 $\times 10^{-4}$	20
—	2,5 $\times 10^{-4}$	110
—	1,25 $\times 10^{-4}$	211
—	—	217

Präparativer Teil.

Zur Darstellung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten 1,2-Diketone wurden die entsprechenden leicht zugänglichen Acyloine verwendet, die in Eisessig suspendiert, mit Kupfer(II)-acetat oxydiert wurden¹⁾.

Di-n-valeryl.

20 g n-Valeroin²⁾ werden in einem Gemisch von 100 g Eisessig und 80 cm³ Wasser mit der berechneten Menge feingepulverten Kupfer(II)-acetats oxydiert. Unter starkem Rühren erhitzt man 40 Minuten lang zum Sieden und neutralisiert nach dem Erkalten mit Natriumcarbonat. Der alkalischen Lösung wird das gebildete Diketon mittels Äther entzogen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und fraktionierter Destillation erhält man das Di-n-valeryl als gelbes, angenehm riechendes Öl vom Sdp. 18 mm 93—95°.

Di-n-valeryl-bis-phenylhydrazon: Gelbraune Nadeln vom Smp. 127°.

3,883 mg Subst. gaben 10,73 mg CO₂ und 2,92 mg H₂O

2,962 mg Subst. gaben 0,413 cm³ N₂ (17°, 734 mm)

C₂₂H₃₀N₄ Ber. C 75,38 H 8,63 N 15,99

Gef. „ 75,43 „ 8,42 „ 15,85%

Di-n-valeryl-dioxim: Farblose Nadeln vom Smp. 181—182°.

2,514 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N₂ (17°, 736 mm)

C₁₀H₂₀N₂O₂ Ber. N 14,00 Gef. N 13,83%

Di-iso-valeryl.

Dieses bereits von *Ponizio*³⁾ dargestellte Diketon wurde nach der Kupfer(II)-acetatmethode in besserer Ausbeute erhalten und durch die beiden noch nicht bekannten Semicarbazone charakterisiert.

Di-iso-valeryl-monosemicarbazon: Entsteht in der Kälte aus Di-iso-valeryl und Semicarbazid-hydrochlorid in verdünntem Alkohol bei Gegenwart von Natriumacetat. Seidenweiche Nadeln aus Ligroin. Smp. 144—145°.

1,932 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (20,5°, 738 mm)

C₁₁H₂₁O₂N₃ Ber. N 18,54 Gef. N 18,41%

Di-iso-valeryl-disemicarbazon: Entsteht auf analoge Weise, jedoch erst nach dreistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad. Zur Trennung von gleichzeitig entstandenem Monosemicarbazon wird das Rohprodukt mit Benzol extrahiert. Der Rückstand kann aus viel Alkohol umkrystallisiert werden. Man erhält so das Disemicarbazon in Form von kleinen, glänzenden Krystallen vom Smp. 260°.

2,570 mg Subst. gaben 0,676 cm³ N₂ (20°, 738 mm)

C₁₂H₂₄O₂N₆ Ber. N 29,57 Gef. N 29,76%

Dicaprinyl.

In Anlehnung an die Darstellungsmethode für Valeroin durch *Corson* und Mitarbeiter⁴⁾ wurde Caprinsäure-ester in das entsprechende Acyloin übergeführt. Das so erhaltene Caprinoin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in fettigen Blättchen, die einen Smp. von 52—53° zeigen.

3,769 mg Subst. gaben 10,62 mg CO₂ und 4,29 mg H₂O

C₂₀H₄₀O₂ Ber. C 76,90 H 12,83%

Gef. „ 76,90 „ 12,74%

¹⁾ *P. Ruggli* und *P. Zeller*, *Helv.* **28**, 741 (1945); siehe auch *P. Karrer* und *A. v. Segesser*, *Helv.* **18**, 273 (1935)

²⁾ *B. B. Corson*, *W. L. Benson* und *T. T. Goodwin*, *Am. Soc.* **52**, 3988 (1930).

³⁾ *G. Ponizio*, *J. pr.* [2] **63**, 368 (1901).

⁴⁾ *loc. cit.*

Durch Oxydation von Caprinoin mit HNO_3 ($d = 1,1$) erhält man das Dicaprinyll in Form von grünstichigen Blättchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol einen Smp. von 63—64° zeigen.

4,232 mg Subst. gaben 11,99 mg CO_2 und 4,68 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ Ber. C 77,40 H 12,25%
Gef. „ 77,34 „ 12,40%

Dicaprinyll-dioxim: Farblose Nadeln aus Alkohol. Smp. 153°.

3,470 mg Subst. gaben 0,260 cm^3 N_2 (23°, 738 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. N 8,24 Gef. N 8,39%

Dicaprinyll-disemicarbazon: Farblose Krystalle aus Alkohol. Smp. 244—245°.

2,805 mg Subst. gaben 0,476 cm^3 N_2 (20°, 746 mm)

$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. N 19,81 Gef. N 19,41%

Die Analysen wurden teilweise im analytischen Laboratorium der *Ciba A.G.* (Dr. *H. Gysel*), teilweise in der Anstalt für Anorganische Chemie (Frl. *E. Beck*) ausgeführt.

Basel, Hygienisches Institut und
Anstalt für Anorganische Chemie der Universität.

182. Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.

5. Mitteilung¹⁾.

Der Einfluss von Kondensationsprodukten aus Diketonen und primären Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von H. Erlenmeyer, H. Lehr und Hubert Bloch.

(27. IX. 45.)

Die in der vorangegangenen Mitteilung erwähnte Beobachtung, dass die mit Diacetyl verursachte Wachstumshemmung von Tuberkelbazillen in Gegenwart von p-Aminobenzoesäure eine Verstärkung erfährt, war Veranlassung zu prüfen, wie Kondensationsprodukte aus Diacetyl und andern 1,2-Diketonen mit p-Aminobenzoesäure und andern als wirksam erkannten Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen einwirken. Solche Produkte lassen sich durch Kondensation der Komponenten in konz. Phosphorsäure oder aber auch in alkoholischer Lösung gewinnen. Über die Konstitution und über die chemischen Eigenschaften dieser Produkte soll später berichtet werden.

In der folgenden Tabelle geben wir die Komponenten, und zur Charakterisierung des Kondensationsproduktes den Schmelzpunkt neben der Wirkung auf das Tuberkelbazillenwachstum — gekennzeichnet durch die Salicylatzahl (S.Z.) — an.

¹⁾ IV. Mitt.: Helv. 28, 1410 (1945)

Tabelle 1¹⁾.

Kondensationsprodukt aus:	Smp.	S. Z.
Glyoxal und p-Anisidin	158	12
Glyoxal und p-Phenetidin	150	20
Diacetyl und Anilin	139/140	∅
Diacetyl und o-Toluidin	76/77	∅
Diacetyl und m-Toluidin	68/69	∅
Diacetyl und p-Toluidin	112	20
Diacetyl und p-Chloranilin	175	6
Diacetyl und p-Bromanilin	182/183	< 5
Diacetyl und p-Amino-dimethylanilin	173	2
Diacetyl und p-Anisidin	186	10
Diacetyl und p-Phenetidin	184	40
Diacetyl und p-Aminobenzoesäure	296 Zers.	2
Diacetyl und p-Aminobenzoesäure-methylester	105 Zers.	6
Diacetyl und p-Aminobenzoesäure-äthylester	146/147	20
Diacetyl und Xylidin-1:2:4	155/156	30
Diacetyl und Xylidin-1:3:4	131/132	30
Diacetyl und Xylidin-1:4:5	126/127	∅
Diacetyl und Sulfanilamid	235 Zers.	1
Diacetyl und α-Naphtylamin	154/155	2
Diacetyl und β-Naphtylamin	225/226	6
Diacetyl und p-Aminodiphenylamin	220	5
Diacetyl und 2-Aminothiazol	156/157	∅
Diacetyl und o-Phenylendiamin	85	∅
Dipropionyl und p-Phenetidin	144/145	200
Dipropionyl und Xylidin-1:3:4	132/133	10
Dipropionyl und β-Naphtylamin	237/239	∅
Dibutyryl und p-Phenetidin	104/105	80
Di-n-valeryl und p-Phenetidin	102	200
Di-iso-valeryl und p-Phenetidin	flüssig	40
Benzil und p-Toluidin	165	∅
Benzil und β-Naphtylamin	131/132	∅
4,4'-Dimethylbenzil und p-Toluidin	154/156	1
4,4'-Dimethylbenzil und p-Phenetidin	155/156	60

Ein Vergleich der in der Tabelle zusammengestellten Versuchsergebnisse mit den in der 3. Mitteilung²⁾ dieser Reihe erfolgten Angaben über die Wirksamkeit der Aminkomponenten zeigt, dass in zahlreichen Fällen die Wirksamkeit der Kondensationsprodukte geringer ist als diejenige der entsprechenden Komponenten; in andern Fällen jedoch bleibt sie unverändert oder wird gesteigert.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie und Hygienisches Institut der Universität.

¹⁾ Den Herren R. Glaser und K. Vogler verdanken wir die Herstellung einiger dieser Verbindungen. ²⁾ III. Mitt.: Helv. 28, 1406 (1945).

183. Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.

6. Mitteilung¹⁾.

Der Einfluss von Kondensationsprodukten aus Monosacchariden und primären Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von H. Lehr, Hubert Bloch und H. Erlenmeyer.

(27. IX. 45.)

Die in der vorangehenden Mitteilung beschriebenen, teilweise sehr wirksamen Kondensationsprodukte aus Diketonen und primären Aminen sind alle praktisch wasserunlöslich. Kondensiert man hingegen primäre Amine mit Monosacchariden anstatt mit Diketonen, so erhält man sehr gut wasserlösliche Verbindungen, und es war interessant zu sehen, wie sich diese Substanzen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen auswirkten.

Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluss über das Hemmvermögen dieser Stoffe, deren Darstellung und chemische Eigenschaften gesondert beschrieben werden. Hier sind sie wiederum lediglich nach ihrem Schmelzpunkt und ihrem Hemmvermögen gegen das Tuberkelbazillenwachstum charakterisiert.

Tabelle 1.

Kondensationsprodukt aus	Smp.	S. Z.
Glucose und Anilin	140	∅
Glucose und p-Toluidin	112/113	10
Glucose und p-Phenetidin	115/116	40
Glucose und p-Aminobenzoesäure-äthylester	181/182	40
Glucose und Sulfanilsäure-amid	202	∅
Glucose und β-Naphtylamin	117	80
Glucose und 4,4'-Diaminodiphenylsulfon	—	< 1
Glucose und 4,4'-Diaminodiphenylsulfon + NaHSO ₃	—	< 1
d-Galaktose und p-Toluidin	135/139	15
d-Galaktose und p-Phenetidin	155	40
d-Galaktose und β-Naphtylamin	138/140	60
d-Mannose und p-Toluidin	183/184	10
d-Mannose und p-Phenetidin	157	60
d-Mannose und β-Naphtylamin	195/198	60
d-Arabinose und β-Naphtylamin	168/170	80
l-Arabinose und β-Naphtylamin	164/166	80

Trotz der verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse entspricht die Wirksamkeit im ganzen derjenigen der freien Aminkomponenten bzw. der Diketon-Kondensationsprodukte.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie und Hygienisches Institut der Universität.

¹⁾ V. Mitt.: Helv. 28, 1413 (1945).

184. Studien zur Chemie und zur Struktur anodisch erzeugter Niederschläge und Deckschichten.

4. Mitteilung.

Die polarisationsoptische Analyse der dispersen Struktur oxydischer Deckschichten auf Aluminium

von K. Huber.

(4. X. 45.)

Nachdem die Untersuchung der Formdoppelbrechung von anodisch erzeugten, oxydischen Deckschichten auf Zink interessante Ergebnisse¹⁾ gezeitigt hatte, war es naheliegend, dieselbe Methodik auf die nach elektrochemischen Verfahren hergestellten Deckschichten auf Aluminium, die ja als Korrosionsschutz von hoher Bedeutung sind, anzuwenden. Im Vergleich zur elektronenmikroskopischen Erforschung solcher Schichten, die in letzter Zeit²⁾ für geringe Schichtdicken zu einem recht genauen Bilde der Struktur geführt hat, bietet die Untersuchung der Formdoppelbrechung den Vorteil, auch bei dickeren Schichten, wie sie technisch wichtig sind, anwendbar zu sein.

Von den Elektrolyten, die in der Praxis im Vordergrund stehen, Schwefelsäure (S) und Oxalsäure (X), versprach von vorneherein die Oxalsäure eher Erfolg, da die in Oxalsäurebädern erzeugten Schichten (X-Schichten) wie die Zinkoxydschichten eine charakteristische gelbe bis bräunliche Eigenfarbe³⁾ besitzen, die bei den S-Schichten fehlt. Die bisherigen Versuche bestätigen diese Vermutung: Die X-Schichten zeigen sehr ausgeprägte Formdoppelbrechung, während ihr Nachweis bei den S-Schichten bis jetzt nicht gelang. Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher ausschliesslich auf X-Schichten.

Experimentelles zur Herstellung der Schichten: Vor der anodischen Behandlung wurden passend zugeschnittene Aluminiumbleche (0,5 mm, Qualität „Reinst-Al“) zunächst rekristallisiert, so dass die einzelnen Krystallite bis zu Durchmessern von einem bis mehreren mm heranwuchsen, hierauf zur Feststellung der Krystallitgrenzen mit einem Gemisch von Salzsäure und Flussäure geätzt, und entweder in diesem Zustande oder nach anschliessender elektrolytischer Glättung nach *Jacquet*⁴⁾ in die elektrolytische Zelle eingesetzt.

Die Oxydation erfolgte meist bei Raumtemperatur — wenn nötig unter Kühlung — und stets mit Gleichstrom (sog. GX-Verfahren) bei einer Badspannung von 48 Volt. Die eingetauchte Oberfläche der Anoden betrug etwa 8 cm², die Kathode war ein Pt-Blech derselben Grösse. Das Bad bestand aus 2-proz. Oxalsäure und wurde mechanisch gerührt. Die anodische Behandlung dauerte zwischen zwei Stunden und einem Tag.

¹⁾ K. Huber, Z. El. Ch. **48**, 26 (1942); Helv. **26**, 1037 (1943); **26**, 1253 (1943); **27**, 1443 (1944).

²⁾ Vgl. z. B. H. Fischer und F. Kurz, Korros. und Metallschutz **18**, 42 (1942).

³⁾ Vgl. z. B. neuerdings H. Fischer und N. Budiloff, Korros. und Metallschutz **20**, 115 (1944). Zur Frage nach der Ursache der Färbung soll hier nicht Stellung genommen werden.

⁴⁾ P. A. Jacquet, C. r. **205**, 1251 (1937); Mét. et Corros. **13**, 86 (1938).

Die Schichten wurden entweder durch kathodische Polarisation der Elektrode¹⁾, oder nach der Sublimatmethode, oder endlich, und zwar in den meisten Fällen und mit sehr guten Ergebnissen, nach dem Vorgehen von *Treadwell*²⁾ isoliert. Die Art der Isolierung scheint auf die optischen Eigenschaften der Deckschichten keinen Einfluss zu haben.

Fig. 1 legt dar, dass die Doppelbrechung nicht auf Eigendoppelbrechung der die Schicht aufbauenden, festen Substanz, sondern auf der geordneten dispersen Struktur der Deckschicht beruht, da die Stärke der Doppelbrechung vom Einbettungsmittel der Schicht abhängt. Gleichzeitig geht hervor, dass der Brechungsindex der festen Substanz nahe dem des α -Bromnaphtalins liegen muss. Die Doppel-

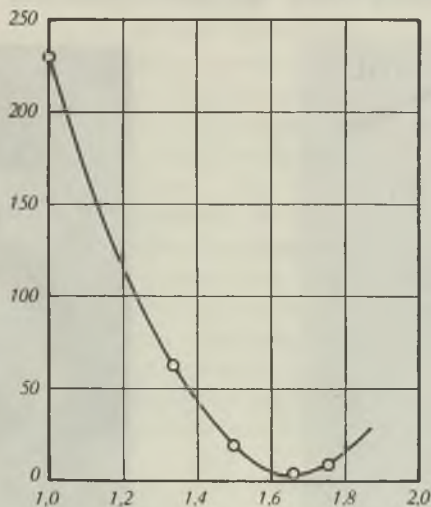


Fig. 1.

Abhängigkeit der Doppelbrechung vom Imbibitionsmittel. Abszisse: Brechungsindex des Imbibitionsmittels. Ordinate: Gangunterschied in $m\mu$ (gemessen mit *Berek*-Kompensator. Messungen für Luft, Wasser, Toluol, α -Bromnaphtalin, Methyljodid). Na-Licht. Schichtdicke 0,10 mm, Metall vor der Oxydation gegläntzt, Zeitdauer der Oxydation 16 h. Übrige Bedingungen vgl. Text.

brechung der Schicht kann übrigens schon deshalb nicht Eigendoppelbrechung sein, weil die Substanz der Deckschicht – Aluminiumoxyd neben einigen Prozenten Aluminiumhydroxyd³⁾ – isotrop ist; auf *Debye-Scherrer*-Diagrammen waren nur, in Übereinstimmung mit dem Befund von *Roth* (l. c.), äusserst diffuse Reflexe der Flächen 220 und 440, allenfalls noch von 400 des kubisch kristallisierenden γ -Aluminiumoxydes festzustellen. Die Stärke der Doppelbrechung steigt mit der Dicke der Schicht, somit auch mit der Zeitdauer der Oxydation, und hängt ausserdem wahrscheinlich von der Vorbehandlung der Metalloberfläche ab.

¹⁾ *E. Liebreich* und *W. Wiederholt*, *Z. El. Ch.* **31**, 6 (1925).

²⁾ *W. D. Treadwell* und *A. Obrist*, *Helv.* **24**, 998 (1941).

³⁾ Vgl. *A. Roth*, *Z. anorg. Ch.* **244**, 48 (1940).

Wie beim Zink ist die Doppelbrechung der Deckschicht von der krystallographischen Orientierung der Krystallite im Aluminiummetall abhängig, auf dem die Schicht gewachsen war. Stärke der Doppelbrechung sowie Auslöschungsrichtung sind in der Deckschicht für die Bereiche der einzelnen Krystallite im Metall konstant. Vgl. Fig. 2. Während nun aber beim Zink die oxydische Deckschicht stets einachsig doppelbrechend ist, wobei die optische Achse parallel zur sechszähligen Achse im Metall steht, kann die Deckschicht auf dem Aluminium je nach der Orientierung der Metallkrystallite ein- oder zweiachsig sein (Fig. 2).

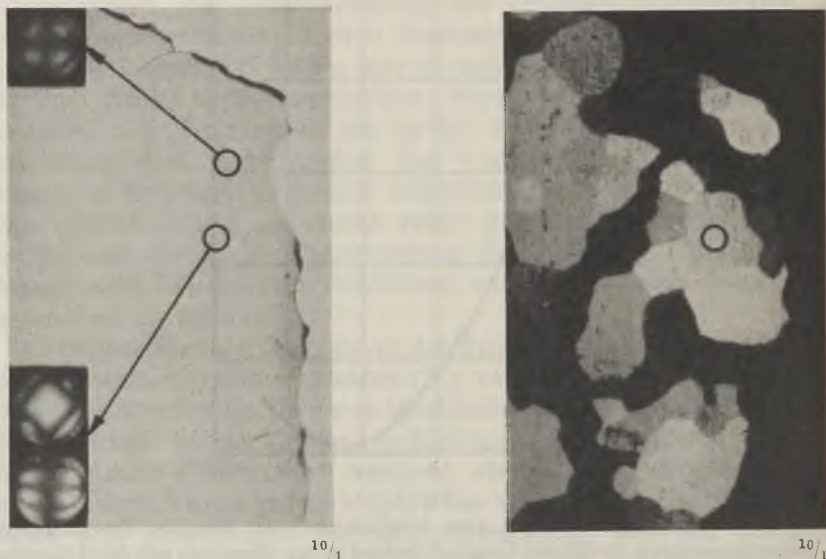


Fig. 2.

Isolierte Deckschicht in Luft als Einbettungsmittel; links im gewöhnlichen Licht, rechts zwischen gekreuzten Nicols. Metall vor der Oxydation gegläntzt, Oxydationsdauer 16 h. Übrige Bedingungen vgl. Text. Bezirke gleicher Doppelbrechung entsprechen den einzelnen Krystalliten im Muttermetall. Die beigegebenen Achsenbilder sind an den beiden mit Kreisen bezeichneten Stellen aufgenommen worden.

Einachsig ist die Deckschicht auf Krystalliten, deren eine vierzählige Achse senkrecht, eine Würfelfläche also parallel zur Metalloberfläche steht. Die optische Achse in der Deckschicht verläuft dann parallel zur vierzähligen Achse im Metall und zur Normalen auf die Schichtfläche.

Dies liess sich wie folgt nachweisen: Ein polykrystallines Blech wurde mit Salzsäure/Flussäure geätzt; Ätzflächen sind dann die Würfelflächen, wie neuerdings elektronenmikroskopische Bilder nach dem Abdruckverfahren¹⁾ wieder gezeigt haben. Wird ein so vorbehandeltes Blech im senkrechten Auflicht photographiert, so erscheint nur jene Auswahl von Krystalliten hell, bei denen gerade eine Würfelfläche parallel zur Metallober-

¹⁾ Vgl. z. B. H. Mahl und I. N. Stranski, Z. physikal. Ch. [B] 51, 319 (1942).

fläche liegt¹⁾. Auf einem photographierten Blech wurde nun eine Deckschicht erzeugt, die mit dem Bild des Metalls zu vergleichen war. Dabei zeigte sich, dass die reflektierenden Kristallite und nur diese eine Deckschicht entstehen liessen, die zwischen gekreuzten Nicols nicht aufhellte und das Achsenbild eines optisch einachsigen Körpers lieferte.

Die Doppelbrechung in diesen einachsigen Bezirken trägt positiven Charakter; infolgedessen müssen hier in der Schicht parallele Stäbchen oder parallele Poren vorhanden sein, die senkrecht zur Schichtebene stehen. Die Stäbchenrichtung liegt damit auch parallel zu einer Hauptachse im Metallkristallit, oder senkrecht auf einer einfachen Gitterebene, genau wie beim Zink.

Stehen die vierzähligen Achsen eines Aluminiumkristalliten schief zur Metalloberfläche, ist also eine Fläche der allgemeinen Lage hkl parallel zur Metalloberfläche, dann wird die Deckschicht optisch zweiachsig, wobei die spitze Bisektrix, innerhalb der Beobachtungsgenauigkeit und soweit die bisherigen Untersuchungen reichen, senkrecht zur Schichtebene steht; Abweichungen davon können höchstens wenige Grade ausmachen. Der Achsenwinkel wechselt von Krystallit zu Krystallit. Wiederum ist die Doppelbrechung positiv; es dürften also auch hier Stäbchenstrukturen vorliegen²⁾, aber das Bild wird wesentlich komplizierter sein. Diese Tatsache wird insofern verständlich, als im allgemeinen Falle offenbar ein Stäbchenwachstum in drei einander gleichwertigen Richtungen, den drei Würfelächsennormalen, möglich ist³⁾, während beim einachsigen Falle ebenso wie beim Zink nur eine ausgezeichnete Richtung vorliegt.

	Zink	Aluminium
Krystallstruktur des Metalls	hexagonal	kubisch flächenzentr.
Formdoppelbrechung in der Deckschicht	stets 1-achsig	1- oder 2-achsig
Charakter der Doppelbrechung	positiv	in beiden Fällen positiv
Optische Orientierung in der Deckschicht	a) Metalloberfläche \perp zur hex. Achse: optische Achse \perp zur Schichtebene b) Metalloberfläche bel. schief zur hex. Achse: opt. Achse stets \parallel zur hex. Achse im Metall, also schief zur Schichtebene	a) Metalloberfläche \perp zu einer 4-zähligen Achse: einachsig, opt. Achse \perp zur Schichtebene b) Metalloberfläche \parallel einer Fläche der allg. Lage hkl: zweiachsig, spitze Bisektrix \perp zur Schichtebene

¹⁾ J. Czochralski, Z. anorg. Ch. **144**, 131 (1925).

²⁾ W. J. Schmidt, Koll. Z. **96**, 135 (1941).

³⁾ Dies wird bei grober Ätzung und stärkster Vergrößerung auch unmittelbar sichtbar, indem die Schicht dann optisch nicht mehr homogen erscheint.

In der Tabelle S. 1419 sind die Verhältnisse beim Zink denen beim Aluminium gegenübergestellt.

Es wird die nächste Aufgabe sein, die Abhängigkeit der Lage der Achsenebene in der Deckschicht und der Grösse des Achsenwinkels von der Orientierung der Metallkrystallite bei schiefer An schnitt herauszufinden und damit das strukturelle Bild der Dispersität der Deckschicht auch für diesen allgemeinen Fall zu präzisieren.

Bern, Anorganisch-chemisches Institut der Universität.
September 1945.

185. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

35. Mitteilung¹⁾.

3 α -Acetoxy-nor-, bisnor- und -*ä*tio-cholen-(9)-säure-methylester

von A. Lardon und T. Reichstein.

(5. X. 45.)

Für Vergleichszwecke wurden die 3 im Titel genannten, in 9,11-Stellung ungesättigten Gallensäure-ester (VIII), (XII) und (XV) benötigt und aus den entsprechenden 11 α -Oxy-Derivaten durch Einwirkung von POCl₃ in Pyridin bei Zimmertemperatur bereitet, ein Verfahren, das sich früher²⁾ für diesen Zweck als besonders geeignet erwies. Alle 3 Ester konnten in krystallisierter Form erhalten werden und unterschieden sich deutlich von den in 11,12-Stellung ungesättigten Isomeren, mit denen sie jedoch bei der Mischprobe keine oder nur eine sehr geringe Schmelzpunktserniedrigung gaben. Früher wurde gefunden, dass 3 α -Acetoxy-cholen-(9)-säure-methylester und der entsprechende in 11,12-Stellung ungesättigte Ester äusserst ähnlich sind und miteinander Mischkrystalle bilden, sodass bei der Mischprobe keine Smp.-Erniedrigung beobachtet wird³⁾.

Der als Ausgangsmaterial benötigte bereits bekannte⁴⁾ 3 α -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (V) wurde aus 3 α ,12 β -Dioxy-nor-cholensäure-methylester (I)⁵⁾ bereitet. Partielle Acetylierung gab das 3-Monoacetat (II), das in den amorphen Anthrachinon- β -carbonester (III) übergeführt wurde. Die thermische Zersetzung lieferte (V), der sich mit dem früher beschriebenen Präparat⁴⁾ als identisch erwies. Aus (V) entstand nach HOBr-Anlagerung, Dehydrierung mit CrO₃

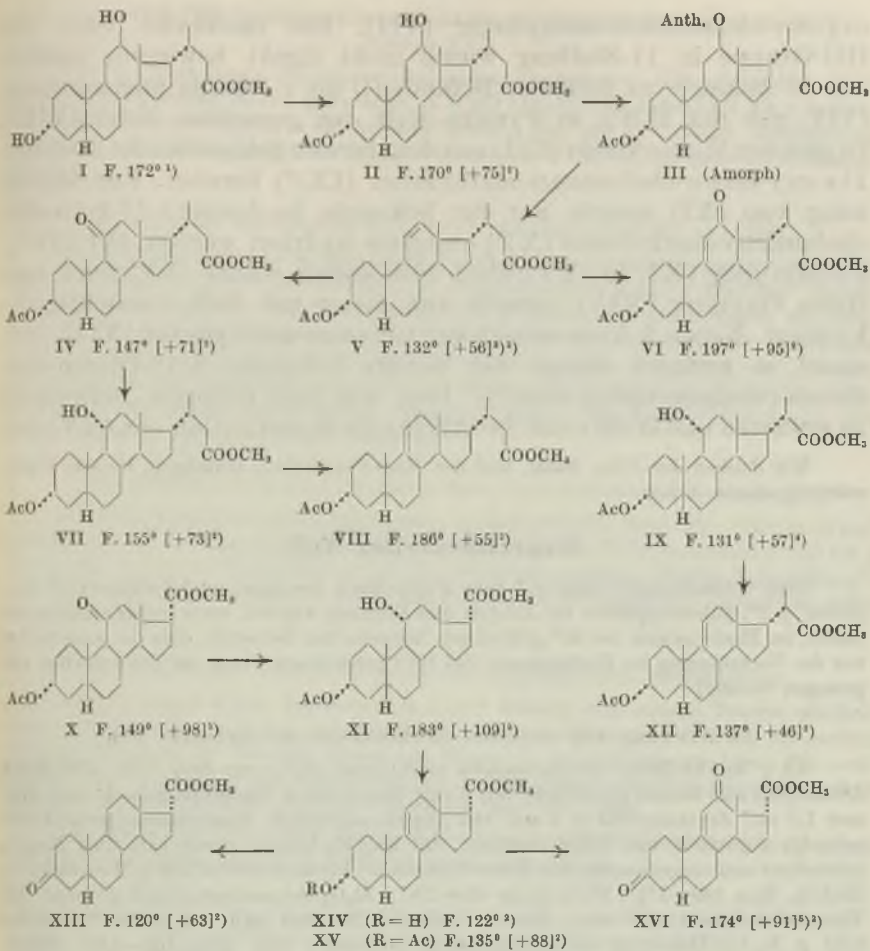
¹⁾ 34. Mitteilung vgl. M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 28, 875 (1945).

²⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).

³⁾ E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. 26, 536 (1943).

⁴⁾ P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).

⁵⁾ J. Sawlewicz, Roczniki Chemii 18, 755 (1938); C. 1939, II, 2074.



Ac = CH₃CO-; Anth. = Anthrachinon-β-carbonyl.

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Aceton an.

irp.

und Entbromung mit Zn wie in früheren Fällen⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ neben dem gesuchten 3α-Acetoxy-11-keto-nor-cholansäure-methylester (IV) noch 3α-Acetoxy-12-keto-nor-cholen-(9)-säure-methylester (VI). Energische Hydrierung von (IV) mit PtO₂ in Eisessig lieferte 3α-Acetoxy-11α-

¹⁾ J. Sawlewicz, *Roczniki Chemii* **18**, 755 (1938); C. **1939**, II, 2074.

²⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

³⁾ P. Grandjean, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 482 (1943).

⁴⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **27**, 713 (1944).

⁵⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 705 (1943).

⁶⁾ H. Reich, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 565 (1943).

⁷⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 586 (1943).

⁸⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 705 (1943).

⁹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **27**, 713 (1944).

oxy-nor-cholansäure-methylester (VII). Die räumliche Lage der HO-Gruppe in 11-Stellung wurde nicht direkt bewiesen, sondern nur in Analogie zu früheren Befunden¹⁾ als α -ständig angenommen. (VII) gab mit POCl_3 in Pyridin glatt den gesuchten Ester (VIII). In gleicher Weise wurde (XII) aus dem bereits bekannten 3α -Acetoxy-11 α -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (IX)²⁾ bereitet. Zur Gewinnung von (XI) musste nur der bekannte 3α -Acetoxy-11-keto-*ätio*-cholansäure-methylester (X)³⁾ energisch hydriert werden. Mit POCl_3 -Pyridin ging (XI) in (XV) über. Schliesslich wurde (XV) noch zum freien Oxyester (XIV) verseift und dieser mit CrO_3 vorsichtig dehydriert. Neben 3-Keto-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XIII) entstand in geringer Menge der bereits bekannte 3,12-Diketo-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester³⁾. Dies war nach früheren Befunden⁴⁾ zu erwarten und stellt einen Beweis für die Konstitution von (XV) dar.

Wir danken der *Ciba*, Basel, und der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes vermerkt, im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100° getrocknete Probe im Schweinchen eingewogen wurde.)

3α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholansäure-methylester (II).

5,9 g $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-nor-cholansäure-methylester (I)⁵⁾ vom Smp. $172\text{--}173^\circ$ durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 6 cm^3 Benzol unter Rückfluss gekocht und langsam $1,7\text{ cm}^3$ Acetanhydrid in 2 cm^3 abs. Benzol zugefropt. Anschliessend noch 3 Std. gekocht, abgekühlt, mit Äther verdünnt, mit Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Petroläther krystallisierten 2,35 g Monoacetat in Nadeln, Smp. $169\text{--}171^\circ$. Mutterlauge über 130 g Al_2O_3 chromatographisch getrennt. Mit Petroläther-Benzol (20—60% Benzol) eluiertes Material gab aus Äther-Petroläther 0,62 g $3\alpha,12\beta$ -Diacetoxy-nor-cholansäure-methylester⁵⁾ vom Smp. $153\text{--}156^\circ$ (Mischprobe). Mit abs. Benzol und Benzol-Äther (bis 50%) eluiertes Material gab aus Äther-Petroläther noch 1,3 g kryst. Monoacetat (II). Spätere Fraktionen mit Benzol-Äther (50%) und abs. Äther lieferten noch 0,13 g Dioxy-ester (I). Totalausbeute an (II) = 3,65 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +74,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,888$ in Aceton).

19,150 mg Subst. zu $1,0141\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +1,55^\circ \pm 0,02^\circ$

3,672 mg Subst. (Schweinchen) gaben 9,719 mg CO_2 und 3,255 mg H_2O

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74%

Gef. „ 72,23 „ 9,92%

Mischprobe von (I) und (II) schmolz bei $138\text{--}149^\circ$.

¹⁾ H. Reich, T. Reichstein, *Helv.* **28**, 562 (1943).

²⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 713 (1943).

³⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 705 (1943).

⁴⁾ H. B. Alther, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 492 (1943); E. Seebeck, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 536 (1943).

⁵⁾ J. Sawlewicz, *Roczniki Chemii* **18**, 755 (1938); C. 1939, II, 2074.

3 α -Acetoxy-12 β -(anthrachinon- β -carboxy)-*nor*-cholansäure-methylester (III).

2,28 g 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-*nor*-cholansäure-methylester (II), Smp. 169—171°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 8 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 2,6 g Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid in 25 cm³ abs. Toluol 3 Std. auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie früher¹⁾ gab 3,35 g hellgelben Syrup, der auch nach Chromatographie nicht kristallisierte.

3 α -Acetoxy-*nor*-cholen-(11)-säure-methylester (V) aus (III).

3,28 g 3 α -Acetoxy-12 β -(anthrachinon- β -carboxy)-*nor*-cholansäure-methylester (III) (Sirup) in kleinem Claisen-Wurstkolben im Hochvakuum 4 Std. bei 295—300° Metallbadtemperatur destilliert. Kolbenrückstand 0,44 g. Destillat in Äther gelöst, mit verd. Na₂CO₃ und H₂O gut gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Rückstand (1,84 g) über 55 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (10—60% Benzol) eluierbaren Anteile (1,08 g) gaben aus Äther-Petroläther 0,78 g Krystalle, Smp. 132—133°; Mischprobe mit früher beschriebenen Präparat²⁾ ebenso. Mit Benzol-Äther liessen sich noch 0,6 g Ausgangsmaterial (III) isolieren.

3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-*nor*-cholansäure-methylester.

0,86 g 3 α -Acetoxy-*nor*-cholen-(11)-säure-methylester (V), Smp. 132—133°, in 50 cm³ Aceton und 0,2 cm³ Eisessig mit Lösung von 0,8 g reinstem N-Brom-acetat und 0,8 g Na-Acetat. 3 H₂O in 15 cm³ H₂O 5 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung³⁾ gab 1,12 g rohes Oxybromid, aus Äther 0,33 g Krystalle. Nochmals aus Chloroform-Äther Smp. 215—222°.

3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-*nor*-cholansäure-methylester.

325 mg obiges kryst. Oxybromid in 4 cm³ Eisessig und einigen Tropfen alkoholfreiem CHCl₃ gelöst, mit 4,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Einengen im Vakuum, Zusatz von Wasser u. Ausschüteln mit Äther. Mit verd. H₂SO₄, Na₂CO₃ und H₂O gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess 310 mg rohes Ketobromid. Aus Äther Krystalle Smp. 225—235°.

Die 790 mg amorphes Oxybromid (Mutterlauge) wurden analog oxydiert und gaben 710 mg Rohprodukt, das direkt entbromt wurde (vgl. unten).

3 α -Acetoxy-11-keto-*nor*-cholansäure-methylester (IV) und 3 α -Acetoxy-12-keto-*nor*-cholen-(9)-säure-methylester (VI).

305 mg rohes kryst. Ketobromid aus kryst. Oxybromid, 300 mg Zinkstaub, 300 mg Na-Acetat. 3 H₂O in 3 cm³ Eisessig 15 Min. bei 100° geschüttelt. Im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, filtriert, Filtrat mit verd. HCl, Na₂CO₃ u. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Kryst. Rückstand 260 mg schmolz unscharf bei 145—155°. 710 mg rohes Ketobromid aus Oxybromid-Mutterlauge analog entbromt gab 620 mg Rohprodukt. Dieses zusammen mit obigen 260 mg Rohkrystallen (total 880 mg) über 27 g Al₂O₃ chromatographiert. Pro Fraktion 100 cm³ Lösungsmittel. Vier Fraktionen mit Petroläther-Benzol (9:1) gaben 23 mg Ausgangsmaterial (V), Smp. 132°. Weitere 15 Fraktionen Petroläther-Benzol (20—60% Benzol) gaben aus Äther-Petroläther 200 mg analysenreinen 11-Keto-ester (IV). Drei mit abs. Benzol abgelöste Fraktionen lieferten aus Äther-Petroläther 40 mg farblose Nadeln, Smp. 209—211° (unaufgeklärtes Nebenprodukt). Die mit Benzol-Äther (bis 50%) in vier Fraktionen eluierten Anteile gaben 70 mg analysenreinen Δ^9 -Keto-ester (VI).

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).

²⁾ P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).

³⁾ Vgl. z. B. J. v. Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 821 (1944).

(IV). Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 147—149°, $[\alpha]_D^{17} = +70,7^\circ \pm 2^\circ$
($c = 1,697$ in Aceton).

17,218 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,20^\circ \pm 0,02^\circ$

3,740 mg Subst. gaben 9,888 mg CO₂ und 3,137 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₅ (432,58) Ber. C 72,19 H 9,32%
Gef. „ 72,15 „ 9,39%

(VI). Aus Aceton-Äther feine farblose Nadeln, Smp. 197—199°, $[\alpha]_D^{21} = +94,6^\circ \pm 3^\circ$
($c = 0,898$ in Aceton).

9,113 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,85^\circ \pm 0,02^\circ$

3,662 mg Subst. gaben 9,727 mg CO₂ und 2,902 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₅ (430,56) Ber. C 72,52 H 8,90%
Gef. „ 72,49 „ 8,87%

U.V.-Absorptionsspektrum¹⁾ in Alkohol zeigte starke selektive Absorption mit Maximum bei 240 m μ und log $\epsilon = 3,93$.

3 α -Acetoxy-11 α -oxy-nor-cholansäure-methylester (VII).

250 mg 3 α -Acetoxy-12-keto-nor-cholansäure-methylester (IV), Smp. 147—149°, in 6 cm³ reinstem Eisessig mit 100 mg PtO₂ 24 Std. hydriert. Filtriert, Filtrat eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Rückstand (240 mg) aus Äther-Petroläther und Aceton-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 155—156°, $[\alpha]_D^{11} = +73,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,668$ in Aceton).

16,923 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,22^\circ \pm 0,02^\circ$

3,693 mg Subst. gaben 9,726 mg CO₂ und 3,229 mg H₂O

C₂₆H₄₂O₅ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74%
Gef. „ 71,87 „ 9,77%

Mischprobe von (VII) und (IV) gibt starke Schmelzpunktserniedrigung.

3 α -Acetoxy-nor-cholen-(9)-säure-methylester (VIII).

100 mg 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-nor-cholansäure-methylester (VII) vom Smp. 155—156° durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 1 cm³ abs. Pyridin mit 0,2 cm³ frisch dest. POCl₃ 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Mit Eis + Äther zerlegt. Ätherlösung mit verd. HCl, Na₂CO₃, H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Rückstand (100 mg) über 3,3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (10—40% Benzol) eluierten Anteile gaben aus Aceton-Petroläther 50 mg farblose Nadeln, Smp. 186—187°, $[\alpha]_D^{20} = +55,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,407$ in Aceton).

20,250 mg Subst. zu 4,9883 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_D^{10} = +0,45^\circ \pm 0,02^\circ$

3,752 mg Subst. gaben 10,251 mg CO₂ und 3,226 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ (416,58) Ber. C 74,96 H 9,68%
Gef. „ 74,56 „ 9,62%

Die Substanz gibt in wenig CHCl₃ gelöst mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Mischprobe mit dem bei 132° schmelzenden (V) schmolz bei 132—150°. Aus den bei der Chromatographie mit abs. Benzol u. Benzol-Äther abgelösten Anteilen liess sich noch eine Spur Ausgangsmaterial (Smp. 155°) gewinnen.

3 α -Acetoxy-bisnor-cholen-(9)-säure-methylester (XII).

80 mg 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (IX)²⁾ vom Smp. 130—132° wie bei (VIII) behandelt gaben 76 mg Rohprodukt. Über 2,5 g Al₂O₃ chromato-

¹⁾ Wir danken Herrn P.-D. Dr. H. Mohler für die Ausführung dieser Messung.

²⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).

graphiert. Die mit Petroläther-Benzol abgelösten Anteile gaben aus Äther-Petroläther 45 mg farblose Prismen, Smp. 137—138°, $[\alpha]_D^{18} = +46,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,968$ in Aceton).

9,676 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,45^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,789 mg Subst. gaben 10,315 mg CO₂ und 3,194 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₄ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%
Gef. „ 74,33 „ 9,44%

Die Substanz gibt in wenig CHCl₃ mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Mischprobe mit dem bei 101—102° schmelzenden 3 α -Acetoxy-*bisnor*-cholen-(11)-säure-methylester¹⁾ schmolz bei 98—103°, mit (IX) bei 112—120°. Aus den bei der Chromatographie mit abs. Benzol und Benzol-Äther abgelösten Anteilen liess sich noch etwas Ausgangsmaterial, Smp. 130° (Mischprobe), erhalten.

3 α -Acetoxy-11 α -oxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XI).

155 mg 3 α -Acetoxy-11-keto-*ätio*-cholansäure-methylester (X)²⁾ vom Smp. 149—151° in 5 cm³ reinstem Eisessig mit 90 mg PtO₂ 24 Std. hydriert. Aufarbeitung wie bei (VII) gab 160 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 135 mg Krystalle, Smp. 179—183°. Aus Aceton-Methanol Nadeln, Smp. 183—185°, $[\alpha]_D^{18} = +109,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,409$ in Aceton).

14,289 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,54^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,742 mg Subst. gaben 9,637 mg CO₂ und 3,140 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. „ 70,28 „ 9,39%

3 α -Acetoxy-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XV).

110 mg 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XI) vom Smp. 183—185° genau wie bei (VIII) behandelt. Rohprodukt (105 mg) über 3,4 g Al₂O₃ chromatographiert gab neben wenig Ausgangsmaterial als Hauptprodukt (XV), aus Petroläther Nadeln mit Doppel-Smp. 127—128°, nach Rekrystallisation 135—136°, $[\alpha]_D^{19} = +87,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,208$ in Aceton).

12,088 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +1,06^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,646 mg Subst. gaben 9,850 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%
Gef. „ 73,72 „ 9,23%

Der Stoff gibt in wenig CHCl₃ gelöst mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Die Mischprobe mit dem bei 99—100° schmelzenden 3 α -Acetoxy-*ätio*-cholen-(11)-säure-methylester³⁾ schmolz bei 92—102°.

3 α -Oxy-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XIV).

25 mg 3 α -Acetoxy-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XV) vom Smp. 135—136° in 2 cm³ Methanol mit 25 mg K₂CO₃ in 0,2 cm³ H₂O versetzt und 40 Std. bei 18° stehen gelassen. Zusatz von Wasser, Absaugen des Methanols, Ausäthern etc. gab 23 mg rohes Neutralprodukt mit Doppel-Smp. 98—102°, nach Rekrystallisation zu langen Nadeln Smp. 122—124°.

3-Keto-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XIII) und 3,12-Diketo-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XVI) aus (XIV).

23 mg 3 α -Oxy-*ätio*-cholen-(9)-säure-methylester (XIV) (Rohprodukt) in 1 cm³ Eisessig portionsweise mit total 3,3 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung total 16 Std. bei

¹⁾ P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).

²⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 705 (1943).

³⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).

18° stehen gelassen. Im Vakuum bei 30° eingedampft, mit H₂O versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Ätherlösung mit verd. H₂SO₄, Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. 20 mg Rohprodukt, zeigte Doppel-Smp. 108°/115—116°. Über 0,8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (bis 20% Benzol) eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther 11 mg farblose Körner, Smp. 120—123°, $[\alpha]_D^{22} = +63,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,704$ in Aceton).

7,040 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,44^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,690 mg Subst. gaben 10,275 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 75,99 „ 9,12%

Der Stoff gibt in wenig CHCl₃ mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit dem bei 134—135° schmelzenden 3-Keto-*atio*-cholen-(11)-säure-methylester¹⁾ schmolz bei 110—128°.

Die erst mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther ca. 3 mg Krystalle, Smp. 176—178°. Mischprobe mit dem gleich schmelzenden (XVI)²⁾ schmolz ebenso.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

186. Viskosität und Ladung des Albuminions³⁾

von Wolfgang Pauli.

(S. X. 45.)

Bei Überführung der zwitterionischen Form eines elektrolyt-frei gereinigten, wasserlöslichen Eiweiss, z. B. Seralbumin, Hämoglobin in die einsinnig ionische — etwa durch Bildung von Albuminchlorid mit steigendem HCl-Zusatz — kommt es zu einem beträchtlichen Anstieg der Viskosität (η), dessen Verlauf, wie die Bestimmung der Gegenionenaktivität (Cl') lehrte⁴⁾, mit der Zunahme der Aufladung der Proteinionen symbat erfolgt. Dieser Anstieg von η passiert nun, mit Annäherung der Protonaufnahme an die Grenze der Säurebindung durch das Protein, ein Optimum, woran sich bei weiterer Säurezugabe im Überschuss der Gegenionen, entsprechend deren zunehmender Inaktivierung durch das vielwertige Proteinion, ein Abfall von η anschliesst. In Versuchen am Hämoglobin⁵⁾ hatten sich bemerkenswerte Einzelheiten betreffend die Unterlagen des Viskositätsanstieges in Abhängigkeit von der wachsenden Aufladung

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).

²⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 705 (1943).

³⁾ Zum Teil nach Versuchen mit Fr. Trude Löcker aus den Jahren 1933—34.

⁴⁾ J. Frisch, Pauli und E. Valko, Bioch. Z. 164, 401 (1925); Literatur bei Pauli-Valko, Kolloidch. d. Eiweissk. Dresden-Leipzig 1933.

⁵⁾ Pauli und W. Schwarzacher, Helv. 28, 645 (1945).

der Proteinionen ergeben. Der Gang von η weist auf einen zweiteiligen Mechanismus dieses Anstieges, indem er nach Überschreiten eines kritischen Schwellenwertes der Aufladung eine jähe Steigerung erfährt, als Folge ausgiebiger Auseinanderspreizung im Eiweissteilchen durch die intraionischen Abstossungskräfte. Bis zu diesem Schwellenwert der Aufladung kommt es nur zu einer mässigen Zunahme von η im Zusammenhange mit einer Erhöhung der Hydratationswirkung.

Die hier folgenden Beobachtungen am Seralbumin sollen unser Bild vom Mechanismus des Abfalles der Viskosität (aus ihrem Optimum) in seiner Abhängigkeit von der Natur und Verteilung der Ionen im Felde des Eiweissions vervollständigen. Ein näherer Einblick in die Feldwirkung des Proteinions erwies sich auch allgemein kolloidchemisch von Interesse.

I.

Versuchsmaterial. Pferdeserum — durch sofortigen Toluolzusatz vor Fäulnis geschützt — wurde durch $\frac{1}{3}$ -Sättigung mit Ammoniumsulfat puriss. — von Euglobulin, hierauf durch Halb-Sättigung mit dem Salz vom Pseudoglobulin befreit. Das Seralbumin-haltige Filtrat wurde in der Kälte mit festem Ammoniumsulfat gesättigt, 12 Stunden stehen gelassen und filtriert, der Niederschlag zwischen Filterpapier abgepresst und in möglichst wenig Wasser gelöst. Die Lösung wurde im Faldendialysator bis zur Leitfähigkeit $\kappa \sim 10^{-4}$ r. O. vorgereinigt, dann im Pauli-Elektrodialysator auf κ^{25° von $6 - 9 \cdot 10^{-6}$ r. O. gebracht. Zu verdünntes Seralbumin wurde durch Zusatz von Kaliumsulfatlösung (0,001-n.) mittels Elektrodekantation konzentriert, wobei die Schichtung durch die schwache Säuerung (geringere Membrandurchlässigkeit für SO_4'') begünstigt wird. Die Kontrolle erfolgte durch die κ -Werte, welche den Standarddaten¹⁾ befriedigend entsprechen (Tabelle I, unkorrigiert für $\kappa_{\text{H}_2\text{O}}$).

Tabelle I.
(Seralbuminsole).

Sole	A	B	C	C'	D	D'	E
C %	1,954	2,905	1,986	1,998	3,16	2,94	3,04
$\kappa \times 10^6$	5,73	—	7,05	5,46	9,55	7,47	6,61

Die verwendeten Salzlösungen wurden durch genaue gravimetrische Bestimmung der Anionen Cl' , Br' , J' , SCN' , SO_4'' eingestellt, die Natriumsalze der Trichloressig- und Sulfosalicylsäure durch Zusatz äquivalenter Mengen NaOH zu den genauest gestellten Säuren bereitet. Nach einem Jahre ausgeführte Kontrollproben der im Jenaer Schliffkolben aufbewahrten Lösungen gaben unveränderte Werte.

Zur Bestimmung der relativen Viskosität dienten Ostwald'sche Viskosimeter von möglichst gleicher Durchflusszeit (gegen 550 Fünftelsekunden), gleichen Kapillaren und gleichem Volumen. Messungen im Thermostaten $25^\circ \text{C} \pm 0,02^\circ$. Die Lösungen wurden in Jenaer Eprovetten mit Schliffverschluss gemischt, kräftig durchgeschüttelt, darauf 10' lang zentrifugiert, da die Werte sonst durch vereinzelte Faserbildung im Eiweiss fehlerhaft sein können. Das gefüllte Viskosimeter wurde 20' im Thermostaten vorgewärmt. Jedesmal 4 auf 1 Fünftelsekunde reproduzierbare Ablesungen. Unerlässlich ist die sorgfältigste Reinigung des Viskosimeters für die Eiweisslösungen. Nach jeder Füllung wurde

¹⁾ D. v. Klobusitzky und Pauli, Bioch. Z. 260, 201 (1933).

mit Wasser, dann mit heisser 1—2-proz. Sodalösung, darauf mit Säure und schliesslich mit Wasser gründlich gewaschen, nach jeder 6. bis 8. Messung mit Chromsäure (heiss) entfettet und der Wasserwert kontrolliert.

Aus dem Verlauf der Protonaufnahme des Serumalbumins mit steigendem Säurezusatz (HCl) lässt sich die maximale Aufnahme je 1 g Protein mit 148×10^{-5} n.¹⁾ und aus dem Mgw $\sim 70\,000$ die maximale Wertigkeit oder Ladungszahl (Lz) des positiven Albuminions mit 103 je Teilchen bestimmen. Im η -Optimum des 1-proz. Serumalbumins, das bei 0,015-n. HCl liegt, ist nur 116×10^{-5} -n. je 1 g Protein, also ca. 79% der möglichen Höchstaufnahme an H⁺, gebunden, was einer Lz je Teilchen von ~ 80 entspricht. Das Albuminion dieser Wertigkeit bildet im folgenden das eigentliche Versuchsobjekt.

In beistehender Tabelle II (Fig. 1 und 2) sind unter Zusammenfassung unserer früheren Daten die Normalitäten n^{III} des Proteinions bzw. die Ladungszahlen je Teilchen (Lz) mit steigender HCl-Zugabe und der Gang von η an 1% Serumalbumin ergänzt zusammengefasst.

Tabelle II.

1% Seralb., p_H = 5,27, a_H = $5,37 \times 10^{-6}$, $\eta = 1,054$.

0,88% Seralb., p_H = 5,79, a_H = $1,62 \times 10^{-6}$, $\eta = 1,044$.

n.HCl $\times 10^3$	1% Seralbumin				0,88% Seralbumin		
	a _H ^{II}	n ^{III} $\times 10^3$	Lz	η^2	n ^{III} $\times 10^3$	Lz	η
1,0	$2,95 \times 10^{-5}$	0,97	6,79	—	—	—	—
1,75	$5,50 \times 10^{-5}$	1,69	11,85	1,075	—	—	—
3,0	$1,12 \times 10^{-4}$	2,88	20,16	1,112	—	—	—
5,0	$2,18 \times 10^{-4}$	4,77	33,97	1,194	4,71	37,465	1,240
7,5	$5,75 \times 10^{-4}$	6,88	48,16	—	—	—	—
10,0	$1,02 \times 10^{-3}$	8,89	62,23	1,354	8,63	68,65	1,380
12,5	—	—	—	—	10,0	79,55	1,390
15	$3,04 \times 10^{-3}$	11,6	81,2	1,420	—	—	—
20	$6,17 \times 10^{-3}$	13,04	91,31	1,396	12,41	98,71	1,358
30	$1,43 \times 10^{-2}$	13,66	95,62	1,325	12,9	102,8	1,292
40	$2,24 \times 10^{-2}$	14,25	99,75	1,253	13,0 ³⁾	103,34	1,254
50	$3,06 \times 10^{-2}$	14,55	102,2	1,212	13,0	103,34	1,214
		(14,7)	(103,6)				

¹⁾ Pauli und F. Blank, Bioch. Z. 202, 337 (1928). Dieser Wert (an 0,88% Seralb. ermittelt) stimmt vorzüglich mit dem aus den Daten von J. Frisch, Pauli, E. Valko, Bioch. Z. 164, 401 (1925) für 1% Seralb. ableitbaren 147×10^{-5} n. überein. Die dort durch ein Versehen falsch angeführten 3 Werte in der letzten Kolonne sind in obiger Tabelle II richtig berechnet, welche zugleich die Versuche von Pauli und W. Kölbl (vgl. Helv. 28, 659 (1945)) berücksichtigt und erstmalig alle zugehörigen Lz wiedergibt.

²⁾ In der korrespondierenden Tabelle VIIa (Helv. 28, 659 (1945)) hat es statt ($\eta - \eta'$) richtig ($\eta - 1$) zu lauten und in VIIb soll in der Reihe III zuletzt statt 147 richtig 159,5 als maximale Laugenbindung stehen.

³⁾ Das würde für 1% Seralb. n^{III} $\times 10^3 = 14,77$ oder 148×10^{-5} n. als Grenzwert der Protonaufnahme je 1 g Protein entsprechen.

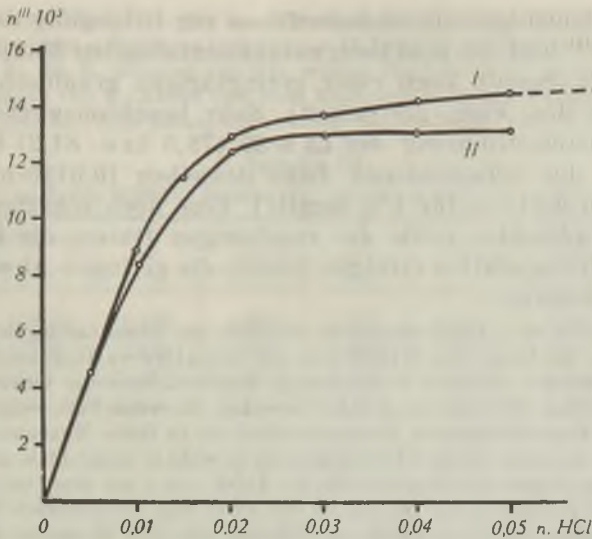


Fig. 1.

Protonaufnahme (n^{III}) von 1% (I) und 0,88% (II) Serumalbumin aus HCl.

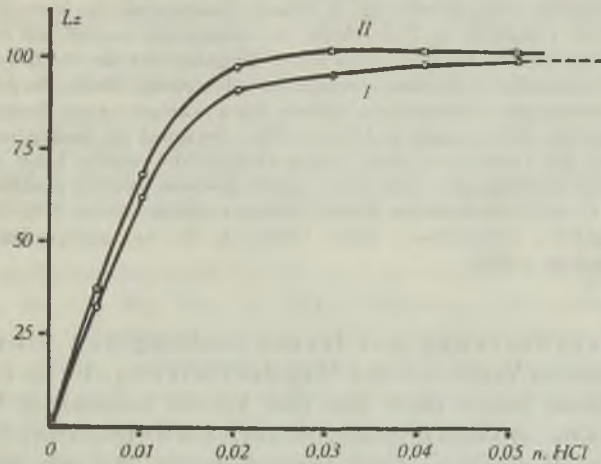


Fig. 2.

Ladungszahlen (Lz) der Teilchen in 1% (I) und 0,88% (II) Serumalbumin mit steigendem HCl-Zusatz.

Der Vergleich der Daten in Tabelle II für 1% und 0,88% Serumalbumin zeigt, dass für denselben HCl-Gehalt in der höheren Eiweisskonzentration eine grössere Zahl von Protonen (n^{III}) aufgenommen wird, zugleich jedoch im niedrigeren Eiweissgehalt jeweils grössere Ladungszahlen je Teilchen (Lz) erreicht werden. Dieses Verhalten wird sehr deutlich durch die Fig. 1 und 2

illustriert. Dementsprechend bedurfte es zur Erlangung der Höchstwerte von n^{III} und des praktisch zusammenfallenden Maximums von Lz beim 1% Seralb. noch einer geringfügigen graphischen Extrapolation (in den Figg. gestrichelt). Sehr beachtenswert ist ferner die gute Übereinstimmung der $Lz \approx 80$ (79,6 bzw. 81,2) im η -Optimum trotz der verschiedenen Lage desselben (0,0125-n. HCl für 0,88% gegen 0,015-n. für 1% Seralb.). Eine noch schärfere Bestimmung des Optimums sowie der zugehörigen Daten, die hier durch graphische Intrapolation erfolgte, könnte die geringen Abweichungen weiter einschränken.

Man kann die als η -Abfall erkennbare Abnahme der freien Ladung des Proteinions im η -Optimum, als Folge einer Erhöhung des Gehaltes an Gegenionen und der damit einhergehenden stärkeren Inaktivierung derselben, entweder durch weitere Zugabe von Säure (hier HCl) oder eines Salzes bewirken. Im ersten Falle steigt zugleich die Wertigkeit des Proteinions durch Protonaufnahme bis zu ihrem Maximum, im zweiten Falle bleibt sie konstant. Diesem Unterschied ist es wohl in erster Linie zuzuschreiben, dass bei gleicher Gegenionenkonzentration der Abfall von η aus dem Optimum mit zusätzlicher Säure geringer ist als bei Zugabe von deren Salz. So entsprach in einem Versuche das Absinken von η ($\Delta\eta$ gleich der Differenz von η im Maximum und nach Zufügen von Säure bzw. Salz) für 1% Seralb. + 0,015-n. HCl ($\eta = 1,409$) in der Kombination mit 0,015-n. HCl + 0,0025-n. HCl ($\eta = 1,399$) einem $\Delta\eta \times 10^3 = 10$, während für den Gehalt 0,015-n. HCl + 0,0025-n. NaCl das $\Delta\eta \times 10^3 = 63$ wird.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, in diesem Zusammenhange hervorzuheben, dass die Abnahme der Viskosität im Überschusse der Gegenionen sowohl mit weiterer Säure wie auch mit Salz niemals bis zu dem niedrigen Ausgangswert des elektrolytfreien, zwitterionischen Albumins führt, sondern oberhalb desselben stehen bleibt. Bei der Bildung der einsinnigen, vielwertigen Proteinionen mittels Säure kommt es im Proteinteilchen zu einem intraionischen Abstossungs- und Spreizeffekt, der durch die Inaktivierung und äussere Anlagerung der Gegenionen nicht restlos rückgebildet werden kann. Damit würde es gleichfalls zusammenhängen, dass der in einem gewissen Bereich praktisch konstante Endwert von η im Überschuss der Säure, welcher einem um ca. 20% höherwertigen Eiweission zugehört, entsprechend höher bleibt als der bei genügendem Salzzusatz konstant gewordene η -Wert.

II.

Zur Herabsetzung der freien Ladung des Albuminions wurde in unseren Versuchen der Weg der Salzzugabe im η -Optimum gewählt. Dieser bietet nicht nur den Vorteil konstanter Wertigkeit des Kolloidions, sondern er gestattet auch bei demselben Gegenion die mit dem Kolloidion gleichsinnigen Ionen, die wir als Nebenionen¹⁾ bezeichnen, zu variieren. Die Analyse der folgenden Versuche, in denen der Eigenbeitrag der Salzionen zur Viskosität gegenüber demjenigen des Proteinions praktisch vollständig zurücktritt, hat gelehrt, dass die Prüfung des Nebenioneneinflusses wertvolle Aufschlüsse über gewisse Besonderheiten der elektrischen Feldwirkung von Kolloidionen zu liefern vermag.

¹⁾ *Pauli-Valko*, Elektrochemie der Kolloide 1929. Berlin. Während unsere Bezeichnung „Gegenionen“ allgemeine Aufnahme fand, war der Verwendungsgebrauch für „Nebenionen“ bisher sehr beschränkt.

Die nächste Tabelle III gibt den Viskositätsabfall wieder, den ein 1% (0,993%) Seralbumin in seinem η -Optimum (mit 0,015-n. HCl) durch den Zusatz von Chloriden der Alkalimetalle Li, Na, K, Rb sowie von NH_4 erfährt. Der Gesamtchlorgehalt ist gegenüber den Angaben von n. Chlorid (wie stets Endkonzentrationen der Mischung) der Tabelle um 0,015-n. der Säure höher, das erreichte Maximum also 0,045-n. Cl'.

Tabelle III.

η -Werte. 0,993% Seralbumin + 0,015-n. HCl, $\eta = 1,399$.

Salzkonz. n.	Li	Na	K	Rb	NH_4
0,0025	1,332	1,326	1,326	1,329	1,327
0,005	1,289	1,285	1,288	1,293	1,283
0,01	1,231	1,230	1,237	1,237	1,223
0,02	1,180	1,177	1,178	1,182	1,174
0,03	1,157	1,151	1,152	1,155	1,141

Die am Absinken von η erkennbare Abnahme der freien Ladung des Albuminions infolge der im Überschuss von Chlorid gesteigerten Inaktivierung und Anlagerung der Gegenionen erweist sich für die verschiedenen Alkalimetalle nicht erheblich unterschieden und lässt keine der bekannten Reihungen derselben erkennen. Beim Ammoniumchlorid findet sich eine etwas stärkere depressorische Änderung von η im Vergleiche mit den Alkalimetallen angedeutet. Der Befund einer nicht merklich differenten Wirksamkeit der Alkalimetall-Nebenionen erscheint umso bemerkenswerter, als sich bei anorganischen, positiven Kolloiden¹⁾ (s. u.) eine ganz charakteristische Ordnung mit recht ausgiebigen Differenzen der Alkalimetalationen in der Koagulationshemmung zunehmend von $\text{Li} < \text{Na} < \text{K} < \text{Rb} < \text{NH}_4$ ergeben hat (s. u.).

Noch auffallender wirkt der Befund an den 2-wertigen Nebenionen Ba, Sr, Ca, Mg, die, zu einer Erhöhung und stärkeren Differenzierung des Effektes, an einem 1,58% Seralbumin im η -Optimum (mit 0,02-n. HCl) verwendet wurden. (Tabelle IV, Fig. 3.) Deren Chloride lassen nicht nur bis 0,03-n. (Gesamt-Cl' 0,05-n.) keine erheblichen Differenzen im η -Effekt erkennen, sondern stimmen sogar in ihrer Wirksamkeit mit dem 1-wertigen Nebenion von NaCl quantitativ überein. Erst beim Gehalt 0,06-n. Salz (0,08-n. Cl') treten Unterschiede hervor, indem — gegen die erfahrungsgemäss nächstliegende Erwartung — das NaCl in seiner Erniedrigung des η (von 1,641 auf 1,234) erheblich zurückbleibt hinter den Erdalkalimetallen (auf 1,211). Ferner findet sich bei diesen für $\Delta\eta$ die Reihenfolge $\text{Ba} > \text{Sr} > \text{Ca}$ angedeutet. Mit Ba^{++} als Nebenion erscheint somit die Abnahme der freien Ladung am grössten, mit Ca^{++} am kleinsten, ganz

¹⁾ Pauli und M. Wittenberger, Koll. Z. 50, 228 (1930), Eisenoxydsol; N. Desai, Koll. Beih. 26, 357 (1928), Thoriumoxydsol.

invers zu den Erfahrungen am positiven Eisenoxydsol, bei welchem das Nebenion Ba^{..} am stärksten, Ca^{..} am schwächsten die Koagulation hemmt (s. u.).

Tabelle IV.
 η -Werte (Fig. 3).
 Serumalbumin D 1,58% + 0,02-n. HCl, $\eta = 1,641$.

Salzkonz. n.	BaCl ₂	SrCl ₂	CaCl ₂	MgCl ₂	NaCl
0,01	1,383	1,383	1,385	1,386	1,384
0,03	1,259	1,259	1,264	1,263	1,262
0,06	1,197	1,211	1,212	1,246	1,234

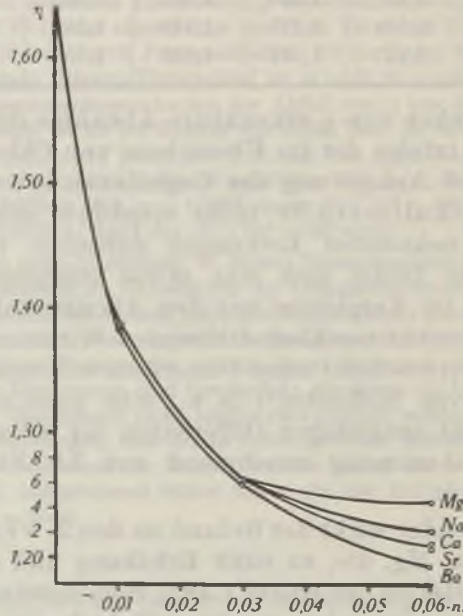


Fig. 3.

Viskositätsabfall von 1,58% Seralb. + 0,02-n. HCl durch Zusatz von ein- und zweiwertigen Metalchloriden. Nebenionwirkung.

Eine Sonderstellung nimmt schliesslich MgCl₂ allerdings erst in höchster (0,06-n.) Konzentration (0,08-n. Cl') ein, indem sein depressorischer η -Effekt nicht nur weit geringer ist als bei den Erdalkalichloriden, sondern auch erheblich unterhalb desjenigen von NaCl gelegen ist. Beim Mg allein würde somit, jedoch erst in höherem Gehalt, erwartungsgemäss eine stärkere Herabsetzung der Gegenionenwirkung auf die freie Ladung des Proteinions verglichen mit Na bemerkbar, welche der Differenz im Aktivitätseinfluss von zwei- und von einwertigem Nebenion entspräche. Der Endabschnitt der Kurven in Fig. 3 zeigt diese Verhältnisse deutlich.

Eine nähere Erörterung der eigenartigen Rolle der Neben-
ionen im Felde des Albuminions folgt später.

III.

Vorerst seien noch einige ergänzende Beobachtungen über die
individuellen Abweichungen und das Ausmass im Gegen-
ioneneffekt auf η angeführt.

In der folgenden Tabelle V (Fig. 4) finden sich an einem 1,58% Seralbumin+0,02-n.
HCl mit dem Optimum $\eta = 1,641$, dessen η -Depressionen durch Alkalisalze der einwertigen
Gegenionen Cl', Br', J', CCl₃COO' und SCN' zusammengestellt. Endwert 0,08-n.Cl.

Tabelle V.

1,58% Seralb.+0,02-n. HCl (Fig. 4)

Salzkonz. n.	NaCl	KBr	KJ	CCl ₃ COONa	KSCN
0,03	1,262	1,229	1,187	1,157	1,135
0,06	1,234	1,168	1,118	1,102	1,096

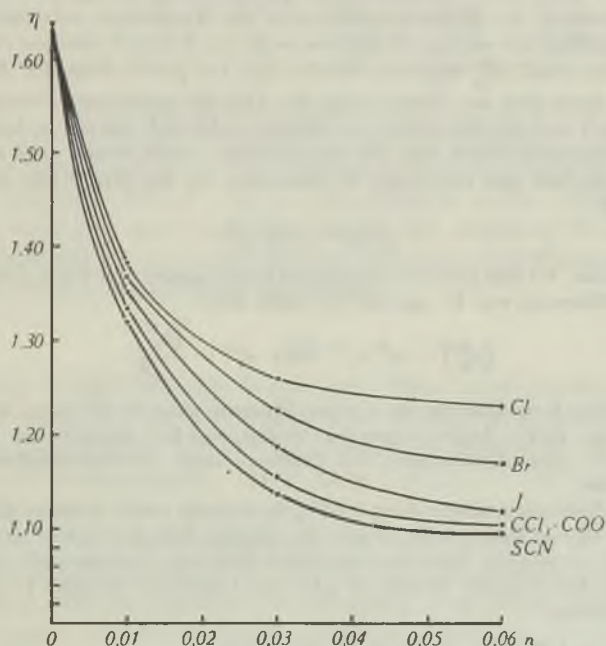


Fig. 4.

η -Abfall von 1,58% Seralb.+0,02-n. HCl durch verschiedene einwertige Gegenionen.

Die Versuche zeigen — in Übereinstimmung mit älteren¹⁾ Beobachtungen an einem
nur durch lange Dialyse gereinigten Serum — für eine hochgereinigte Albuminfraktion,
dass hier bei gleicher Wertigkeit des Gegenions mächtige Unterschiede im depressorischen

¹⁾ Pauli und O. Falek, Bioch. Z. 47, 269 (1912).

η -Effekt auftreten, wobei dieser in der angeführten Reihe von Cl' gegen SCN' stark zunimmt. Die älteren Versuche¹⁾ waren mit konstantem Salzgehalt bei wachsendem HCl-Zusatz durchgeführt. Noch wirksamer als das stärkst wirkende einwertige SCN' erwiesen sich höherwertige Gegenionen wie SO₄' (s. u.).

Nach den Ergebnissen von Chloraktivitätsmessungen²⁾ bei Proteinchloriden, die den Zusammenhang von Viskosität mit Proteinaufladung und mit der Abnahme der freien Ladung im Gegenionenüberschuss bewiesen, lag es nahe, die grossen Unterschiede bei einwertigen Gegenionen auf Differenzen ihrer Inaktivierung bzw. Assoziation durch das Proteinion zu beziehen. Ein indirekter Hinweis darauf ergab sich aus vergleichenden Leitfähigkeitsmessungen³⁾ verschiedener Proteinsalze, wobei die gefundenen Werte den Viskositätsunterschieden entsprechende Abweichungen gegen die berechneten aufwiesen, welche auf korrespondierende Differenzen der Leitfähigkeitskoeffizienten zu beziehen waren.

Einen Einblick in die Aktivitätsverhältnisse der Proteinsalze verschiedener Säuren, deren Gegenionen nicht, wie etwa die der Halogenionen, direkt bestimmbar sind, kann hier die Untersuchung des *Donnan*-Gleichgewichtes beiderseits einer Membran liefern, wobei innen Protein + Säure, aussen eine geeignete Menge der gleichen Säure durch mehrtägige Dialyse ins Gleichgewicht gebracht werden.

Das hier verwendete Verfahren hatte seinerzeit *P. Rona* und *H. Weber*⁴⁾ mit Erfolg zur Bestimmung der Aktivitätskoeffizienten der Myogensalze verschiedener Säuren gedient und gab hier eine analoge Reihe, wie sie in den frühen Versuchen von *Pauli* und Mitarbeitern für η und $[\alpha]_D^0$ abgeleitet worden war. Der gleiche Weg über das Membrangleichgewicht hatte sich zur Bestimmung der Aktivitätskoeffizienten einer Reihe von Silberproteinen⁵⁾ und der Silbersalze von Gummi arabicum⁶⁾ sowie von Agar⁷⁾ bewährt.

Im Gleichgewicht würde dann für eine beliebige, starke Säure, wenn a_1 und a_a die Aktivitäten innerhalb und ausserhalb der Membran, An das betreffende Anion anzeigt, die Beziehung

$$a_1^H \cdot a_i^{An} = a_a^H \cdot a_a^{An}$$

gelten. Sieht man, bei den geringen Konzentrationen, aussen von einem Unterschied der Aktivitätskoeffizienten von H⁺ und An' ab, dann wird

$$\left(\frac{a_1^H}{a_a^H}\right)^2 = a_1^H \cdot a_i^{An} \quad \text{oder} \quad a_i^{An} = \frac{\left(\frac{a_1^H}{a_a^H}\right)^2}{a_1^H}$$

Mittels geeigneter Korrektur für die wenigen Prozente freier Säure innen, kann das zum Protein gehörige aktive Anion angegeben werden, welches, bezogen auf die bekannte Normalität n^{III} (Protonaufnahme) des Eiweiss, einen Aktivitätskoeffizienten seines Gegenions liefert.

In allen Versuchen wurde innen 1,52% Seralbumin + 0,01-n. Säure in einer Pergamenthülle (*Schleicher* und *Schüll*), aussen das gleiche Volumen 0,0025-n. Säure (gleich hoch reichend) verwendet. Zeitweise vorsichtige Rührung. Gleichgewicht nach 5 Tagen sicher erreicht. Die folgende Tabelle VI gibt eine Übersicht, Tabelle VII einige Einzelheiten der Resultate.

¹⁾ *Pauli* und *O. Falek*, *Bioch. Z.* **47**, 269 (1912).

²⁾ *J. Frisch*, *Pauli*, *E. Valko*, *Bioch. Z.* **164**, 401 (1925); Literatur *Pauli-Valko*, *Kolloidchemie d. Eiweissk.*, Dresden-Leipzig 1933.

³⁾ *Pauli* und *J. Sajrin*, *Bioch. Z.* **233**, 86 (1931).

⁴⁾ *P. Rona* und *H. H. Weber*, *Bioch. Z.* **203**, 429 (1928).

⁵⁾ *Ed. Gaigner* und *Pauli*, *Bioch. Z.* **235**, 271 (1931).

⁶⁾ *Pauli* und *E. Ripper*, *Koll. Z.* **62**, 162 (1933).

⁷⁾ *Pauli* und *L. Palmrich*, *Koll. Z.* **79**, 174 (1937).

Tabelle VI.
1,52% Seralb. E'.

Anion	$n^{III} \times 10^3$	f_a^{An}	η^{25°
Cl'	10,498	0,334	1,361
CCl ₃ COO'	10,613	0,279	1,128
SO ^{4''}	11,59	0,063	1,111

Tabelle VII.

Innen: Seralb. E' 1,52% + 0,01-n. Säure, Aussen: 0,0025-n. Säure.

	HCl		CCl ₃ COOH		H ₂ SO ₄	
	$a_H \times 10^3$	$\kappa \times 10^4$	$a_H \times 10^3$	$\kappa \times 10^4$	$a_H \times 10^3$	$\kappa \times 10^4$
vor d. Dialyse:						
innen	0,388	8,14	0,462	3,70	0,255	3,68
aussen	2,07	10,3	2,15	9,46	2,00	9,57
nach d. Dialyse:						
innen	0,36	7,67	0,34	3,80	0,176	4,89
aussen	1,18	5,75	1,06	4,91	0,400	2,38

Tabelle VI zeigt den parallelen Gang von η mit den Aktivitätskoeffizienten der Gegenionen des Proteins, wobei zu bemerken ist, dass η sofort in der Mischung bestimmt wurde und nicht nach der Dialyse, welche die η -Unterschiede noch erhöhen dürfte. Der Gang von n^{III} lässt erkennen, dass die stärkere Inaktivierung zumal des Sulfations auch die zeitliche Erhöhung der Protonaufnahme seitens des Proteins merklich begünstigt.

IV.

Um ein vergleichbares Mass der depressorischen Gegenionenwirkung auf die Viskosität des vielwertigen, positiven Albumins zu gewinnen, wurde von einem bestimmten, molekularen Eiweissgehalt ausgegangen, wozu sich 1,5% $\approx 2 \times 10^{-4}$ -m. Seralbumin als günstig erwies. Beim p_H des η -Optimums (mit 2×10^{-2} -n. HCl) besteht keinerlei Anhaltspunkt für eine Spaltung oder Aggregatbildung des monodispersen Proteins, so dass dessen gesamte und freie Ladung mit genügender Annäherung angegeben werden kann. Wählt man nun die gleiche Grundkonzentration (2×10^{-4} -n.) des mit dem Salz zugefügten Gegenions (oder ein niedriges Vielfaches derselben), so würde das, bei vollständiger Inaktivierung desselben, für jeden Grundwert durchschnittlich¹⁾ den Verlust einer freien Ladung je Eiweissteilchen bedeuten.

¹⁾ Die Frage, wieweit es dabei zu einer gewissen Streuung der Ladungsverteilung auf die Eiweissteilchen kommt, erscheint hier nicht von Belang.

In der folgenden Tabelle VIII wird eine Versuchsreihe mit KSCN-Zugabe im η -Optimum angeführt. Zum Vergleich dienen die korrespondierenden Werte mit NaCl. $\Delta\eta \times 10^3$ gibt den Reibungsabfall durch den Salzzusatz an und ist in einer Nebenreihe gleichzeitig auf den Grundwert $2 \times 10^{-4} \cdot n$. bezogen.

Tabelle VIII.

Seralb. D 1,47% + 0,02-n. HCl ($\eta = 1,619$) + n. Salz.

n. KSCN	η	$\Delta\eta \times 10^3$	n. NaCl	$\Delta\eta \times 10^3$
0,0002	1,607	12 = 1×12	0,0002*)	9,5 = $1 \times 9,5$
0,0004	1,595	24 = 2×12	0,001	42 = $5 \times 8,4$
0,0006	1,584	35 = $3 \times 11,6$	0,002	78 = $10 \times 7,8$
0,0008	1,572	47 = $4 \times 11,75$	0,003	113 = $15 \times 7,53$
0,001	1,560	59 = $5 \times 11,8$	0,004	139 = $20 \times 6,95$
0,002	1,508	111 = $10 \times 11,1$	0,005	164 = $25 \times 6,56$
0,003	1,467	152 = $15 \times 10,13$		
0,005	1,398	221 = $25 \times 8,84$		

*) Graphisch intrapoliert.

Die nächste Tabelle IX bringt analoge Daten für höherwertige Gegenionen, nämlich SO_4'' und das Sulfosalicylation des $\text{NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{OHCOONa}$, das mit dem Hydroxyl drei saure Gruppen sehr verschiedener Stärke besitzt. $\Delta\eta$ von SO_4'' bezogen auf $n=2$ m.

Tabelle IX.

Seralb. E 1,52% + $2 \cdot 10^{-2}$ -n. HCl + m. Salz.

m. Salz	K_2SO_4		Sulfosalicylat	
	η	$\Delta\eta \times 10^3$	η	$10^3 \times \Delta\eta$ bezogen auf m.
0,0	1,600	—	1,604	—
0,0002	1,562	38 = 2×19	1,584	20 = 1×20
0,0004	1,535	65 = $4 \times 16,2$	1,568	36 = $2 \times 18,5$
0,0006	1,506	94 = $6 \times 15,6$	1,552	52 = $3 \times 17,3$
0,0008	1,483	117 = $8 \times 14,625$	1,535	69 = $4 \times 17,2$
0,001	1,454	146 = $10 \times 14,6$	1,521	83 = $5 \times 16,6$
0,002	1,358	242 = $20 \times 12,1$	1,456	148 = $10 \times 14,8$

Für die Erörterung der Ergebnisse erscheint es zweckmässig, vom Sulfat als Gegenion auszugehen, das gemäss den früheren Angaben (s. o.) und nach der Ausgiebigkeit des depressorischen η -Effektes unter unseren Versuchsbedingungen als praktisch vollständig inaktiviert angesehen werden kann. Das würde eine η -Abnahme um 0,019 für den Grundwert $n. = 2 \times 10^{-4} \text{SO}_4''/2$ also bei durchschnittlicher Verminderung um eine freie Ladung je Eiweissteilchen ergeben. Nach den Bestimmungen der Protonaufnahme aus HCl sowie den Messungen der Gegenionenaktivität kann für das η -Optimum vor dem Salzzusatz eine Gesamtladung von ≈ 80 und nach dem Aktivitätskoeffizienten ($f_a^{\text{Cl}} = 0,46$) eine freie Ladung von etwa 35 je Eiweiss-

teilchen eingesetzt werden. Mit steigendem Gehalt an SO_4'' , dem ein fortschreitendes Absinken der freien Eiweissladungen um $m \times 10^{-4}$ entspricht, sinkt die relative η -Depression je Einzelladung stetig ab, wie dies auch im Kurvencharakter zum Ausdruck kommt. Dieser η -Abfall ($\Delta\eta$) je Einheit (2×10^{-4} -n.) ist geringer bei SCN' und noch kleiner bei Cl' als Gegenion. Da der ganze Effekt mit steigendem Eiweissgehalt ausgiebiger wird, wurden die geringen Konzentrationsunterschiede der verwendeten Albumine (für 1-wertige Gegenionen 1,47% für 2-wertige 1,52%) durch eine Korrektur (6%) berücksichtigt, abgeleitet aus besonderen Messungen an 1,58% Serumalbumin unter Intrapolation auf 1,52%. So ergab sich im Anfangsteil für 2×10^{-4} -n. bei SCN' ein $\Delta\eta = 0,0127$ und bei Cl' gleich 0,01007. Die Kurven der beistehenden Fig. 5 geben die auf den einheitlichen Gehalt 1,52% Serumalbumin reduzierten Werte.

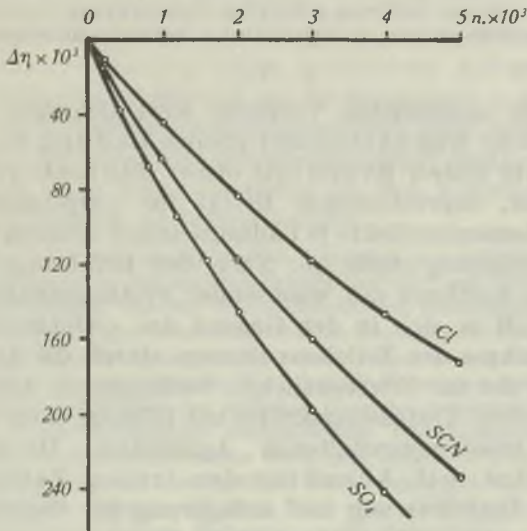


Fig. 5.

η -Abfall von 1,52% Seralb. + 0,02-n. HCl durch niedrige Normalität ($n \times 10^{-3}$) von 1- und 2-wertigem Gegenion.

Bei dem nahe linearen Gang der anfänglichen η -Depression liesse sich unter der Voraussetzung, dass die Inaktivierung von SO_4'' im η -Optimum praktisch vollständig ist, erstmalig der Relation korrespondierender $\Delta\eta$ -Werte von $\Delta\eta^{\text{SCN}} / \Delta\eta^{\text{SO}_4}$ und $\Delta\eta^{\text{Cl}} / \Delta\eta^{\text{SO}_4}$ der inaktivierte und daraus der freibleibende aktive Anteil der einwertigen Gegenionen entnehmen. Das führt zu den durchaus plausiblen Aktivitätskoeffizienten $f_a^{\text{SCN}} = 0,33$ und $f_a^{\text{Cl}} = 0,47$ aus den inaktiven Bruchteilen $\frac{12,72}{19} = 0,6695$ und $\frac{10,07}{19} = 0,530$. Der für Cl' abgeleitete Wert liegt tatsächlich recht nahe dem seinerzeit aus

potentiometrischen Messungen¹⁾ der Gegenionen für das η -Optimum sich ergebenden $f_a^{Cl} = 0,46$.

Besondere Umstände liegen beim Sulfosalicylation vor, bei dem durch die starke Sulfosäure die Dissoziation der anderen sauren Gruppen so weit zurückgedrängt wird, dass es bis zur Hälfte schwächer η -depressorisch wirkt als $SO_4^{''}$ gleicher Molarität. Würde man das η auf $n - 2$ m. beziehen, dann liegen die Werte zwischen denen von Cl' und SCN' , ein Hinweis darauf, dass die im Gleichgewicht mit der 2-wertigen stehende 1-wertige Form des Sulfosalicylations erheblich weniger als Gegenion inaktiviert wird, wie das Rhodanion.

Dass aber daneben besondere Beziehungen zum Protein mitwirken, geht aus dem Auftreten von Trübungen in Konzentrationen von Sulfosalicylat hervor, in welchen das stärker η -depressorische, also inaktivierende Sulfation keine Andeutung einer Niederschlagsbildung erkennen lässt. Eine ähnliche Sonderstellung wurde früher²⁾ gelegentlich der konduktometrischen Titration des Ovalbumins mit Trichloressigsäure in der Gegend des η -Optimums als Bildung starker Trübung bis Flockung beobachtet, die in diesem Bereich weder bei anderen Säuren (auch mit 2-wertigem Anion wie H_2SO_4 , $H_2C_2O_4$) noch überhaupt bei Serumalbumin auftrat. Es handelt sich um jenen noch ungeklärten, an eine sekundäre, intramolekulare Änderung geknüpften Denaturierungsvorgang, der sich an die Inaktivierung der Proteinladung in verschiedenem Ausmasse anschliessen kann.

V.

Durch die angeführten Versuche wird sichergestellt, dass die durchschnittliche Reduktion der freien Ladung des vielwertigen Proteinions um einen Bruchteil einer Einfachladung sich als entsprechender, depressorischer Effekt im η -Optimum bemerkbar macht. Die Elementareffekte je Ladungseinheit nehmen mit sinkender freier Teilchenladung stetig ab. Nach den Erfahrungen³⁾ über den Verlauf des η -Anstieges mit wachsender Protonaufnahme durch das Protein handelt es sich in der Gegend des η -Optimums vor allem um eine Zunahme des Teilchenvolumens durch die Lockerung und Aufspreizung der im Eiweissteilchen vorliegenden Assoziate seitens der intraionischen Abstossungskräfte mit Bildung eines unter Wasserblockierung zusammengehaltenen Aggregates. Dieses Lockeraggregat wird mit Abnahme der freien Teilchenladung, als Folge der Inaktivierung und Anlagerung der Gegenionen, unter entsprechendem η -Abfall zu einem dichteren Assoziat mehr oder minder rückgebildet. Da hierbei intramolekular ein Rest einsinniger, ionischer Kräfte wirksam bleibt, ist dieser Entladungseffekt nicht identisch mit einem Entzug der einsinnigen Aufladung durch Abgabe der vom Protein aufgenommenen Protonen und die Viskosität sinkt, wie schon ausgeführt, nicht bis auf den Ausgangswert des streng zwitterionischen Proteins herab.

Wesentlich ist für den Vergleich mit verwandten Erfahrungen, dass sich im untersuchten η -Bereich die stufenweise Verminderung der freien Ladung der Proteinionen und nicht ein Koagulationsvorgang widerspiegelt. Bei positiven, hochgereinigten anorganischen Kolloiden stehen unserem Falle am nächsten Beobachtungen

¹⁾ *J. Frisch, Pauli, E. Valko, Bioch. Z.* **164**, 401 (1925).

²⁾ *Pauli und J. Safrin, Bioch. Z.* **233**, 86 (1931).

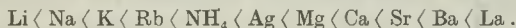
³⁾ *Pauli und W. Schwarzacher, Helv.* **28**, 645 (1945).

über Gegenionensubstitution nach dem Verfahren von *Pauli-Valko*¹⁾ bei konduktometrischer Titration gewisser Metalloxydsole mittels geeigneter, löslicher Silbersalze. Dabei zeigte sich mit Substitution der ursprünglichen Cl'-Gegenionen durch NO₃' oder ClO₃' und noch mehr durch SO₄' ein Absinken der Solleitfähigkeit entsprechend einer Abnahme der Leitfähigkeitskoeffizienten als Folge der in dieser Reihe gesteigerten, interionischen Wechselwirkung, wie sie in völlig analoger Weise an wasserlöslichen Proteinen mittels konduktometrischer Säuretitration zu beobachten²⁾ war.

Die in unseren Versuchen festgestellte Reihenfolge der komplexen einwertigen Gegenionen nach zunehmender η -Depression bzw. Inaktivierung am positiven Proteinion war schon vor längerer Zeit³⁾ als Ergebnis einer exzentrischen Ladungsverteilung im Gegenion aufgefasst worden, die — ähnlich wie bei einem Dipol — im elektrischen Felde des Kolloidions gesteigert wird. Betrachtet man etwa das SCN' im Sinne von *W. Kossel's* Theorie des heteropolaren Aufbaues, so wären alle drei Fälle möglich, nämlich 5-wertig positiver N oder 6-wertig positiver S oder 4-wertig positiver C als Zentralion des Komplexes. Sie würden mit den ergänzenden anderen negativen Ionen stets ein Anion SCN' ergeben, so dass hier eine Art Elektromerie vorstellbar und zu prüfen wäre. Bei den anderen angeführten Komplexionen liegen in dieser Hinsicht viel begrenzte Möglichkeiten vor.

Ausserordentlich beachtenswert erscheinen die Besonderheiten der Nebenionenwirkung beim positiven Albuminion, dass nämlich in einem weiten Bereich des Ladungs- und η -Abfalles infolge Salzzusatz der entladende Gegenioneneffekt nicht nur in der Reihe der als Nebenionen dienenden Alkalimetallionen praktisch ungeändert bleibt, sondern auch beim Übergang zu den 2-wertigen Erdalkalitionen keine erhebliche Änderung erfährt.

Diese Beobachtung steht anscheinend im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen mit anorganischen Kolloiden. Am positiven Eisenhydroxyd^{4) 5)} und Thoriumhydroxydsol⁶⁾ konnte festgestellt werden, dass die Schwellenwerte mit zunehmender Wertigkeit der Nebenionen anwachsen, entsprechend einer stärkeren Hemmung der Koagulation. Gleiches lässt sich an Hand früherer und späterer Beobachtungen an negativen As₂S₃-⁷⁾ und Schwefelolen⁸⁾ für Anionen steigender Wertigkeit als Nebenionen feststellen. Man kann zum Zwecke besseren Vergleiches den zeitlichen Gang der langsamen Koagulation, ihre Geschwindigkeit, durch fortlaufende photometrische Trübungsmessung⁹⁾ oder durch den η -Anstieg^{4) 5)} bestimmen. Letzteres wurde sehr eingehend⁵⁾ für die Nebenionenwirkung am Eisenhydroxydsol durchgeführt. Dabei ergab sich nach abnehmender Koagulation (gleiches Gegenion Cl' bzw. NO₃') also wachsender Hemmung der Flockung durch verschiedene Nebenionen die Reihenfolge



Sie stimmt weitgehend mit der von *Desai* (l. c.) am Thoriumoxydsol gefundenen Reihung überein. Es handelt sich um ausgiebige und eindeutige Effekte, wie die umstehenden Fig. 6 und Fig. 7 demonstrieren.

¹⁾ *Pauli* und *E. Valko*, Z. physik. Ch. **121**, 161 (1926); *Pauli* und *E. Schmidt*, ebenda **129**, 199 (1927); *Pauli* und *A. Peters*, ebenda **135**, 1 (1928).

²⁾ *Pauli* und *J. Safrin*, Bioch. Z. **233**, 86 (1931).

³⁾ *Pauli*, Eiweisskörper und Kolloide, J. Springer, Wien 1926.

⁴⁾ *Pauli* und *J. Matula*, Koll. Z. **21**, 49 (1917).

⁵⁾ *Pauli* und *M. Wittenberger*, Koll. Z. **50**, 228 (1930).

⁶⁾ *B. N. Desai*, Koll. Beih. **26**, 357 (1928).

⁷⁾ Literatur bei *Pauli-Valko*, Elektrochemie der Kolloide, J. Springer, Wien 1929, S. 192 u. ff.

⁸⁾ *S. Odén*, Der kolloide Schwefel, Nova Acta Ups. [IV] **3**, 66 (1912).

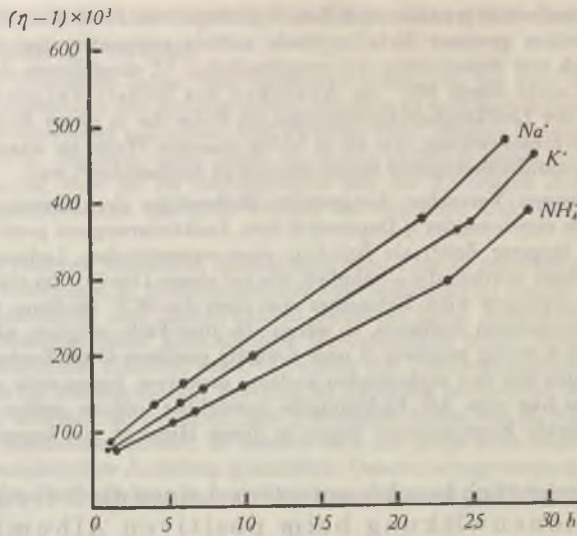


Fig. 6.

Nebenionenwirkung von Na^+ , K^+ und NH_4^+ auf Koagulation von Eisenoxydsol, η -Anstieg (0,02-n. Chloride).

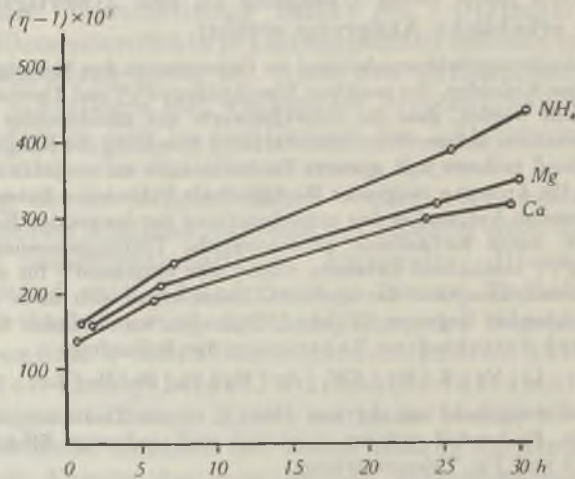


Fig. 7.

Nebenionenwirkung von NH_4^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} auf Koagulation von Eisenoxydsol, η -Anstieg (0,015-n. Chloride).

Neben der erhöhten Flockungshemmung mit steigender Wertigkeit der Nebenionen findet sich innerhalb der Reihe sowohl der einwertigen wie auch der zweiwertigen Nebenionen zunehmender Rückgang der Koagulation in der Ordnung abnehmender Hydratationswärme der betreffenden Ionen. —

Diese gesetzmässigen Beziehungen in der Nebenionwirkung verdienen hier eine kurze Erörterung, da sie bei näherer Betrachtung auch für das Verständnis der abweich-

den Verhältnisse bei unseren Proteinionen von Bedeutung sind. Die angeführte Reihenbildung gleichgeladener Nebenionen erfährt eine gewisse Beleuchtung durch die Tatsache, dass die gleiche Folge innerhalb der Metallionen als flockender Gegenionen bei einer grossen Zahl¹⁾ von negativen hydrophoben Solen zu finden ist. Eine ähnliche Reihung wurde von *G. Wiegner*²⁾ und seinem Mitarbeiter *H. Jenny*³⁾ für das Verdrängungsvermögen von Alkali- und Erdalkalitionen gegenüber den am (elektronegativen) Permutit haftenden Metallionen der gleichen Art wiedergefunden. Ebenso wie für negative Sole die Schwellenwerte der Flockung durch weniger hydratisierte Gegenionen kleiner werden, die Anlagerung derselben an die ionogenen aufladenden Komplexe der Kolloidoberfläche somit ausgiebiger erfolgt, werden auch die weniger hydratisierten Metallionen vom Permutit stärker festgehalten. Andererseits verdrängen die letzteren in entsprechend höherem Masse anhaftende stärker hydratisierte Gegenionen aus demselben. Die grössere Hydrationsenergie steht also — durch Begünstigung der Ionenreaktion mit dem Lösungsmittel — der interionischen Wechselwirkung entgegen, welche unter Inaktivierung bis zur Assoziation führt. Die oben beschriebene Ordnung der Kationen bei der Koagulation von Eisenoxysol erscheint nun ganz analog, nur handelt es sich um die interionische Wechselwirkung der verschiedenen positiven Nebenionen mit dem negativen Gegenion des elektropositiven Kolloidions. Sie erfolgt umso energischer, je weniger hydratisiert das positive Nebenion ist. In diesem Sinne kann von einer unterschiedlichen Aktivitätsbeeinflussung der Gegenionen nahe der Kolloidoberfläche gesprochen werden.

In der Tat findet sich auch in einfachen Lösungen von Chloriden, z. B. in 0,1-n.-Konzentration beim Übergang vom Li⁺ zum K⁺ parallel dem Abfall der Hydrationswärme von 112 auf 82 Kcal/g-Ion — als Ausdruck der stärkeren, interionischen Wechselwirkung — eine Abnahme des Aktivitätskoeffizienten γ von 0,776 auf 0,715. Ebenso entspricht dem Übergang von Mg⁺⁺ zu Ba⁺⁺ ein Abfall der Hydrationswärme von 437 auf 297 und des γ von 0,577 auf 0,509.

Die hier gegebene Darstellung verwandter Beziehungen in scheinbar diametral verschiedenen Fällen fusst letztlich auf den seinerzeit⁴⁾ entwickelten allgemeinen Prinzipien der elektrostatischen Gegen- und Nebenionenwirkung, die wir auch im weiteren zu Grunde legen.

Das auffällige Zurücktreten der individuellen Unterschiede in der Nebenionenwirkung auf den Ladungsabfall des Proteinions dürfte eine Erörterung auf Grund der folgenden, in den Erfahrungen wohl begründeten Sätze zulassen: 1. Die Inaktivierung und Anlagerung der Gegenionen seitens des Kolloidions wird durch deren Aktivität bestimmt. 2. Die wechselnde hemmende Wirkung der Nebenionen erfolgt — entgegen der häufigen Annahme einer allgemeinen Adsorption derselben — indirekt⁵⁾ auf dem Wege der Beeinflussung der Gegenionenaktivität („Entlastungseffekt“). 3. Die Konzentration und die Aktivität der Ionenwolke der nächsten Umgebung der Kolloidteilchen können nicht in der mittleren Konzentration und Aktivität der Lösung einen genügenden Ausdruck finden.

Das Ausmass der Aktivitätsbeeinflussung der Gegenionen durch die anwesenden Nebenionen wird nämlich stark davon abhängen, ob

¹⁾ Vgl. Zusammenstellung *Pauli-Valko*, Elektroch. d. Koll. 1929, S. 179.

²⁾ *G. Wiegner*, Koll. Z. 36, Erg. Bd., 341 (1925).

³⁾ *H. Jenny*, Koll. Beih. 23, 428 (1927).

⁴⁾ *Pauli-Valko*, Elektrochemie der Kolloide 1929.

⁵⁾ Von gelegentlichen spezifisch chemischen Beziehungen wird hier abgesehen.

dieselbe in der dichten Gegenionenwolke nächst der Kolloidoberfläche oder entfernter in einer weniger dichten Ionenatmosphäre stattfindet. Mehrwertige Nebenionen werden bei hoher Feldstärke des Kolloidions durch elektrostatische Abstoßung weiter abgedrängt als einwertige. Das würde die Herabsetzung des Aktivitätskoeffizienten, also ihren Entlastungseffekt auf die Gegenionen und damit auf das Kolloidion entsprechend vermindern. Unsere Versuche am positiven Albumin zeigen die η -Wirkung schon kleiner Ladungsabnahme, also bei sehr wenig reduzierter Feldstärke des Kolloidions an, und da die 2-wertigen Nebenionen dabei mehr in dessen weitere Umgebung gedrängt werden, wäre es verständlich, dass unter diesen Umständen ein erheblich stärkerer Entlastungseffekt durch die zweiwertigen, verglichen mit den einwertigen Nebenionen nicht eintritt. Hingegen wäre zu erwarten, dass mit stärkerer Abnahme der freien Ladung und damit der Feldwirkung der Proteinionen infolge steigenden Salzzusatzes zugleich die Nebenionen in die dichteren, im Assoziationsgleichgewicht stehenden Anteile der Gegenionenwolke näher zur Kolloidoberfläche gelangen unter Steigerung ihres Entlastungseffektes. Damit würde der beobachtete Verlauf der Viskosität unseres elektropositiven Albumins bei $MgCl_2$ -Zusatz übereinstimmen, indem in der höchsten untersuchten Salzkonzentration die Viskositätsabnahme für den gleichen Cl^- -Gehalt geringer, die Gegenionenaktivität und Anlagerung an das Eiweißion also schwächer wird, als bei $NaCl$ (Fig. 3).

Für diesen Fall hätte also eine gewisse Angleichung an die Erfahrungen bei der langsamen Koagulation von anorganischen Kolloiden stattgefunden. Bei derselben wird von vorneherein zwecks Erreichung der Flockung ein genügend hoher Elektrolytgehalt für eine ausgiebige Inaktivierung von Gegenionen durch das Kolloidion zugefügt, welche sich noch zeitlich vervollständigt. Dieser Vorgang sowie die anschließende von der Diffusionsgeschwindigkeit und Stosszahl abhängige Teilchenaggregation bestimmen die als η -Vermehrung messbare Koagulationsgeschwindigkeit. Der zugehörigen stark herabgesetzten Feldstärke des Kolloidions würde der ausgiebige, mit dem Nebenion so deutlich variable Entlastungseffekt durchaus entsprechen.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen jedoch die Erdalkalichloride gegenüber unserem Eiweißion ein, die zum Unterschiede von $MgCl_2$ in den erreichten höheren Konzentrationen das einwertige Nebenion (Na^+) im Entlastungseffekt keinesfalls übertreffen, sondern sogar eine merklich stärkere η -Depression, also Ladungsabnahme des Proteinions hervorrufen (Fig. 3). Als Erklärung dieser gegensinnigen in der Reihe $Ca < Sr < Ba$ erkennbar zunehmenden Abweichung trotz abnehmender, freier Kolloidladung käme vor allem eine merkliche Anlagerung assoziierter Ionenpaare (im Sinne von *N. Bjerrum*¹⁾) der Salze in Frage, die auch in der gleichen Folge begünstigt wird. Das würde eine Art

¹⁾ *N. Bjerrum*, *Ergebn. exakt. Naturw.* 5, 125 (1926).

Doppelsalzbildung von Proteinchlorid und Erdalkalichloriden darstellen, welche eine gewisse Reduktion der angenäherten Nebenionen aber auch eine dichtere Assoziation innerhalb des einzelnen Albuminteilchens bewirken könnte. Diese Doppelsalzbildung wäre am ehesten verwandt mit jener bei Fällung und Auskrystallisation von elektro-positivierten Albuminen mittels Ammoniumsulfat, hingegen schon stärker verschieden von den Pfeiffer'schen Neutralsalzverbindungen¹⁾ der reinen zwitterionischen Aminosäuren. Für eine strengere Begründung unseres Erklärungsversuches der besprochenen Anomalie durch eine Art Doppelhalogenidbildung reicht das zurzeit verfügbare Versuchungsmaterial nicht aus.

Die hier mitgeteilten Beobachtungen lassen durch ihren Ausbau einen näheren Einblick in die elektrische Feldwirkung von Kolloidionen erwarten.

Zusammenfassung,

1. Das mit steigendem HCl-Zusatz zu hochgereinigtem Serumalbumin unter starkem Anstieg der Viskosität gebildete positive Proteinion besitzt im Optimum von η eine Ladungszahl $Lz \sim 80$ je Teilchen und diente den Versuchen zum Studium seiner Feldwirkung.

2. Durch entsprechenden Salzzusatz kommt es mit Abfall der freien Ladung des Albuminions zu einem scharfen Absinken der optimalen Viskosität. Dieser η -Abstieg wird zum Unterschied von Erfahrungen über die langsame Koagulation positiver Metall-oxydsole durch Variation der (mit dem Kolloidion gleichsinnigen) Nebenionen, Alkali- und Erdalkalimetallionen, in weitem Konzentrationsbereich nicht erheblich verschieden beeinflusst.

3. Hingegen findet in der Reihe der einwertigen Gegenionen Cl' , CCl_3COO' , SCN' und noch mehr durch das zweiwertige SO_4'' ein stark zunehmender η -Abfall statt. Diesem η -Abfall entspricht ein Absinken der Aktivitätskoeffizienten, die sich aus potentiometrischen Messungen im Donnan-Gleichgewicht ableiten liessen.

4. Durch Verwendung einer geeigneten Grundkonzentration $\sim 2 \times 10^{-4}$ -m.-Serumalbumin und einfacher oder niedriger Vielfacher des Grundgehaltes 2×10^{-4} -n.-Salz im η -Optimum liess sich zeigen, dass die durchschnittliche Abnahme der freien Teilchenladung um einen Bruchteil der einfachen Ladung als ausgiebige η -Abnahme des positiven Eiweissions bemerkbar wird. Aus dem relativen Abfall von η mit den verschiedenen Gegenionen konnte, auf diesem Wege erstmalig, eine plausible Schätzung der Aktivitätskoeffizienten der Gegenionen (Cl' und SCN') des Albuminions abgeleitet werden.

5. Die scheinbar abnormale Gleichartigkeit der Nebenionenwirkung liesse sich durch die mit der Wertigkeit der Nebenionen zunehmenden Verdrängung derselben aus der nächsten Umgebung des, bei dem gewählten Verfahren, in hoher Feldstärke geprüften Albuminions verstehen.

6. Der η -Abfall im Gegenionen-Überschuss beruht auf mehr oder minder weitgehender Rückbildung von durch den innerionischen Abstossungseffekt aus dem Eiweiss-teilchen gebildetem Lockeraggregat zum ursprünglichen dichteren Assoziat.

7. Die Möglichkeit der Anlagerung von assoziierten Ionenpaaren der Erdalkalichloride an das Proteinchlorid unter Bildung dichter Eiweiss-teilchen erscheint durch den (im Gegensatz zu $MgCl_2$) spezifisch verstärkten η -Abfall in den höheren Salzkonzentrationen nahegelegt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ P. Pfeiffer, Organische Molekülverbindungen, 2. Aufl. 1927, S. 143.

187. Über die Fällung von Hydroxysalzen aus Cadmiumlösungen¹⁾

von W. Feitknecht.

(9. X. 45.)

1. Einleitung.

In einer Reihe von Arbeiten ist gezeigt worden, dass beim Versetzen der Lösungen von Salzen zweiwertiger Metalle häufig primär Hydroxysalze bestimmter Zusammensetzung und mit charakteristischer Struktur ausfallen²⁾. Vor längerer Zeit wurde auch abgeleitet³⁾, dass die Ausfällung eines Hydroxysalzes theoretisch gleich zu behandeln ist, wie die anderer schwerlöslichen Verbindungen, d. h. dass auch in diesem Fall Ausscheidung eintritt, wenn das Löslichkeitsprodukt überschritten wird, und dass sich dieses aus der Titrationskurve berechnen lässt. Ferner ergab sich, dass Hydroxysalz und Hydroxyd, falls ersteres eine konstante Zusammensetzung hat, bei einem ganz bestimmten Ionengehalt der Lösung miteinander im Gleichgewicht sein müssen. Die Gleichgewichtskonzentration für reine Metallsalzlösungen ist ein Mass für die Beständigkeit des Hydroxysalzes und lässt sich aus dem Löslichkeitsprodukt des Hydroxyds und Hydroxysalzes berechnen.

Die Fällungskurven einer grösseren Zahl von Lösungen zweiwertiger Metalle hat Britton⁴⁾ schon vor längerer Zeit mit Hilfe der Wasserstoffelektrode aufgenommen. Später hat er gemeinsam mit Robinson die Versuche mit Hilfe der Glaselektrode ergänzt⁵⁾ und geprüft, ob sich aus der Titrationskurve die Löslichkeitsprodukte der Hydroxyde berechnen lassen. Er kommt zum Schluss, dass bei Fällungen basischer Salze das Produkt $[Me^{2+}] \times [OH^-]^2$ nicht konstant ist, und glaubt daraus ableiten zu dürfen, dass in diesem Fall das Prinzip des Löslichkeitsprodukts nicht anwendbar sei. Durch unsere, oben erwähnte Arbeit ist diese Folgerung Britton's berichtigt worden.

Kürzlich haben Moeller und Rhymer⁶⁾ über die Fällung von Lösungen von Cadmiumsalzen berichtet, ohne die von uns gewonnenen Erkenntnisse zur Deutung der Resultate heranzuziehen. Wohl wird bemerkt, dass mit Ausnahme des Nitrats basische Salze ausfallen mögen, doch werden keine weiteren Konsequenzen daraus gezogen.

Wir haben vor längerer Zeit die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Hydroxychloride⁷⁾ und kürzlich diejenigen über die Hydroxyfluoride⁸⁾ des Cadmiums veröffentlicht. W. Gerber hat

¹⁾ 26. Mitt. über Hydroxysalze 2-wertiger Metalle.

²⁾ Feitknecht und Weidmann, Helv. **26**, 1911 (1943) und frühere Arbeiten in der gleichen Zeitschrift.

³⁾ Feitknecht, Helv. **16**, 1302 (1933).

⁵⁾ Trans. Faraday Soc. **28**, 531 (1932).

⁴⁾ Britton, Soc. **127**, 2110 (1925).

⁶⁾ J. Phys. Chem. **46**, 477 (1942).

⁷⁾ W. Feitknecht und W. Gerber, Helv. **20**, 1344 (1937); Z. Kr. [A] **97**, 168 (1937).

⁸⁾ W. Feitknecht und H. Bucher, Helv. **26**, 2196 (1943).

seinerzeit auch die Hydroxysalze des Bromids, Nitrats und Sulfats untersucht, doch blieben noch eine Reihe von Fragen ungelöst, so dass von einer Veröffentlichung vorläufig abgesehen wurde. Die Arbeit von *Moeller* und *Rhymer* veranlasst uns, auf die Hydroxysalze des Cadmiums zurückzukommen. Es wurde aus den von diesen Autoren mitgeteilten Kurven die Zusammensetzung, die Löslichkeitsprodukte und die Gleichgewichtskonzentrationen berechnet, und wir möchten in der vorliegenden Mitteilung die aus den Ergebnissen dieser Forscher zu ziehenden Schlüsse mit den von uns auf präparativ-analytischem und röntgenographischem Weg gewonnenen Resultaten vergleichen.

Wie beim Chlorid¹⁾ sind auch bei den andern Salzen die beim Fällen zuerst entstehenden Hydroxysalze instabil und wandeln sich unter der Mutterlauge, häufig allerdings sehr langsam, in stabilere um. Es scheint dies ganz allgemein zu gelten. Die vorliegende Mitteilung bezieht sich nur auf die instabilen Hydroxysalze.

2. Zusammensetzung und Struktur der frischen Fällungsprodukte.

a) Hydroxysulfat.

Wie in der folgenden Mitteilung näher besprochen wird, fällt beim Versetzen einer verdünnten Cadmiumsulfatlösung zuerst ein Hydroxysulfat aus, dessen Analyse zu einer Zusammensetzung $1 \text{ CdSO}_4, 3,5 \text{ Cd(OH)}_2, 1 \text{ H}_2\text{O}$ führt. Nach *Moeller* und *Rhymer* ist die Ausfällung des Cadmiums vollständig, wenn das Verhältnis der zugefügten Hydroxylionen zu den Cadmiumionen 1,56 beträgt; dies führt ebenfalls zu einer Zusammensetzung des Hydroxysulfates von $1 \text{ CdSO}_4, 3,5 \text{ Cd(OH)}_2$.

Die Struktur dieses Hydroxysulfates wird ebenfalls in der folgenden Mitteilung näher diskutiert. Es sei hier nur erwähnt, dass sie abgeleitet werden kann vom Hydroxyd, indem bei diesem ein Achtel der Hydroxylionen durch Sulfationen ersetzt ist, und der Ladungsausgleich durch Eintritt von Cadmiumionen zwischen die Schichten bewirkt wird. Frisch gefällt haben die Niederschläge ein stark gestörtes Gitter, es sind vor allem die Pyramidenreflexe abgeschwächt (vgl. Fig. 1a).

b) Cadmiumhydroxychlorid.

Vor längerer Zeit wurde gezeigt¹⁾, dass beim Fällen von Cadmiumchloridlösung mit Natronlauge zuerst das sogenannte Hydroxychlorid III entsteht. Nach dem präparativ-analytischen Untersuchungen wechselt die Zusammensetzung dieser Verbindungen mit den Bildungsbedingungen; es kann ihr die Idealformel $\text{CdCl}_2, 2 \text{ Cd(OH)}_2$ zugeschrieben werden. Aus konzentrierterer Lösung gefällt, ist sie chloridreicher und beim Altern unter schwach alkalischer chloridhaltiger Lösung entstehen hydroxyreichere Formen.

Nach der Titrationskurve von *Moeller* und *Rhymer* ist die Fällung einer 0,02-m. Lösung bei einem Verhältnis der Hydroxyl- zu den Cadmiumionen von 1,34 zu 1 beendet, was bedeutet, dass unter diesen Bedingungen der Niederschlag die Zusammensetzung $\text{CdCl}_2, 2 \text{ Cd(OH)}_2$ hat. Enthält die Lösung noch zusätzlich Alkalichlorid, sind die Niederschläge in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen chloridreicher, so steigt das Verhältnis der Hydroxyl- zu den Cadmiumionen auf 1,2:1 in einer Lösung mit einem zusätzlichen Gehalt von 1,6-m. Alkalichlorid.

¹⁾ *W. Feitknecht* und *W. Gerber*, *Helv.* **20**, 1344 (1937).

Hydroxychlorid III kristallisiert nach unseren früheren Untersuchungen im C 6-Typ¹⁾, besitzt also eine Struktur wie das Hydroxyd, doch ist ein Teil der Hydroxylionen, und zwar statistisch, durch Chlorionen ersetzt. Die chloridreicheren Präparate zeigen eine starke Fehlordnung, die hydroxydreichen Überstrukturlinien. Das Röntgendiagramm der der Idealzusammensetzung entsprechenden Bildungsform ist in Fig. 1b wiedergegeben. Bei jungen Präparaten sind infolge Fehlordnung besonders die Pyramidenreflexe von geringerer Intensität.

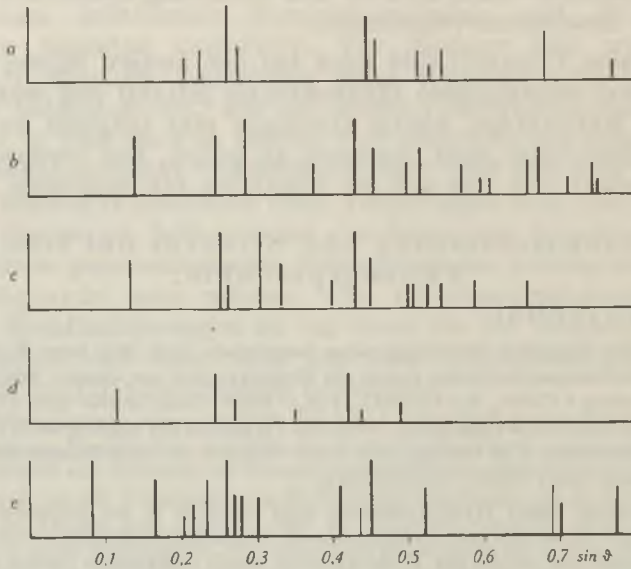


Fig. 1.

Röntgendiagramme von:

- a) Hydroxysulfat, frischgefällt, starke Gitterstörungen.
- b) Hydroxychlorid.
- c) Hydroxybromid.
- d) Hydroxyjodid.
- e) Hydroxynitrat.

c) Hydroxybromid.

Nach unveröffentlichten Versuchen von *W. Gerber* liegen die Verhältnisse beim Bromid ähnlich wie beim Chlorid, d. h. die Zusammensetzung durch Fällung hergestellter Präparate schwankt innerhalb beträchtlicher Grenzen. Bei aus 0,05-m. Lösung frisch gefällten Präparaten ergab die Analyse eine Zusammensetzung 1 CdBr_2 , 1,81 $\text{Cd}(\text{OH})_2$, also rund 1,3 OH auf 1 Cd. Bei in schwachalkalischer Lösung gealterten Produkten stieg der Hydroxydgehalt, so dass Präparate der ungefähren Zusammensetzung 1 CdBr_2 , 3 $\text{Cd}(\text{OH})_2$ resultieren.

Moeller und *Rhymer* geben an, dass beim Titrieren einer 0,02-m. CdBr_2 -Lösung mit 0,1-m. NaOH die Ausfällung vollständig ist bei einem Verhältnis der Hydroxyl- zu

¹⁾ *W. Feitknecht* und *W. Gerber*, Z. Kr. [A] 97, 168 (1937).

Cadmiumionen von 1,4:1, entsprechend einer Zusammensetzung des Bodenkörpers von CdBr_2 , 2,33 $\text{Cd}(\text{OH})_2$. Enthalten die Lösungen noch Alkalibromid, so wird der Niederschlag wie beim Chlorid ebenfalls bromidreicher, z. B. kommen bei einem Gehalt der Lösungen von 1,6-m. Bromid nach der Titrationskurve auf 1 Cadmium- 1,28 Hydroxyionen, entsprechend einer Zusammensetzung CdBr_2 , 1,78 $\text{Cd}(\text{OH})_2$.

Wie an anderem Orte näher gezeigt werden soll¹⁾, ist die Struktur des besprochenen Hydroxybromids ähnlich derjenigen des oben erwähnten Hydroxychlorids, d. h. es liegt ebenfalls eine Schichtenstruktur vor (vgl. Fig. 1c). Ein Unterschied besteht allerdings insofern, als die Cadmiumionen nicht wie beim C 6-Typ senkrecht übereinander angeordnet sind, sondern wie beim C 19-Typ rhomboedrisch verschoben sind, so dass erst die Cadmiumionen jeder vierten Schicht die gleiche Lage haben. Dieses Hydroxybromid kann auch aufgefasst werden als ein Bromid, bei dem ein Teil der Bromionen statistisch durch Hydroxyionen ersetzt ist. Die wechselnde Zusammensetzung hängt mit diesem statistischen Ersatz zusammen. Auch bei dieser Verbindung treten in Abhängigkeit von den Fällungsbedingungen verschieden starke Gitterstörungen auf.

Das beschriebene Hydroxybromid ist instabil und geht je nach den äusseren Bedingungen in verschiedene stabilere Verbindungen über. Die Verhältnisse sind recht komplex und noch nicht vollständig abgeklärt.

d) Hydroxyjodide.

Ein Hydroxyjodid CdJOH ist vor längerer Zeit von *Tassilly*²⁾ beschrieben worden. Wir haben es seinerzeit ebenfalls hergestellt und röntgenographisch identifiziert. Es besitzt ein Schichtengitter von komplizierterem Bau.

Aus der Titrationskurve einer 0,02-m. CdJ_2 -Lösung mit Natronlauge, die *Moeller* und *Rhymer* aufgenommen haben, folgt, dass unter diesen Bedingungen ein Hydroxyjodid der Zusammensetzung CdJ_2 , 3 $\text{Cd}(\text{OH})_2$, bez. $\text{CdJ}_{0.5}(\text{OH})_{1.5}$ ausfällt. Diese Verbindung gibt ein Röntgendiagramm mit intensiver Untergrundschwärzung und wenig, meistens schwachen Linien (Fig. 1d). Wie an anderem Ort gezeigt wird¹⁾, krystallisiert sie im C 6-Typ, entsteht also formal aus dem Hydroxyd durch Substitution eines Viertels der Hydroxyionen durch Jodionen. Sie ist stark fehlgeordnet.

e) Hydroxynitrat.

W. Gerber hat auch die Hydroxynitrate untersucht, doch sind die Ergebnisse, da noch eine Reihe von Fragen offen stehen, bis jetzt nicht veröffentlicht worden. Es seien deshalb die im Zusammenhang mit den hier interessierenden Problemen erhaltenen Resultate mitgeteilt.

Versetzt man verdünnte Cadmiumnitratlösung, d. h. 0,1-m. und verdünnter, mit Lauge, so fällt Hydroxyd aus. In Übereinstimmung hiermit fanden *Moeller* und *Rhymer*, dass die Fällung einer 0,02-m.-Lösung bei einem Verhältnis der Hydroxyl- zu den Cadmiumionen von 1,96:1 vollständig ist. Fällt man konzentriertere Lösungen, so bildet sich

¹⁾ Exper. I, Nr. 7, (1945)

²⁾ C. r. 124, 1022 (1897).

als Fällungsprodukt zuerst ein Hydroxynitrat. Bei weiterem Laugenzusatz wandelt es sich aber in Hydroxyd um, und so ist die Fällung, wie früher für einen solchen Fall theoretisch abgeleitet wurde¹⁾, erst vollständig nach Zufügen der äquivalenten Laugenmenge. Die Zusammensetzung dieses Hydroxynitrates wurde analytisch ermittelt und die Formel $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{Cd}(\text{OH})_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ gefunden. Bei geeigneten Bildungsbedingungen erhält man diese Verbindung in rechteckigen Plättchen. Sie gibt ein Röntgendiagramm, welches darauf schliessen lässt, dass sie eine Struktur hat, die derjenigen des Zinkhydroxynitrats²⁾ sehr ähnlich ist, d. h., dass sie ein Doppelschichtengitter besitzt, bei dem die Hauptschichten aus Cadmiumhydroxyd, die Zwischenschichten aus Nitrat bestehen. Die frischen Fällungsprodukte haben ein stark gestörtes Gitter; es fehlen vor allem die Pyramidenreflexe höherer Ordnung, die „Hydroxydringe“²⁾ sind intensiv (Fig. 1e).

3. Löslichkeitsprodukt und Beständigkeit.

a) Vor längerer Zeit wurde gezeigt¹⁾, dass sich auf das Gleichgewicht festes Hydroxysalz/Lösung das Massenwirkungsgesetz anwenden und sich bei Kenntnis der Konzentrationen das Löslichkeitsprodukt berechnen lässt. Der Ausdruck, den man dafür erhält, hängt davon ab, wie das Hydroxysalz formuliert wird. Bei einer Formulierung MeX_2 , $n \text{Me}(\text{OH})_2$ erhält man

$$L_B = [\text{Me}^{\cdot}]^{n+1} \cdot [\text{X}']^2 \cdot [\text{OH}']^{2n} \quad (1)$$

Formuliert man dagegen das Hydroxysalz, wie das auch gelegentlich geschieht, $\text{MeX}_n(\text{OH})_m$, wobei $n + m = 2$, so erhält man:

$$L_B' = [\text{Me}^{\cdot}] \cdot [\text{X}']^n \cdot [\text{OH}']^m \quad (2)$$

Streng genommen sind in den Formeln die Aktivitäten der Ionen einzusetzen. Da sich die folgenden Berechnungen auf verdünnte Lösungen beziehen, für welche die Aktivitätskoeffizienten von 1 nicht sehr verschieden sind, und sich zudem die gesamte Ionenkonzentration während der Fällung nur wenig ändert, sind für die Cadmium- und die Anionen die einfach zu ermittelnden Konzentrationen eingesetzt worden.

Der Wert L_B' eignet sich besser für einen Vergleich der Löslichkeitsprodukte verschiedener Hydroxysalze; dagegen benützt man mit Vorteil L_B zur Berechnung der Beständigkeit, d. h. der Konzentration der reinen Metallsalzlösung, bei der Hydroxyd und Hydroxysalz miteinander im Gleichgewicht sind. Es gilt nämlich für dieses Gleichgewicht:

$$\frac{L_B}{L_H} = [\text{Me}^{\cdot}] \cdot [\text{X}']^2 = K, \quad (3)$$

wenn L_H das Löslichkeitsprodukt des Hydroxyds ist. Da unter diesen Bedingungen $[\text{X}'] = 2[\text{Me}^{\cdot}]$, ergibt sich die gesuchte Gleichgewichtskonzentration aus der Formel

$$C_g = \sqrt[3]{\frac{K}{4}} = \sqrt[3]{\frac{L_B}{4 L_H^n}} \quad (4)$$

¹⁾ Feitknecht, Helv. 16, 1302 (1933).

²⁾ Feitknecht, Helv. 16, 427 (1933).

bzw. für 2-wertige Anionen für die $[Me^{..}] = [Y'']$

$$Cg = \sqrt[2]{K} = \sqrt[2]{\frac{L_B}{L_H^n}} \quad (4a)$$

Auf Grund der angegebenen Formeln haben wir für Sulfat, Chlorid, Bromid und Jodid aus den von *Moeller* und *Rhymer* angegebenen Daten über die Konzentration der verwendeten Lösungen, der Zusammensetzung der Hydroxysalze und den Titrationskurven die Löslichkeitsprodukte berechnet.

b) Hydroxysulfat.

Für dieses sind zu berechnen:

für die Formulierung $CdSO_4, 3,5 Cd(OH)_2$

$$L_B = [Cd^{..}]^{4,5} \cdot [SO_4''] \cdot [OH']^7$$

für die Formulierung $Cd(SO_4)_{0,22}(OH)_{1,56}$

$$L_B = [Cd^{..}] \cdot [SO_4'']^{0,22} \cdot [OH']^{1,56}$$

Die interessierenden Daten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

% NaOH	$[Cd^{..}] \times 10^{-3}$	$[SO_4''] \times 10^{-2}$	$[OH'] \times 10^{-6}$	$L_B \times 10^{53}$	$L_B \times 10^{12}$	$[Cd^{..}] \cdot [OH']^2 \times 10^{14}$
10	16,9	1,90	0,83	5,4	2,4	1,17
20	14,0	1,79	0,93	4,8	2,3	1,22
30	11,1	1,65	1,00	3,0	2,1	1,11
40	8,5	1,54	1,26	3,6	2,2	1,35
50	6,02	1,45	1,58	3,8	2,2	1,50
60	3,70	1,36	2,25	6,0	2,5	1,92
Mittel:				4,4	2,3	

Wie man sieht, stimmen die für 6 verschiedene Punkte der Titrationskurve berechneten Werte für die Löslichkeitsprodukte des Hydroxysulfates gut miteinander überein. Unter Verwendung der Formel 4a und des von *Moeller* und *Rhymer* angegebenen $L_H = 3,2 \times 10^{-14}$ erhält man für die Konzentration der Cadmiumsulfatlösung, bei der $Cd(OH)_2$ und $CdSO_4, 3,5 Cd(OH)_2$ miteinander im Gleichgewicht sind, den Wert $2,7 \times 10^{-3}$ -m.

Dieser Wert ist in Übereinstimmung mit unseren, durch präparativ-röntgenographische Untersuchungen gewonnenen Daten, nach denen der Bodenkörper nach entsprechender Alterung bei 70% Laugenzusatz aus reinem Hydroxysulfat, bei 80% dagegen aus einem Gemisch von Hydroxysulfat und wenig Hydroxyd besteht. Bei dem letzteren Mischungsverhältnis stellt sich demnach das berechnete

Gleichgewicht ein, allerdings erst nach einiger Zeit, weshalb sich die Titrationskurve bis ins stark alkalische Gebiet verfolgen lässt.

In der letzten Kolonne sind die Werte angegeben, die man aus der Cadmium- und Hydroxylionenkonzentration für das Löslichkeitsprodukt des Hydroxyds erhalten würde. Wie man sieht, zeigen die Werte einen deutlichen Gang, wobei die Abweichungen mit zunehmender Fällung grösser werden. Zudem sind sie kleiner als bei Berechnung aus der Fällungskurve der Nitratlösung.

c) Hydroxychlorid.

Die für das Hydroxychlorid in Frage kommenden Formeln sind:

$$\text{CdCl}_2, 2 \text{ Cd(OH)}_2, \quad L_B = [\text{Cd}^{2+}]^3 \cdot [\text{Cl}^-]^2 \cdot [\text{OH}^-]^4 +$$

$$\text{CdCl}_{0,67} \text{ OH}_{1,33}, \quad L_B = [\text{Cd}^{2+}] \cdot [\text{Cl}^-]^{0,67} \cdot [\text{OH}^-]^{1,33}$$

Die interessierenden Daten sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

% NaOH	$[\text{Cd}^{2+}] \times 10^{-3}$	$[\text{Cl}^-] \times 10^{-2}$	$[\text{OH}^-] \times 10^{-6}$	$L_B \times 10^{+34}$	$L_B \times 10^{+12}$	$[\text{Cd}^{2+}] \cdot [\text{OH}^-] \times 10^{+15}$
10	16,7	3,75	0,38	1,4	5,1	2,44
20	13,3	3,43	0,43	1,3	5,0	2,51
30	10,1	3,11	0,56	1,0	4,6	3,15
40	7,07	2,83	0,74	0,8	4,1	3,88
50	4,27	2,56	1,12	0,8	4,1	5,35
60	1,66	2,32	2,50	1,0	4,6	10,4
Mittel:				1,0	4,6	

Auch in diesem Fall ist die Übereinstimmung für die verschiedenen Werte der Löslichkeitsprodukte der Hydroxysalze befriedigend, während das Produkt $[\text{Cd}^{2+}] \cdot [\text{OH}^-]^2$ einen sehr starken Gang aufweist.

Die Konstanz von L_B beweist, dass unter den von *Moeller* und *Rhymer* eingehaltenen Bedingungen während des ganzen Titrationsverlaufs ein Hydroxychlorid konstanter Zusammensetzung ausfällt.

Die Konzentration, bei der Hydroxyd und Hydroxychlorid miteinander im Gleichgewicht sein sollten, berechnet sich aus Formel (1), und man erhält einen Wert von $5,5 \times 10^{-3}$ -m. Dieses Gleichgewicht stellt sich nun allerdings nicht ein. Beim Altern in alkalischem Milieu tauscht der Niederschlag vielmehr Chlor- gegen Hydroxylionen der Lösung aus, und es bilden sich, wie die präparativ-röntgenographischen Untersuchungen zeigen, hydroxydreichere Hydroxychloride¹⁾.

¹⁾ *W. Feitknecht* und *W. Gerber*, *Helv.* **20**, 1344 (1937).

d) Hydroxybromid.

Der Berechnung des Löslichkeitsproduktes des Hydroxybromids wurde die von *Moeller* und *Rhymer* gefundene Zusammensetzung zugrunde gelegt. Es gelten dann die folgenden Formeln:

$$\text{CdBr}_2, 2,33 \text{ Cd(OH)}_2, \quad L_B = [\text{Cd}^{\cdot\cdot}]^{3,33} \cdot [\text{Br}^-]^2 \cdot [\text{OH}']^{4,66}$$

$$\text{CdBr}_{0,6} \text{OH}_{1,4}, \quad L'_B = [\text{Cd}^{\cdot\cdot}] \cdot [\text{Br}^-]^{0,6} \cdot [\text{OH}']^{1,4}$$

Die Resultate der Berechnungen sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3.

% NaOH	$[\text{Cd}^{\cdot\cdot}] \times 10^{+3}$	$[\text{Br}^-] \times 10^{+2}$	$[\text{OH}'] \times 10^{+6}$	$L_B \times 10^{+38}$	$L'_B \times 10^{+12}$	$[\text{Cd}^{\cdot\cdot}] \cdot [\text{OH}']$
10	16,8	3,72	0,71	3,4	5,7	0,84
20	13,4	3,42	0,87	3,6	5,9	1,02
30	10,3	3,14	1,0	4,3	6,2	1,07
40	8,7	2,89	1,35	5,9	6,8	1,36
50	5,0	2,66	2,0	4,7	6,3	2,0
60	2,3	2,42	4,0	6,1	6,8	3,7
Mittel:				4,8	6,1	

Für das Hydroxybromid erhält man also wiederum eine befriedigende Konstanz des Löslichkeitsproduktes, während das Produkt $[\text{Cd}^{\cdot\cdot}] \cdot [\text{OH}']^2$ erneut einen starken Gang zeigt. Es fällt also ebenfalls ein Hydroxybromid konstanter Zusammensetzung aus.

Die Konzentration, bei der Hydroxybromid und Hydroxyd miteinander im Gleichgewicht sind, berechnet sich nach Formel (4) zu $6,8 \times 10^{-3} \text{ m}$. In Übereinstimmung hiermit wurde röntgenographisch festgestellt, dass bei 70 % Laugenzusatz der Niederschlag aus reinem Hydroxybromid, bei 80 % nach kurzer Alterung aus einer Mischung von Hydroxybromid und Hydroxyd besteht. In letzterem Falle hat sich demnach das Gleichgewicht weitgehend eingestellt. Allerdings ist dieses nicht stabil und es bildet sich bei längerem Altern ein anderes Hydroxybromid.

e) Hydroxyjodid.

Für die Berechnung der Löslichkeitsprodukte dieser Verbindung wurden nach dem früher Gesagten die folgenden Formeln benutzt.

$$\text{CdJ}_2, 3 \text{ Cd(OH)}_2, \quad L_B = [\text{Cd}^{\cdot\cdot}]^4 \cdot [\text{J}^-]^2 \cdot [\text{OH}']^6$$

$$\text{CdJ}_{0,5} (\text{OH}')_{1,5}, \quad L'_B = [\text{Cd}^{\cdot\cdot}] \cdot [\text{J}^-]^{0,5} \cdot [\text{OH}']^{1,5}$$

Wir benutzten nur die Werte bis 50 % Laugenzusatz, da nach der Titrationskurve die Angabe für 60 % unsicher ist. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 4.

% NaOH	$[Cd^{2+}] \times 10^3$	$[J] \times 10^2$	$[OH^-] \times 10^6$	$L_B \times 10^{16}$	$L_B^* \times 10^{12}$	$[Cd^{2+}] \cdot [OH^-]^2 \times 10^{14}$
10	16,7	3,68	1,12	2,1	3,8	2,10
20	13,8	3,42	1,38	2,9	4,1	2,6
30	11,1	3,18	1,66	3,2	4,2	3,1
40	8,6	2,96	2,04	3,5	4,3	3,6
50	3,18	2,75	2,63	3,8	4,4	4,3
Mittel:				3,1	4,2	

Auch in diesem Falle zeigen die Löslichkeitsprodukte des Hydroxyjodids eine befriedigende Übereinstimmung. Der kleine Gang ist wohl mehr zufällig. Dagegen ist der Gang für das Produkt $[Cd^{2+}] \cdot [OH^-]^2$ wesentlich grösser. Damit ist wiederum bestätigt, dass eine Verbindung der oben gegebenen konstanten Zusammensetzung ausfällt.

Die nach Formel (4) berechnete Konzentration, bei der dieses Hydroxyjodid mit Hydroxyd im Gleichgewicht ist, beträgt $1,3 \times 10^{-2}$ -m.

f) Hydroxynitrat.

Da beim Fällen der verdünnten Lösungen von Cadmiumnitrat Hydroxyd ausfällt, muss zur Berechnung des Löslichkeitsproduktes der umgekehrte Weg befolgt werden, d. h. es muss aus den chemischen und röntgenographischen Versuchen aus der Zusammensetzung der Lösung bei Koexistenz von Hydroxyd und Hydroxynitrat und der Beziehung $[Me^{2+}] \cdot [NO_3^-]^2 = K$, K und daraus die Konzentration für Gleichgewicht in reiner Lösung und das Löslichkeitsprodukt berechnet werden. Nun wurde gefunden, dass beim Fällen von 0,25-m. $Cd(NO_3)_2$ -Lösung mit 0,5-n. Natronlauge bei 50% Laugenzusatz Hydroxysalz, bei 60% eine Mischung von ungefähr gleichen Teilen Hydroxyd und Hydroxysalz und bei 70% im wesentlichen Hydroxyd ausfällt. Schätzt man für die drei überstehenden Lösungen die Konzentration der Cadmium- und Nitrationen ab, und berechnet das oben angegebene Produkt, so findet man mit geringer Streuung einen Wert $K = 4,0 \times 10^{-3}$.

Für die Konzentrationen, bei denen Hydroxyd und Hydroxysalz im Gleichgewicht sind, ergibt sich daraus: $cg = 1,0 \times 10^{-1}$.

Bei Formulierung des Hydroxynitrates $1 Cd(NO_3)_2, 4 Cd(OH)_2$ wird

$$L_B = [Cd^{2+}]^5 \cdot [NO_3^-]^2 \cdot [OH^-]^8 = 4,2 \times 10^{-57}$$

und für $Cd(NO_3)_{0,4}(OH)_{1,6}$ wird

$$L_B^* = [Cd^{2+}] \cdot [NO_3^-]^{0,4} \cdot [OH^-]^{1,6} = 5,3 \times 10^{-12}$$

4. Allgemeine Folgerungen.

Diese Berechnungen bestätigen von neuem, dass bei Fällungen von Metallsalzen mit Lauge, auch bei Bildung konstant zusammengesetzter Hydroxysalze das Prinzip des Löslichkeitsproduktes anwendbar ist. Es scheint von Interesse, die wichtigsten Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Sie sind deshalb in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Dabei ist die Formel der Hydroxysalze so geschrieben, dass die Anzahl Formelgewichte Hydroxyd pro Formelgewicht Salz angegeben ist. Das Löslichkeitsprodukt bezieht sich auf ein Cadmiumion, da sich das auf die angegebene Formel beziehende naturgemäss mit zunehmendem Hydroxydgehalt verkleinert.

Tabelle 5.

Formel	$L_B \times 10^{12}$	C_G
$CdSO_4, 3,5 Cd(OH)_2$. . .	2,4	$3,0 \times 10^{-3}$
$CdCl_2, 2 Cd(OH)_2$. . .	4,6	$5,5 \times 10^{-3}$
$CdBr_2, 2,33 Cd(OH)_2$. . .	6,4	$6,8 \times 10^{-3}$
$CdJ_2, 3 Cd(OH)_2$. . .	4,4	$1,4 \times 10^{-2}$
$Cd(NO_3)_2, 4 Cd(OH)_2$. . .	5,3	$1,0 \times 10^{-1}$

Das Auffallendste ist, dass das in der angegebenen Weise ausgedrückte Löslichkeitsprodukt für alle 5 Hydroxysalze annähernd gleich gross und rund 2 Zehnerpotenzen grösser als dasjenige des Hydroxydes ist, die Beständigkeit, gemessen an der Konzentration, bei der Hydroxysalz mit Hydroxyd im Gleichgewicht ist, in der angegebenen Reihenfolge aber abnimmt. Streng vergleichen lassen sich nur die Verbindungen mit einwertigem Anion. Bei diesen geht die Abnahme der Beständigkeit parallel mit der Zunahme des Hydroxydgehaltes. Es scheint dies allerdings keine allgemeingültige Regel zu sein und nur für die hier betrachteten Hydroxysalze des Cadmiums zu gelten. Bei den vor längerer Zeit untersuchten Hydroxysalzen des Zinks¹⁾ nimmt die Beständigkeit bei unter sich gleicher Zusammensetzung in der Reihenfolge Chlorid, Nitrat, Bromid, Jodid ab. Der Unterschied in der Reihe der Halogenide ist dort auch viel grösser. Bei den Hydroxy-Halogeniden des Cadmiums hängt die Konstanz des Löslichkeitsproduktes und der geringe Beständigkeitsunterschied wohl eng zusammen mit der Struktur; denn wie oben gezeigt, handelt es sich um Substitutionsverbindungen des Hydroxyds. Bei gleich hergestelltem Cadmiumhydroxyfluorid, bei dem eine ganz andere Struktur vorliegt, ist das Löslichkeitsprodukt um rund zwei Zehnerpotenzen grösser²⁾.

¹⁾ Feitknecht, Helv. 13, 22 (1930).

²⁾ W. Feitknecht und H. Bucher, Helv. 26, 2177 (1943).

Es ist charakteristisch, dass bei den hier besprochenen Cadmiumsalzen als erste Fällungsprodukte Verbindungen mit einfachem, auf das Hydroxyd zurückzuführendem Gitter entstehen, und zwar besitzen sie — abgesehen vom Nitrat — Einfachschichtenstrukturen. Ähnliches ist auch für die Fällung anderer Salze zweiwertiger Metalle festgestellt worden¹⁾. Bei diesen entstehen aber vorwiegend Verbindungen mit Doppelschichtenstrukturen. Hydroxysalze mit komplizierten Strukturen entstehen bevorzugt bei langsamer Bildung, z. B. bei der Alterung der ersten Fällungsprodukte.

Institut für anorg., analyt. u. physikal. Chemie
der Universität Bern.

188. Die Hydroxysulfate des Cadmiums²⁾

von W. Feitknecht und W. Gerber.

(9. X. 45.)

1. Einleitung.

Vor einiger Zeit haben wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Hydroxychloride des Cadmiums veröffentlicht³⁾. Schon damals lagen die Resultate über die Hydroxysulfate zur Hauptsache vor, doch unterblieb eine Veröffentlichung aus äusseren Gründen. Inzwischen haben wir das seinerzeit gesammelte Material in einigen wichtigen Punkten durch weitere Versuche ergänzt, und eine kürzlich erschienene Arbeit von *Moeller* und *Rhymer*⁴⁾ gab uns die Unterlagen für eine gewisse Ergänzung unserer präparativen Erfahrungen.

Bis jetzt sind zwei Cadmiumhydroxysulfate beschrieben worden⁵⁾. *Grützner*⁶⁾ gibt an, dass beim Erwärmen verdünnter Cadmiumsulfatlösung mit Hexamethylentetramin eine Verbindung $\text{CdSO}_4 \cdot 1 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ entstehen soll. Eine Verbindung $\text{CdSO}_4 \cdot 2 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ wurde von *Kühn*⁷⁾ beim unvollständigen Fällen von Cadmiumsulfatlösung mit Alkali und längerem Kochen erhalten. *Habermann*⁸⁾ stellte die gleiche Verbindung durch Fällen von heisser Cadmiumsulfatlösung mit Ammoniak her, und *Athanasesco*⁹⁾ gewann sie schliesslich durch Erhitzen von 3 Teilen Cadmiumsulfat mit 100 Teilen Wasser im Einschmelzrohr auf 200—250°.

¹⁾ Vgl. *W. Feitknecht* und *H. Weidmann*, *Helv.* **26**, 1911 (1943) und weitere Arbeiten über die Hydroxysalze von Kobalt und Nickel, diese Zeitschrift.

²⁾ 27. Mitt. über Hydroxysalze 2-wertiger Metalle.

³⁾ *W. Feitknecht* und *W. Gerber*, *Helv.* **20**, 1344 (1937); *Z. Kr. [A]* **97**, 168 (1937).

⁴⁾ *J. Phys. Chem.* **46**, 477 (1942).

⁵⁾ Vgl. *Gmelin*, 8. Aufl., System Nr. 33, 101 (1924).

⁶⁾ *Arch. Pharm.* **236**, 380 (1898).

⁷⁾ *Arch. Pharm.* **100**, 286 (1847).

⁸⁾ *M.* **5**, 448 (1884).

⁹⁾ *C. r.* **103**, 271 (1886).

Die Angaben der drei letzten Forscher konnten wir bestätigen. Dagegen erhielten wir bei der Hydrolyse von Cadmiumsulfatlösung mit Hexamethylentetramin nach *Grützner* ebenfalls die Verbindung $\text{CdSO}_4, 2\text{Cd}(\text{OH})_2$. Eine Verbindung der Zusammensetzung $\text{CdSO}_4, 1\text{Cd}(\text{OH})_2$ konnten wir auch in anderer Weise nicht erhalten; sie scheint nicht zu existieren.

Wir erhielten aber noch zwei hydroxydreichere Verbindungen, nämlich $\text{CdSO}_4, 3\text{Cd}(\text{OH})_2$ und $\text{CdSO}_4, 3,5\text{Cd}(\text{OH})_2$. Wir möchten wie üblich die hydroxydärmste als Hydroxysulfat I, die nächstfolgende mit II und die hydroxydreichste mit III bezeichnen.

2. Die Bildung der Hydroxysulfate des Cadmiums.

Wie bei der Untersuchung anderer Hydroxysalze haben wir die Bildung nach verschiedenen Methoden geprüft, und zwar die unvollständige Fällung von Cadmiumsulfatlösung mit Natronlauge und Ammoniak, die Umsetzung von Cadmiumhydroxyd mit Cadmiumsulfatlösung und schliesslich die langsame Hydrolyse mit Hexamethylentetramin.

Beim Fällen mit Natronlauge entsteht bei allen Konzentrationen und auch bei erhöhter Temperatur zuerst Hydroxysulfat III. Durch die kürzlich von *Moeller* und *Rhymer*¹⁾ veröffentlichte Titrationskurve wird bestätigt, dass die Cadmiumionen vollständig als Hydroxysulfat ausgefällt werden. Nach unsern röntgenographischen Versuchen wandelt sich dieses in alkalischer Lösung in Hydroxyd um. Fällungen mit 80 und mehr Prozent der äquivalenten Laugenmenge enthalten deshalb nach dem Altern Hydroxyd.

Unter Cadmiumsulfatlösung, konzentrierter als rund 0,05-m., wandelt sich III in I um, und zwar umso langsamer je verdünnter die Lösung ist, d. h. in mehreren Stunden bei 0,8-m. und in einigen Tagen bei 0,08-m. Bei kleinerer Konzentration erfolgt Umwandlung in Hydroxysulfat II. Diese ist stets sehr langsam und z. B. unter einer 0,04-m.-Lösung auch nach zwei Jahren noch nicht vollendet. Im Unterschied zu Hydroxysulfat III bilden I und II stets mikroskopisch erkennbare Individuen und lassen sich auf Grund charakteristischer Ausbildungsformen leicht erkennen, worauf im Abschnitt 4 und 5 näher eingegangen wird.

Die Umwandlung des sehr voluminösen gelförmigen Hydroxysulfats III in II erfolgte in den ruhig stehenden Reagensgläsern so, dass sich an der Glaswandung nur wenige Keime bildeten, die langsam wuchsen und das umliegende Gel aufzehrten, so dass in diesem mehrere grosse Höhlen entstanden, in denen sich je ein Krystall bis zu 0,5 mm Grösse befand.

Bei erhöhter Temperatur ist die Umwandlung entsprechend rascher. Wir konnten bei 50 und 100° stets nur die Bildung von Hydroxysulfat I beobachten, und zwar bis zu einer Cd^{++} -Konzentration von 0,015-m. in einer Zeit von weniger als 10 Stunden.

Verwendet man als Fällungsmittel Ammoniak, so fällt zuerst auch stets Hydroxysulfat III aus; dabei wird aber auch bei äquivalentem Laugenzusatz die Lösung nicht so stark alkalisch, dass sich dieses in Hydroxyd umwandelt. Unter Lösungen, in denen die Cadmiumionenkonzentration grösser als 0,1-m. ist, entsteht beim Altern Hydroxysulfat I, bei einer solchen kleiner als 0,017-m. Hydroxysulfat II. Im Zwischengebiet treten beide Verbindungen nebeneinander auf.

¹⁾ l. c. Vgl. auch vorangehende Arbeit.

Beim Umsetzen von Cadmiumhydroxyd mit Cadmiumsulfat können die drei Hydroxysulfate ebenfalls erhalten werden. Bei höherer Konzentration entsteht immer direkt Hydroxysulfat I. Bei kleineren Konzentrationen sind Reaktionsablauf und Natur der Endprodukte stark vom Alter des verwendeten Cadmiumhydroxyds abhängig. Bei Verwendung eines gealterten Hydroxyds erhielten wir I bis zu einer Konzentration von 0,25-m., bis zu 0,05-m. traten I und II nebeneinander auf, und erst bei noch grösserer Verdünnung trat II rein auf. Bei Konzentrationen unter 0,025-m. blieb die Umsetzung aber unvollständig.

Die Abhängigkeit von der Aktivität des Hydroxyds ergibt sich aus folgenden Versuchen mit 0,05-m. Cadmiumsulfatlösung. Frischgefälltes Hydroxyd wandelte sich unter einer solchen Lösung zuerst in feinkrystallines Hydroxysulfat III um, und aus diesem entstand bei weiterem Altern Hydroxysulfat II in grossen prismatischen Krystallen (Fig. 5, Tafel I). Ein während 10 Tagen gealtertes Hydroxyd wandelte sich dagegen langsamer in ca. 9 Stunden direkt in Somatoide von II um (Fig. 3).

Bei Verwendung einer Hydroxydsuspension, die während eines Jahres gealtert war, setzte die Umwandlung erst nach ca. 20 Tagen ein, und zwar bildete sich zuerst Hydroxysulfat I in faserigen Büscheln und nachträglich entstand auch II in Form von Somatoiden oder Aggregationen von solchen (Fig. 4).

Bei erhöhter Temperatur (50 und 100°) wurde bis zu einer Konzentration von 0,025-m. nur Hydroxysulfat I erhalten.

Aus den angegebenen Daten lassen sich die Stabilitätsverhältnisse der verschiedenen Hydroxysulfate beurteilen. Die Konzentration, bei der Hydroxysulfat III und Hydroxyd miteinander im Gleichgewicht sind, ist in der vorhergehenden Arbeit zu $2,7 \times 10^{-3}$ berechnet worden. Hydroxysulfat III ist aber bei allen Cadmiumsulfatkonzentrationen instabiler als die beiden anderen. Hydroxysulfat II bildet sich, wie schon erwähnt, nur in einem kleinen Konzentrationsgebiet und nur bei tieferer Temperatur in reiner Form. Zudem ist seine Entstehung stark von den Bildungsbedingungen abhängig. Die Tatsache, dass es bei erhöhter Temperatur nicht entsteht, deutet darauf hin, dass es auch bei tieferer Temperatur metastabil ist. Einmal gebildet, reicht bei kleinen Konzentrationen die Reaktionsarbeit nicht mehr zur Umwandlung in das noch stabilere I. Demnach scheint dieses im ganzen Konzentrationsgebiet, in welchem Hydroxysulfate beständig sind, die stabilste Verbindung zu sein, und die Konzentration, bei der Hydroxysulfat I und Hydroxyd miteinander im Gleichgewicht sind, dürfte noch etwas unter $3,0 \times 10^{-3}$ -m. liegen.

3. Hydroxysulfat III.

Zur Ermittlung der Zusammensetzung von Hydroxysulfat III wurden zwei Präparate analysiert, das eine (Präp. 7) war hergestellt durch Fällen einer 0,05-m.-Lösung mit der äquivalenten Menge von Ammoniak und Alternlassen während 3 Stunden, das zweite (Präp. 13) wurde durch Fällen einer gleichkonzentrierten Cadmiumsulfatlösung mit 20% 0,1-n. Natronlauge und 16-stündigem Alternlassen erhalten. Beide Präparate waren lufttrocken. Die Analysendaten sind die folgenden:

Präp. 7	Cd	65,95%	SO ₄ ''	12,80%	entspr. 1 CdSO ₄ , 3,40 Cd(OH) ₂ , 2,5 H ₂ O
Präp. 13	Cd	64,95%	SO ₄ ''	12,27%	„ 1 CdSO ₄ , 3,52 Cd(OH) ₂ , 3,3 H ₂ O

Das Verhältnis $\text{CdSO}_4:\text{Cd}(\text{OH})_2 = 1:3,5$ ergibt sich auch aus der Titrationskurve von *Moeller* und *Rhymer*. Nach diesen Autoren ist die Fällung vollständig bei einem Verhältnis $\text{OH}':\text{Cd}''$ von 1,56, was einer Zusammensetzung des Niederschlages von $\text{CdSO}_4, 3,5 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ entspricht.

Der Wassergehalt von 2,5—3,3 Mol ist wahrscheinlich infolge ungenügender Trocknung etwas zu hoch. Bei einem bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrockneten Präparat betrug er bei gleicher Struktur nur 1 Mol. Orientierende Versuche zeigen, dass beim Erwärmen dieses Wassers allmählich abgegeben wird und bei 150° über P_2O_5 das wasserfreie Salz entsteht, welches nach dem Röntgendiagramm zu schliessen die gleiche Struktur besitzt wie das Monohydrat; allerdings tritt dabei stärkere Fehlordnung auf. Bei noch höherer Temperatur findet Zersetzung unter Bildung von Cadmiumoxyd statt.

Auf Grund dieser Daten möchten wir dem Hydroxysulfat III die Formel $1 \text{ CdSO}_4, 3,5 \text{ Cd}(\text{OH})_2, 1 \text{ H}_2\text{O}$ zuschreiben.

Frisch gefällt bildet Hydroxysulfat III einen voluminösen, hochdispersen Niederschlag. Unter Lösungen, die noch Cadmiumionen enthalten, findet eine ziemlich rasche Vergrößerung der Mikrokrystalle statt. Es bilden sich mikroskopisch sichtbare, hexagonale Plättchen (vgl. Fig. 2). Es ist sehr charakteristisch, dass der Umwandlung in die stabile Krystallart eine Teilchenvergrößerung der instabilen vorangeht.

Das Röntgendiagramm der gealterten Präparate ist sehr linienreich. Es lassen sich mit Hilfe der *Hull*'schen Kurven alle bis auf eine sehr schwache Linie hexagonal indizieren (vgl. Fig. 1a).

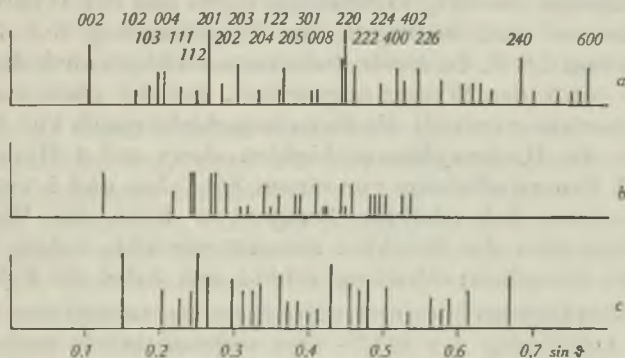


Fig. 1.

Röntgendiagramme der Hydroxysulfate.

- a) $\text{CdSO}_4 \cdot 3,5 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ (III)
- b) $\text{CdSO}_4 \cdot 3 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ (II)
- c) $\text{CdSO}_4 \cdot 2 \text{ Cd}(\text{OH})_2$ (I)

Bei höheren Ablenkungswinkeln wird allerdings infolge vieler möglicher Koinzidenzen die Indizierung unsicher. Sie ist deshalb nur noch für die intensiven Linien angegeben. Bei dieser Indizierung

erhält man für die Dimensionen der Elementarzelle die folgenden Werte: $a = 6,90 \text{ \AA}$, $c = 15,0 \text{ \AA}$. a ist etwas weniger als halb so gross wie das a des Hydroxyds. Dies und die Ausbildungsform der Krystalle lassen auf ein sich vom Hydroxyd ableitendes Schichtengitter schliessen, bei welchem a dem doppelten Abstand der Cadmiumionen in den Schichten, c dem doppelten Schichtenabstand entspricht; dieser ist rund $2,8 \text{ \AA}$ grösser als beim Hydroxyd.

Frisch gefällt ist Hydroxysulfat fehlgeordnet. Es fehlen auf dem Röntgendiagramm vor allem die höher indizierten Pyramidenreflexe (vgl. Fig. 1a der vorangegangenen Arbeit).

Wir haben für ein Präparat der Zusammensetzung 1 CdSO_4 , $3,5 \text{ Cd(OH)}_2$, $1 \text{ H}_2\text{O}$ die Dichte ermittelt und fanden im Mittel einen Wert von $3,91$. Daraus ergibt sich für das Volumen eines Formelgewichtes ein Wert von $307,2 \text{ \AA}^3$. Das Volumen der Elementarzelle berechnet sich aus den angegebenen Werten von a und c zu $618,5 \text{ \AA}^3$, d. h. sie ist $2,01$ mal so gross wie ein Formelgewicht, enthält demnach 2 CdSO_4 , 7 Cd(OH)_2 , also 9 Cd^{++} , 14 OH^- und 2 SO_4^{--} -Ionen. Aus diesem Ergebnis lässt sich unter Verwertung früher gewonnener Erfahrungen die Konstitution des Hydroxysulfates III ableiten. 8 von den 9 Cd-Ionen der Elementarzelle sind in hexagonalen Schichten angeordnet wie beim Hydroxyd, ebenso die Hydroxylionen. An die Stelle eines jeden 8. Hydroxylions des Hydroxyds kommt ein Sauerstoffatom eines SO_4^{--} -Tetraeders. Die 3 weiteren Sauerstoffatome des SO_4^{--} -Tetraeders ragen aus der Hydroxylionenschicht heraus und bedingen die Vergrösserung des Schichtenabstandes von $2,8 \text{ \AA}$. In dieser Zwischenschicht ist auch das restliche 9. Cd-Ion sowie das Wasser angeordnet. Bei der oben angegebenen Zusammensetzung enthält die Zwischenschicht gleich viel Sauerstoffatome wie die Hydroxylionenschichten, denn auf 4 Hydroxylionen kommen 3 Sauerstoffatome von einem SO_4^{--} -Ion und 1 vom Wasser. Beim Trocknen bei erhöhter Temperatur kann das Wasser austreten, ohne dass die Struktur zusammenbricht, indem im Gitter Hohlräume entstehen; allerdings erhöht sich dabei die Fehlordnung.

Aus dem Linienreichtum der Röntgendiagramme ist zu schliessen, dass die Anordnung der SO_4^{--} - und wahrscheinlich auch der Cd^{++} -Ionen der Zwischenschicht eine regelmässige ist. Die vollständige Indizierung der Röntgendiagramme lässt sich aber nicht mit genügender Sicherheit vornehmen, so dass wir von einer Festlegung der genauen Punktlagen durch Intensitätsberechnungen vorläufig absehen mussten.

Wenn unser Konstitutionsvorschlag richtig ist, so haben wir in der besprochenen Verbindung ein erstes Beispiel für ein Hydroxysulfat mit Einfachschichtengitter. Wir haben kürzlich auch beim Kobalt ein Hydroxysulfat mit Einfachschichtengitter erhalten,

dessen Röntgendiagramm fast identisch ist mit dem des Kobalt-hydroxynitrates, und das auf eine statistische Verteilung der $\text{SO}_4^{''}$ - und überschüssigen $\text{Co}^{''}$ -Ionen schliessen lässt. Unser Konstitutionsvorschlag findet in dieser Verbindung eine gewisse Stütze.

4. Hydroxysulfat II.

Zur Ermittlung der Zusammensetzung von Hydroxysulfat II wurde ein Präparat verwendet, welches durch Umsetzung von Hydroxyd in 0,05-m. Sulfatlösung erhalten worden war und das sich mikroskopisch als einheitlich erwies. Die Analyse ergab folgendes Resultat: $\text{Cd} \cdot 67,28\%$, $\text{SO}_4^{''} 14,03\%$. Dies führt zu der Formel $1 \text{ CdSO}_4, 3,07 \text{ Cd(OH)}_2, 1,26 \text{ H}_2\text{O}$. Da der Trocknung keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, ist der Wassergehalt noch etwas fraglich. Das Verhältnis Sulfat zu Hydroxyd ist zweifellos einfach stöchiometrisch. Auf Grund der Analyse kommen wir für diese Verbindung zu der Formel $1 \text{ CdSO}_4, 3 \text{ Cd(OH)}_2, 1 \text{ H}_2\text{O}$.

Hydroxysulfat II tritt stets in mikroskopisch sichtbaren Einzelindividuen auf. Ihre Form zeigt eine grosse Mannigfaltigkeit und lässt sich durch geringfügige Variation der Bildungsbedingungen in charakteristischer Weise abwandeln. Es sei dies an Hand einiger Bilder etwas näher erläutert.

Die Figg. 3—5 (Taf. I) zeigen typische Formen, wie sie bei der Umsetzung von Cadmiumhydroxyd in Sulfatlösung erhalten werden. Auf Fig. 3 erkennt man vereinzelt spindel-, häufiger tonnenförmige Somatoide, z. T. mit Spitzen. Das Präparat der Fig. 4 enthielt Sulfat I und II nebeneinander; die Faserbündel entsprechen dem ersteren. II tritt hier in Doppelspindeln oder Aggregationen von solchen auf. Fig. 5 schliesslich zeigt Einzelkrystalle, deren Zusammenhang mit den spindel- und tonnenförmigen Somatoiden unschwer zu erkennen ist.

Nach *K. Huber*¹⁾ treten Somatoide an Stelle von wohlausgebildeten Krystallen auf, wenn der Krystallisationsprozess durch kolloide Störsubstanzen behindert wird. Im vorliegenden Fall werden Somatoide beobachtet, wenn die Bildung direkt aus dem Hydroxyd erfolgt; dieses wirkt offenbar als Störsubstanz. Erfolgt aber die Bildung des Hydroxysulfats II über III, wie dies bei Verwendung von aktivem Hydroxyd nach dem früher Mitgeteilten der Fall ist, so entstehen wohlausgebildete Krystalle.

In den Figuren 6—9 sind die Formen abgebildet, die in einer Fällungsreihe von 0,25-m. CdSO_4 -Lösung mit steigenden Mengen Ammoniak bei der Umwandlung des zuerst gebildeten Hydroxysulfats III erhalten wurden. Das mit 50% Ammoniak erhaltene Präparat besteht zur Hauptsache aus Hydroxysulfat I in unregelmässigen, runden Aggregationsformen. Nur die langen prismatischen Individuen, welche mit ihren z. T. noch gekrümmten Flächen einer Zwischenstufe zwischen den spindelförmigen Somatoiden und vollkommenen Krystallen entsprechen, bestehen aus Hydroxysulfat II (vgl. Fig. 6). Bei 60% Ammoniakzusatz besteht nach beendeter Umsetzung das Reaktionsprodukt fast nur aus II, die Krystalle sind vollkommener und mehr tafelig aus-

¹⁾ Helv. 18, 858, 1316 (1935).

gebildet (Fig. 7). Mit 80% Ammoniak versetzt, ist die Lösung stark an Cd-Ionen verarmt, die Krystallisation wieder stärker gestört, und so entstehen die unregelmässigen Tafeln der Fig. 8. Ein weiterer Ammoniakzusatz erhöht offenbar durch Komplexbildung die Löslichkeit und vermindert die störende Wirkung des dispersen Ausgangsmaterials; es entstehen nun die flächenarmen grossen Tafeln, wie sie Fig. 9 zeigt.

In Fig. 10 sind schliesslich die Krystalle wiedergegeben, die nach Fällung mit Natronlauge in sehr cadmiumionenarmen Lösungen entstehen. Sie zeigen z. T. wieder mehr Flächenkombinationen.

Die röntgenographische und krystallographische Untersuchung der in Fig. 9 abgebildeten Krystalle, welche von *W. Lotmar* durchgeführt wurde, ergab folgendes: Das Krystallsystem ist monoklin. Die *b*-Achse (orthogonale Achse) liegt in der Plättchenebene, parallel zu den längeren Begrenzungskanten. Eine Drehaufnahme um diese Achse ergab eine Identitätsperiode von 5,87 Å. Eine *Laue*-Aufnahme mit dem Strahl senkrecht zur Plättchenebene zeigte zweizählige Symmetrie in bezug auf eine zu *b* senkrechte Richtung, woraus das monokline System folgt. Die Werte der beiden andern Achsen sowie der Achsenwinkel konnten nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Eine Drehaufnahme um eine in der Plättchenebene liegende, zu *b* senkrechte Achse (mit *a* bezeichnet) war wegen Justierschwierigkeiten infolge mangelhafter Flächenausbildung nicht eindeutig. Auf jeden Fall ist der Identitätsabstand in dieser Richtung gross. Aus einer Anzahl diatroper Reflexe wurde ein Wert von 30,5 Å ermittelt, welcher aber nicht als gesichert anzusehen ist. Dass jedoch mindestens eine der Achsen *a* und *c* eine relativ grosse Identitätsperiode besitzen muss, geht aus der grossen Zahl von Interferenzpunkten auf dem Äquator der gut justierten Drehaufnahme um *b* hervor. Dementsprechend ist auch das Pulverdiagramm sehr linienreich (Fig. 1b).

Aus der geringen Intensität aller Röntgendiagramme geht hervor, dass die Gitterordnung eine ziemlich mangelhafte sein muss.

Einige am Goniometer erhaltene Daten bestätigen den monoklinen Charakter. In der Zone der *b*-Achse konnten zwei Pinakoide mit ca. 22° und 56° Neigung gegen die Plättchenebene vermessen werden, während in der Zone der *a*-Achse ein Doma mit 57°30' Neigung gegen diese Ebene gefunden wurde.

5. Hydroxysulfat I.

Dieses entspricht, wie die Analyse eines durch Umsetzen von Hydroxyd mit 0,5-m. CdSO₄-Lösung erhaltenen Präparates zeigte, der schon früher von *Kühn, Habermann* und *Athanasesco* erhaltenen Verbindung. Wir erhielten folgende Analysendaten: Cd = 65,85%, SO₄'' = 18,99%, dies entspricht einer Zusammensetzung von 1 CdSO₄, 2,03 Cd(OH)₂, 0,5 H₂O, wobei der Wassergehalt auf ungenügendes Trocknen zurückzuführen ist.

Das Röntgendiagramm ist sehr linienreich und lässt keine Schlüsse über die Konstitution ziehen (Fig. 1c).



Fig. 2.

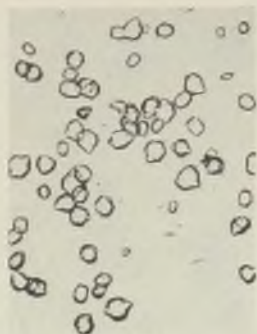


Fig. 3.



Fig. 4.

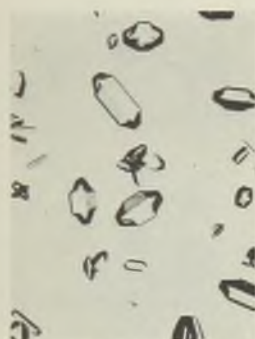


Fig. 5.



Fig. 6.

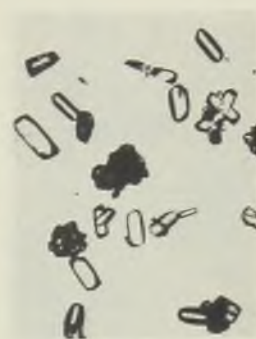


Fig. 7.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.



Fig. 14.



Fig. 15.



Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.

1. Hydrax
 2. Hydrax
 3. Dinsch
 4. Dinsch
 5. Dinsch
 6. Dinsch
 7. Dinsch
 8. Dinsch
 9. Dinsch
 10. Dinsch
 11. Dinsch
 12. Dinsch
 13. Dinsch
 14. Dinsch
 15. Dinsch
 16. Dinsch
 17. Dinsch
 18. Dinsch
 19. Dinsch
 20. Dinsch
 21. Dinsch
 22. Dinsch
 23. Dinsch
 24. Dinsch
 25. Dinsch
 26. Dinsch
 27. Dinsch
 28. Dinsch
 29. Dinsch
 30. Dinsch
 31. Dinsch
 32. Dinsch
 33. Dinsch
 34. Dinsch
 35. Dinsch
 36. Dinsch
 37. Dinsch
 38. Dinsch
 39. Dinsch
 40. Dinsch
 41. Dinsch
 42. Dinsch
 43. Dinsch
 44. Dinsch
 45. Dinsch
 46. Dinsch
 47. Dinsch
 48. Dinsch
 49. Dinsch
 50. Dinsch
 51. Dinsch
 52. Dinsch
 53. Dinsch
 54. Dinsch
 55. Dinsch
 56. Dinsch
 57. Dinsch
 58. Dinsch
 59. Dinsch
 60. Dinsch
 61. Dinsch
 62. Dinsch
 63. Dinsch
 64. Dinsch
 65. Dinsch
 66. Dinsch
 67. Dinsch
 68. Dinsch
 69. Dinsch
 70. Dinsch
 71. Dinsch
 72. Dinsch
 73. Dinsch
 74. Dinsch
 75. Dinsch
 76. Dinsch
 77. Dinsch
 78. Dinsch
 79. Dinsch
 80. Dinsch
 81. Dinsch
 82. Dinsch
 83. Dinsch
 84. Dinsch
 85. Dinsch
 86. Dinsch
 87. Dinsch
 88. Dinsch
 89. Dinsch
 90. Dinsch
 91. Dinsch
 92. Dinsch
 93. Dinsch
 94. Dinsch
 95. Dinsch
 96. Dinsch
 97. Dinsch
 98. Dinsch
 99. Dinsch
 100. Dinsch

Legende zu Tafel I und II.

Hydroxysulfate des Cadmiums.

- Fig. 2. Hydroxysulfat III aus 0,5-n. CdSO_4 -Lösung mit NH_3 gefällt (Vergr. 270).
 Fig. 3. Hydroxysulfat II durch Umsetzung von 10 Tage gealtertem $\text{Cd}(\text{OH})_2$ in 0,05-m. CdSO_4 (Vergr. 220).
 Fig. 4. Dasselbe neben I durch Umsetzen von 1 Jahr gealtertem $\text{Cd}(\text{OH})_2$ in 0,05-m. CdSO_4 (Vergr. 270).
 Fig. 5. Dasselbe durch Umwandlung von frischgefälltem $\text{Cd}(\text{OH})_2$ in 0,05-m. CdSO_4 (Vergr. 65).
 Fig. 6. Dasselbe neben I durch Alterung einer Fällung von 0,25-m. CdSO_4 mit 50% NH_3 (Vergr. 52).
 Fig. 7. Dasselbe, wenig I, 60% NH_3 (Vergr. 52).
 Fig. 8. Dasselbe, 80% NH_3 (Vergr. 15).
 Fig. 9. Dasselbe, 100% NH_3 (Vergr. 52).
 Fig. 10. Dasselbe durch Alterung einer Fällung von 0,05-m. CdSO_4 mit 60% 0,1-n. NaOH während 2 Jahren (Vergr. 7,5).
 Fig. 11. Hydroxysulfat I, Fällung von 0,5-m. CdSO_4 mit 20% 1-n. NH_3 nach 1 Tag (Vergr. 270).
 Fig. 12. Dasselbe, Fällung von 0,8-m. CdSO_4 mit wenig NaOH nach 6 Stunden (Vergr. 75).
 Fig. 13. Dasselbe, $\text{Cd}(\text{OH})_2$ in 0,25-m. CdSO_4 umgesetzt, 20°, auffallendes Licht (Vergr. 45).
 Fig. 14. Dasselbe, Umsetzung in 0,025-m. CdSO_4 , 20° (Vergr. 150).
 Fig. 15. Dasselbe, 0,25-m. CdSO_4 bei 100° mit 20% NaOH gefällt nach 3 Stunden (Vergr. 220).
 Fig. 16. Dasselbe, 0,05-m. CdSO_4 bei 100° mit 25% NaOH gefällt nach 4 Stunden (Vergr. 150).
 Fig. 17. Dasselbe, 0,05-m. CdSO_4 bei 50° mit 10% NaOH gefällt nach 40 Stunden (Vergr. 95).
 Fig. 18. Dasselbe, 0,05-m. CdSO_4 mit 20% NaOH gefällt nach 6 Tagen bei 50° (Vergr. 95).

Auch diese Verbindung tritt in charakteristischen Ausbildungsformen auf, die interessante Abwandlungen zeigen. Im Gegensatz zu Hydroxysulfat II herrscht aber die „Aggregationsform“ vor, wie aus den Figg. 11—18, Tafel II, zu erkennen ist. Die Erscheinungen sind sehr ähnlich bei Bildung des I durch Fällung und Alterung oder Umsetzung von Hydroxyd.

Bei Zimmertemperatur entstehen in konzentrierteren Lösungen von Cadmiumsulfat Sphärolithe (Figg. 11 und 12). Bei etwas verdünnten Lösungen treten radialstengelige Aggregate von derben Krystallnadeln auf (Figg. 6 und 13), und bei sehr starker Verdünnung bilden sich sehr feinnadelige strahlige Aggregationsformen (Figg. 4 und 14).

Die Bildung der Sphärolithe und faserigen Aggregationsformen ist wohl nicht durch die Anwesenheit von Störsubstanz bedingt, sondern eher eine Folge eines verminderten Krystallwachstumsvermögens. Bei rascher Stoffzufuhr entstehen deshalb nicht Einzelkrystalle; es bilden sich vielmehr an den schon vorhandenen Keimen neue, die

vom Zentrum aus strahlig auswachsen. Mit abnehmender Geschwindigkeit der Stoffzufuhr entsteht die oben erwähnte Reihe der Ausbildungsformen.

Bei erhöhter Temperatur entstehen bei grösseren Konzentrationen nicht mehr Sphärolithe, sondern radiafaserige Aggregationsformen (Fig. 15). Mit abnehmender Verdünnung werden die Aggregationen lockerer und die Einzelkristalle grösser, zunächst stengelig (Fig. 16) und später blättrig (Fig. 17). Bei langer Alterung treten schliesslich Plättchen auf, die in geringer Zahl parallel verwachsen sind (Fig. 18). Formen, wie auf dieser Figur bei 50°, wurden bei entsprechenden Bedingungen auch bei 100° erhalten.

Die eben beschriebene Abwandlung der Form lässt sich auf eine Erhöhung der Krystallwachstumsgeschwindigkeit und auf ein damit verbundenes Zurücktreten der Keimbildung mit zunehmender Temperatur und sinkender Konzentration zurückführen.

Trotz sehr ähnlicher Zusammensetzung und Ausbildungsform bei möglichst störungsfreier Krystallisation (vgl. Figg. 9 und 18) zeigen demnach die beiden Hydroxysulfate ganz verschiedene Abwandlungsformen. Während, wie schon erwähnt, II zur Bildung von Somatoiden neigt, die sich in ähnlicher Weise abwandeln, wie dies von *K. Huber*¹⁾ für Aluminiumhydroxysulfid eingehend gezeigt wurde, neigt I zur Bildung radialer Aggregationsformen. Dass auch diese für bestimmte Verbindungen unter geeigneten Bildungsbedingungen charakteristisch sind, haben *V. Kohlschütter* und *Labanukrom*²⁾ gezeigt. Aus dem hier besprochenen Beispiel ist ersichtlich, dass sich auch solche Aggregationsformen durch Änderung der äusseren Bedingungen in gesetzmässiger Weise abwandeln lassen.

Institut für anorg., analyt. und physik. Chemie
der Universität Bern.

¹⁾ l. c.

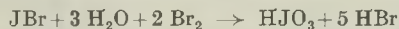
²⁾ Koll. Beih. 29, 80 (1929).

189. Mikrobestimmung von Alkylimid-Gruppen

von H. E. Fierz-David, E. Pfanner und F. Opplinger.

(12. X. 45.)

Die Mikrobestimmung der Alkyl-Gruppen am Stickstoff wird nach dem gleichen Prinzip wie die Makromethode¹⁾ ausgeführt und beruht, analog wie diejenige der Alkyl-Gruppen am Sauerstoff, auf der Abspaltung von Alkyljodid beim Erhitzen der zu analysierenden Substanz mit Jodwasserstoffsäure und anschliessender Bestimmung des am Alkylrest gebundenen Jodes. Diese kann sowohl auf gravimetrischem als auch auf massanalytischem Wege durchgeführt werden. Im ersten Falle²⁾ werden die flüchtigen Alkyljodide in einer mit alkoholischer Silbernitratlösung beschickten Vorlage unter Bildung eines Doppelsalzes von Silberjodid und Silbernitrat aufgefangen. Durch Zugabe von salpetersäurehaltigem Wasser wird dieses Doppelsalz zerstört und der Silberjodidniederschlag wie bei der Mikrobestimmung von Halogen nach *Pregl*³⁾ aufgearbeitet. Im zweiten Fall⁴⁾ wird das Alkyljodid in einer Vorlage mit Natriumacetat-Eisessig-Lösung, welcher zuvor einige Tropfen Brom zugesetzt worden sind, aufgefangen. Hier wird das Alkyljodid in Alkylbromid und Jodbromid umgewandelt. Letzteres wird dann durch Brom nach der folgenden Gleichung:



zu Jodsäure oxydiert. Die dabei sich bildende Bromwasserstoffsäure wird durch die anwesende Natriumacetatlösung gepuffert. Nachdem das überschüssige Brom durch Ameisensäure zerstört wurde, gibt man Kaliumjodid und Schwefelsäure zu und titriert das ausgeschiedene Jod unter Verwendung von Mikrobüretten mit 0,1-n. Natriumthiosulfatlösung.

Es hat sich gezeigt, dass die Mikro-Alkylimid-Bestimmung⁵⁾ im Gegensatz zur Alkoxy-Bestimmung sehr grosse Schwierigkeiten bereitet, die nicht in der Bestimmung des Alkyljodids liegen, da dieselbe in beiden Fällen gleich ausgeführt wird, sondern in der

¹⁾ *J. Herzog* und *H. Meyer*, *B.* **27**, 319 (1894); *M.* **15**, 613 (1894); **16**, 599 (1895); **18**, 379 (1897).

²⁾ *Pregl/Roth*, *Die quantitative organ. Mikroanalyse* S. 210 (1935).

³⁾ *Pregl/Roth*, *l. c.*, S. 126.

⁴⁾ *Pregl/Roth*, *l. c.*, S. 220.

⁵⁾ *S. Edlbacher*, *Z. physiol. Ch.* **101**, 278 (1918); *A. Friedrich*, *Mikroch.* **7**, 195 (1929); *F. Vieböck* und *C. Brecher*, *B.* **63**, 3207 (1930); *K. H. Slotta* und *G. Haberland*, *B.* **65**, 127 (1932); *Pregl/Roth*, *l. c.*, S. 209.

quantitativen Abspaltung der am Stickstoff befindlichen Alkylgruppen. Die Alkylgruppen, die am Sauerstoff sitzen, werden schon bei 140—160° restlos abgespalten, wogegen diejenigen am Stickstoff zuerst durch die Jodwasserstoffsäure in das quarternäre Ammoniumsalz übergeführt werden müssen und erst über 300° quantitativ abgespalten werden. Aus diesem Grunde ist es notwendig auf ca. 360° zu erhitzen. Um eine bessere Abspaltung zu erreichen, hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, wenn man die zu analysierende Substanz vor der Zugabe der Jodwasserstoffsäure in etwas Phenol und Ammoniumjodid löst¹⁾. Die von *Edlbacher* vorgeschlagene Zugabe von Goldchlorid als Katalysator haben wir als überflüssig erachtet, da wir keine Schwankungen der Resultate mit oder ohne Zugabe desselben beobachten konnten.

Fig. 1 und 2 zeigen zwei der gebräuchlichsten Apparaturen zur Mikro-Alkylimid-Bestimmung.

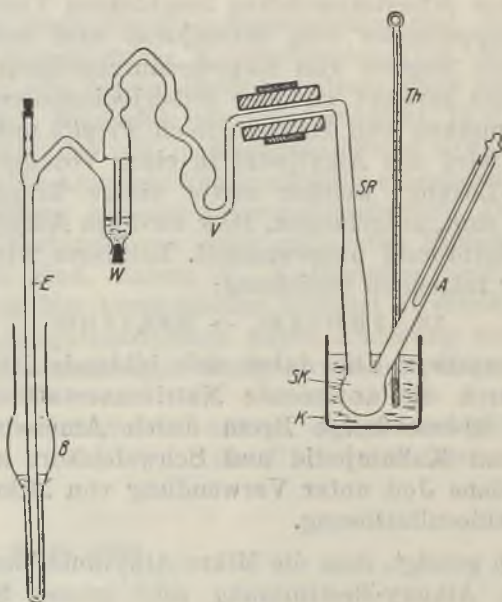


Fig. 1.

Apparat für die Methylimidbestimmung nach *F. Pregl* und *H. Lieb*²⁾.

- | | | | |
|----|--|----|------------------|
| K | Kupfer- oder Eisengefäß, gefüllt mit feinem Kupferoxyd | SR | Siederöhrchen |
| Th | Thermometer | V | Vorlage |
| SK | Siedekölbchen | W | Waschvorrichtung |

¹⁾ *S. Edlbacher*, l. c.; *R. Kuhn* und *H. Roth*, B. **67**, 1458 (1934); *R. Kuhn* und *F. Giral*, B. **68**, 387 (1935).

²⁾ *Pregl/Roth*, l. c., S. 229.

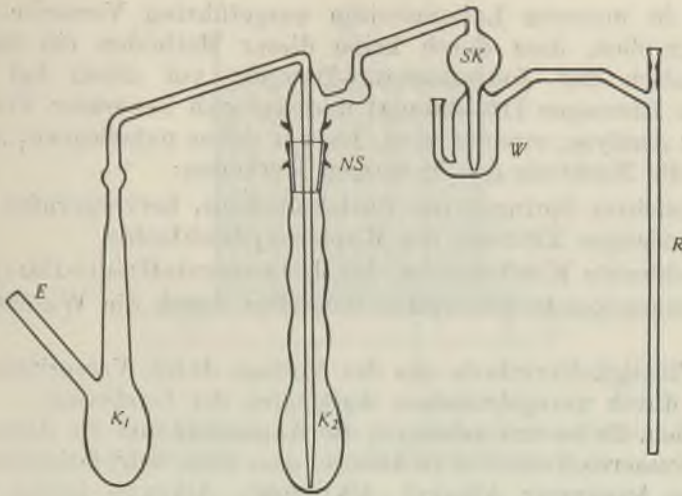


Fig. 2.

Apparatur für die Methylimidbestimmung nach *M. Furter*¹⁾.

K ₁	Erstes Siedekölbchen	SK	Sicherheitskugel
K ₂	Zweites Siedekölbchen	W	Waschvorrichtung
E	CO ₂ -Einleitungsrohr	R	Ableitungsrohr
NS	Normalschliff Nr. 2		

Das Abspalten der Alkyl-Gruppen geschieht in einem Siedekölbchen, welches in einem mit feinem Kupferoxyd gefüllten Gefäß auf ca. 360° erhitzt wird. Die dabei überdestillierende Jodwasserstoffsäure wird in Kugeln oder in einem zweiten Siedekölbchen aufgefangen, aus welchem sie wieder in das Zersetzungskölbchen zurückgesogen werden kann, da eine zweite, eventuell sogar eine dritte Destillation notwendig ist, um richtige Analysenresultate zu erhalten. Während der Bestimmung wird ein Kohlendioxyd-Strom durch die Apparatur geleitet, damit das sich bildende Alkyljodid quantitativ in die Vorlage gespült wird. Das Mitgerissenwerden von Jodwasserstoffsäure-Dämpfen, durch welches Fehlresultate entstehen, wird durch ein Waschgefäß, beschickt mit einer Lösung von Natriumthiosulfat, Cadmiumsulfat und einer Aufschlammung von rotem Phosphor, verhindert.

Bei der Alkoxyd-Bestimmung kann diese Waschflüssigkeit genügen, um ein restloses Zurückhalten der Jodwasserstoff-Dämpfe zu gewährleisten. Bei der Alkylimid-Bestimmung dagegen, wo auf 360° erhitzt werden muss, ist eine quantitative Absorption dieser Dämpfe durch die Waschflüssigkeit sehr fraglich, da schon bei Anwesenheit geringer Mengen Jodwasserstoffsäure Schwefel ausgeschieden wird, und man nicht weiss, wann die Waschflüssigkeit verbraucht und dadurch die Analyse verloren ist²⁾. Es bleibt somit dem Zufall überlassen, ob man genaue Analysenresultate erhält. Diesen Nachteil der Alkylimid-Bestimmung haben schon verschiedene Autoren erwähnt und versucht, durch bessere Kondensation der Jodwasserstoff-Dämpfe, durch Anbringen eines zweiten Waschgefäßes³⁾ oder durch Wechseln der Waschflüssigkeit zwischen den Destillationen zu beheben.

¹⁾ *M. Furter*, *Helv.* **21**, 1144 (1938).

²⁾ *z. B. Pregl/Roth*, 1. c., S. 233.

³⁾ *P. Haas*, *Mikroch.* **7**, 69—87 (1929).

Die in unserem Laboratorium ausgeführten Versuche haben jedoch ergeben, dass durch keine dieser Methoden ein restloses Zurückhalten der Jodwasserstoff-Dämpfe, vor allem bei etwas grösseren Einwägen (10—20 mg) und dadurch bewirkter Verlängerung der Analyse, erreicht wird. Es war daher naheliegend, zu versuchen, die Nachteile der bisherigen Methoden:

1. Leichtes Springen des Siedekölbchens, hervorgerufen durch ungleichmässiges Erhitzen des Kupferoxydheizbades,
2. schlechte Kondensation der Jodwasserstoffsäure-Dämpfe,
3. ungenügende Absorption derselben durch die Waschflüssigkeit,
4. Flüssigkeitsverluste aus der Vorlage durch Verspritzen, entstanden durch unregelmässiges Aufsteigen der Gasblasen, zu beheben. Es ist uns gelungen, die Apparatur und die Absorption der Jodwasserstoffsäure so zu ändern, dass ohne Schwierigkeiten mit derselben Apparatur Alkoxy-, Alkylimid-, Alkoxy- neben Alkylimid- und Methoxy- neben Äthoxy-Gruppen quantitativ bestimmt werden konnten.

Neue Apparatur.

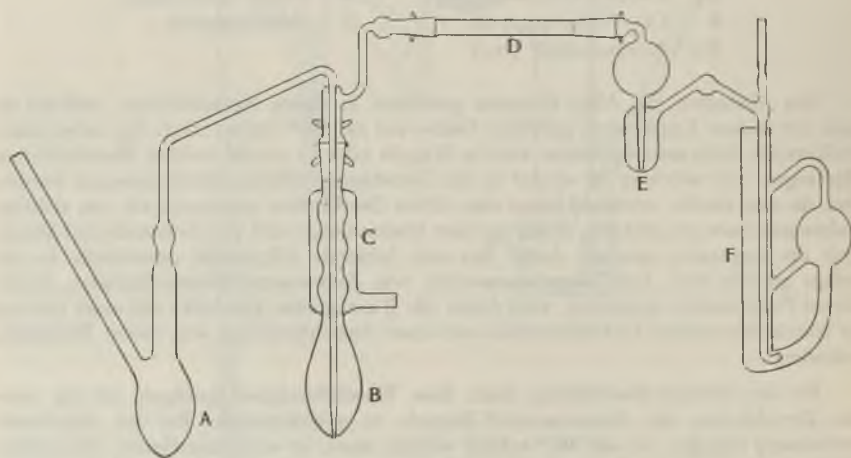


Fig. 3.

Apparatur zur Halbmikro-Methylimidbestimmung.

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| A Siedekölbchen | D Absorptionsröhrchen |
| B Zweites Siedekölbchen | E Waschvorrichtung |
| C Kühler | F Absorptionsvorlage |

Die vier Nachteile wurden folgendermassen behoben:

ad 1. Verwendung eines elektrisch geheizten Luftbades, hergestellt aus fünf keramischen Plättchen, welche mit Rillen zur Aufnahme des spiralförmig gewickelten Heizdrahtes versehen sind (Fig. 4).

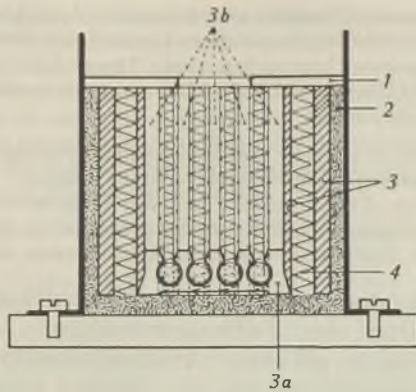


Fig. 4.

- | | |
|----------------|-----------------------------|
| 1 Asbestplatte | 3 u. 3 a keramische Platten |
| 2 Kieselgur | 4 Heizspirale |

ad 2. Kühlmantel C um das Kölbchen B. Blosser Luftkühlung der Kugeln bzw. des zweiten Siedekölbchens genügt nicht, um die Jodwasserstoffsäure-Dämpfe zu kondensieren. Aus diesem Grunde haben wir das zweite Siedekölbchen mit einem direkt angeschmolzenen Kühler versehen. Zur Kühlung darf jedoch nicht gewöhnliches Leitungswasser verwendet werden, da dasselbe zu kalt ist und auch das gebildete Methyljodid (Sdp. 43°) bzw. Äthyljodid (Sdp. 72°) zur Kondensation bringen würde. Durch Verwendung eines Thermostaten (nach *Höppler*) der Firma *Gebr. Haake* in Medingen bei Dresden kann Kühlwasser von konstanter Temperatur (40 bzw. 70°) durch den Kühler geleitet werden.

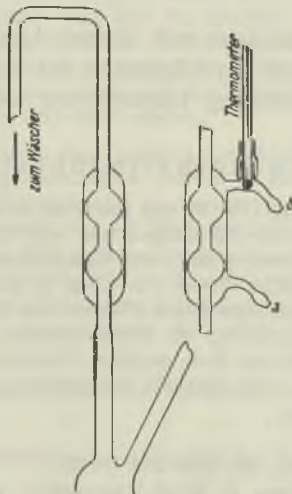


Fig. 5.

Nach Abschluss unserer Versuche mit der neuen Apparatur erschien eine Veröffentlichung von *Th. Meinhard*¹⁾, in welcher ebenfalls eine Verbesserung der Mikro-methoxybestimmungsapparatur beschrieben wurde. Dieser Autor verwendet eine Apparatur mit nur einem Siedekölbchen, welches er aber — wie wir das zweite Kölbchen — mit einem Kugelhühler versehen hat.

Das Kühlwasser lässt er aus einer erhöht stehenden Tubusflasche durch den Kühler fließen. Um die gewünschten Wassertemperaturen zu erhalten, muss die Durchflussgeschwindigkeit durch den Kühler geregelt und die Temperatur des Wassers ständig kontrolliert werden. Wir finden es deshalb zweckmässiger, wenn man, wie es bei unseren Versuchen geschehen ist, Kühlwasser aus einem Thermostaten verwendet.

ad 3) An Stelle der ungenügenden Waschflüssigkeit wird, zum restlosen Zurückhalten der Jodwasserstoffsäure, ein mit Natronasbest²⁾ und Glaswolle gefülltes Absorptionsröhrchen verwendet. Dieses ist durch Normalschliffe mit den übrigen Teilen der Apparatur verbunden. Die Schliffe werden durch Phosphorsäure oder durch *Krönig'schen* Glaskitt abgedichtet.

Durch die Verwendung von Natronasbest musste selbstverständlich das üblicherweise als Spülgas benutzte Kohlendioxyd durch reinen Stickstoff ersetzt werden.

ad 4) Durch eine neue Form der Vorlage. Wie aus Fig. 3 ersichtlich ist, wird ein Austreten und Verspritzen der Flüssigkeit selbst bei stossweiser Gasentwicklung unmöglich. Das Gas trennt sich in der Glaskugel von der Flüssigkeit und verliert dabei so stark an Geschwindigkeit, dass praktisch keine Flüssigkeit mitgerissen werden kann. Treten trotzdem Spritzer auf, so werden Verluste durch das obere, seitliche Verbindungsröhrchen vermieden. Das untere Röhrchen ermöglicht eine Zirkulation der Absorptionsflüssigkeit.

Die Mikro-Bestimmungen mit dieser Apparatur erfolgen in der üblichen Weise, doch soll im folgenden die Ausführung einer Halb-mikro-Methylimidbestimmung beschrieben werden.

Halbmikro-Methylimidbestimmung.

Die Einwage der Substanz (10—20 mg) geschieht in der üblichen Weise mit Hilfe eines Stielwägeröhrchens (für feste Substanzen) bzw. mit einer Phiole (für Flüssigkeiten). Die gewogene Substanz gibt man in das erste Siedekölbchen der sorgfältig gereinigten Apparatur. Dann gibt man etwas Phenol (ca. 0,3 g) zu und bringt die Substanz unter gelindem Erwärmen mit der kleinstgestellten Flamme des Mikrobrenners in Lösung. Bei Flüssigkeitseinwagen ist es notwendig, die Phiole vor dem Schmelzen zu zertrümmern. Dies erfolgt mit einem am unteren Ende gerillten Glasstab. Um Flüssigkeitsverluste zu vermeiden, wird derselbe ca. 7 cm oberhalb des gerillten Endes abgeschnitten und in das Kölbchen zurückgegeben.

¹⁾ *Th. Meinhard*, *Mikroch.* **30**, 276—278 (1942).

²⁾ Natronasbest der Firma *E. Merck*, Darmstadt, gemischt mit 25% Calciumchlorid, um ein zu starkes Zusammenbacken des Natronasbestes zu verhindern.

Nach dem Schmelzen mit Phenol und Abkühlen gibt man ca. 0,2 g Ammoniumjodid und 4 cm³ Jodwasserstoffsäure¹⁾ zu. In das Einfüllrohr bringt man ein mit einer Kerbe (Gasdurchgang) versehenes Verschlussröhrchen. Der Anschluss an die Stickstoffleitung erfolgt durch einen Schlauch. Es ist darauf zu achten, dass nur trockener Stickstoff verwendet wird, da sonst die Konzentration der Jodwasserstoffsäure unter 1,70 sinken würde und eine quantitative Abspaltung der Alkyl-Gruppen nicht mehr möglich wäre. Um ein Stossen der Jodwasserstoffsäure beim Erhitzen zu vermeiden, ist es vorteilhaft, wenn man noch ein Platintetraeder zugibt.

Dann beschickt man das Kölbchen B mit 2 cm³ Jodwasserstoffsäure. Der Schliff dieses Kölbchens wird mit der gleichen Säure abgedichtet. In das Absorptionsröhrchen D wird zwischen zwei Schichten von Glaswolle eine Mischung von 75% Natronasbest, 25% Calciumchlorid und etwas Glaswolle eingefüllt. Die Schliffe des Absorptionsröhrchens werden mit etwas flüssig gewordenem Phosphorpentoxyd abgedichtet. Die Waschorrichtung, die nur zur Kontrolle dient und, wie Versuche ergeben haben, ohne weiteres weggelassen werden kann, wird mit 1 cm³ 5-proz. Cadmiumsulfat- und 1 cm³ 5-proz. Natriumthiosulfatlösung beschickt. Das Gaseinleitungsrohr in die Vorlage wird mit destilliertem Wasser ausgespült. Dann bringt man ein Tröpfchen Wasser auf die obere Öffnung und verschliesst sofort mit einem kleinen Kork, sodass ein Wasserverschluss entsteht. Zum Schluss füllt man in die Vorlage 14 cm³ 10-proz. Natriumacetat-Eisessiglösung und 0,15 cm³ Brom ein. Jetzt beginnt man mit dem Durchleiten von Stickstoff. Dabei muss der Gasstrom so reguliert werden, dass immer nur eine Blase auf einmal in der Absorptionsvorlage aufsteigt. Nachdem das Kölbchen B in einem Kupferoxydpulverbad auf 165° erhitzt wurde, beginnt die eigentliche Analyse.

Das die zu analysierende Substanz enthaltende Kölbchen wird langsam erhitzt und der Heizstrom mittels Widerständen so reguliert, dass die Temperatur nicht über 160—200° steigt. Dabei destilliert die Jodwasserstoffsäure in das Kölbchen B über. Der Kühler C, gespeist mit vorgewärmtem Wasser aus dem Thermostaten, verhindert, dass die Säure (Spuren ausgenommen) in das Absorptionsröhrchen gelangt. Nach beendeter Destillation steigert man die Temperatur des Kölbchens A auf 360—400°, hält sie während 45 Minuten auf dieser Höhe, schaltet darauf den Heizstrom aus und entfernt bei 110° die Absorptionsvorlage. Nach dem Abstellen des Stickstoffstromes bewirkt die weitere Abkühlung des Siedekölbchens A ein Zurücksaugen der überdestillierten Jodwasserstoffsäure. Darauf wird die Vorlage F wieder in die ursprüngliche Lage gebracht, der Stickstoffstrom eingeschaltet und mit der zweiten Destillation begonnen. Nach Beendigung derselben wird das Kölbchen A 30 Minuten lang auf 360—400° erhitzt. Dann wird die Substanz, auf die schon beschriebene Weise, wieder in das erste Kölbchen zurückgesogen und es erfolgt eine dritte und letzte Destillation. Daran anschliessend wird nochmals 30 Minuten auf 360—400° erhitzt.

Jetzt wird die Absorptionsvorlage entfernt und deren Inhalt in einem mit 25 cm³ 20-proz. Natriumacetatlösung beschickten *Erlenmeyer*-Kolben (200 cm³) mit Schliffstöpsel gegossen. Durch gründliches Spülen der Vorlage und des Einleitungsröhrchens mit zweimal destilliertem Wasser werden auch die letzten Reste der Absorptionsflüssigkeit in den *Erlenmeyer* gebracht. Mit einigen Tropfen Ameisensäure wird nun das überschüssige Brom zerstört und mit 25 cm³ 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Dann gibt man 5 cm³ einer 10-proz. Kaliumjodidlösung zu und titriert nach 2 Minuten mit einer 0,1-n.-Natriumthiosulfatlösung das ausgeschiedene Jod unter Verwendung von Stärke als Indikator.

1 cm ³ 0,1-n. Natriumthiosulfat	entspricht	1,5025 mg CH ₃
1 cm ³ 0,1-n. „	„	2,9040 mg C ₂ H ₅

Zur Kontrolle der beschriebenen Apparatur wurden folgende Substanzen analysiert:

¹⁾ Jodwasserstoffsäure p. a. *Merck*, d = 1,70.

1. Alkoxybestimmung.

	Einw. mg	cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	Gef. OCH ₃ %	Ber. OCH ₃ %
a) Methoxyl.				
Anissäure C ₈ H ₈ O ₃	19,24	7,620	20,48	20,40
Methyliertes Orange I C ₁₇ H ₁₃ O ₄ N ₂ SNa	22,56	3,710	8,50	8,52
	Einw. mg	cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	Gef. OC ₂ H ₅ %	Ber. OC ₂ H ₅ %
b) Äthoxyl.				
1-Äthoxy-4-(2',4'-dinitrophenyl)-amino-naphthalin C ₁₈ H ₁₅ O ₅ N ₃ ¹⁾	20,77	3,562	12,88	12,75

2. Methylimidbestimmung.

	Einw. mg	cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	Gef. CH ₃ %	Ber. CH ₃ %
Dimethylanilin C ₈ H ₁₁ N	13,47	13,232	24,60	24,80
Dimethylanilin C ₈ H ₁₁ N	11,01	10,847	24,67	24,80
Atropin (Base) C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N	18,05	3,805	5,28	5,24
Morphin (Base) C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N	23,54	4,821	5,13	5,27
Ephedrin C ₁₀ H ₁₅ ON	24,81	8,940	9,02	9,10

3. Methoxyl- und Methylimidbestimmung nebeneinander.

	Einw. mg	cm ³ 0,1-n. Na ₂ S ₂ O ₃	Gef. OCH ₃ %	Ber. OCH ₃ %
Codein (Base) C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N·H ₂ O	24,98	4,802	9,94	9,78
			Gef. CH ₃ %	Ber. CH ₃ %
		4,634	4,65	4,74

Bestimmung von Methoxyl neben Äthoxyl.

Die oben beschriebene Apparatur kann sowohl für die quantitative Bestimmung von einer Alkoxy- neben einer Alkylimid-Gruppe als auch von einer Methoxy- neben einer Äthoxy-Gruppe verwendet werden.

Bei der ersten Bestimmung wird zuerst 45 Minuten auf 165—170° erhitzt, wodurch alles Methoxy- bzw. Äthoxy abgespalten wird. Dann wird die Vorlage entfernt und

¹⁾ R. Graj, Diss. E.T.H. 1942, S. 41.

durch Titration der Gehalt an OCH_3 bzw. OC_2H_5 bestimmt. Nach Anbringung einer neuen Vorlage wird auf $360\text{--}400^\circ$ erhitzt und wie bei der gewöhnlichen Methylimidbestimmung weitergeföhren.

Bei der quantitativen Bestimmung von Methoxyl neben Äthoxyl ist es notwendig, zwei Bestimmungen auszuführen. Zuerst wird durch eine gewöhnliche *Zeisel*-Bestimmung die Menge des alkylierten Sauerstoffs bestimmt. Dieselbe wird aus der Menge des ausgeschiedenen und durch Titration ermittelten Jodes berechnet. Durch eine zweite Analyse werden die Prozente Kohlenstoff und Wasserstoff des am Sauerstoff befindlichen Alkylrestes bestimmt. Zu diesem Zweck ist es notwendig, die entstehenden Alkyljodide in den C,H-Ofen zu leiten, um durch Verbrennung mit Sauerstoff und Absorption mit Natronasbest und Anhydron die entstandenen Mengen CO_2 und H_2O zu bestimmen. Damit die Gase direkt in das C,H-Verbrennungsrohr eingeleitet werden können, ist es notwendig, dass dieselben absolut trocken sind. Da bei der neuen Apparatur ein Absorptionsröhrcchen, gefüllt mit Natronasbest, an Stelle der Waschflüssigkeit zur restlosen Entfernung der Jodwasserstoffsäure verwendet wird und wir das Waschgefäß nur zur Kontrolle beibehalten haben, kann letzteres ohne weiteres weggelassen werden. Dadurch wird ein absolut trockenes Gas erhalten, da beim Durchgang durch das mit Natronasbest gefüllte Röhrcchen auch alle Spuren von Wasser zurückgehalten werden. Bei dieser Bestimmung wird das Absorptionsröhrcchen durch einen Normalschliff mit einem Einleitungsröhrcchen verbunden, welches direkt durch den Gummiverschluss in das C,H-Verbrennungsrohr mündet (Fig. 6).

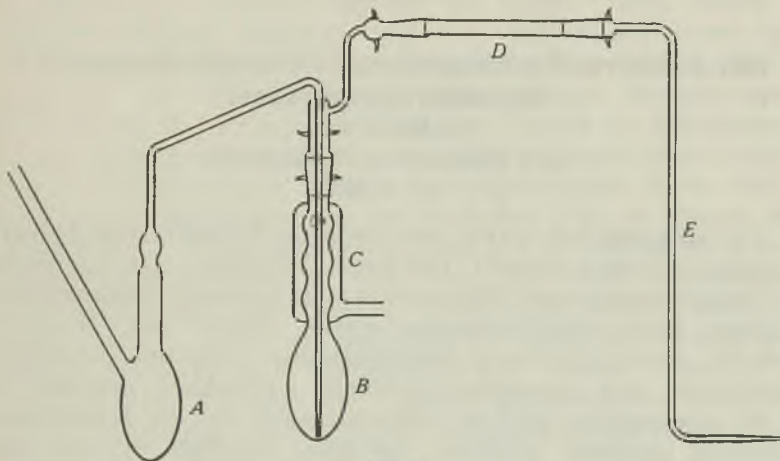


Fig. 6.

- | | |
|--|------------------------|
| A Siedekölbchen | C Kühler |
| B Zweites Siedekölbchen | D Absorptionsröhrcchen |
| E Einleitungsröhrcchen in das C,H-Verbrennungsrohr | |

Da wir bei allen unseren Bestimmungen an Stelle des Kohlendioxyds Stickstoff zum Durchleiten durch die Apparatur verwenden, ist es nicht notwendig, eine Änderung des Gases vorzunehmen, da der Sauerstoff, der durch die seitliche Einmündung in das C,H-Verbrennungsrohr eintritt, vollständig genügt, um die kleinen Mengen Alkyljodid restlos zu verbrennen. Es ist nur darauf zu achten, dass die beiden Gasströme, Sauerstoff und Stickstoff, so reguliert werden, dass die Strömungsgeschwindigkeit maximal $5\text{ cm}^3/\text{Min.}$ beträgt. Durch das Verhältnis der gefundenen Mengen Kohlenstoff-Wasserstoff zu Sauerstoff ist es möglich, die vorhandenen Mengen Methoxyl und Äthoxyl zu berechnen. Die mit dieser Apparatur ausgeführten Analysen ergaben sehr gute Resultate.

Zusammenfassung.

Abgeänderte Apparatur zur Bestimmung kleiner Mengen Alkoxy-, Alkylimid-, Alkoxy- neben Alkylimid- und Methoxy- neben Äthoxy- An Stelle des üblichen Kupferoxydheizbades wurde ein elektrisch geheiztes Luftbad verwendet. Durch die Anbringung eines Kühlmantels, eines mit Natronasbest gefüllten Absorptionsröhrchens und durch die dadurch bedingte Verwendung von Stickstoff statt Kohlendioxyd zum Durchleiten durch die Apparatur konnte ein restloses Zurückhalten der Jodwasserstoffdämpfe erreicht werden. Dieses war bei den früher bekannten Apparaturen nicht möglich, da nur eine Waschvorrichtung angebracht war, deren Inhalt sehr leicht verbraucht wurde, was sich vor allem ungünstig bei den Alkylimid-Bestimmungen auswirkte. Ferner wurde eine neue Absorptionsvorlage verwendet, die ein besseres Auffangen der Alkyljodide gewährleistet.

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

190. Abbau von Digitoxigenin zu 3 β -Oxy-*ätio*-cholansäure¹).
Glykoside und Aglykone.

11. Mitteilung²).

von F. Hunziker und T. Reichstein.

(12. X. 45.)

Vor längerer Zeit wurde eine einfache Methode zum Abbau des Digoxigenins beschrieben³). Die nach Oxydation des Lactonringes zur Carboxylgruppe und Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe erhaltene Dioxy-*ätio*cholansäure wurde später von *Mason* und *Hoehn*⁴)⁵) als 3 α ,12 α -Dioxy-*ätio*cholansäure⁶) erkannt, wodurch die Konstitution des genannten Aglykons weitgehend gesichert war. Da die angewandte Methode offenbar auch für die Konstitutionsaufklärung anderer steroider Aglykone nützlich zu sein schien, haben wir ihre Brauchbarkeit am lange bekannten Digitoxigenin (I)⁷)⁸)

¹) Das Resultat dieser Arbeit wurde kurz publiziert in *Exper.* **1**, 90 (1945).

²) 10. Mitteilung, vgl. *A. Katz, T. Reichstein, Helv.* **28**, 476 (1945).

³) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv.* **21**, 828 (1938).

⁴) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc.* **60**, 2824 (1938).

⁵) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc.* **61**, 1614 (1939).

⁶) Vgl. auch *V. Wenner, T. Reichstein, Helv.* **27**, 965 (1944).

⁷) Die richtige Bruttoformel des Digitoxigenins wurde von *Windaus* und *Stein*⁹) aufgestellt. Frühere Literatur vgl. daselbst. Konstitution nach *W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, Science* **80**, 434 (1934); *J. Biol. Chem.* **108**, 497 (1935).

⁸) Lactonring formuliert nach *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **6**, 273 (1941). Zur Formulierung der Asymmetriezentren C₁₄ und C₁₇ vgl. *C. W. Shoppee, Ann. Review Biochem.* **XI**, 103 (1942), sowie *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv.* **27**, 1631 (1944).

⁹) *A. Windaus, G. Stein, B.* **61**, 2436 (1928).

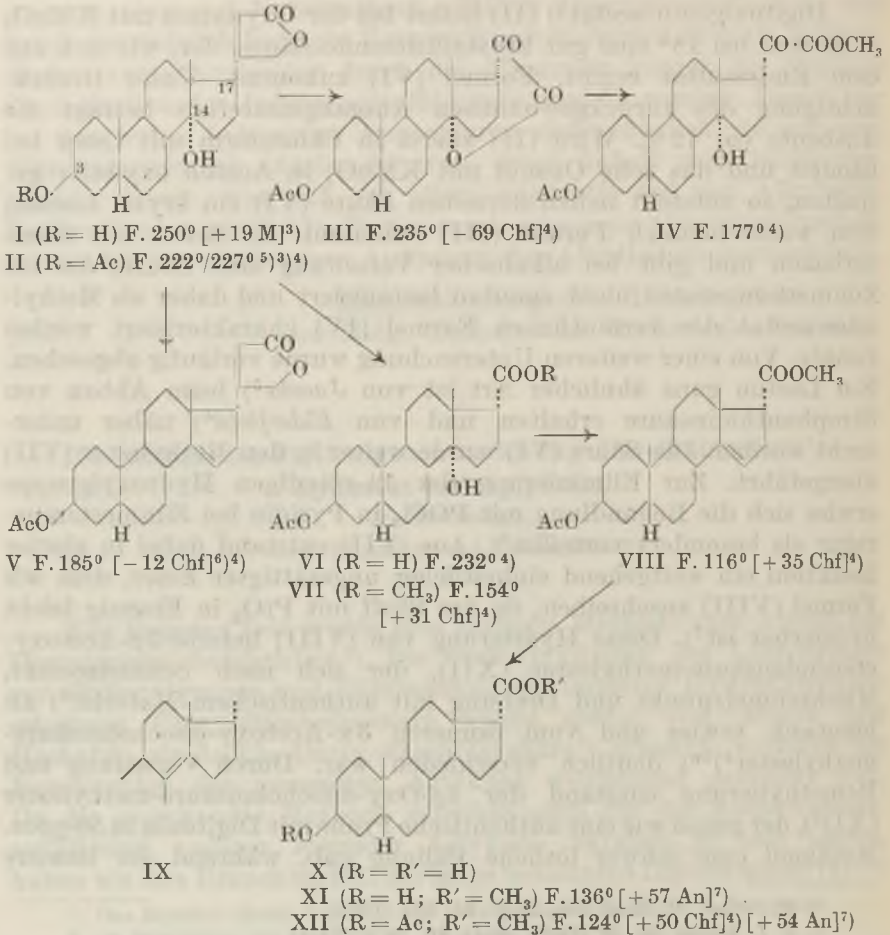
nachgeprüft und dabei vor allem noch die Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe zu verbessern gesucht. Als unerwartetes Resultat ergab sich, dass die Hydroxylgruppe an C₃ in (I) β-ständig angeordnet ist, während das in der gleichen Pflanze (*Digitalis lanata*) vorkommende Digoxigenin an C₃ wie erwähnt α-Konfiguration besitzt¹⁾²⁾³⁾.

Digitoxigenin-acetat⁴⁾ (II) liefert bei der Oxydation mit KMnO₄ in Aceton bei 18° eine gut krystallisierende Säure, der, wie sich aus dem Endresultat ergibt, Formel (VI) zukommt. Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials beträgt die Ausbeute ca. 42%. Wird (II) zuerst in Chloroform mit Ozon behandelt und das rohe Ozonid mit KMnO₄ in Aceton oxydativ gespalten, so entsteht neben derselben Säure (VI) ein kryst. Lacton, dem wahrscheinlich Formel (III) zukommt. Es liefert ein Semicarbazon und gibt bei alkalischer Verseifung eine Säure, die bei Zimmertemperatur nicht spontan lactonisiert und daher als Methyl-ester-acetat der vermutlichen Formel (IV) charakterisiert werden konnte. Von einer weiteren Untersuchung wurde vorläufig abgesehen. Ein Lacton ganz ähnlicher Art ist von *Jacobs*⁵⁾ beim Abbau von Strophanthidinsäure erhalten und von *Elderfield*⁶⁾ näher untersucht worden. Die Säure (VI) wurde weiter in den Methylester (VII) übergeführt. Zur Eliminierung der 14-ständigen Hydroxylgruppe erwies sich die Behandlung mit POCl₃ in Pyridin bei Zimmertemperatur als besonders vorteilhaft. Aus (VII) entstand dabei in glatter Reaktion ein weitgehend einheitlicher ungesättigter Ester, dem wir Formel (VIII) zuschreiben, da der Stoff mit PtO₂ in Eisessig leicht hydrierbar ist⁷⁾. Diese Hydrierung von (VIII) lieferte 3β-Acetoxy-ätiocolansäure-methylester (XII), der sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit authentischem Material⁸⁾ als identisch erwies und vom isomeren 3α-Acetoxy-ätiocolansäure-methylester⁹⁾¹⁰⁾ deutlich verschieden war. Durch Verseifung und Remethylierung entstand der 3β-Oxy-ätiocolansäure-methylester (XI)⁸⁾, der genau wie eine authentische Probe mit Digitonin in 50-proz. Methanol eine schwer lösliche Fällung gab, während der isomere

- 1) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).*
- 2) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, Helv. 60, 2824 (1938).*
- 3) *H. L. Mason, M. W. Hoehn, Helv. 61, 1618 (1939).*
- 4) *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 88, 113 (1920).*
- 5) *W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 57, 553 (1923).*
- 6) *R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. 113, 631 (1936).*
- 7) Steroide mit einer Doppelbindung in 8,14-Stellung (wie (IX)) erwiesen sich bisher als nicht hydrierbar. Da aber die Hydrierbarkeit einer solchen Doppelbindung auch von der Länge der Seitenkette an C₁₇ abhängig sein kann, ist die Formel des vermeintlichen (VIII) nicht völlig gesichert.

- 8) *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).*
- 9) *J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).*
- 10) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, Helv. 25, 65 (1942).*

3 α -Ester keine solche Additionsverbindung lieferte. Endlich wurde auch noch das Benzoat (XII, R = C₆H₅CO-) bereitet, das sich ebenfalls mit einer authentischen Probe¹⁾ als identisch erwies. Die 3-ständige Hydroxylgruppe des Digitoxigenins besitzt somit β -Konfiguration, während bisher α -Konfiguration angenommen wurde²⁾.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Chf = Chloroform, M = Methanol.

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, *Helv.* **25**, 65 (1942).

²⁾ Vgl. L. F. Fieser, *Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene*, p. 285, 300 (2. Edit., New York 1937), sowie J. Fried, R. G. Linville, R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **7**, 362 (1942) u. a. ³⁾ A. Windaus, G. Stein, *B.* **61**, 2436 (1928).

⁴⁾ Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ M. Cloëtta, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **88**, 113 (1920).

⁶⁾ S. Smith, *Soc.* **1935**, 1050.

⁷⁾ T. Reichstein, H. G. Fuchs, *Helv.* **23**, 658 (1940).

Der Hauptgrund für diese Annahme lag in der Angabe von *Tschesche*¹⁾²⁾, wonach (I) sich vom hypothetischen Thevetigenin nur durch Raumisomerie an C₃ unterscheidet und ein Derivat des Thevetigenins mit Digitonin eine Fällung liefert. Es zeigt dies erneut, dass man aus der Fällbarkeit eines Steroids mit Digitonin nur dann brauchbare Schlüsse ziehen kann, wenn beide Raumisomere, die sich nur in 3-Stellung voneinander unterscheiden, direkt verglichen werden können³⁾. Eindeutiger ist die direkte Verknüpfung mit Cholesterin, wie sie hier durchgeführt wurde. Wir überzeugten uns übrigens davon, dass (I) mit einer 2-proz. Lösung von Digitonin in 50-proz. Methanol nur eine sehr schwache Fällung gibt, die sich beim Erwärmen leicht löst.

Die Wasserabspaltung mit POCl₃ in Pyridin verläuft auch bei (II) weitgehend einheitlich. Es wurde nur ein Isomeres erhalten, dem wir aus Analogiegründen Formel (V) zuschreiben und das nach seinem Smp. 182—184° mit dem β -Anhydro-digitoxigenin-acetat von *Smith*⁴⁾ identisch sein dürfte. Auch mit Acetanhydrid-Eisessig-Borfluorid konnte bei (II) bereits bei 18° eine glatte Wasserabspaltung erreicht werden. Es entstand aber ein Gemisch, das wahrscheinlich neben (V) noch die von *Smith*⁴⁾ beschriebene α -Verbindung (IX) enthielt. Bisher wurde die Wasserabspaltung bei 14-Oxy-Steroiden fast stets mit Mineralsäuren durchgeführt, wobei immer Gemische entstehen. Soweit eine Trennung gelang, wurden 2 Isomere gewonnen, die wahrscheinlich eine Doppelbindung in 8,14- bzw. 14,15-Stellung enthalten⁵⁾.

Da die Carboxylgruppe in (X) α -ständig angeordnet ist⁶⁾, so folgt aus der beschriebenen Reaktionsfolge, dass (I) in 17-Stellung, wie in der Formel durch den punktierten Valenzstrich angedeutet, ebenfalls α -Konfiguration besitzt.

Wir danken der *Ciba A.-G.*, Basel, für die Überlassung von Digitoxin.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.)

1) *R. Tschesche*, B. **69**, 2368 (1936).

2) *R. Tschesche*, *K. Bohle*, B. **69**, 2443 (1936).

3) Vgl. *C. R. Noller*, Am. Soc. **61**, 2717 (1939).

4) *S. Smith*, Soc. **1935**, 1050.

5) Möglicherweise bilden sich durch Umlagerung oder durch nachträgliche Wanderung der Doppelbindung auch noch andere Stoffe.

6) Vgl. *M. Sorkin*, *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1631 (1944).

Digitoxigenin-acetat (II)¹⁾ und Nebenprodukt (V).

1,73 g rohes Digitoxigenin²⁾ vom Smp. 229—247³⁾ wurden in 10 cm³ abs. Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid 16 Stdn. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung (Neutralwaschen in viel Äther) gab 1,95 g Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 1,5 g einseitig zugespitzte Prismen, Smp. 222—224° unter Rekristallisation zu gezackten Platten, die bei 227° definitiv schmolzen. *Windaus* und *Stein*¹⁾ fanden Smp. 217° (unkorr.?).

3,778 mg Subst. gaben 9,953 mg CO₂ und 2,980 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₅ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 71,89 „ 8,83%

Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Mutterlaugen wurden über 15 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt. Benzol eluierte 0,22 g Anhydroverbindung (V). Aus Äther feine Nadeln, Smp. 182—184°, Mischprobe mit (V) ebenso. Tetranitromethanprobe positiv (Gelbfärbung). Die mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile gaben noch etwas (II).

β-Anhydro-digitoxigenin-acetat (V).

50 mg Digitoxigenin-acetat (II) in 0,6 cm³ abs. Pyridin wurden mit 0,15 cm³ reinstem, frisch destilliertem POCl₃ versetzt und 22 Stdn. bei 18° stehen gelassen. Färbte sich rötlich und schied Krystalle ab. Zusatz von Eiswasser, Ausschütteln mit Äther, Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und H₂O, Trocknen und Eindampfen gab 48 mg kryst. Rohprodukt, Smp. 180°. Aus Äther-Petroläther 40 mg feine Nadeln, Smp. 182—184°. In wenig Chloroform mit Tetranitromethan Gelbfärbung. $[\alpha]_D^{15} = -11,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,945 in Chloroform).

9,583 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = -0,11^\circ \pm 0,02^\circ$

*Smith*⁴⁾ fand für (V) Smp. 185°.

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

3,632 mg Subst. gaben 9,888 mg CO₂ und 2,727 mg H₂O

C₂₅H₃₄O₄ (398,52) Ber. C 75,34 H 8,60%

Gef. „ 74,30 „ 8,40%

Wiederholung mit neuem Präparat gab fast denselben C-Wert. Möglicherweise enthält die Substanz schwer entfernbare Krystallwasser-Reste.

Wasserabspaltung von Digitoxigenin-acetat mit Acetanhydrid-Eisessig-Borfluorid.

50 mg Digitoxigenin-acetat (II) in 2 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 0,025 cm³ BF₃-Äther-Komplex 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aufarbeitung wie oben gab 48 mg kryst. Rohprodukt, Smp. 145—170°. Mischprobe mit (V) dazwischen. Tetranitromethanprobe stark positiv. Es dürfte ein Gemisch von α- und β-Form⁴⁾ vorliegen. Auch chromatographisch liess sich keine eindeutige Trennung erzielen. Die α-Form schmilzt nach *Smith* bei 144°.

3β-Acetoxy-14α-oxy-ätiocolansäure (VI).

1 g Digitoxigenin-acetat (II) vom Smp. 222°/227° wurde in 70 cm³ Aceton⁵⁾ gelöst, mit 1,14 g fein gepulvertem KMnO₄ versetzt und bis zur Entfärbung (2 Stdn.) auf der

¹⁾ *A. Windaus, G. Stein, B. 61, 2436 (1928).*

²⁾ Aus Digitoxin durch halbstündiges Kochen mit 50 Teilen Methanol und 50 Teilen 0,1-n. H₂SO₄ und Entfernung des Methanols im Vakuum gewonnen.

³⁾ Eine umkrystallisierte Probe schmolz bei 250—252°. In wenig Methanol heiss gelöst, entstand bei Zusatz des doppelten Volumens 2-proz. Lösung von Digitonin in 50-proz. Methanol eine schwache Fällung, die sich beim Erwärmen leicht löste.

⁴⁾ *S. Smith, Soc. 1935, 1050.*

⁵⁾ Mit KMnO₄ gekocht und abdestilliert.

Maschine geschüttelt. Ohne Filtration wurde eingedampft, der Rückstand mit 2-n. H_2SO_4 bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit frisch destilliertem Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterauszüge wurden zur Trennung in Säure und Neutrales mehrmals mit kleinen Portionen verdünnter Sodalösung + Eis ausgeschüttelt und diese Auszüge sofort mit HCl angesäuert und die freie Säure wieder mit reinem Essigester gesammelt. Nach Waschen beider Teile mit wenig H_2O , Trocknen und Eindampfen wurden erhalten: 0,61 g Neutrales, fast reines (II), das erneut oxydiert werden kann, sowie 0,35 g rohe Säure (VI). Aus Aceton-Petroläther ca. 0,15 g (= 42%) farblose feine Nadeln, Smp. 232° bis 235° (Zers.).

3 β -Acetoxy-14 α -oxy-20-keto-pregnan-21-säure-lacton-(21 \rightarrow 14) (III)
und (VI).

Durch die Lösung von 0,61 g Digitoxigenin-acetat (II) in 60 cm³ Chloroform wurde bei -10° 1 Stunde ozonisierter Sauerstoff (ca. 100 cm³/Min. mit ca. 4% O₃) geleitet. Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Aceton und portionsweise Zusatz von gepulvertem $KMnO_4$, bis die Farbe $\frac{1}{2}$ Stunde eben bestehen blieb. Aufarbeitung wie oben gab 0,24 g rohe Säure (VI) sowie 0,35 g Neutralteil. Säure aus Aceton-Petroläther gab Krystalle, Smp. 232—237° (Zers.), Mischprobe mit (VI) ebenso. Neutralteil aus Aceton-Äther 0,16 g feine Prismen, Smp. 235—237°, $[\alpha]_D^{16} = -68,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,237$ in Chloroform).

12,544 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,85^\circ \pm 0,02^\circ$

3,750 mg Subst. gaben 9,748 mg CO₂ und 2,778 mg H₂O

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%

Gef. „ 70,94 „ 8,29%

Das Lacton reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei 18° noch langsamer als (II); erst nach ca. 1 Std. tritt Dunkelfärbung ein.

Semicarbazon. 80 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 120 mg Natriumacetat-trihydrat bis zur Verflüssigung verrieben, mit 1 cm³ Methanol vermischt und in der filtrierten Lösung 20 mg Lacton (III) aufgelöst. Nach 3-tägigem Stehen bei 18° mit etwas Wasser versetzt und das Methanol im Vakuum entfernt. Das ausfallende krystalline Pulver wurde noch 3 mal analog aus Methanol-Wasser umgefällt und gut mit Äther gewaschen; Smp. 230° (Zers.), war aber noch nicht rein.

3,096 mg Subst. gaben 0,201 cm³ N₂ (16°, 737 mm)

$C_{24}H_{35}O_5N_3$ (445,54) Ber. N 9,43 Gef. N 7,43%

3 β -Acetoxy-14 α -oxy-20-keto-pregnan-21-säure-methylester (IV).

53 mg Lacton (III) wurden mit 0,5 g KOH in 2 cm³ Wasser und 7 cm³ Alkohol 2 Stdn. gekocht. Nach Zusatz von H₂O Alkohol im Vakuum entfernt und die kalte Lösung mit Essigester ausgeschüttelt, der nur Spuren Substanz aufnahm. Alkalische Lösung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterlösung wurde mehrmals mit kleinen Portionen 2-n. Sodalösung ausgezogen und hinterliess beim Eindampfen keinen Rückstand. Die Sodauszüge und Waschwässer erneut mit HCl angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt und die Essigesterlösung sofort mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 20 Min. bei 18° stehen gelassen. Waschen mit wenig verdünnter HCl, Sodalösung und H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab 58 mg rohen Ester. Er wurde mit 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 16 Stdn. bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 59 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Hexan und Aceton-Äther feine Prismen, Smp. 177—179°.

3,461 mg Subst. gaben 8,668 mg CO₂ und 2,709 mg H₂O

4,547 mg Subst. verbr. 3,087 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

$C_{24}H_{36}O_6$ (410,43) Ber. C 68,54 H 8,63 —OCH₃ 7,52%

Gef. „ 68,35 „ 8,76 „ 7,02%

3β-Acetoxy-14α-oxy-ätiocolansäure-methylester (VII).

Aus reiner Säure (VI) in wenig Methanol bei 0° mit Diazomethan in Äther 15 Min., fast quantitativ. Aus Petroläther und Methanol-Wasser feine Nadeln, Smp. 154—157°. $[\alpha]_D^{15} = +30,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0423$ in Chloroform).

10,570 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,32^\circ \pm 0,02^\circ$

3,745 mg Subst. gaben 9,640 mg CO₂ und 3,095 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₅ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,25	„ 9,24%

Aus roher, nicht umkrystallisierter Säure (VI) (0,59 g) wurde analog der Methylester bereitet, das Rohprodukt (0,63 g) im Molekularkolben bei 0,01 mm und 220° Badtemperatur destilliert und das Destillat (0,54 g) über 20 g Al₂O₃ chromatographiert. Benzol-Äther (2:1) eluierte 0,32 g, daraus 0,21 g Krystalle (VII).

3β-Acetoxy-ätiocolen-(14)-säure-methylester (VIII).

105 mg 3β-Acetoxy-14α-oxy-ätiocolansäure-methylester (VII), Smp. 154—157°, in 1,2 cm³ abs. Pyridin wurden mit 0,30 cm³ reinstem POCl₃ 22 Stdn. bei 18° stehen gelassen. Färbte sich rötlich und schied Krystalle ab. Aufarbeitung wie bei (V) gab 100 mg Rohprodukt. Im Molekularkolben bei 0,05 mm und 70—130° Badtemperatur destillierten 90 mg, die über 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Reiner Petroläther eluierte 6 mg (verworfen). Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol abgelösten 72 mg gaben aus Methanol bei -10° Krystalle. Aus Methanol-Wasser 57 mg verfilzte Nadeln, Smp. 116—119°. $[\alpha]_D^{14} = +34,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9225$ in Chloroform).

9,355 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,32^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

3,656 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 2,954 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,45	„ 9,04%

(VIII) ist in allen organischen Lösungsmitteln gut löslich und gibt in wenig CHCl₃ mit Tetranitromethan deutliche Gelbfärbung.

3β-Acetoxy-ätiocolansäure-methylester (XII) aus (I).

26 mg 3β-Acetoxy-ätiocolen-(14)-säure-methylester (VIII) vom Smp. 116—119° wurden in 1 cm³ reinem Eisessig mit 14 mg PtO₂ · H₂O bei 15° hydriert. Die Gasaufnahme war nach 30 Min. beendet (Ber. 4,1 cm³; Gef. 4,0 cm³). Filtration und Eindampfen gab 26 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Wasser 18 mg Blättchen, Tetranitromethanprobe negativ, Smp. 124—126°, $[\alpha]_D^{12} = +50,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9579$ in Chloroform).

9,714 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = +0,48^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Vakuum kurz geschmolzen.

1,892 mg Subst. gaben 5,080 mg CO₂ und 1,632 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,27	„ 9,65%

Authentischer 3β-Acetoxy-ätiocolansäure-methylester (XII)¹⁾ zeigte $[\alpha]_D^{14} = +47,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,7258$ in Chloroform).

17,502 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,82^\circ \pm 0,02^\circ$

und schmolz ebenfalls bei 124—126°, Mischprobe ebenso. 3α-Acetoxy-ätiocolansäure-methylester²⁾ schmilzt bei 118—119°; die Mischprobe mit (XII) aus (VIII) zeigte starke Schmelzpunktserniedrigung.

1) T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).

2) J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).

3 β -Oxy-*äti*ocholansäure-methylester (XI) aus (I).

20 mg 3 β -Acetoxy-*äti*ocholansäure-methylester (XII) aus (VIII) wurden mit 0,2 g KOH in 0,5 cm³ H₂O und 3 cm³ Methanol 2 Stdn. gekocht. Nach Zusatz von Wasser im Vakuum vom Methanol befreit, mit HCl angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Rohprodukt (16 mg) gab mit Diazomethan 17 mg Methylester. Nach Sublimation im Hochvakuum aus Äther-Petroläther feine Nadeln, Smp. 136—137°. Authentisches Vergleichsmaterial¹⁾ sowie die Mischprobe schmolzen ebenso. 1 mg Substanz in 1 Tropfen Methanol gelöst gab mit 1 Tropfen warmer 2-proz. Digitoninlösung in 50-proz. Methanol sofort eine auch in der Hitze unlösliche Fällung. Authentischer (XI) verhielt sich gleich. 3 α -Oxy-*äti*ocholansäure-methylester²⁾ gab keine Fällung.

3 β -Benzoxy-*äti*ocholansäure-methylester aus (I).

15 mg 3 β -Oxy-*äti*ocholansäure-methylester (XI) aus (I) vom Smp. 136—138° in 0,1 cm³ abs. Pyridin mit 20 mg Benzoylchlorid 16 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Mit 1 Tropfen Methanol versetzt und 2 Stdn. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und chromatographische Reinigung des im Hochvakuum bei 60° getrockneten Rohproduktes gab aus Petroläther, dann aus Methanol 10 mg Prismen, Smp. 158—160°. Authentisches Vergleichsmaterial³⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Der isomere 3 α -Ester³⁾ schmilzt bei 105—107°.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

191. Identification des cations de l'arsenic et de quelques éléments voisins: Antimoine, étain et cérium.

(2e partie ⁴⁾)

par P. Wenger, R. Duckert et J. Renard.

(13 X 45)

Etudes des dérivés phénoliques.

Les premières remarques concernant les dérivés phénoliques et leur action sur un système As⁺³—As⁺⁵ avaient été faites sur le trihydroxy-1,2,4-benzène, l'«oxyhydroquinone», en milieu fortement sulfurique.

On avait constaté, en effet, que ce corps, toujours légèrement bleuté, donnait des solutions aqueuses de faible coloration brunâtre ou même bleue si les impuretés étaient plus importantes. Avec les acides concentrés (ClH et SO₄H₂) cette coloration s'avivait, et même

1) T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).

2) J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).

3) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, Helv. 25, 65 (1942).

4) Première partie, voir Helv. 28, 1309 (1945); pour tous les détails, se reporter à la thèse de J. Renard, thèse N° 1078, Genève, 1945.

dans le cas de l'acide sulfurique, elle pouvait prendre une intensité telle que les solutions paraissaient noires. C'est sur ces solutions que fut remarqué le comportement différent de l'arsenic(III) et (V), la coloration évoluant vers des teintes différentes pour chacun des deux stades d'oxydation.

À défaut d'autres données précises sur les réactions de coloration de l'arsenic, celle-ci permettait une orientation première des recherches.

Nous avons étudié une série organique aussi grande que possible et pris, çà et là, quelques termes de comparaison. La série choisie a été celle des polyphénols et acides polyphénols benzéniques. Les termes de comparaison ont été: monophénols, phénols-aldéhydes, acides benzéniques, quinone, naphthols.

L'ensemble des résultats ne présente pas un intérêt analytique. Un grand nombre d'indications ne sont que des documents chimiques généraux.

Réactifs: La plupart des réactifs utilisés proviennent des maisons *Siegfried, Kahlbaum, Merck, Schuchardt, Fränkel* et *Landau*. Nous avons dû, cependant, préparer quelques réactifs au laboratoire.

Les essais ont été faits sur les solutions suivantes:

- As⁺³ Anhydride arsénieux en solution d'hydroxyde de sodium N, neutralisée ensuite.
- As⁺⁵ Anhydride arsénique en solution chlorhydrique N, neutralisée ensuite.
- Sb⁺³ Anhydride antimonieux en solution chlorhydrique N à 10% d'acide tartrique.
- Sb⁺⁵ Pyroantimoniate de potassium en solution chlorhydrique N à 10% d'acide tartrique.
- Sn⁺² Chlorure d'étain(II) en solution chlorhydrique N.
- Sn⁺⁴ Chlorure d'étain(IV) en solution chlorhydrique N.
- Ce⁺³ Nitrate de cérium(III) en solution aqueuse.
- Ce⁺⁴ Sulfate de cérium(IV) en solution sulfurique N.

Nous avons effectué toutes les réactions en macro-éprouvettes, chaque fois que la quantité d'acide sulfurique qui devait être introduite dépassait 1 cm³. Pour des volumes inférieurs à 1 cm³, nous avons utilisé des micro-éprouvettes.

Mentionnons aussi que les essais en vue d'obtenir une différence de coloration caractéristique furent tous effectués deux par deux, afin de rester dans des conditions strictement semblables pour chaque stade d'oxydation.

Il est intéressant de laisser se produire l'échauffement, ou, dans certains cas, de l'éviter et de travailler à température constante.

Les essais en godets ont été conduits de façon analogue, toujours parallèlement pour les deux stades d'oxydation.

Dans un certain nombre de cas, nous avons fait des touches sur papier filtre. Bref, nous nous sommes efforcés de mettre en évidence toute réaction de coloration qui aurait pu présenter un intérêt analytique.

Tableau récapitulatif.

Absence de signe = absence de réaction
 + = Réaction typique
 (+) = Réaction sans intérêt analytique
 [(+)] = Réaction faible, fugace

	As ⁺⁵	Sb ⁺⁵	Sn ⁺⁴	Ce ⁺⁴
Phénol				+
Nitro-2 phénol				(+)
Nitro-3 phénol				[(+)]
Nitro-4 phénol				(+)
Dinitro-2,4 phénol				
Dinitro-2,5 phénol				
Dinitro-2,6 phénol				
Trinitro-2,4,6 phénol (ac. picrique)				
p-Aminophénol		[(+)]		(+)
N-Monométhylaminophénol sulfate (métol)				(+)
Méthyl-3 hydroxybenzène (m-crésol)		(+)		
Méthyl-4 hydroxybenzène (p-crésol)		[(+)]		
Méthyl-5 isopropyl-2 phénol (thymol)		(+)		
Thiophénol		(+)		+
Dihydroxy-1,2 benzène (pyrocatéchol)	+	+	[(+)]	+
Méthoxy-1 hydroxy-2 benzène (gaïacol)	+	+	+	+
Diméthoxy-1,2 benzène (vératrol)	(+)	(+)	(+)	+
Dihydroxy-1,3 benzène (résorcinol)	(+)	(+)	+	+
Dinitro-2,4 dihydroxy-1,3 benzène				
Dinitro-2,4 dihydroxy-1,3 benzène				
Dihydroxy-1,4 benzène (hydroquinone)	+	+		+
Méthoxy-1 hydroxy-4 benzène				
Méthyl-5 dihydroxy-1,3 benzène (orcinol)	(+)	[(+)]		(+)
Propyl-4 dihydroxy-1,2 benzène (propyl-4 pyrocatéchol)	[(+)]	+	[(+)]	(+)
ω -Chloracétyl-4 dihydroxy-1,2 benzène (ω -chloracétyl-4 pyrocatéchol)	+	(+)	(+)	(+)
Trihydroxy-1,2,3 benzène (pyrogallol)	+	+	(+)	+
Tribromo-4,5,6 trihydroxy-1,2,3 benzène (tribromopyrogallol)	(+)	[(+)]		
Trihydroxy-1,2,4 benzène (oxyhydroquinone) et acétyl dérivé	+	+	+	+
Trihydroxy-1,3,5 benzène (phloroglucinol)	(+)	[(+)]	[(+)]	[(+)]

Remarques générales.

I. Arsenic.

Les phénols, aldéhydes, quinones et acides que nous avons étudiés donnent fréquemment des colorations avec l'acide sulfurique concentré seul; ce fait n'est d'ailleurs pas nouveau.

L'arsenic trivalent ne donne que les colorations de l'acide sulfurique; il ne réagit donc pas, et cela d'une façon tout à fait générale.

L'arsenic pentavalent présente un comportement très différent dans un grand nombre de cas: il réagit d'une façon visible en provoquant des colorations généralement stables à froid, et plus ou moins fugaces si on laisse s'échauffer la solution d'essai (sous l'action de l'acide sulfurique concentré) et si l'on chauffe purement et simplement.

On est donc autorisé à attribuer ces réactions de coloration à un phénomène rédox, l'arsenic(V) étant l'oxydant. Ces phénomènes se produisent essentiellement en milieu sulfurique de forte concentration. Il n'y a pas simple condensation de molécules organiques par déshydratation, l'acide sulfurique concentré seul réagissant de tout autre manière généralement (exception faite pour les aldéhydes où la réaction de l'acide sulfurique prévaut sur toutes les autres).

Il faut encore faire remarquer que le couple $As^{+5}-SO_4H_2$ n'est cependant pas très actif ou mieux inopérant dans certains cas. Il faut adjoindre de l'acide chlorhydrique, ou tout au moins des anions chlorhydriques (ClNa) fournissant l'acide au contact des réactifs (SO_4H_2).

En poussant l'étude du point de vue organique, on fait la constatation suivante:

A. *Monophénols.* Les monophénols ne réagissent pas, et ceci de façon générale. Des substituants dans les molécules (groupe alcoyl ou nitro . . .) ne «sensibilisent» pas ces corps.

Thiophénols. Le thiophénol est tout aussi indifférent que le phénol.

B. *Diphénols.* Le comportement des diphénols est tout autre. L'arsenic trivalent est sans action, mais l'arsenic pentavalent donne des colorations souvent très marquées. Dans le cas du résorcinol pourtant, la présence de groupes nitroso ou nitro supprime toute réaction. Pour l'hydroquinone, l'éthérisation d'un hydroxyle supprime la réaction caractéristique. La présence d'hydroxyles libres serait la condition de la réaction avec l'arsenic(V).

C. *Triphénols.* L'accumulation des hydroxyles est un facteur favorable. L'arsenic(V) provoque des colorations vives alors que toujours l'arsenic(III) reste sans effet. Il est de fait que les triphénols sont aisément oxydables, à l'exception du phloroglucinol qui, d'ailleurs, donne une réaction moins nette avec l'arsenic. La proximité des hydroxyles serait un facteur important, mais non essentiel ou général: en effet dans la série des diphénols, le résorcinol (ou dihydroxy-1,3 benzène) ne réagit que faiblement, alors que l'hydroquinone (dihydroxy-1,4 benzène) donne des colorations nettes même foncées.

L'acide chlorhydrique ou l'anion chlorhydrique joue le même rôle indispensable que précédemment.

D. *Hydroxyaldéhydes.* Ces corps réagissent déjà facilement avec l'acide sulfurique concentré (les monohydroxy en particulier); dans la plupart des cas toute réaction devient

illusoire. Mais lorsque l'acide sulfurique ne donne que de faibles colorations, le comportement opposé des deux stades d'oxydation de l'arsenic est encore vérifié. L'acide chlorhydrique intervient également.

E. *Quinone*. Ce terme de comparaison ne donne pas grande indication. Sa couleur propre est déjà un inconvénient, accentué par l'acide sulfurique.

II. Antimoine.

Il y a un parallélisme très net entre les réactions de l'arsenic et celles de l'antimoine. Tout d'abord le cation Sb^{+++} ne donne pas de coloration, tout comme l'arsenic(III), et cela d'une façon tout à fait générale.

Les réactions de l'antimoine(V) sont très semblables, quant aux colorations et aux conditions d'exécution, à celle de l'arsenic(V). Il faut cependant remarquer que dans beaucoup de cas, alors que l'arsenic(V) ne réagit pas, on obtient de légères colorations avec l'antimoine(V).

Le fait que l'antimoine(III) ne réagit pas permet de conclure, comme dans le cas de l'arsenic, à des réactions d'oxydation, ce qui se confirme dans le cas de l'hydroquinone transformée en quinhydrone.

Les possibilités réactionnelles plus étendues de l'antimoine(V) indiquent un potentiel oxydant plus élevé pour l'antimoine que pour l'arsenic.

Dans les essais que nous avons faits, nous avons cherché à nous rendre compte de l'action de l'acide chlorhydrique. Les réactions ont été faites sur des solutions de pyroantimoniate de potassium ($Sb_2O_7 \cdot H_2K_2$) ou de pentachlorure d'antimoine fortement chlorhydrique afin d'éviter l'hydrolyse. Les solutions ont une teinte jaune d'or clair par le fait de la présence d'anions $[SbCl_6]'$. C'est peut-être à cet anion complexe qu'il faut attribuer un pouvoir oxydant particulier. En tout cas, la formation de quinhydrone est liée à la présence d'acide chlorhydrique, donc d'anions $[SbCl_6]'$.

Ce sont toujours les polyphénols et leurs dérivés carboxylés qui donnent les colorations les plus nettes, et qui peuvent présenter un intérêt analytique; les sensibilités ne sont jamais très grandes.

A. *Monophénols*. Les quelques colorations obtenues avec des homologues ou avec le p-aminophénol ne présentent pas d'importance analytique; les teintes sont pâles.

Le comportement du thiophénol est curieux, sans être très typique.

B. *Diphénols*. Il y a très généralement réaction de coloration nette sauf dans le cas des dinitroso- et dinitro-résorcins (analogie avec l'arsenic).

Le cas de l'hydroquinone, cité plus haut, est tout à fait intéressant. La formation de quinhydrone n'est pas une réaction sensible, alors que la coloration brunâtre obtenue en milieu sulfurique uniquement l'est beaucoup plus.

C. *Triphénols*. Le parallélisme avec l'arsenic(V) est total. Les polyphénols réagissent nettement et donnent les essais de l'antimoine les plus intéressants.

D. *Hydroxyaldéhydes*. Dans ce cas les réactions sont moins évidentes; l'acide sulfurique provoque déjà des condensations et des teintes marquées qui gênent beaucoup.

E. *Quinone*. Il n'y a pas de teintes nettes.

F. *Acides*. Ils ne sont nullement atteints par l'antimoine(V).

G. *Acides-phénols*. Bien que déjà moins actifs que les phénols, ils donnent assez généralement des colorations; cependant il y a aussi moins de netteté que dans le cas de l'arsenic(V). Deux d'entre eux sont indifférents.

H. *Naphtols*. Les réactions sont assez marquées, mais pas typiques. L'acide sulfurique seul joue déjà un rôle trop important. Il n'y a pas de possibilité analytique.

III. *Étain*.

Les réactions de l'étain sont beaucoup moins nombreuses que celles de l'arsenic ou de l'antimoine.

Tout d'abord, le cation bivalent ne réagit jamais (nous laissons de côté les réactions de l'ion Sn^{2+} avec les nitrophénols qui ne se produisent qu'en milieu alcalin). En cela, l'étain(II) se comporte comme l'arsenic(III) et l'antimoine(III), et l'on peut en conclure, comme auparavant, que les réactions de coloration de l'étain(IV) sont essentiellement dues à des phénomènes d'oxydo-réduction.

Le rôle joué par l'acide chlorhydrique ne peut guère être découvert, les solutions d'étain ne pouvant guère n'être que chlorhydriques.

A. *Monophénols*. Aucune réaction (sauf en milieu alcalin).

B. *Diphénols*. Les réactions sont plus nombreuses, certaines très nettes. Il y a analogie avec l'arsenic(V) et l'antimoine(V) pour les phénols simples. En général, ces réactions sont peu marquées, à l'exception de celles du gaïacol et du résorcinol. Les possibilités analytiques sont faibles.

C. *Triphénols*. L'analogie avec l'arsenic et l'antimoine se manifeste encore; les colorations sont cependant moins marquées. L'hydroxyhydroquinone peut présenter un certain intérêt.

D. *Quinone*. Aucune réaction.

E. *Acides*. Aucune réaction.

F. *Acides-phénols*. Aucune réaction. L'étain diffère totalement des deux autres éléments étudiés. Le pouvoir oxydant est moins élevé; les phénols sont déjà moins atteints et les acides-phénols ne le sont pas. Il faut noter que déjà l'arsenic et l'antimoine n'apportent que des réactions moins marquées avec les acides-phénols qu'avec les phénols correspondants.

G. *Naphtols*. Aucune réaction.

IV. *Cérium*.

La différence entre les deux cations du cérium est très grande. Le cation Ce^{3+} ne réagit qu'exceptionnellement: cas du dinitro-2,5 phénol où le cérium(IV) ne réagit d'ailleurs pas.

Quant au cation Ce^{4+} , il provoque de nombreuses colorations. Son comportement le rapproche beaucoup de l'arsenic et encore plus de l'antimoine, présentant un pouvoir oxydant supérieur encore à celui de ce dernier élément. L'analogie de réaction est frappante, le cas de l'hydroquinone est typique, on obtient la quinhydrone; mais la présence d'acide chlorhydrique est défavorable. C'est donc le cation Ce^{4+} ou tout au plus un acidocomplexe avec l'acide sulfurique $[\text{Ce}(\text{SO}_4)_3]^{2+}$ qui possède le plus grand pouvoir oxydant.

L'étude du cérium vient confirmer que les réactions sont dues à l'oxydation.

Le rôle de l'acide chlorhydrique est aisé à définir: cet acide ne modifie généralement pas la réaction; dans certains cas, il diminue la sensibilité ou la netteté. Il n'y a en effet pas de forme complexe typique comme dans le cas de l'arsenic ou de l'antimoine.

A. *Monophénols*. Les réactions ne sont pas très marquées, sauf pour le phénol et le thiophénol, qui donnent des colorations nettes.

B. *Diphénols*. Comme dans le cas des trois autres éléments étudiés, c'est avec les corps de ce groupe que l'on voit les réactions les plus typiques et les plus sensibles.

Nous avons déjà relevé le cas intéressant de l'hydroquinone. C'est le pyrocatechol et son éther méthylique qui présentent les meilleures possibilités.

C. *Triphénols*. Les réactions sont encore marquées, mais moins importantes que pour les diphénols.

D. *Hydroxyaldéhydes*. Les colorations ne sont pas très évidentes, comme cela s'est déjà produit pour l'arsenic, l'antimoine et l'étain.

E. *Quinone*. Faible réaction.

F. *Acides*. Aucune réaction.

G. *Acides-phénols*. Comme ce fut déjà le cas, les colorations sont moins nettes qu'avec les phénols correspondants, sans être pour cela sans intérêt.

H. *Naphtols*. Réactions sans importance.

Etude de quelques réactions intéressantes.

Nous avons repris l'étude des quelques réactions les plus intéressantes pour en déterminer la sensibilité et la spécificité dans le groupe analytique du cation envisagé.

Réactifs de l'arsenic.

Pyrocatechol. (Solution à 2% dans l'eau.)

Coloration brun très foncé pour l'arsenic(V). Quasi incolore pour l'arsenic(III).

Ce réactif n'est pas très sensible (25 γ). La spécificité n'est pas du tout intéressante non plus, car on obtient avec les éléments du groupe des colorations très marquées, généralement avec des précipités.

Sb⁺⁵ vert foncé; Au⁺³ violet noir; Se noir verdâtre; Mo⁺⁶ bleu foncé; Sn⁺⁴ vert foncé; Pt⁺⁴ bleu vert foncé; Te noir; V⁺⁵ vert foncé.

Ce réactif ne peut donc pas être utilisé pour la recherche du cation étudié; par contre, il peut permettre de distinguer les valences supérieures des éléments As, Sb, Sn et Ce des valences inférieures, et cela avec beaucoup de précision, les cations inférieurs ne donnant aucune réaction.

Gaiacol. (Solution à 5% dans l'alcool éthylique.)

Coloration verte avec l'arsenic(V), passant au brun. Pas de réaction avec l'arsenic(III).

La réaction de l'arsenic(V) n'est pas sensible (350 γ dans 1 cm³). La spécificité est la même que dans le cas du pyrocatechol.

Hydroquinone. (Solution à 10% dans l'eau.)

Coloration brun rouge avec l'arsenic(V). Légère teinte jaune avec l'arsenic(III).

La réaction reste toujours peu sensible pour l'arsenic (200 γ dans 1 cm³); le réactif est très peu spécifique.

Sb⁺⁵ noir bronzé; Au⁺³ violet; Se rouge; Mo⁺⁶ coloration verte; Sn⁺⁴ pas de réaction; Pt⁺⁴ brun; Te noir; V⁺⁵ verdâtre; Ce⁺⁴ noir bronzé.

Il n'est pas possible de proposer ce phénol comme réactif de l'arsenic.

Pyrogallol. (Solution à 1% dans l'eau.)

Précipité noir dans une solution jaune d'or avec l'arsenic(V). Légère teinte violette avec l'arsenic(III).

La sensibilité de 10 γ par cm³ ne peut pas être dépassée. La spécificité n'est pas étendue; les éléments du même groupe réagissent aisément et donnent des colorations ou presque toujours des précipités fortement colorés. La présence d'acide chlorhydrique est indispensable.

Sb⁺⁵ violet; Au⁺³ violet; Se brun rouge; Mo⁺⁶ brun noir; Sn⁺⁴ gris brun; Pt⁺⁴ brun violet; Te noir; V⁺⁵ brun noir; Ce⁺⁴ rouge.

Ce réactif ne permet que la distinction entre les deux cations de l'arsenic, et avec une sensibilité assez grande (10 γ par cm³). Pour atteindre cette limite, il faut travailler en godet.

Hydroxyhydroquinone. (Solution à 1% dans l'alcool éthylique.)

Bien que les réactions de ce phénol soient typiques, nous ne pouvons pas le proposer parce que les produits commerciaux ou de synthèse sont rarement purs et les impuretés diminuent énormément ses possibilités d'utilisation.

Coloration rouge avec l'arsenic(V). En éprouvette, anneau vert foncé (60 γ); l'arsenic(III) donne une teinte brun rouge.

Le dérivé triacétylé donne la même réaction.

Acide pyrogallol o-carboxylique. (Solution à 1% dans l'eau)

Coloration rouge avec l'arsenic(V); pas de coloration avec l'arsenic(III).

En milieu chlorhydrique et sulfurique simultanément, la réaction n'est guère sensible (500 γ) et peu spécifique, puisque des colorations peu différentes sont obtenues avec les éléments voisins.

Sb⁺⁵ coloration violet brun; Au⁺³ coloration jaune brun; Se rouge; Mo⁺⁶ coloration rouge brun; Sn⁺⁴ aucune réaction; Pt⁺⁴ pas de réaction; Te aucune réaction; V⁺⁵ coloration brune.

Nous ne pouvons pas recommander ce réactif pour l'arsenic.

Acide gallique. (Solution à 1% dans l'eau)

Coloration brun rougeâtre (thé) avec l'arsenic(V); pas de coloration avec l'arsenic(III).

La réaction n'est que peu sensible: 90 γ .

La spécificité est peu étendue: l'antimoine réagit de même façon. Voici les colorations remarquées:

Sb⁺⁵ coloration brun vert; Au aucune réaction en milieu chlorhydrique; avec acide sulfurique: violet; Se précipité rouge; Mo⁺⁶ précipité brun noir; Sn⁺⁴ aucune réaction; Pt⁺⁴ aucune réaction; Te aucune réaction; V⁺⁵ vert brunâtre.

Ce réactif n'est guère utilisable dans l'analyse.

Réactifs de l'antimoine.

A propos de l'arsenic nous avons déjà vu le pyrocatechol, le gaiacol, l'hydroquinone, le pyrogallol, l'hydroxyhydroquinone, l'acide pyrogallol o-carboxylique et l'acide gallique. Il y a peu de différence entre l'antimoine et l'arsenic, et peu de différence également avec les autres éléments du groupe. Cependant, il faut noter trois cas intéressants et utiles.

Pyrocatéchol

Ce réactif permet une distinction entre les cations Sb^{III} et Sb^{V} . L'antimoine(V) donne une coloration vert foncé avec une sensibilité de 60 γ dans 5 cm^3 (sans acide chlorhydrique). La spécificité n'est évidemment pas étendue (voir arsenic).

Hydroquinone

La formation de quinhydrone est une réaction très élégante et assez spécifique dans le groupe analytique. Malheureusement, les autres éléments donnent des colorations intenses et la sensibilité n'est que très faible (2000 γ).

Acide pyrogallol o-carboxylique

En présence d'acides chlorhydrique et sulfurique simultanément la réaction n'est pas du tout spécifique (voir arsenic) et sans intérêt. Mais en l'absence d'acide sulfurique, en milieu chlorhydrique concentré, l'antimoine(V) seul réagit (coloration jaune brun), l'arsenic(V), l'étain(IV), le platine(IV), le sélénium, le tellure et le cérium(IV) ne réagissent pas. Le molybdène(VI) et le vanadium(V) gênent en donnant des colorations rouge et brun jaune. L'or(III) donne une coloration et un précipité jaune brun. La sensibilité est de 60 γ dans 1 cm^3 , à chaud.

Réactifs de l'étain.

Nous ne pouvons pas retenir de réaction: en effet, le gaïacol et l'hydroxyhydroquinone (300 γ dans 2 cm^3) ne sont pas du tout spécifiques. Quant à la réaction du résorcinol, elle n'est pas sensible. On peut évidemment distinguer les deux cations de l'étain, Sn^{II} et Sn^{IV} , au moyen du pyrocatéchol, réagissant avec le cation tétravalent seulement.

Réactifs du cérium.

Le cérium réagit très aisément et en particulier avec tous les réactifs déjà cités pour l'arsenic, l'antimoine et l'étain.

Plusieurs de ces réactions permettent de distinguer le cérium(IV) du cérium(III).

Nous relevons le cas du gaïacol, coloration rouge, qui donne une sensibilité de 30 γ dans 5 cm^3 , en milieu peu sulfurique.

Comme l'antimoine(V), le cérium(IV) oxyde l'hydroquinone en quinhydrone, avec une meilleure sensibilité, 30 γ dans 0,03 cm^3 .

Les réactifs suivants sont moins sensibles et sans intérêt: pyrocatéchol, vétratol (50 γ dans 5 cm^3), résorcinol (300 γ dans 2 cm^3), pyrogallol (500 γ dans 2 cm^3), hydroxyhydroquinone, acide salicylique, de même que phénol (100 γ dans 5 cm^3) et thiophénol (200 γ dans 1 cm^3) qui ne réagissent pas avec l'arsenic(V), l'antimoine(V) et l'étain(IV).

CONCLUSIONS.

Les cations à la valence maximum uniquement (As^{V} , Sb^{V} , Sn^{IV} , Ce^{IV}) réagissent, tandis qu'aux valences inférieures il n'y a aucune réaction.

Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction ne présentant pas un caractère spécifique. En effet, ces réactions sont assez générales dans le sous-groupe de l'arsenic (thiosels: As, Sb, Sn, Au, Pt, Se, Te, Mo, V).

Par contre, elles sont sélectives des cations au maximum d'oxydation et peuvent, en cela, servir à distinguer ces ions de leurs inférieurs.

Le pyrocatechol est un réactif de l'arsenic(V) permettant une identification sûre en présence d'arsenic(III) (sensibilité 25 γ dans 5 cm³).

L'acide pyrogallol o-carboxylique, en milieu chlorhydrique concentré (sans acide sulfurique) et à chaud, est un réactif de l'antimoine(V); l'antimoine(III), l'arsenic, l'étain, le platine, le sélénium, le tellure et le cérium ne réagissent pas.

L'hydroquinone est oxydée par l'antimoine(V) et le cérium(IV) en quinhydrone qui cristallise très rapidement.

Dans de nombreux cas, nous avons noté une action particulière de l'acide chlorhydrique, lorsqu'il est en forte proportion. Cela provient des acidocomplexes qui se forment, surtout dans le cas de l'antimoine où l'on obtient facilement l'acide [SbCl₆]H de couleur jaune d'or.

Genève, Laboratoire de Chimie analytique
et de Microchimie de l'Université.

192. Die Bildung von Furan-2,5-dicarbonensäure aus *d*-Glucuron und *d*-Galakturonsäure beim Menschen.

Ein neuer Abbauweg für Kohlenhydrate

von B. Flaschenträger, B. Cagianut und F. Meier.

(13. X. 45.)

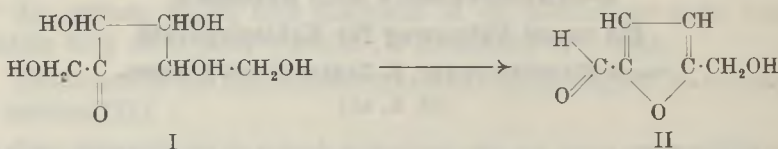
Unsere Kenntnisse auf dem Gebiete des oxydativen Kohlenhydratabbaues sind auch heute noch sehr lückenhaft. Das mag wohl zum Teil seinen Grund darin haben, dass zunächst die Erforschung des anaeroben Zuckerabbaues in den Arbeiten von *Neuberg*, *Meyerhof*, *Emden* und *Lohmann* im Vordergrund des Interesses stand. Aber der Organismus kann sicherlich für den Umsatz der Kohlenhydrate noch andere Abbauewege einschlagen, für welche Phosphorylierungsprozesse und Zerfall der Zuckermolekel in Dreierbruchstücke nicht benötigt werden. Es sei in diesem Zusammenhang nur an den Zuckerstoffwechsel der Schimmelpilze und der Essigsäure-Bakterien erinnert, durch den in der Hauptsache Oxydationsprodukte mit C-Sechserkette gebildet werden wie Gluconsäure, 5- oder 2-Ketogluconsäure, Kojisäure, 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure u. a.¹⁾ Bei

¹⁾ *Bernhauer*, K., *Ergebn. Enzymf.* 7, 246 (1938).

höheren Organismen kennen wir entsprechend nur die Glucuronsäure, die wir als normalen Harnbestandteil auch beim Menschen finden. Doch ist auch für sie in letzter Zeit ein Aufbau aus Triosen wahrscheinlich gemacht worden¹⁾.

Neue Einblicke in das Gebiet des oxydativen Kohlenhydratstoffwechsels versprach 1937 die Entdeckung der Furan-2,5-dicarbon-säure als normaler Harnbestandteil durch *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*²⁾. Kohlenhydrat- und kokosfettreiche Nahrung erhöhten die Ausscheidung dieser Dicarbonsäure nicht. Bemerkenswert ist, dass sie weder aus Hunde-, Rinder- oder Pferdeharn isoliert werden konnte³⁾. Abgesehen von ihrer Bildung bei der Harnaufarbeitung konnte sie exogenen oder endogenen Ursprungs sein. Sie kam als solche oder in einer Vorstufe in der Nahrung vor. Möglicherweise war sie ein Abbau- oder Umwandlungsprodukt des intermediären Stoffwechsels. Formal kann Furandicarbonsäure aus der Zucker- wie aus der Fett- oder Eiweissreihe hergeleitet werden.

Biochemisch naheliegend scheint ihre Entstehung aus Keto-hexosen. Diese sind für den Organismus nicht körperfremd. Wir begegnen ihnen beim anaeroben Zuckerabbau, bei der oxydativen Desaminierung der Aminozucker, ferner beim oxydativen Abbau der Zuckerkette durch Essigsäure-Bakterien und Schimmelpilze. Die Umwandlung der Keto-hexosen I unter katalytischer Einwirkung schwacher Säuren in 5-Oxymethyl-furfurol II ist schon seit langem bekannt. Die Arbeiten *Sumiki's*⁴⁾ und *Raistrick's*⁵⁾ haben das auch für die niederen Organismen nachgewiesen.



Die Oxydation des 5-Oxymethyl-furfurols zur 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure III geht im Tierkörper, wie japanische Autoren⁶⁾ zeigen konnten, ohne Schwierigkeiten vor sich.



1) *Bueding, E.* und *W. Lipschitz*, *J. Biol. Chem.* **129**, 333 (1939).

2) *Flaschenträger, B.* und *K. Bernhard*, *Z. physiol. Ch.* **246**, 124 (1937).

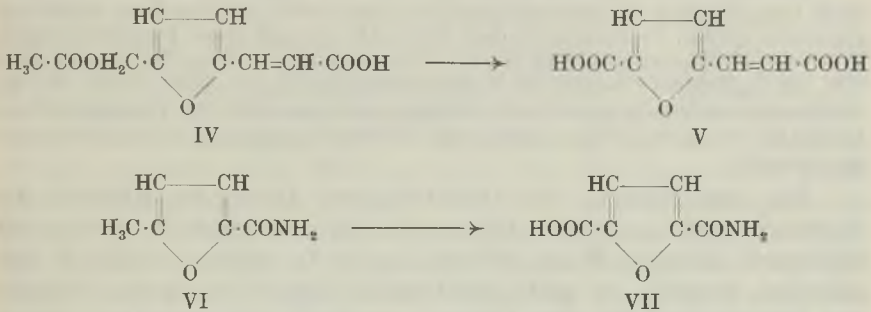
3) *Flaschenträger, B.* und *K. Bernhard*, Unveröffentlichte Versuche.

4) *Sumiki, Y.*, *Bull. agr. chem. Soc. Japan* **5**, 10 u. **7**, 62 (1929/31).

5) *Raistrick, H.*, *Ergebn. Enzymf.* **7**, 316 (1938).

6) *Karashima, I.*, *Z. physiol. Ch.* **169**, 278 (1927).

Erneute Oxydation würde Furandicarbonsäure liefern. Dieser Übergang konnte bis jetzt für den Tierorganismus nicht nachgewiesen werden. In diese Richtung weisen einzig Beobachtungen von *I. Karashima*¹⁾ und von *R. Kuhn* und *F.* und *L. Köhler*²⁾. Ersterer konnte zeigen, dass die in 5-Stellung acetylierte Oxymethylgruppe am Furanring IV, der in 2-Stellung einen Acrylsäurerest trägt, im Tierversuch zur Carboxylgruppe V oxydiert wird. Letztere erhielten nach Verfütterung von 5-Methyl-brenzschleimsäure-amid VI an Kaninchen aus dem Harn der Versuchstiere Furandicarbonsäure-amid VII. Weitere biochemische Bildungsmöglichkeiten sind in einer früheren Arbeit aufgeführt³⁾.



Überblickt man die biochemische Literatur der Furanderivate, so muss man feststellen, dass von den substituierten Gruppen am Furanring die Aldehydgruppe im Organismus leicht, die Methyl- und Alkoholgruppe sehr viel schwerer oxydiert wird. Dies gelingt anscheinend nur bei veresteter oder amidierter Carboxylgruppe oder bei verlängerter Seitenkette. Möglicherweise spielen dabei die veränderten Permeabilitätsverhältnisse und Löslichkeiten eine entscheidende Rolle.

Diese Tatsachen und die geringe Wahrscheinlichkeit einer exogenen Entstehung³⁾ veranlassten uns, bekannte und körpervertraute Vorstufen aus der Zuckerreihe im Stoffwechselversuch am Menschen auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Furandicarbonsäure zu prüfen. Wir wählten dazu die Uronsäuren, die die besten Vorbedingungen zum Übergang in Furandicarbonsäure aufweisen.

Unter Berücksichtigung der Beständigkeit von Furandicarbonsäure gegen konz. Schwefelsäure und der Tatsache, dass sie durch Äther einer wässrigen Lösung entzogen wird, war schon von *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*⁴⁾ eine Isolierungsmethode aus-

¹⁾ *Karashima, I.*, Z. physiol. Ch. **184**, 265 (1929).

²⁾ *Kuhn, R.* und *F.* und *L. Köhler*, Z. physiol. Ch. **247**, 197 (1938).

³⁾ *Caglianot, B.*, Diss. med., Zürich 1945.

⁴⁾ *Flaschenträger, B.* und *K. Bernhard*, Z. physiol. Ch. **246**, 124 (1937).

gearbeitet worden, die wir während unserer Versuchsreihe verbesserten.

Wir prüften im Stoffwechselversuch am Menschen *d*-Glucuron und *d*-Galakturonsäure, die uns von der Firma *E. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel freundlichst zur Verfügung gestellt wurden.

Nach Einnahme von 5 g Glucuron wurde der Harn, der keine Reduktion aufwies, während 3 Tagen gesammelt und kongosauer im Vakuum eingeeengt. Die Aufarbeitung des Harnkonzentrates ergab für 3 Tage 0,064 g reine Furandicarbonsäure oder 5mal mehr als der Nullwert des gleichen Zeitraumes. Den Stoffwechselversuch mit 5 g Galakturonsäure führten wir gleich durch. Aus dem Harn von 3 Tagen konnten wir 0,180 g reine Furandicarbonsäure isolieren oder 15mal mehr als der Normalwert.

Frühere Versuche¹⁾ hatten gezeigt, dass von oral zugeführter Furan-2,5-dicarbonsäure beim Menschen im Gegensatz zum Hund nur 5—6% mit dem Harn wieder ausgeschieden werden. Übertragen wir diese Beobachtungen auf unsere Versuchsergebnisse, so beträgt die Tagesausscheidung für den Glucuronversuch 21,3 mg/Tag, oder es wären 20% des zugeführten Glucurons in Furandicarbonsäure umgewandelt worden. Für den Galakturonsäureversuch liegen die Verhältnisse noch eindeutiger. Die Tagesausscheidung beträgt hier 60 mg/Tag, oder es wurden 68% der Galakturonsäure in Furandicarbonsäure umgewandelt.

Da eine Bildung der Dicarbonsäure durch die Methode der Harnaufbereitung auch in Gegenwart der erwähnten Vorstufen mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte²⁾, musste zunächst entschieden werden, ob nicht bakterielle Einwirkungen im Verlaufe des Darmtraktes für ihre Bildung eventuell verantwortlich wären. Es war ferner der Einfluss der Nahrung auf ihre Entstehung hin zu untersuchen.

Zur Abklärung dieser Frage unternahmen wir es, *d*-Glucuron und *d*-Galakturonsäure auf ihre Vergärbarkeit durch die Darmflora des Menschen zu überprüfen.

Wir wählten dazu das Bakterium *coli commune* als chemisch aktivsten Vertreter der Darmflora. Für unsere Versuche brauchten wir eine anorganische Nährlösung, der jeweils die zu prüfenden Zucker in 0,5-proz. Lösung zugegeben wurden. Die Versuchsanordnung liess aerobe und anaerobe Gärung zu und die Versuchsdauer betrug 7—8 Tage. Wir überzeugten uns vorerst durch Testversuche³⁾, dass Furandicarbonsäure aus der Nährlösung ohne bakterielle Einwirkung nicht entstehen kann, dass eventuell gebildete den Mikroorganismen nicht als Energiequelle dient und dass sie sich quantitativ wieder isolieren lässt. Zur Aufarbeitung der Gäransätze extrahierten wir die Kulturen bei kongosaurer Reaktion mit Äther. Die Ätherextrakte unterwarfen wir der fraktionierten Sublimation im Hochvakuum. Die Resultate waren eindeutig. Weder *d*-Glucuron noch *d*-Galakturonsäure ergaben beim bakteriellen Abbau Furandicarbonsäure.

Um den Einfluss der Nahrung zu analysieren, prüften wir im Stoffwechselversuch gereinigtes Natriumpektat⁴⁾.

50 g davon wurden innerhalb von 2 Tagen bei gewöhnlicher Kost und normalen Lebensbedingungen eingenommen und der Harn von 6 Tagen gesammelt, um eine ver-

1) Flaschenträger, B. und K. Bernhard, unveröffentlichte Versuche.

2) Meier, F., Diss. chem., E.T.F. Zürich 1945.

3) Cagianut, B., Diss. med., Zürich 1945.

4) Herrn Prof. Pallmann, E.T.H. danken wir für die Überlassung von Natriumpektat.

zögerte Ausscheidung ebenfalls fassen zu können. Die Harnaufarbeitung ergab eine durchschnittliche Tagesausscheidung von 9 mg. Berücksichtigt man die methodische Fehlerbreite und die Nullwerte des gleichen Zeitraumes, so kommt man zum Schluss, dass das mit der Nahrung zugeführte Pektin bei der Bildung der Furandicarbonsäure keine Rolle spielt.

In diesem Zusammenhang erweiterten wir den Kreis unserer Untersuchungen durch Prüfung verschiedener anderer Zucker und Zuckerderivate wie Glucose, Fructose, Galaktose, Rohrzucker, Milchezucker und Rhamnose. Sie alle beeinflussten die Ausscheidung an Furandicarbonsäure nicht. Nach diesen Feststellungen müssen wir als Vorstufen der Furandicarbonsäure im Organismus *d*-Glucuronsäure — denn nur über Glucuronsäure kann aus Glucuron die Dicarbonsäure entstehen — und *d*-Galakturonsäure annehmen. Eine Bildung durch bakterielle Vergärungsprozesse und durch direkte Umwandlung von in der Nahrung enthaltenen Vorstufen lässt sich nach unseren Versuchen weitgehend ausschliessen. Für eine induzierte Mehrausscheidung durch Beeinflussung eines im normalen Umsatz vorkommenden Gleichgewichtes von Abbauprodukten liegen keine Anhaltspunkte vor. Es sind bis jetzt keine Stoffwechselprodukte bekannt geworden, die infolge ihrer Konfiguration mit den Urensäuren in Konkurrenz treten könnten. Vergleichen wir Glucuron- und Galakturonsäure im menschlichen Organismus bezüglich Vorkommen und biologischer Wertigkeit, so müssen wir uns eingestehen, dass dem Galaktoseabkömmling niemals die gleiche Bedeutung zukommt. Der Einfluss, den die Galakturonsäure infolge der Ernährung auf die Ausscheidung an Furandicarbonsäure ausübt, darf nach dem Stoffwechselversuch mit Natriumpektat zum mindesten als problematisch angesehen werden. Wir möchten den grösseren Einfluss der Galakturonsäure auf die Ausscheidung an Furandicarbonsäure als die Folge der schlechteren Verwertbarkeit des Galaktosederivates durch den menschlichen Organismus deuten. Diese Beobachtung spricht auch gegen eine Synthese von Furandicarbonsäure aus Dreierbruchstücken und für eine direkte Oxydation der Zuckerkette.

Furandicarbonsäure entsteht durch Ringschluss und ω -Oxydation von Aldehydzuckercarbonsäuren. Damit ist aber ein neuer Abbauweg der Kohlenhydrate aufgedeckt. Phosphorylierungsprozesse und Zerfall der Zuckermolekel in C_3 -Bruchstücke spielen bei diesem Kohlenhydratabbau wohl keine Rolle. Wir können heute noch nicht überblicken, inwieweit sich dieser Abbauweg auch auf andere Zucker und Zuckerderivate übertragen lässt. Da aber nur 5—6% der gebildeten Dicarbonsäure zur Ausscheidung gelangen, darf vermutet werden, dass der Furandicarbonsäure-Bildung doch eine grössere Bedeutung zukommt, denn über das Schicksal des Hauptanteiles wissen wir nichts. Er verbrennt entweder vollständig und dient damit dem Energiehaushalt des Organismus, oder, was nach den

Erfahrungen japanischer Autoren, die die Schwerverbrennbarkeit des Furanringes im Tierkörper betonen, näher liegt, er wird zum Aufbau neuer, körpereigener Verbindungen herangezogen. Pharmakologisch ist die Dicarbonsäure unwirksam. Auf das Wachstum verschiedener Bakterienkulturen übt sie keinen Einfluss aus¹⁾.

Experimenteller Teil.

Furan-2,5-dicarbonsäure-Bestimmungsmethode im Harn.

Der Harn von 3—6 Tagen wird mit 20-proz. HCl kongosauer gemacht, bei 50° Badtemperatur an der Wasserstrahlpumpe auf ca. 1/10 eingengt und darauf während 30 Stdn. am Rührextraktor mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand in absolutem Äthanol gelöst, so dass Fraktionen von ca. 2 g entstehen (entsprechend 1,5—2 Tagesmengen Harn). Jede Fraktion wird nach Zusatz von 10 cm³ 50-proz. Schwefelsäure während 1½—2 Stdn. unter gleichzeitigem Durchleiten von überhitztem Wasserdampf auf 130—135° erhitzt. Die zurückgebliebene wässrige Lösung wird während 1½ Stdn. am Rührextraktor mit Äther extrahiert. (Temp. des Wasserbades 70—80°, Tourenzahl 200—300/Min., Menge des durchlaufenden Äthers 10—15 cm³/Min.). Nach Eindampfen der ätherischen Lösung werden die Zersetzung mit 50-proz. Schwefelsäure unter gleichzeitigem Durchleiten von Wasserdampf und die Extraktion des Rückstandes mit Äther auf gleiche Art, wie sie eben beschrieben wurde, wiederholt. Dann wird der Ätherextrakt eingedampft, der Rückstand wird in 5—10 cm³ Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen verdünnter HCl und 1-n. BaCl₂-Lösung im Überschuss (bis keine neue Fällung mehr eintritt) wird aufs neue während 1½ Stdn. am Rührextraktor mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand in 5 cm³ kalt gesättigter NaHCO₃-Lösung gelöst, abfiltriert mittels Heberwirkung durch eine Glasfilternutsche und schliesslich nachgespült mit 3—5 cm³ NaHCO₃-Lösung. Das Filtrat wird mit 2-n. HCl kongosauer gemacht, mit 50 mg Tierkohle einige Male aufgekocht und auf gleiche Art wie oben beschrieben durch Heberwirkung in einen 50 cm³ Extraktionskolben filtriert. Hierauf wird wiederum während 1½ Stdn. am Rührextraktor mit Äther extrahiert. Der meistens nur wenig gelb gefärbte Extrakt wird eingedampft, der immer noch etwas ölige, schwach braun gefärbte Rückstand wird in möglichst wenig (2 cm³) 50-proz. heisser Essigsäure gelöst, mittels Heber abfiltriert und zweimal mit ca. 1 cm³ Essigsäure nachgespült. Das Filtrat wird nochmals zum Sieden erhitzt und sofort unter Umrühren mit einem Glasstab in Eiswasser abgeschreckt. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wird die feinkristalline Substanz über einem Glasnagel abfiltriert. Die Mutterlauge wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in möglichst wenig (½—1 cm³) 50-proz. Essigsäure gelöst und durch Abschrecken die restliche Furan-dicarbonsäure ausgefällt, filtriert und mit der Hauptmenge vereinigt. Nach 2 Stdn. Trocknen in der Trockenpistole bei 100° über P₂O₅ wird gewogen.

N.B. Zu Beginn unserer Versuchsreihe erwärmten wir den Ätherextrakt des Harnkonzentrates am Rückflusskühler mit Benzol, bevor wir ihn der Zersetzung durch Schwefelsäure unterwarfen. Wir hofften, auf diese Weise den Hauptteil der störenden Begleitstoffe zu entfernen. Da uns dies nur teilweise gelang, wurde in der Folge diese Behandlungsart unterlassen.

Stoffwechselversuche:

Versuchsperson: B.C. 26 J., gesund, 65 kg.

Versuchsbedingungen: gewohnte Lebensweise bei üblicher Kost.

¹⁾ Flaschenträger, B. und K. Bernhard, Z. physiol. Ch. 246, 124 (1937).

Verbindung	Applikation		Versuchsdauer in Tagen	Harnmenge in cm ³	Furandicarbonsäure	
	Menge in g	mg/kg u. Tag			insgesamt	mg/Tag
Normalwert I	0	0	5	8910	23	4,6
Rohrzucker	10 g per os	230	3	4145	7,2	2,4
Milchzucker	5 g subcutan	230	3	3230	6,1	2
	10 g per os					
Rhamnose	5 g subcutan	150	3	5850	4,1	1,4
	10 g per os					
<i>d</i> -Glucuron	5 g	80	3	3910	64	21,3
	per os					
<i>d</i> -Galakturonsäure	5 g	80	3	3940	180	60
	per os					
Natriumpektat	50 g	400	6	10010	56,4	9,4
	per os					
Normalwert II	0	0	3	4945	25,5	8,5

Die Reinheit der isolierten Furan-2,5-dicarbonsäure wurde jeweils durch Analyse und Äquivalentgewichtsbestimmung überprüft, z. B.

Versuch mit *d*-Glucuron: Ber. C 46,14 H 2,58% Äquiv. 78,01
Gef. „ 46,29 „ 2,81% „ 77,0

Versuch mit *d*-Galakturonsäure: Ber. C 46,14 H 2,58% Äquiv. 78,01
Gef. „ 46,01 „ 2,78% „ 77,7

Vergärung von *d*-Glucuron durch *B. coli*.

Ansatz: Aus menschlichen Faeces gezüchteter Colistamm, 15 Std. alt.

Nährlösung: NH₄Cl 5,0 g, Na₂SO₄ 5,0 g, MgSO₄ 0,1 g, KH₂PO₄ 0,5 g,
K₂HPO₄ 1,5 g, dest. H₂O 1000,0 g.

5 g *d*-Glucuron wurden in 100 cm³ Wasser im Dampftopf sterilisiert, der anorganische Anteil im Autoklaven, und beide steril vereinigt. p_H 7,2. Gärungsdauer 7 Tage bei 37°. p_H-Endwert 5,0.

Die Kulturflüssigkeit wurde steril durch ein *Seitz*-Filter filtriert und mit HCl angesäuert. Die Hälfte der Lösung extrahierten wir im Rührextraktor mit Äther. Aus dem Ätherextrakt erhielten wir 0,010 g leicht gelblich gefärbte Krystalle, die wir in wässriger Lösung mit wenig Tierkohle entfärbten und filtrierten. Das Filtrat wurde mit HCl angesäuert und 1 Std. mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers erhielten wir 6 mg weisse Krystalle. Smp. = 183°.

Mischschmelzpunkt mit reiner Bernsteinsäure ohne Erniedrigung.

Furandicarbonsäure konnte nicht gefunden werden.

Vergärung von *d*-Galakturonsäure durch *B. coli*.

Nährlösung wie oben. Gleicher Impfstamm. 5 g *d*-Galakturonsäure.

p_H 7,4. Gärungsdauer 7 Tage. p_H-Endwert 5,6.

Die Aufarbeitung erfolgte wie oben. Aus 0,100 g Ätherextrakt konnten wir 75 mg Bernsteinsäure gewinnen, Smp. 183°.

Mischschmelzpunkt mit reiner Bernsteinsäure ohne Erniedrigung.

Furandicarbonsäure war nicht nachweisbar.

Ausscheidungsverhältnis von Furan-2,5-dicarbonsäure bei Mensch und Tier.

	Verfütterte Substanz	Menge in g	Versuchsdauer in Tagen	Furandicarbons. in g	Furandicarbons. in % der zugeführten Menge
Pferd	0	0	5	0	0
Rind	0	0	4	0	0
Hund I	0	0	18	0	0
Hund II	Furandicarbons. per os	5	14	3,266	65
Hund III	Furandicarbons. subcutan	5	14	3,314	66
Hund IV	Furandicarbons. subcutan	2,5	11	1,374	55
Mensch	Furandicarbons. per os	2	8	0,122	6

Zusammenfassung.

1. Die Ausscheidung der im normalen menschlichen Harn vorkommenden Furan-2,5-dicarbonsäure wird nach Einnahme von 5 g *d*-Glucuron und *d*-Galakturonsäure um das 5—15fache gesteigert. Da nur ein Bruchteil der gebildeten Dicarbonsäure zur Ausscheidung gelangt, muss ein grösserer Umsatz im Organismus angenommen werden. Sie lässt sich als Abbauprodukt der Zuckerreihe deuten.

2. Für den Menschen wird damit zum erstenmal die Bildung des Furanringes im Körper nachgewiesen.

3. Die Bildung der Furan-2,5-dicarbonsäure erfolgt auf einem neuen, im Zuckerstoffwechsel bis dahin unbekanntem oxydativen Abbauweg. Welche Bedeutung diesem Befunde zukommt, kann vorläufig nicht übersehen werden.

Bei den Reihenbestimmungen der Furandicarbonsäure im Harn erfreuten wir uns der umsichtigen und sorgfältigen Mitarbeit von Fr. G. Fleckenstein und früher von Fr. P. Lambelet.

Zürich, Physiol.-chem. Institut der Universität.

193. Über Steroide.

44. Mitteilung¹⁾.

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe III.

Der Abbau der Cholsäure und der allo-Cholansäure

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(15. X. 45.)

a) Abbau der Cholsäure.

Der systematische Abbau von Cholsäure zum Methylketon wurde schon von *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein* nach der Methode von *Barbier* und *Loquin* ausgeführt und beschrieben²⁾. Diese Autoren gelangten damals zum 3, 7, 12-Triacetoxy-pregnan-20-on (V) in 14 Reaktionsstufen mit einer Ausbeute von 2,5% der Theorie, berechnet auf die eingesetzte Cholsäure³⁾. Unsere neue, viel einfachere Abbaumethode⁴⁾ ergibt dagegen ein entsprechendes Monoacetat, vermutlich das 12-Monoacetat (VI), das sich besonders gut isolieren lässt, in einer Ausbeute von etwa 30% der Theorie ausgehend von Cholsäure.

Das für die Umsetzung mit Bromsuccinimid erforderliche Δ^{23} -3 α , 7 α , 12 β -Triacetoxy-24, 24-diphenyl-cholen (I) stellten wir in ähnlicher Weise her, wie es von *Reichstein* und Mitarbeitern beschrieben wird, doch begnügten wir uns zur Acetylierung der Trioxyverbindung mit dreistündigem Erhitzen der Pyridin-Acetanhydrid-Lösung auf dem Wasserbad. Das Triacetoxy-Derivat krystallisiert nicht wasserfrei, verwandelt sich aber bei längerem Stehen im Exsikkator in ein amorphes Pulver. Wir erhielten es aus Cholsäure in einer Ausbeute von 76% der Theorie.

Die Umsetzung von Δ^{23} -3 α , 7 α , 12 β -Triacetoxy-24, 24-diphenyl-cholen (I) mit Bromsuccinimid geschah wie bei den früheren Versuchen in Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung. Das erhaltene, ebenfalls wenig beständige und nicht isolierte 22-Bromid (II) spaltete beim Kochen in Tetrachlorkohlenstoff oder beim Erhitzen mit Dimethylanilin Bromwasserstoff ab.

Wegen seiner schlechten Krystallisierbarkeit liess sich das so gebildete Triacetoxy-dien (III) nicht direkt isolieren. Das Rohprodukt wurde daher in äthanolischem Kaliumhydroxyd verseift. Aus wasserfreien Lösungsmitteln krystallisierte das $\Delta^{20, 23}$ -3 α , 7 α , 12 β -Trioxy-24, 24-diphenyl-choladien (IV) erst auf Zusatz von etwas Wasser, da-

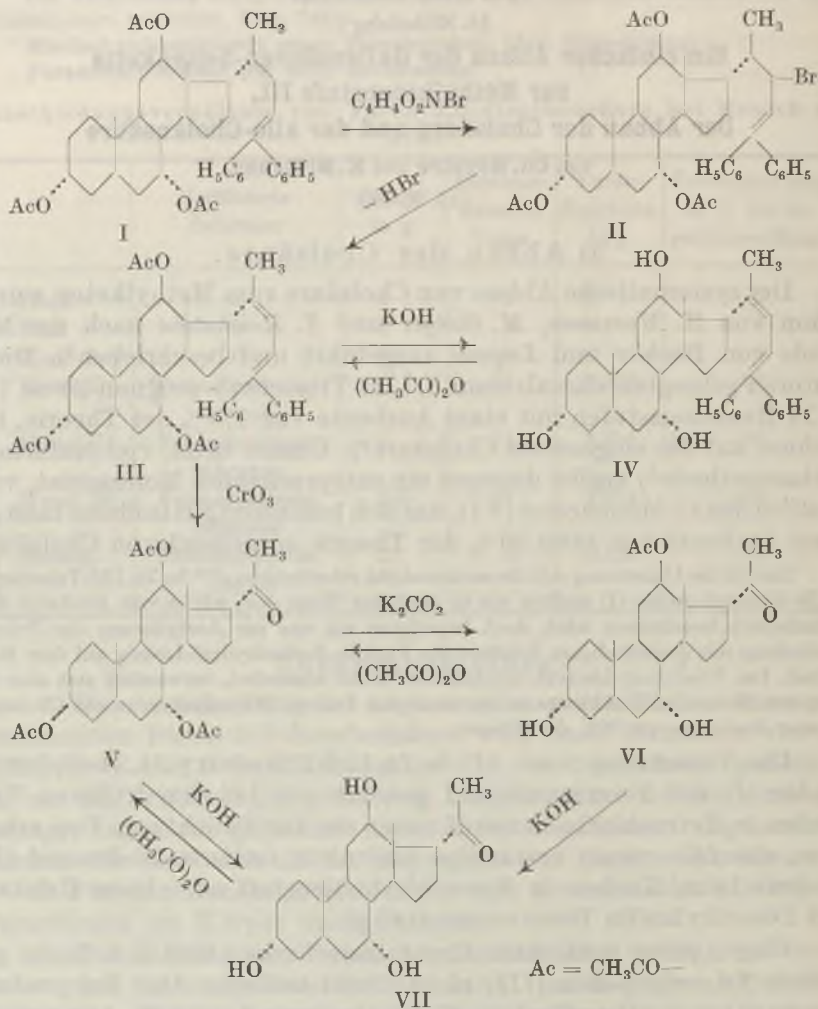
¹⁾ 43. Mitt. siehe *Helv.* **28**, 1342 (1945).

²⁾ *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 3 (1937); siehe auch *Shimizu* und *Kazuno*, *Z. physiol. Ch.* **244**, 167 (1936).

³⁾ l. c. Nach Anm. 1, S. 16, betrug die Ausbeute ca. 2,8 g Triacetylketon aus 100 g Cholsäure.

⁴⁾ *Ch. Meystre*, *H. Frey*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1815 (1944); *Ch. Meystre*, *L. Ehmann*, *R. Neher* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1252 (1945).

gegen erhielten wir es mit Hilfe von verdünntem Methanol in Nadeln vom Smp. 134—138°. Erst nach 6stündigem Trocknen im Hochvakuum waren diese wasserfrei, $[\alpha]_D^{26} = +87^\circ$.



Das Trioxy-dien gab nach der Reacetylierung ein gleichfalls ohne Wasser nicht krystallisierbares Triacetoxy-dien (III). Aus Methanol fiel es auf Zugabe von viel Wasser in Flocken aus, die nach dem Trocknen zwischen 106—116° schmolzen.

Das Triacetoxy-dien (III) gab in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan eine braune, mit geschmolzener Trichloressigsäure eine grüne und nach *Liebermann-Burchard* sofort eine orange Färbung. Hingegen zeigte die Triacetoxy-äthylenverbindung (I) im ersten Fall

bloss eine kanariengelbe, im zweiten gar keine und im dritten eine schwach gelblichgrüne Färbung.

Die Oxydation des amorphen reacctylierten Triacetoxy-diens mit Chromtrioxyd, die ähnlich wie früher erfolgte, führte, nach Verseifung des Oxydationsgemisches mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol, zu einem Monoacetat, das wir aus Analogiegründen als $3\alpha, 7\alpha$ -Dioxy-12 β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) ansprechen¹). Aus seiner Lösung in Isopropyläther krystallisierte es beim Stehen langsam aus. Nach erneutem Umkrystallisieren erhielten wir durchsichtige Nadeln, die bei 140° undurchsichtig wurden und bei 232—234° schmolzen.

Beim Verseifen von (VI) oder auch direkt von (V) mit Kaliumhydroxyd in wässrigem Äthanol entstand das schon bekannte $3\alpha, 7\alpha, 12\beta$ -Trioxy-pregnan-20-on (VII), das aus Aceton-Wasser Krystalle bildete, die unscharf bei 120—127° unter Aufblähen schmolzen. Dagegen gelang die totale Verseifung des Triacetyl-ketons (V) mit Kaliumhydroxyd in wässrigem Methanol früher nur mit schlechter Ausbeute²). Auch wir erhielten dabei nur geringe Mengen des Trioxyketons. Offenbar reicht die Reaktionstemperatur nicht aus, konnten wir doch grössere Mengen des 12-Monoacetates (VI) isolieren.

Die Reacctylierung des Methylketon-monoacetates (VI) in Pyridin-Essigsäure-anhydrid führte wieder zum $3\alpha, 7\alpha, 12\beta$ -Triacetoxy-pregnan-20-on (V), das sich aus Äther-Pentan in Form der bekannten wasserhaltigen Krystalle vom Smp. 134—135° ausschied, während es aus Hexan allein in wasserfreier Form vom Smp. 156—161° erhalten werden konnte.

Der Abbau der Äthylenverbindung (I) zum Methylketon-monoacetat (VI) kann ohne Reinigung der Zwischenstufen durchgeführt werden. Wir erhielten es auf diese Weise in einer Ausbeute von 39,3% der Theorie.

b) Abbau der allo-Cholansäure.

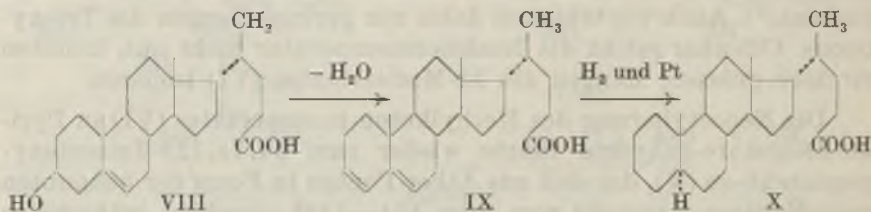
Im Gegensatz zur Cholansäure ist die allo-Cholansäure bisher noch nicht der stufenweisen Degradation nach *Barbier* und *Loquin* unterworfen worden. Wir wandten daher unser neues direkteres Abbauverfahren auf sie an.

Für die Darstellung der allo-Cholansäure gingen wir von Δ^5 -3 β -Oxycholensäure (VIII) aus. Diese wurde zunächst im Vakuum erhitzt

¹) Am Beispiel des $\Delta^{20,22}$ -3,12-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladiens haben wir in der zweiten Arbeit dieser Reihe gezeigt, dass die 12-Acetyl-Gruppe beim Kochen in Methanol noch nicht, sondern erst in Äthanol mit KOH vollständig verseifbar ist. Aus der Literatur geht auch hervor, dass von den 3 Hydroxylgruppen der Cholsäure diejenige in 12-Stellung am trügsten reagiert. Siehe z. B. *H. Wieland* und *W. Kapitel*, *Z. physiol. Ch.* **212**, 269 (1932).

²) Siehe *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein*, l. c.

und dann abdestilliert, wobei sich, ähnlich wie es z. B. bei der Lithocholsäure¹⁾ beschrieben worden ist, Wasser abspaltete. Die durch Umkrystallisieren des Destillats aus wässrigem Alkohol erhaltene Choladiensäure (IX) schmolz unscharf bei 138—148° und enthielt vermutlich noch isomere Formen. Diese Säure wurde in Äther und Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin hydriert. Die entstandene rohe allo-Cholansäure (X) wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert und der resultierende Methyl ester aus Aceton umkrystallisiert. Er schmolz unscharf bei 79—89° und gab mit Tetranitromethan in Chloroform-Lösung noch eine Gelbfärbung. Dies liess auf eine unvollkommene Absättigung der Doppelbindungen schliessen. Der Methyl ester wurde daher in essigsaurer Lösung mit etwas Chromtrioxyd behandelt und hierauf der neutrale Anteil aus Aceton umkrystallisiert. Der so gewonnene allo-Cholansäure-methyl ester (XI) färbte Tetranitromethan nicht mehr und schmolz bei 92—94°²⁾.



Den Ester (XI) behandelten wir in bekannter Weise nach *Grignard* und erhielten das 24,24-Diphenyl-24-oxy-allo-cholan (XII) vom Smp. 148—156°. Wir gewannen daraus durch Wasserabspaltung das Δ^{23} -24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII) vom Smp. 171—177°.

Die Umsetzung von (XIII) mit Bromsuccinimid nahmen wir wieder unter Belichtung vor und spalteten aus der Bromverbindung (XIV) ohne deren Isolierung, sei es durch längeres Kochen in Tetrachlorkohlenstoff, sei es durch kurzes Kochen in Dimethylanilin, Bromwasserstoff ab. Die Isolierung des reinen $\Delta^{20,23}$ -24,24-Diphenyl-allocholadiens (XV) gestaltete sich zunächst schwierig, da es aus den meisten Lösungsmitteln zusammen mit nicht umgesetzter Äthylenverbindung (XIII) auskrystallisierte. Durch Sublimation und darauf folgende fraktionierte Krystallisation erhielten wir aber das Dien in Form von farblosen Nadeln vom Smp. 160—162°, $[\alpha]_D^{23} = +48^\circ$.

Das Dien (XV) gab in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan eine braune, mit geschmolzener Trichloressigsäure eine rot-violette

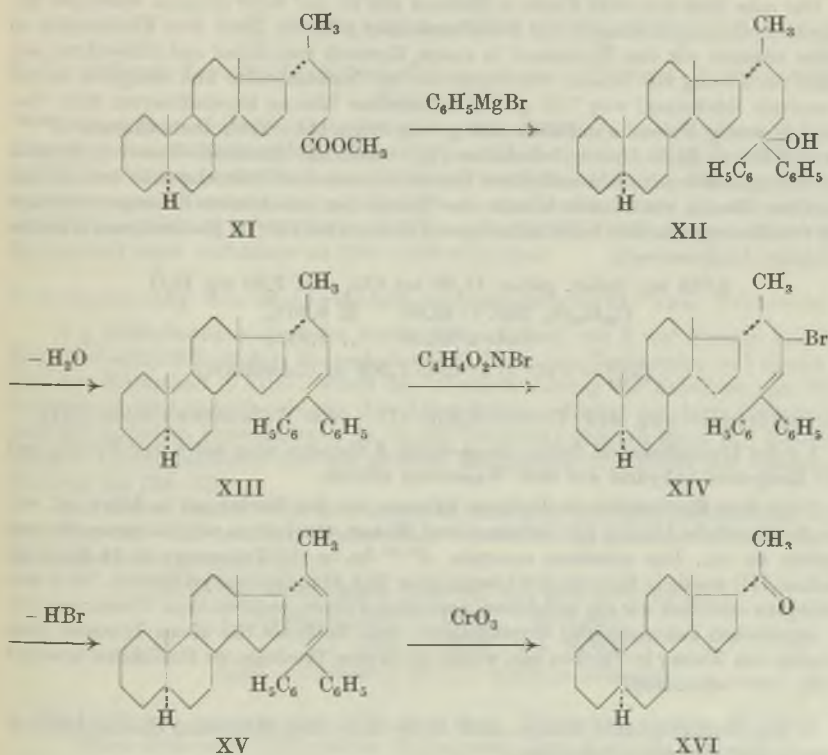
¹⁾ H. Wieland und P. Weyland, Z. physiol. Ch. **110**, 136 (1920).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann und A. Helfenstein, Helv. **18**, 646 (1935) geben einen Schmelzpunkt von 94° an.

Färbung, während diejenige nach *Liebermann-Burchard* über Rosa, Bordeaux, Violett nach Grün führte. Hingegen färbte sich die Äthylen-Verbindung (XIII) in Chloroform mit Tetranitromethan Kanariengelb, mit Trichloressigsäure oder dem *Liebermann-Burchardschen* Gemisch aber überhaupt nicht.

Die Oxydation des rohen Diens mit Chromtrioxyd gab ein gelb gefärbtes, rohes Methylketon. Es wurde im Hochvakuum sublimiert und mehrmals umkristallisiert. Wir erhielten so das schon früher von *R. E. Marker* und *E. J. Lawson*¹⁾ aus allo-20 α -Oxy-pregnan-3-on durch Reduktion nach *Clemmensen* und nachfolgende Oxydation gewonnene allo-Pregnan-20-on (XVI). Es schmolz bei 136—139°, während die amerikanischen Autoren den Schmelzpunkt zu 129° angeben. Hingegen zeigte das Semicarbazon den übereinstimmenden Smp. von 260°. Die optische Drehung des Ketons betrug $[\alpha]_D^{26} = +102^\circ$.

Wurde auf die Reinigung der Zwischenprodukte verzichtet, so betrug die Ausbeute an Methylketon 44,4% der Theorie berechnet auf eingesetzte Cholenverbindung (XIII).



¹⁾ *R. E. Marker* und *E. J. Lawson*, *Am. Soc.* **61**, 852 (1939).

Experimenteller Teil¹⁾.

a) Cholsäurereihe.

1. Umsetzung von Δ^{23} - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholen (I) mit Bromsuccinimid zum Δ^{23} - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-22-brom-24,24-diphenylcholen (II).

10 g amorphes Δ^{23} - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholen und 2,72 g Bromsuccinimid wurden in einem Glaskolben mit 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen und unter Bestrahlung am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach 15 Minuten entwickelte sich Bromwasserstoff, worauf die Lösung abgekühlt und das gebildete Succinimid abgenutscht wurde.

2. Abspaltung von Bromwasserstoff unter Bildung von Triacetoxydienen (III).

Die erhaltene klare Tetrachlorkohlenstofflösung kochten wir unter Calciumchloridverschluss 8 Stunden lang am Rückflusskühler²⁾, wobei die Bromwasserstoffabspaltung zu Ende ging. Nach dem Eindampfen des Tetrachlorkohlenstoffs wog das amorphe rohe $\Delta^{20,23}$ - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholadien (III) 10,15 g.

3. Totale Verseifung des rohen Triacetoxydiens (III) zum $\Delta^{10,23}$ - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Trioxy-24,24-diphenylcholadien (IV).

Das rohe Dien-triacetat wurde in Äthanol mit 10 cm³ einer 50-proz. wässrigen Kaliumhydroxydlösung 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum nahmen wir den Rückstand in einem Gemisch von Äther und Chloroform auf, wuschen die Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Der neutrale Rückstand wog 7,85 g. Aus ätherischer Lösung krystallisierten beim Versetzen mit wenig Wasser allmählich 2,66 g vom Smp. 134—138°. Das erhaltene $\Delta^{20,23}$ - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Trioxy-24,24-diphenylcholadien (IV) wurde aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Die gebildeten Nadeln enthielten Krystallwasser. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht. Ohne Zusatz von Wasser konnte das Trioxydien aus keinem Lösungsmittel krystallin erhalten werden. Erst nach 6stündigem Trocknen bei 130° im Hochvakuum erhielten wir richtige Analysenwerte.

3,763 mg Subst. gaben 11,29 mg CO₂ und 2,90 mg H₂O

$C_{36}H_{46}O_3$	Ber. C 82,08	H 8,80%
	Gef. „ 81,87	„ 8,62%

$[\alpha]_D^{26} = +87^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,009 in Chloroform)

4. Reacetylierung des Trioxydiens (IV) zum Triacetoxydien (III).

1 g des krystallisierten Trioxydiens wurde 3 Stunden lang mit 5 cm³ Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad erhitzt.

Nach dem Eindampfen im Vakuum nahmen wir den Rückstand in Äther auf, wuschen die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Das erhaltene amorphe Δ^{23} - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholadien (III) wurde in benzolischer Lösung über 20 g Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Eindampfen erhielten wir ein hellgelbes, amorphes Pulver, welches ohne Wasser aus keinem organischen Lösungsmittel krystallisierte. Aus Methanol fiel dieses Triacetat beim Zutropfen von Wasser in Flocken aus, welche nach dem Trocknen im Exsikkator unscharf bei 106—116° schmolzen.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

²⁾ Die Abspaltung von Bromwasserstoff konnte ebensogut durch 15minütiges Kochen des Bromderivates in Dimethylanilin erfolgen.

5. Oxydation des reinen Dien-triacetates (III) mit Chromtrioxyd und partielle Verseifung des Oxydationsproduktes zum $3\alpha,7\alpha$ -Dioxy- 12β -acetoxy-pregnan-20-on (VI).

1 g des amorphen Dien-triacetates wurde in 20 cm^3 reinem Chloroform und 20 cm^3 80-proz. Essigsäure gelöst. Die Lösung kühlte man mit Eiswasser ab und versetzte sie unter Rühren innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 700 mg Chromtrioxyd in 20 cm^3 80-proz. Essigsäure. Es wurde noch $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 20° weitergerührt, hierauf die Lösung gekühlt und das unverbrauchte Chromtrioxyd mit Hydrogensulfid langsam zersetzt. Nun dampfte man im Vakuum ein, löste die Chromsalze in heissem Wasser und schüttelte mit Äther-Chloroform aus.

Die Äther-Chloroform-Lösungen wusch man mit Soda und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der neutrale Rückstand wog 1,07 g. Er wurde 2 Stunden durch Kochen auf dem Wasserbad mit 1 g Kaliumcarbonat in 20 cm^3 Methanol und etwas Wasser verseift. Die Lösung dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther-Chloroform auf, wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein.

Aus Isopropyläther kristallisierte langsam das $3\alpha,7\alpha$ -Dioxy- 12β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) in einer Ausbeute von 230 mg aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren erhielten wir feine, durchsichtige Nadeln, die bei 140° trüb wurden und bei 232 — 234° schmolzen. Für die Analyse trockneten wir die Krystalle 1 Stunde lang bei 120° im Hochvakuum.

4,115 mg Subst. gaben 10,59 mg CO_2 und 3,40 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ Ber. C 70,39 H 9,24%

Gef. „ 70,25 „ 9,25%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +58^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,714$ in Chloroform)

6. Verseifung des Methylketon-monoacetates (VI) zum Trioxy-methylketon (VII).

200 mg Monoacetat des Methylketons wurden mit 200 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm^3 Äthanol und etwas Wasser 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in Äther, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand gab aus Aceton und etwas Wasser 140 mg Krystalle des bekannten $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Trioxy-pregnan-20-ons (VII), die unscharf unter Aufblähen bei 120 — 127° schmolzen.

7. Acetylierung des Methylketon-monoacetates (VI) zum Triacetat (V).

1 g Methylketon-monoacetat wurde 1 Stunde lang mit 5 cm^3 Pyridin und 3 cm^3 Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in Äther, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Äther-Pentan erhielten wir beim Stehen an der Luft 930 mg rohes, kristallisiertes $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-pregnan-20-on (V). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus den gleichen Lösungsmitteln schmolz das wasserhaltige Triacetat bei 134 — 135° .

Aus Hexan konnte es in einer neuen Modifikation als feine, durchsichtige Nadeln vom Smp. 156 — 161° erhalten werden. Diese wurden für die Analyse 6 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 9,45 mg CO_2 und 2,90 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$ Ber. C 68,02 H 8,46%

Gef. „ 68,05 „ 8,56%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +126,5^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,638$ in Äthanol)

8. Methylketon-monoacetat (VI) aus dem Diphenyl-cholen (I) über das Dien-triacetat (III) ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

Das aus 10 g 1^{23} - $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy- $24,24$ -diphenyl-cholen nach der Umsetzung mit Bromsuccinimid und nach der Abspaltung von Bromwasserstoff erhaltene rohe Dien-

triacetat wurde mit Acetanhydrid-Pyridin wie unter 4. angegeben nachacetyliert und aufgearbeitet. Das rohe Dien wog 10,8 g.

Die Oxydation wurde nach 5. mit 6,1 g Chromtrioxyd in 200 cm³ Chloroform und 360 cm³ 80-proz. Essigsäure ausgeführt. Wir erhielten so 9,54 g eines amorphen, rohen Methylketon-triacetates.

Dieses wurde zur partiellen Verseifung mit 5 g Kaliumcarbonat 2 Stunden lang in 100 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in einem Äther-Chloroform-Gemisch, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Die 8,2 g Rückstand gaben aus Isopropyläther 1,63 g krystallisiertes Methylketon-monoacetat (VI) vom Smp. 220 bis 234°.

Die Mutterlaugen wurden mit Hilfe von 5 g Girard-P-Reagens in eine ketonfreie Fraktion von 4,31 g und eine Ketonfraktion von 1,42 g getrennt. Letztere Fraktion gab aus Isopropyläther noch weitere 820 mg Methylketon-monoacetat (VI) wie oben. Nach Umkrystallisieren der Rohketonanteile aus Isopropyläther stieg der Schmelzpunkt auf 232—234°.

Die totale Ausbeute an 3 α ,7 α -Dioxy-12 β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) betrug 2,36 g oder 39,3% der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Äthylenverbindung (I).

b) Allo-Cholansäurereihe.

1. Darstellung von allo-Cholansäure-methylester (XI).

125 g Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure wurden in Portionen von 25 g in einem Destillierkolben im Vakuum einer Wasserstrahlpumpe etwas über den Schmelzpunkt erhitzt, wobei sich Wasser abspaltete. Hierauf destillierte man den Rückstand im Hochvakuum bei 350° ab, wobei total 72,4 g rohe Choladiensäure erhalten wurden. Diese krystallisierten wir aus 80-proz. Alkohol um und erhielten 31,5 g Choladiensäure (IX) vom Smp. 138—148°.

Die erhaltene Säure lösten wir in 500 cm³ Äther auf, versetzten die Lösung mit 50 cm³ Eisessig und schüttelten sie nach Zugabe von 1 g Platinoxid in Gegenwart von Wasserstoff. Nach 2½ Stunden wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen (Aufnahme 4,05 Liter).

Wir filtrierten die Lösung und destillierten ab. Den Rückstand nahmen wir in Äther auf, wuschen gründlich mit Wasser und versetzten langsam mit einer ätherischen Diazomethanlösung. Die mit Salzsäure und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Lösung dampften wir ein und krystallisierten den Rückstand aus Aceton um. Wir erhielten rund 25 g rohen allo-Cholansäure-methylester (XI) vom Smp. 79—89°. Mit Tetranitromethan in Chloroform färbte er sich gelb. Den Ester versetzten wir in 90-proz. Essigsäurelösung mit 3 g Chromtrioxyd und liessen 15 Stunden bei 20° stehen. Den Überschuss von Chromtrioxyd zersetzten wir vorsichtig durch Zugabe von etwas Hydrogensulfid und dampften die Lösung nach mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die verbliebene wässrige Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton krystallisierte nun der allo-Cholansäure-methylester in reiner Form. Wir erhielten 20 g. Der Schmelzpunkt betrug 92—94°. Tetranitromethan ergab keine Färbung mehr.

2. 24,24-Diphenyl-24-oxy-allo-cholan (XII).

Eine Grignard-Lösung wurde wie üblich in Äther mit 9 g Magnesium und 58 g Brombenzol vorbereitet. Allmählich tropften wir eine Lösung von 10 g allo-Cholansäure-methylester (XI) vom Smp. 92—94° in 150 cm³ trockenem Benzol zu. Nach dem Abdampfen des Äthers erhitzen wir weiter 15 Stunden zum Sieden, kühlten ab, gossen die trübe Lösung in ein Gemisch von 120 cm³ konz. Salzsäure und 500 g Eis und extrahierten mit Chloroform. Nach dem Waschen der Chloroformlösung mit Wasser wurde sie mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 20,2 g und wurde in Methanol 1 Stunde lang mit 2,4 g Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbad gekocht, die Lösung mit Wasserdampf behandelt und die wässrige, zurückbleibende Suspension in Chloroform aufgenommen. Nun

wuschen wir mit Wasser, trockneten und dampften ein. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol und hierauf aus Aceton erhielten wir das 24,24-Diphenyl-24-oxy-allocholan (XII). Es schmolz unscharf bei 148—156°.

3,418 mg Subst. gaben 10,85 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O
 $C_{36}H_{50}O$ Ber. C 86,68 H 10,10%
 Gef. „ 86,64 „ 10,02%

3. Δ^{23} -24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII).

Die Abspaltung von Wasser aus (XII) geschah durch 1stündiges Kochen der benzolischen Lösung mit einem Krystall Jod. Das erhaltene Δ^{23} -24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII) lösten wir aus Chloroform-Aceton um und erhielten etwa 8 g vom Smp. 171—177°.

4,752 mg Subst. gaben 15,62 mg CO₂ und 4,34 mg H₂O
 $C_{36}H_{48}$ Ber. C 89,93 H 10,06%
 Gef. „ 89,71 „ 10,20%

4. Umsetzung mit Bromsuccinimid und Abspaltung von Bromwasserstoff aus (XIV) zum $\Delta^{20,23}$ -24,24-Diphenyl-allo-choladien (XV).

1 g Diphenyl-allo-cholen (XIII) und 370 mg Bromsuccinimid wurden in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Bestrahlung am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach ca. 12 Minuten entwickelte sich Bromwasserstoff. Die Lösung wurde abgekühlt, das gebildete Succinimid abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Zur Bromwasserstoffabspaltung erhitzte man den Rückstand 15 Minuten lang in 5 cm³ Dimethylanilin zum Sieden. Nach dem Abkühlen gab man Äther zu, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein.

Der Rückstand wurde zuerst im Hochvakuum bei einer Temperatur von 220—240° sublimiert, wobei ein kleiner gelber Teil zurückblieb. Das Sublimat löste man in wenig Chloroform, setzte etwas warmes Äthanol zu und liess stehen. Ein Teil der Ausgangs-äthylen-Verbindung krystallisierte zuerst aus. Nach dem Abnutzen liess man die Lösung weiter ruhig stehen, wobei sich langsam schön gebildete Nadeln vom $\Delta^{20,23}$ -24,24-Diphenyl-allo-choladien ausschieden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmolz das Dien bei 160—162°.

3,294 mg Subst. gaben 10,90 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O
 $C_{36}H_{46}$ Ber. C 90,31 H 9,68%
 Gef. „ 90,31 „ 9,55%

$[\alpha]_D^{23} = +48^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,798 in Chloroform)

Es wurden so 220 mg reines Dien und 150 mg reine Ausgangsverbindung erhalten. Die Mutterlaugen wogen 470 mg und enthielten ein tief schmelzendes Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

5. Allo-Pregnan-20-on (XVI) aus dem Diphenylcholen (XIII) über das Dien (XV) ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

2 g Diphenyl-äthylen-Verbindung wurden mit 740 mg Bromsuccinimid umgesetzt und die abfiltrierte Tetrachlorkohlenstofflösung 3 Stunden lang am Rückflusskühler zum Abspalten von Bromwasserstoff erhitzt. Nach dem Eindampfen lösten wir den Rückstand in 40 cm³ reinem Chloroform und 40 cm³ 80-proz. Essigsäure und kühlten mit Eiswasser ab. Nun tropften wir unter Rühren eine Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 40 cm³ 80-proz. Essigsäure zu und rührten die Lösung dann weiter 3 Stunden bei 20°. Den Chromtrioxyd-Überschuss zersetzten wir vorsichtig bei 0—10° mit etwas Hydrogensulfid, dampften die Lösung im Vakuum ein und schüttelten mit Chloroform-Äther aus. Die Chloroform-Ätherlösung wuschen wir mit Soda und Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften ein, wobei 1,76 g hinterblieben. Diesen Rückstand sublimierten wir im

Hochvakuum bei 140—150° und krystallisierten das Sublimat mehrmals aus Methanol und aus Aceton um. Wir erhielten derart 560 mg allo-Pregnan-20-on (XVI), was einer Ausbeute von 44,4% der Theorie entspricht. Das reine Methylketon schmolz bei 136 bis 139° und sein Semicarbazon bei 260° u. Z.

3,239 mg Subst. gaben 9,88 mg CO₂ und 3,19 mg H₂O

C₂₁H₃₄O Ber. C 83,38 H 11,32%

Gef. „ 83,26 „ 11,03%

$[\alpha]_D^{26} = +102^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,926 in Chloroform)

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

194. Über Steroide.

45. Mitteilung¹⁾.

Darstellung homologer Bisdehydro-doisylnsäuren.

Über oestrogene Carbonsäuren V

von J. Heer und K. Miescher.

(19. X. 45.)

In unserer letzten Mitteilung²⁾ berichteten wir über eine Total-synthese der beiden diastereoisomeren Bisdehydro-doisylnsäuren der Formel (VI 4), in welcher R₁ = C₂H₅ und R₂ = CH₃ bedeuten, wobei wir annehmen, dass bei der „normalen“ Säure der Substituent R₁ zur Carboxylgruppe in trans- und bei der „iso“-Säure in cis-Stellung steht³⁾.

Die überraschende Tatsache der ausserordentlich hohen Wirksamkeit der normalen Bisdehydro-doisylnsäure veranlasste uns, am Beispiel der Homologen die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit unter Variierung der Substituenten R₁ und R₂ etwas eingehender zu untersuchen. In Tabelle 1 haben wir die beiden racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren und ihre neuen Homologen und deren Derivate unter Angabe der Schmelzpunkte zusammengefasst.

Nur erwähnt sei, dass sich alle Verbindungen mit freiem Hydroxyl in 7-Stellung gleich dem Equilenin mit diazotierter Sulfanilsäure dunkelrot färben. Dagegen lösen sich nur die Carbinole (II), sowie die ungesättigten Verbindungen (III) und (IV) in konz. Schwefelsäure mit blutroter Farbe.

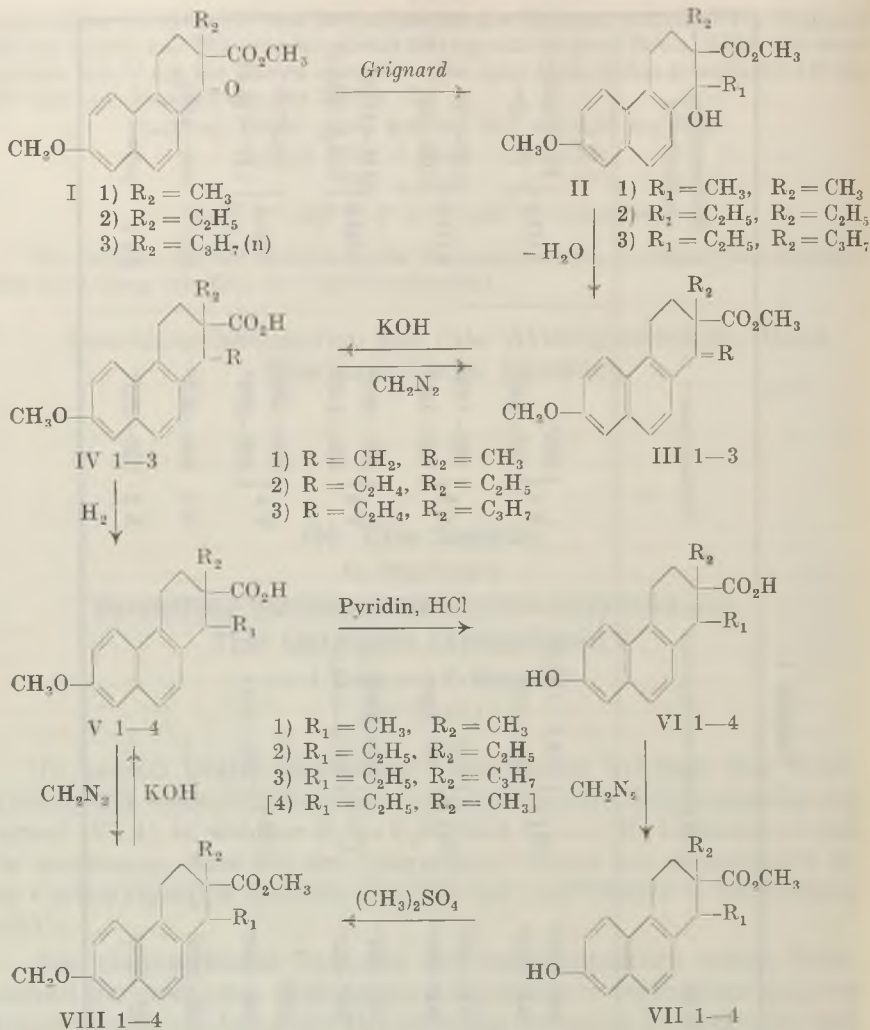
¹⁾ 44. Mitt. siehe *Helv.* **28**, 1497 (1945).

²⁾ *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

³⁾ In der Reihe der Strukturformeln wurde aus Raumersparnis von der jeweiligen Wiedergabe der Isomeren abgesehen.

Tabelle 1.

Homologe Bisidehydro- dioxyinsäuren		Oxysäure	Oxysäure-methylester	Methoxysäure	Methoxysäure- methylester
R ₁	R ₂				
CH ₃	CH ₃	VI 1 { n 249—250° iso 244—245°	VII 1 { 154,5—155,5° 161—162°	V 1 { 228° 183—185°	VIII 1 { 104—105° 71—72°
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	VI 2 { n 191—193° iso 264—266°	VII 2 { olig 196—198°	V 2 { 183—185° 196—198°	VIII 2 { 69—70° 98—99°
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	VI 3 { n 192—194° iso 250—252°	VII 3 { 148—149° 155,5—156,5°	V 3 { 206—207° 156—157°	VIII 3 { 111—112° 134,5—135,5°
C ₂ H ₅	CH ₃	VI 4 { n 204° iso 238—240°	VII 4 { 117° 200—201°	V 4 { 228—230° 204—206°	VIII 4 { 76—78° 117—118,5°
H	H	XI 1 203—205°	—	X 1 201—203°	IX 1 105—106°
H	CH ₃	XI 2 222—223°	—	X 2 220—221°	IX 2 107°



1. 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 1, n und iso).

Wir setzten den 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester¹⁾ (I 1) mit Methylmagnesiumbromid um und erhielten in guter Ausbeute als einheitliches Hauptprodukt das 1,2-Dimethyl-carbinol (II 1). Die Wasserabspaltung mittels Ameisensäure führte zu einem ebenfalls einheitlichen 1-Methylen-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 96° (III 1). Wir verseiften den Ester

¹⁾ Die Ketoester I 1, I 2 und I 3 wurden zuerst von W. E. Bachmann und Mitarb., Am. Soc. 62, 828 (1940); 63, 595; 2592 (1941) hergestellt.

und hydrierten das Natriumsalz in stark alkalischer Lösung in Gegenwart von Nickelkatalysator und gewannen fast quantitativ die „normale“ 1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, n). Sie bildete ein schwer lösliches Natriumsalz. Führte man die Hydrierung in schwach sodaalkalischer Lösung durch, so entstand neben überwiegend normaler Säure auch die iso-Säure. Letztere konnten wir auf Grund der grösseren Löslichkeit ihres Natriumsalzes vom „normalen“ Natriumsalz abtrennen. Die beiden Methoxysäuren (V) spalteten wir mit Hilfe von Pyridinhydrochlorid bei 180° zu den freien Oxycarbonsäuren (VI, 1, n und iso).

Zum Unterschied von den höheren Homologen lag der Schmelzpunkt der normalen 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure etwas über demjenigen der iso-Säure. Auch zeigten die beiden dimethylierten Säuren in bezug auf ihre Löslichkeit in Alkohol oder Aceton geringere Unterschiede als die anderen Homologen.

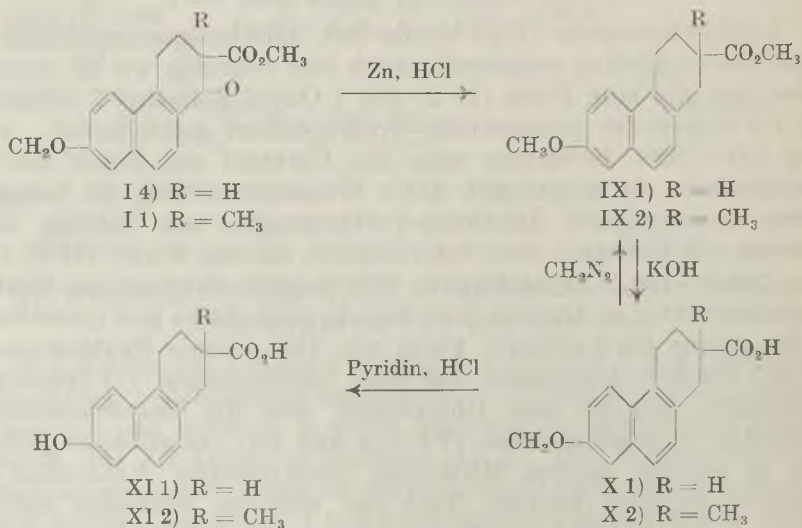
Die freien Oxycarbonsäuren führten wir mit ätherischem Diazomethan in ihre Ester (VII 1) und letztere durch Einwirkung von Dimethylsulfat in Natronlauge in ihre Äther-Ester (VIII 1) über. Zu den gleichen Äther-Estern gelangten wir auch durch Behandlung der Methoxysäuren (V 1) mit ätherischem Diazomethan.

2. 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 2, n und iso).

2-Äthyl-keto-ester (I 2) wurde mit Äthylmagnesiumbromid in Äther-Benzol-Lösung umgesetzt. Auch hier erhielten wir im wesentlichen nur die eine Form (II 2) des 1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters vom Smp. 131—132°. Erwärmte man das Carbinol nur kurze Zeit in Ameisensäure, so bildete sich unter Wasserabspaltung ein Gemisch zweier stereoisomerer Äthyliden-Verbindungen, aus welchen nach Umlösen aus Methanol ohne Schwierigkeit die eine Form (III 2) vom Smp. 149,5—150,5° krystallisierte. Erst längeres Erhitzen des Mutterlaugenproduktes in Ameisensäure lagerte auch dieses fast quantitativ in die gleiche krystallisierte Form um. Der weitere Synthesegang erfolgte ähnlich demjenigen des oben beschriebenen 1,2-Dimethyl-Homologen, nur mit dem Unterschied, dass die diastereoisomeren hydrierten Oxycarbonsäuren (VI 1, n und iso) vorteilhafter gemäss dem in unserer letzten Mitteilung beschriebenen Kohlendioxidverfahren getrennt wurden. Nach den üblichen Methoden stellten wir die Ester (VII 2, n und iso), die Äther-Ester (VIII 2, n und iso) und aus letzteren durch alkalische Verseifung die entsprechenden 1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 2, n und iso) dar.

3. 1-Äthyl-2-n-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

Die Behandlung des 2-n-Propyl-keto-Esters (I 3) mit Äthylmagnesiumbromid lieferte den 1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 3) vom Smp. 127—128°. Aus dem durch Wasserabspaltung entstandenen Gemisch der Äthyliden-Verbindungen (III 3, a und b) liess sich durch Umkrystallisation der höher schmelzende Ester (III 3, b) vom Smp. 111—112° isolieren. Er entspricht der ungesättigten Säure (IV 3, b) vom Smp. 185°. Aus dem Mutterlaugenprodukt konnte der niedriger schmelzende Ester (III 3, a) vom Smp. 74—75° erst nach Verseifung und Wiederveresterung der freien Carbonsäure (IV 3, a) vom Smp. 201—203° rein gewonnen werden. Die Säure (IV 3, a) bildete ein leichter lösliches Natriumsalz als die stereoisomere (IV 3, b), was eine Trennung der beiden Isomeren beträchtlich erleichterte. Die Hydrierung der ungesättigten Methoxysäure (IV 3, b) führte zu einem Gemisch der beiden diastereoisomeren 1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 3). Sie liessen sich durch Umkrystallisation nicht leicht trennen. Wir spalteten deshalb die Methoxygruppe auf und trennten die Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) nach der Kohlendioxyd-Methode. Ätherisches Diazomethan verwandelte die beiden Säuren in ihre entsprechenden Ester (VII 3, n und iso), aus welchen durch Methylierung ihre Äther-Ester (VIII 3, n und iso) gewonnen werden konnten.



Schliesslich verseiften wir die letzteren mit starker alkoholischer Kalilauge bei 160° und erhielten die beiden 1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 3, n und iso).

iso). Die Aufspaltung der reinen Methoxysäuren führte zu den entsprechenden Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) zurück.

4. 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

Wir reduzierten den Keto-carbonsäure-ester (I 4) nach *Clemmensen* unter Verwendung von amalgamiertem Zink in siedendem Toluol und Salzsäure und erhielten als Hauptprodukt eine Carbonsäure neben einem unverseiften Anteil. Nach Veresterung der Carbonsäure mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung konnten wir den 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuremethylester (IX 1) isolieren. Die alkalische Verseifung führte zur Methoxysäure (X 1) und Abspaltung mittels Pyridinhydrochlorid zur 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

5. 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

Die Reduktion nach *Clemmensen* des 2-Methyl-keto-carbonsäure-esters (I 1) erfolgte ohne Verharzung. Nach Behandlung der entstandenen Carbonsäure mit Diazomethan isolierten wir in vorzüglicher Ausbeute den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäuremethylester (IX 2). Hierauf verseiften wir den Ester zur 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 2) und gelangten schliesslich nach Aufspaltung der Methoxygruppe zur freien 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

6. Die physiologische Wirksamkeit der homologen Bisdehydro-doisylnolsäuren.

Die Wirkung der homologen Bisdehydro-doisylnolsäuren wurde von *E. Tschopp* in unseren biologischen Laboratorien im Oestrustest an der Ratte nach einmaliger subcutaner oder oraler Applikation bestimmt¹). Die Werte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Säuren der „iso“-Reihe zeigen nur geringe bis keine Wirkung. Einzig das 1,2-Dimethyl-Derivat, das in Form seines besonders sorgfältig gereinigten Methylesters geprüft wurde, erreicht einen Schwellenwert von 70 gamma. Nach *Bachmann*²) beeinflusst in der Reihe der Homologen des „iso“-Equilenins lediglich das 13-Propyl-Derivat den Oestrus in geringfügiger Weise.

Was die „normalen“ Säuren anbetrifft, so ergibt sich wiederum die bemerkenswerte Tatsache, dass ihre Wirkung durch-

¹) *E. Tschopp* referierte darüber im Schosse der Medizin. Biolog. Ges. am 1. September 1945 anlässlich der Jahresversammlung der Schweiz. Naturforsch. Ges. Die Arbeit wird an anderem Orte publiziert.

²) *W. E. Bachmann*, *Am. Soc.* **62**, 828 (1940).

wegs von der Applikationsweise unabhängig ist. Die 1,2-dimethylierte Säure steht der früher beschriebenen racemischen Bisdehydro-doisylnsäure (VI 4) am nächsten, die Wirksamkeit nimmt dagegen bei der 1,2-diäthylierten Säure ab, erreicht aber bei der 1-Äthyl-2-propyl-Verbindung nahezu wieder den Ausgangswert. Interessanterweise verhalten sich die von *Bachmann*¹⁾ untersuchten racemischen Homologen des Equilenins bei subcutaner Applikation ganz ähnlich (siehe Tab. 3). Hier erweist sich das propylierte Derivat sogar am günstigsten.

Wiederum imponiert die sehr viel grössere absolute Wirksamkeit der Carbonsäuren gegenüber den entsprechenden Ketonen der Equileninreihe. Sie beträgt bei subcutaner Applikation das 100- bis 600fache.

Fehlen die Alkylgruppen in 1- und 2-Stellung oder nur in 1-Stellung, so wird der Oestrus kaum mehr beeinflusst. Die hohe Wirkung scheint also an die Anwesenheit beider eis-ständiger Alkylgruppen gebunden.

Tabelle 2.
Racemische homologe Bisdehydro-doisylnsäuren.

Formel	R ₁	R ₂	Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ		
			iso subcutan stomachal	normal subcutan	normal stomachal
VI 1	CH ₃	CH ₃	70 γ *)	0,1—0,2	0,1—0,2
VI 2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	mit 1000 γ unwirksam	0,3—0,5	0,3—0,5
VI 3	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	—	0,2	0,2
VI 4	C ₂ H ₅	CH ₃	300—500	0,1—0,15	0,1—0,15
XI 1	H	H	mit 200 γ nur kurzer Oestrus		
XI 2	H	CH ₃	mit 100 γ noch unwirksam		

*) Methylester

Tabelle 3.
Racemische Homologe des Equilenins.

Alkylgruppe in 13-Stellung	Oestrus-Schwellenwert an der Ratte*)	
	α -Form (iso)	β -Form (normal)
Methyl	unwirksam bei 500 γ	60 γ
Äthyl	unwirksam bei 100 γ	100 γ
n-Propyl	250 γ	25 γ
n-Butyl	—**)	unwirksam mit 1000 γ

*) Nach *Bachmann* **) Konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

1) *W. E. Bachmann, Am. Soc. 63, 2592 (1941).*

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Darstellung der 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 1, n und iso).

1-Oxy-1,2-dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 1).

Zu einer Grignard-Lösung von 1,25 g Magnesium in 50 cm³ Äther und Methylbromid gaben wir 12 g Keto-ester (I 1) in 50 cm³ Benzol. Dabei fiel ein voluminöser Niederschlag aus. Wir erwärmten noch eine halbe Stunde im Bad von 50° und zersetzten nach Abkühlen mit Eis-Salzsäure. Hierauf nahmen wir in Äther auf, wuschen mit Wasser und erhielten nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung 12,65 g öliges Reaktionsprodukt. Aus Methanol umgelöst krystallisierte der 1-Oxy-1,2-dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in schönen Nadeln vom Smp. 135—136°.

4,555 mg Subst. gaben 12,14 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₄ Ber. C 72,59 H 7,05%
Gef. „ 72,72 „ 7,10%

Ein isomeres Carbinol wurde nicht isoliert.

1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 1).

Wir erwärmten 5,2 g Carbinol (II 1) in 10 cm³ 90-proz. Ameisensäure auf dem Wasserbad. Die Reaktionslösung färbte sich zuerst rot, um aber nach wenigen Minuten wieder farblos zu werden. Wir versetzten mit Wasser, nahmen in Äther auf und entfernten die Ameisensäure mittels verdünnter Sodalösung. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 4,97 g Krystallinat vom Smp. 90—95° zurück. Umlösen aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt des 1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters auf 96°.

3,602 mg Subst. gaben 10,18 mg CO₂ und 2,17 mg H₂O

C₁₉H₂₀O₃ Ber. C 77,00 H 6,80%
Gef. „ 77,11 „ 6,74%

1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 1).

4,95 g des ungesättigten Esters (III 1) wurden in einer Mischung von 20 g Kaliumhydroxyd, 10 cm³ Äthanol und 2 cm³ Wasser im Bad von 160° verseift. Dann verdünnte man mit Wasser und fällte die 1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure aus. Aus Aceton umgelöst, schmolzen die kleinen Nadeln bei 189° unter Zersetzung.

4,180 mg Subst. gaben 11,73 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O

C₁₈H₁₈O₃ Ber. C 76,57 H 6,43%
Gef. „ 76,58 „ 6,50%

n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, n).

3,0 g der ungesättigten Säure (IV 1) schüttelten wir bei 50° in einer Mischung von 8,0 g Natriumhydroxyd, 250 cm³ Wasser und 3,0 g Nickel nach Rupe eine Stunde unter Wasserstoff. Dabei wurden 1,1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das während der Hydrierung ausgefallene schwer lösliche Natriumsalz brachten wir durch Erwärmen in Lösung und filtrierten vom Nickel ab. Hierauf fällten wir die rohe n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (2,99 g) mit Salzsäure aus. Aus verdünntem Methanol krystallisierte sie in farblosen Plättchen vom Smp. (221°) 228°.

4,345 mg Subst. gaben 12,13 mg CO₂ und 2,77 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₃ Ber. C 76,03 H 7,09%
Gef. „ 76,17 „ 7,13%

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure
(VI 1, n).

1,13 g Methoxysäure (V 1, n) wurden in Gegenwart von 5 g Pyridinhydrochlorid im Bad von 180° erhitzt. Die Rohsäure (1,10 g) wurde in Äther aufgenommen und vorsichtig mit einigen Tropfen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung entfärbt. Die n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure krystallisierte aus verdünntem Methanol in kleinen farblosen Plättchen vom Smp. 249—250°. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

3,980 mg Subst. gaben 11,00 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₈ O ₃	Ber. C 75,53	H 6,71%
	Gef. ,, 75,43	,, 6,81%

iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, iso).

Wir lösten 2,7 g der ungesättigten Methoxysäure (IV 1) in einer Lösung von 2 g Soda und 200 cm³ Wasser und schüttelten in Gegenwart von 3 g Nickelkatalysator bei 50° unter Wasserstoff. Innert 45 Minuten wurde etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die erhaltenen 2,60 g hydrierter Säure lösten wir in einer heissen Mischung von 8 g Natriumhydroxyd und 120 cm³ Wasser. Schon nach kurzer Zeit fiel ein dicker Niederschlag eines schön krystallisierten Natriumsalzes (A) aus. Wir nutschten ab, worauf sich im Filtrat eine zweite, etwas schmierige Fällung (B) eines Natriumsalzes ausschied. Man filtrierte ab und erhielt schliesslich ein leicht getrübbtes Filtrat (C). Aus den einzelnen Fraktionen gewannen wir durch Lösen in Wasser und Fällern mit Salzsäure die freien Carbonsäuren.

Aus A: 1,46 g Krystallinat, welches einmal aus Aceton umgelöst bei 216—220° schmolz und mit der normalen hydrierten Methoxysäure (V 1, n) keine Schmelzpunkts-erniedrigung zeigte.

Aus B: 0,86 g Säure vom Smp. 176—178°.

Aus C: 0,23 g gefärbter Krystalle vom Smp. 175—179°.

Wiederholtes Umlösen der Fraktionen B und C erhöhte den Schmelzpunkt der iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure auf 183—185°.

4,131 mg Subst. gaben 11,52 mg CO₂ und 2,69 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. ,, 76,10	,, 7,29%

iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 1, iso).

Wir spalteten 380 mg Methoxysäure (V 1, iso) mittels 2 g Pyridinhydrochlorid auf. Die Reaktionsmasse färbte sich dabei ziemlich dunkel, und es schied sich nach dem Aufnehmen in Wasser und Äther etwas dunkelviolett Harz aus. Die Rohsäure betrug nur 270 mg und schmolz zwischen 234—238°. Aus verdünntem Methanol wiederholt umgelöst, krystallisierte die iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure in kleinen glänzenden Plättchen vom Smp. 244—245° (Mischschmelzpunkt mit der normalen Säure 218—228°).

3,926 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 2,38 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₈ O ₃	Ber. C 75,53	H 6,71%
	Gef. ,, 75,36	,, 6,78%

n- und iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 1, n und iso).

200 mg normale und 150 mg iso-Säure (VI 1, n und iso) wurden mit ätherischem Diazomethan verestert. Man erhielt in beiden Fällen ein Öl. Während aber der Iso-Ester verhältnismässig leicht aus verdünntem Methanol auskrystallisierte, dauerte es beim normalen Ester einige Tage, bis die Krystallisation eintrat.

Der reine n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 154,5—155,5° und der reine iso-Methylester bei 161—162° (Mischschmelzpunkt 142—151°).

VII 1,n 3,949 mg Subst. gaben 10,99 mg CO₂ und 2,54 mg H₂O

VII 1,iso 4,308 mg Subst. gaben 11,98 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₃ Ber. C 76,03 H 7,09%

VII 1, n Gef. „ 75,97 „ 7,19%

VII 1, iso Gef. „ 75,90 „ 7,21%

n- und iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 1, n und iso).

200 mg normale und 400 mg iso-Methoxysäure (V 1, n und iso) wurden mit ätherischem Diazomethan behandelt. Während der normale Äther-Ester (VIII 1, n) schon als Rohprodukt krystallisierte, konnte der iso-Äther-Ester (VIII 1,iso) erst nach häufigem Umlösen in Form kleiner Krystalle erhalten werden. Der n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 104—105° und der iso-Methoxy-methylester bei 71—72°.

VIII 1, n 4,260 mg Subst. gaben 11,92 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

VIII 1, iso 3,949 mg Subst. gaben 11,05 mg CO₂ und 2,62 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₃ Ber. C 76,48 H 7,43%

VIII 1, n Gef. „ 76,37 „ 7,41%

VIII 1, iso Gef. „ 76,52 „ 7,44%

Zu den gleichen Äther-Estern gelangten wir, wenn wir die beiden Ester (VII 1, n und iso) mit Dimethylsulfat in Natronlauge behandelten.

2. Darstellung der 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 2, n und iso).

1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 2).

12,5 g Keto-ester (I 2) in 40 cm³ Benzol wurden ziemlich schnell zu einer Grignard-Lösung von 1,05 g Magnesium, 5 g Äthylbromid und 50 cm³ absolutem Äther gegossen. Wir rührten noch 20 Minuten und zersetzten dann mit Eis-Salzsäure. Die Aufarbeitung ergab 13,65 g zähes Öl, welches beim Anreiben mit Alkohol rasch durchkrystallisierte. Aus Methanol gewannen wir den 1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in kleinen Nadelchen vom Smp. 131—132°.

4,806 mg Subst. gaben 12,98 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₄ Ber. C 73,66 H 7,66%

Gef. „ 73,74 „ 7,47%

1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 2).

Wir erwärmten 8,25 g Carbinol (II 2) in 30 cm³ Ameisensäure bis zum Verschwinden der Rotfärbung auf dem Wasserbad. Hierauf gossen wir in Wasser, nahmen in Äther auf und entfernten die Ameisensäure mit 2-n. Natronlauge. Nach dem Eindampfen blieben 7,83 g öliges Reaktionsprodukt zurück. Nach dem Umlösen aus Methanol krystallisierten 3,9 g farblose Nadeln vom Smp. 147—148° aus. Das Mutterlaugenprodukt (3,63 g) erhitzen wir 2 Stunden in 40 cm³ Ameisensäure und liessen bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. Hierauf filtrierte man das ausgefallene Krystallinat vom Smp. 146—147° (2,8 g) ab und erhielt in 86-proz. Ausbeute den 1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester. Aus Methanol umgelöst, schmolzen die kleinen farblosen Nadelchen bei 149,5—150,5°.

4,971 mg Subst. gaben 14,16 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₃ Ber. C 77,74 H 6,46%

Gef. „ 77,71 „ 6,49%

1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 2).

7,0 g des ungesättigten Esters (III 2) wurden in einer Mischung von 14 g Kaliumhydroxyd, 10 cm³ Äthanol und 3 cm³ Wasser im offenen Kölbchen im Bad von 160° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols war aber das an der Oberfläche auskristallisierende Kaliumsalz noch schmierig. Man gab erneut 10 cm³ Alkohol zu und dampfte wieder ein. Hierauf löste sich die erkaltete Mischung mit nur leichter Trübung in Wasser auf. Durch Versetzen mit Salzsäure fällten wir die rohe 1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure. Aus Aceton umgelöst, schmolz sie bei 198—200° unter Zersetzung.

4,879 mg Subst. gaben 13,81 mg CO₂ und 3,20 mg H₂O
 $C_{20}H_{22}O_3$ Ber. C 77,39 H 7,14%
 Gef. „ 77,25 „ 7,33%

iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 2, iso).

Wir hydrierten 4,70 g Methoxysäure (IV 2) in einer Lösung von 10 cm³ 2-n. Natronlauge, 150 cm³ Wasser und 100 cm³ Äthanol in Gegenwart von 10 g Nickelkatalysator nach Rupe. Nach Aufnahme von ca. 1,5 Mol Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen. Man filtrierte vom Nickel ab und versetzte das klare Filtrat mit verdünnter Salzsäure. Das ausfallende Gemisch der beiden diastereoisomeren Carbonsäuren (V 2, n und iso) wurde wiederholt und abwechselnd aus Aceton und Methanol umkristallisiert. Wir gewannen so 1,8 g iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 196—198°.

5,45 mg Subst. gaben 15,33 mg CO₂ und 3,74 mg H₂O
 $C_{20}H_{24}O_3$ Ber. C 76,89 H 7,74%
 Gef. „ 76,76 „ 7,68%

iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 2, iso).

Die Spaltung der Säure (V 2, iso) mittels Pyridinhydrochlorid ergab die iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 264—266° (kleine Plättchen aus Methanol).

4,913 mg Subst. gaben 13,76 mg CO₂ und 3,31 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43%
 Gef. „ 76,43 „ 7,55%

n-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 2, n).

Wir erhitzen das Mutterlaugenprodukt der beiden stereoisomeren Methoxysäuren (2,9 g) mit Pyridinhydrochlorid im Bad von 180°. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch der beiden isomeren Oxysäuren wurde in 4 cm³ 16-proz. Sodalösung und 60 cm³ Wasser gelöst und mit Kohlendioxyd behandelt. Nach kurzer Zeit schieden sich 1,65 g Iso-Säure aus, während aus dem Filtrat mittels verdünnter Salzsäure 650 mg rohe normale 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure ausgefällt wurden. Aus verdünntem Methanol kristallisierte sie in kleinen Plättchen vom Smp. 191—193° aus. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

3,91 mg Subst. gaben 10,94 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43%
 Gef. „ 76,37 „ 7,64%

n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 2, n).

Mittels ätherischer Diazomethanlösung führten wir die Oxysäure (VI 2, n) in den Oxy-ester (VII 2, n) und letzteren mit Hilfe von Dimethylsulfat in Natronlauge in den

Äther-Ester (VIII 2, n) über. Beide Produkte waren ölig. Schliesslich verseiften wir 300 mg des rohen Äther-Esters in einem Gemisch von 1 g Kaliumhydroxyd, 5 cm³ Alkohol und 0,5 cm³ Wasser. Aus dem Reaktionsgemisch gewann man durch Ansäuern 300 mg rohe n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure. Aus Methanol krystallisierte sie in schönen Rhomben vom Smp. 183—185°.

3,394 mg Subst. gaben 9,57 mg CO₂ und 2,30 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₂ Ber. C 76,89 H 7,74%

Gef. „ 76,95 „ 7,58%

n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 2, n).

230 mg reinste Methoxysäure (V 2, n) wurden mittels Diazomethan verestert. Das ölige Rohprodukt krystallisierte aus wässrigem Methanol erst nach langem Stehen in der Kälte. Der reine n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 69—70°.

1,360 mg Subst. gaben 3,84 mg CO₂ und 0,97 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,05 „ 7,98%

iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 2, iso).

Wir veresterten 800 mg iso-Oxysäure (VI 2, iso) unter Verwendung von ätherischer Diazomethanlösung. Aus verdünntem Aceton umgelöst, krystallisierte der iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in kleinen Plättchen vom Smp. 196—198°.

3,749 mg Subst. gaben 10,55 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%

Gef. „ 76,81 „ 7,67%

iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 2, iso).

Wir behandelten 420 mg Ester (VII 2, iso) in 20 cm³ 2-n. Natronlauge mit überschüssigem Dimethylsulfat. Der ölig anfallende Äther-Ester wurde aus Methanol-Wasser umgelöst. Die platten Nadeln des iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters schmolzen scharf bei 98—99°.

3,710 mg Subst. gaben 10,50 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,23 „ 8,05%

3. Darstellung der 1-Äthyl-2-n-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 3).

Zu einer *Grignard*-Lösung von 0,6 g Magnesium, 2 cm³ Äthylbromid und 25 cm³ Äther liessen wir in raschem Strahl 6,5 g Ketoester (I 3) in 80 cm³ Benzol zufließen. Man erwärmte noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und zersetzte dann mit Eis-Salzsäure. Die weitere Aufarbeitung ergab 6,50 g krystallisiertes Reaktionsprodukt. Trotz fraktionierter Krystallisation und chromatographischer Reinigung konnte man nur eine der beiden isomeren Formen des 1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (5,60 g) vom Smp. 127—128° erhalten.

3,240 mg Subst. gaben 8,79 mg CO₂ und 2,28 mg H₂O

C₂₂H₂₈O₄ Ber. C 74,13 H 7,92%

Gef. „ 74,04 „ 7,87%

b-Form des 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (III 3, b).

5,35 g Carbinol (II 3) wurden, wie oben beschrieben, mittels Ameisensäure dehydratisiert. Aus Methanol krystallisierten 2,74 g 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 3, b) vom Smp. 111—112° aus.

3,95 mg Subst. gaben 11,32 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O

C₂₂H₂₆O₃ Ber. C 78,07 H 7,74%
Gef. „ 78,21 „ 7,54%

b-Form der 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 3, b).

Durch Verseifung des Äther-Esters (III 3, b) gewannen wir in guter Ausbeute die entsprechende Säure. Sie schmolz, aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert bei 185° unter Zersetzung. Zu langes Trocknen im Hochvakuum bei 100—120° erniedrigte den Schmelzpunkt bis auf 175°, wahrscheinlich infolge teilweiser Abspaltung der Carboxylgruppe.

4,32 mg Subst. gaben 12,30 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₃ Ber. C 77,74 H 7,46%
Gef. „ 77,69 „ 7,49%

a-Form der 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 3, a).

Den Mutterlaugenteil (2,31 g) vom Dehydratisierungsprodukt verseiften wir in stark alkoholischer Kalilauge bei 160°. Wir verdünnten mit Wasser, säuerten mit Salzsäure an, nahmen in Äther auf und schüttelten die ätherische Lösung dreimal mit 10 cm³ 16-proz. Sodalösung aus. Die vereinigten Sodauszüge liessen wir 12 Stunden stehen, während welchen sich ein schwer lösliches Natriumsalz ausschied. Durch Zersetzen des ausgefallenen und abfiltrierten Natriumsalzes mit verdünnter Salzsäure erhielten wir die 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 201—203° (IV 3, a).

4,691 mg Subst. gaben 13,38 mg CO₂ und 3,10 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₃ Ber. C 77,74 H 7,46%
Gef. „ 77,84 „ 7,39%

a-Form des 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (III 3, a).

Veresterung der Säure (IV 3, a) mit Diazomethan führte zum Methylester (III 3, a) vom Smp. 74—75° (aus verdünntem Methanol).

4,485 mg Subst. gaben 12,83 mg CO₂ und 3,14 mg H₂O

C₂₂H₂₆O₃ Ber. C 78,07 H 7,74%
Gef. „ 78,03 „ 7,83%

1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

Wir hydrierten eine Lösung von 2,27 g Methoxysäure (IV 3, b) vom Smp. 185° und 5,6 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser in Gegenwart von 3,0 g Nickelkatalysator bei 50°. Hierauf nutschten wir vom Nickel ab und fällten im Filtrat das Gemisch der beiden stereoisomeren gesättigten Methoxysäuren (2,20 g) aus. Da essich durch Umkrystallisation nicht befriedigend trennen liess, spalteten wir die Methoxygruppe mittels Pyridinhydrochlorid ab. Das Gemisch der diastereoisomeren Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) lösten wir in 10 cm³ 16-proz. Sodalösung und 100 cm³ Wasser und leiteten während 12 Stunden Kohlendioxyd ein. Allmählich schieden sich 0,86 g iso-1-Äthyl-2-propyl-7-

oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure ab. Aus Aceton umgelöst, schmolzen die kleinen glänzenden Plättchen bei 250—252°.

4,658 mg Subst. gaben 13,10 mg CO₂ und 3,23 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%
Gef. „ 76,76 „ 7,76%

Das Filtrat versetzten wir mit Salzsäure und gewannen 1,05 g n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure, welche aus verdünntem Methanol in kleinen Nadelchen vom Smp. 142—147° auskristallisierte. Erst nach längerer Trocknung im Hochvakuum, wobei die Temperatur langsam von 120 auf 140° erhöht wurde, stieg der Schmelzpunkt bis auf 192—194°.

3,880 mg Subst. gaben 10,91 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%
Gef. „ 76,74 „ 7,62%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 3, n).

500 mg Säure (VI 3, n) wurden in ätherischer Diazomethanlösung verestert. Aus verdünntem Methanol kristallisierte der n-Methylester in kleinen Plättchen vom Smp. 148—149°.

3,980 mg Subst. gaben 11,28 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%
Gef. „ 77,32 „ 8,18%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 3, n).

Wir behandelten 300 mg Oxy-Ester (VII 3, n) in verdünnter Natronlauge mit überschüssigem Dimethylsulfat. Der quantitativ ausfallende n-Methoxy-methylester schmolz, aus Methanol umgelöst, bei 111—112°.

3,811 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 2,84 mg H₂O

C₂₀H₂₃O₃ Ber. C 77,61 H 8,29%
Gef. „ 77,64 „ 8,34%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 3, n).

Wir verseiften 200 mg Äther-Ester (VIII 3, n) in starker alkoholischer Kalilauge und erhielten nach der üblichen Aufarbeitung 180 mg Rohsäure. Die reine n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure gewannen wir aus Methanol in Krystalldrusen. Sie schmolz bei 206—207°.

4,59 mg Subst. gaben 14,05 mg CO₂ und 3,65 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%
Gef. „ 77,31 „ 8,23%

Die Aufspaltung der Methoxygruppe mit Pyridinhydrochlorid führte zur freien n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 3, n) zurück.

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 3, iso).

Aus 250 mg Oxy-carbonsäure (VI 3, iso) stellten wir durch Behandlung mit ätherischer Diazomethanlösung den iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester her. Die aus verdünntem Methanol gewonnenen Plättchen schmolzen bei 155,5—156,5°.

3,780 mg Subst. gaben 10,71 mg CO₂ und 2,68 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%
Gef. „ 77,32 „ 7,93%

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 3, iso).

Die Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe von 250 mg Ester (VII 3, iso) mit Dimethylsulfat führte zum iso-Methoxy-methylester (260 mg) vom Smp. 134,5—135,5° (aus Methanol).

4,200 mg Subst. gaben 11,97 mg CO₂ und 3,13 mg H₂O

C₂₂H₂₈O₃ Ber. C 77,61 H 8,29%

Gef. „ 77,80 „ 8,34%

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 3, iso).

Die Verseifung des Äther-Esters (VIII 3, iso) ging schwieriger und langsamer vor sich, als diejenige des normalen Esters. Erst wiederholtes Eindampfen der alkalischen Reaktionslösung und ein grosser Überschuss von Kaliumhydroxyd führte zum Ziel. Aus wässrigem Methanol krystallisierte die iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure in langen Nadeln aus, die sich beim Waschen mit wenig Methanol spontan in ein weisses Pulver vom Smp. 156—157° umwandelten.

3,898 mg Subst. gaben 11,04 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,28 „ 7,84%

Erhitzte man die iso-Methoxysäure (V 3, iso) mit Pyridin-hydrochlorid, so gewann man die reine iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 3, iso) zurück.

4. Darstellung der 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IX 1).

Eine Lösung von 2 g Keto-Ester (I 4) in 8 cm³ Toluol wurde mit einem Gemisch von 5 g amalgamiertem Zink, 6 cm³ konzentrierter Salzsäure und 2 cm³ Wasser 18 Stunden am Rückfluss erhitzt, wobei man nach je 6 Stunden weitere 6 cm³ konzentrierte Salzsäure zugab. Nach dem Abkühlen nahm man in Äther auf und trennte mit verdünnter Sodalösung in einen sauren (1,04 g) und in einen neutralen (0,29 g) Anteil. Die Säure wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung verestert und mit dem Neutralteil vereinigt. Das so erhaltene, dunkel gefärbte Harz (1,30 g) lösten wir in Benzol-Petrol-äther 1:1 und filtrierten durch 20 g Aluminiumoxyd. Nach dem Eindampfen des Filtrates gewann man 680 mg eines farblosen Harzes. Mehrere Male aus Methanol umgelöst, krystallisierte der 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in Nadeln vom Smp. 105—106° aus.

3,56 mg Subst. gaben 9,86 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O

C₁₇H₁₈O₃ Ber. C 75,53 H 6,71%

Gef. „ 75,60 „ 6,85%

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 1).

150 mg Äther-Ester (IX 1) wurden in einer Lösung von 5 cm³ Alkohol, 200 mg Kaliumhydroxyd und 0,5 cm³ Wasser 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung erhielten wir 130 mg rohe 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure, welche aus Methanol umgelöst in Nadeln vom Smp. 201—203° krystallisierte.

4,29 mg Subst. gaben 11,79 mg CO₂ und 2,34 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₃ Ber. C 74,98 H 6,29%

Gef. „ 75,01 „ 6,10%

7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

Wir erhitzen 100 mg der Methoxy-Säure (X 1) mit 500 mg Pyridin-hydrochlorid 4 Stunden im Bad von 180°. Die reine 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure schmolz, aus Methanol umgelöst, bei 203—205°.

4,219 mg Subst. gaben 11,47 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O
 $C_{15}H_{11}O_3$ Ber. C 74,36 H 5,83%
 Gef. „ 74,20 „ 5,65%

5. Darstellung der 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IX 2).

1,3 g Keto-Ester (I 1) wurden in einem Gemisch von 8 cm³ Toluol, 4 g amalgamiertem Zink, 2 cm³ Wasser und 6 cm³ konzentrierter Salzsäure nach *Clemmensen* reduziert. Wir behandelten die trockene ätherische Lösung des Reaktionsproduktes direkt mit Diazomethan. Nach dem Eindampfen blieben 1,20 g beinahe farbloses Harz zurück, welches beim Anreiben mit Petroläther krystallisierte. Wir lösten einige Male aus Methanol um und erhielten den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in derben Krystallnadeln vom Smp. 107°.

4,481 mg Subst. gaben 12,47 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O
 $C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,09%
 Gef. „ 75,93 „ 7,02%

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 2).

Wir verseiften 520 mg Äther-Ester (IX 2) in einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd, 0,5 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol. Die reine, aus Aceton umgelöste 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure schmolz bei 220—221°.

4,013 mg Subst. gaben 11,13 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O
 $C_{17}H_{18}O_3$ Ber. C 75,53 H 6,71%
 Gef. „ 75,67 „ 6,50%

2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

180 mg Methoxysäure (X 2) wurden mittels 800 mg Pyridin-hydrochlorid bei 180° aufgespalten. Wir krystallisierten die rohe 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure aus verdünntem Methanol um und gewannen sie in kleinen farblosen Plättchen vom Smp. 222—223°.

4,335 mg Subst. gaben 11,88 mg CO₂ und 2,44 mg H₂O
 $C_{16}H_{16}O_3$ Ber. C 74,91 H 6,29%
 Gef. „ 74,78 „ 6,30%

Die Analysen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel
 Pharmazeutische Abteilung.

195. Zur Bildung schwerlöslicher Metallsalze bei Oxyverbindungen von Stickstoff-Heterocyclen, Nachtrag

von H. und M. Schenkel-Rudin.

(25. X. 45.)

Zur Ergänzung der ersten Publikation¹⁾ werden die Reindarstellungen und die Eigenschaften des 5-Amino-4-azaphenanthrens und des 5-Brom-4-azaphenanthrens beschrieben.

5-Amino-4-azaphenanthren

Das 5-Amino-4-azaphenanthren erhält man durch Erhitzen der früher beschriebenen 4-Azaphenanthren-sulfonsäure-(5) mit konz. NH_3 im Autoclaven auf 300° .²⁾ Es entsteht dabei ein Gemisch von 5-Amino-4-azaphenanthren und 5-Oxy-4-azaphenanthren, das sich durch Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht trennen lässt. Zur Trennung wurde das Gemisch mit Essigsäure-anhydrid, Eisessig und Kaliumacetat acetyliert, wobei das Acetylaminderivat auskrystallisierte. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, besitzt es den Smp. 110° . Nadeln, unter gekreuzten Nicols Auslöschung 45° zur Längsrichtung.

Fluoreszenz im U. V. gelb.

Das 5-Amino-4-azaphenanthren wird durch Verseifen des Acetylproduktes mit Salzsäure (1:1) auf dem Wasserbad erhalten. Beim Abkühlen fällt das Hydrochlorid in äusserst feinen weissen Fäden aus. Diese zeigen unter gekreuzten Nicols Auslöschung parallel der Achse. Die wässrige Lösung des Hydrochlorids wird mit NaOH bis zur beginnenden Trübung neutralisiert und mit Natriumacetat gefüllt. Gelbgrüne Blättchen vom Smp. 93° .

Fluoreszenz im U. V. dunkel rotbraun.

6,330; 4,292 mg Subst. gaben 18,51; 12,52 mg CO_2 und 2,91; 1,99 mg H_2O

6,520; 4,348 mg Subst. gaben 0,857; 0,567 cm^3 N_2 (26° , 739 mm)

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$	Ber. C 80,40	H 5,16	N 14,44%
	Gef. „ 79,80; 79,60	„ 5,14; 5,19	„ 14,59; 14,47%

5-Brom-4-azaphenanthren

Da wir das 5-Brom-4-azaphenanthren aus der Sulfonsäure mit HBr im Bombenrohr nicht erhalten konnten, haben wir es durch Diazotierung des Amins in Salpeter-Phosphorsäure und Behandeln mit Naturkupfer in konz. HBr hergestellt. Das Rohprodukt wurde in Petroläther gelöst und über Al_2O_3 Merck chromatographisch gereinigt. Das 5-Brom-4-azaphenanthren wird dabei nur schwach adsorbiert und mit mehr Petroläther eluiert. Nach Verdampfen des Petroläthers wird der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose rhomboedrische Blättchen vom Smp. 99° . Sie zeigen im Polarisationsmikroskop Auslöschung fast parallel einer Kante.

Fluoreszenz im U. V. dunkel rotviolett.

4,892; 3,530 mg Subst. verbrauchen 2,75; 1,97 cm^3 AgNO_3 ($f = 0,555$)

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NBr}$	Ber. Br 31,0	Gef. Br. 31,20; 30,95%
-------------------------------------	--------------	------------------------

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

¹⁾ Vgl. H. und M. Schenkel-Rudin, *Helv.* **27**, 1456 (1944).

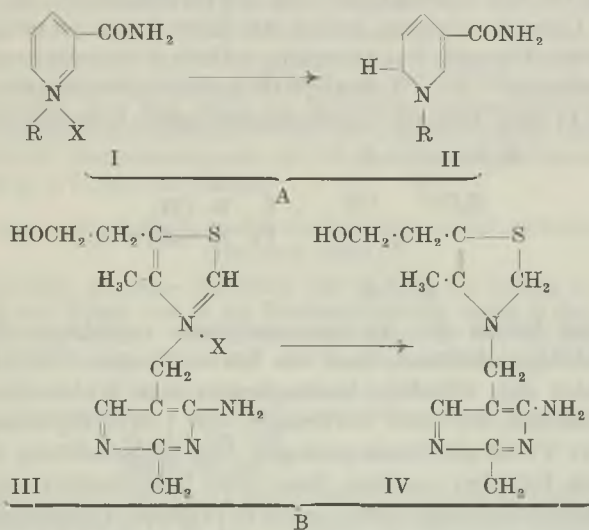
²⁾ Loc. cit., S. 1461.

196. Einwirkung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ auf Vitamin B_1 und andere Thiazoloniumsalze

von P. Karrer, W. Graf und J. Schukri.

(26. X. 45.)

Nachdem seinerzeit die Feststellung gemacht worden war¹⁾, dass die quartären Salze des Nicotinsäure-amids (I), zu denen auch die Codehydrasen I und II gehören, durch Natriumdithionit in o-Dihydro-nicotinsäure-amidderivate (II) übergeführt werden, lag es nahe, die Frage aufzuwerfen, ob sich nicht auch Aneurin (Vitamin B_{11} , III) in analoger Weise in eine Dihydrostufe (IV) verwandeln lässt.



Fast zur gleichen Zeit haben *F. Lipmann* und *G. Perlmann* einerseits²⁾, *H. Erlenmeyer*, *A. Epprecht* und *H. v. Meyenburg*³⁾ andererseits diese Frage geprüft. Beide Autorengruppen stellten übereinstimmend fest, dass sich die untersuchten Thiazoloniumsalze bei der Einwirkung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ auf ihre bicarbonatalkalische Lösung wie die quartären Salze des Nicotinsäure-amids verhalten, d. h. eine Kohlendioxydmenge in Freiheit setzen, die der Aufnahme von ca. 1 Mol Wasserstoff pro Mol Thiazoloniumsalz entspricht. *Lipmann* und *Perlmann* reduzierten Vitamin B_1 , 4-Methyl-5-äthoxy-thiazol-jod-

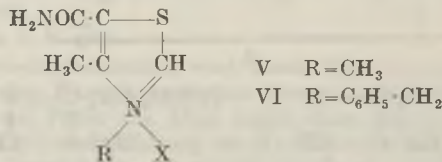
¹⁾ P. Karrer, O. Warburg, *Bioch. Z.* **285**, 297 (1936). P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz, U. Solmssen, *Helv.* **19**, 811 (1936); P. Karrer, F. Benz, *Helv.* **19**, 1028 (1936). P. Karrer, Ringier, Büchi, Fritzsche, Solmssen, *Helv.* **20**, 55 (1937) u. a. m.

²⁾ *Nature* **138**, 1097 (1936); *Am. Soc.* **60**, 2574 (1938).

³⁾ *Helv.* **20**, 514 (1937).

methylyat, 4-Methyl-5-carbonsäure-äthylester-thiazol-jodmethylyat, und 4-Methyl-5-carbonsäure-amid-thiazol-jodmethylyat, *Erlenmeyer* und Mitarbeiter Thiazol-5-carbonsäure-ester-jodmethylyat. Aus diesen Versuchsergebnissen schlossen beide Forschergruppen, dass sich die Reaktionen im Sinne der oben aufgeführten Gleichung B vollziehen. Keines der hypothetischen Reduktionsprodukte wurde indessen isoliert. Dagegen wurde festgestellt, dass das aus Vitamin B₁ durch Einwirkung von Na₂S₂O₄ entstehende Derivat nicht autoxydierbar ist und keine Vitamin B₁-Wirkung besitzt, so dass ihm physiologisch keine Bedeutung zugesprochen werden kann.

Da die Frage, ob Aneurin in der Zelle zu einer Dihydrostufe reduziert wird, auch in neueren Arbeiten diskutiert wurde und es von Interesse war, festzustellen, welche Umwandlungen quartäre Thiazoloniumsalze bei der Einwirkung von Natriumdithionit in bicarbonat-alkalischer Lösung erfahren, haben wir diese Frage an einigen solchen Salzen geprüft: Vitamin B₁ (Aneurin), 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-jodmethylyat (V), 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-chlorbenzylat (VI) und Thiazol-5-carbonsäure-amid-jodmethylyat (VII).



Zunächst haben wir im manometrisch verfolgten Reduktionsversuch bestätigen können, dass die Verbindungen V, VII und auch Aneurin unter den üblichen Bedingungen eine Kohlendioxydmenge in Freiheit setzen, die dem Verbrauch von 1 Mol H₂ entspricht; bei der Substanz VI ist sie etwas geringer. Die Aufarbeitung der Reduktionslösungen hat aber ergeben, dass nicht Dihydroderivate der Thiazoloniumsalze entstanden waren, sondern in guten Ausbeuten 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol (aus Aneurin), 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid (aus Substanz V) und Thiazol-5-carbonsäure-amid (aus Verbindung VII), d. h. es findet eine reduzierende Spaltung des quartären Thiazoloniumsalzes unter Freisetzung der einfachen Thiazolkomponente statt. In welcher Form die Ablösung der Gruppe R aus dem Thiazoloniumsalz erfolgt, ist zur Zeit noch in Bearbeitung.

Dass die reduktive Aufspaltung des 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-chlorbenzylates VI einen etwas geringeren Wasserstoffverbrauch benötigte, dürfte darauf beruhen, dass die Natriumbicarbonatlösung allein schon eine Zersetzung des Salzes unter Freilegung von 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid bewirkt, so dass diese Reaktion die reduktive Spaltung konkurrenziert.

Durch diese Versuche wird bewiesen, dass sich bei der Reduktion von Vitamin B₁ mit Na₂S₂O₄ kein Dihydroderivat bildet; auch für

die Entstehung einer solchen Verbindung in den Zellen liegen keine Anhaltspunkte vor.

Experimenteller Teil.

Reduktionsversuche mit 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-jod-methylat (V)¹).

a) Manometrisch verfolgter Reduktionsversuch mit Na₂S₂O₄: 15 mg des vorgenannten Jodids (Mol.-Gew. 284,06) wurden in 0,5 cm³ Wasser, das 20 mg NaHCO₃ enthielt, gelöst und diese Lösung in der geschlossenen Apparatur zu einer solchen von 100 mg Na₂S₂O₄ in 5 cm³ 5-proz. Natriumbicarbonatlösung einfließen gelassen.

Temp. 26° C. (26 + 273 = 299,5° abs. T.), Druck 723 mm.

Entwickelte CO₂-Menge: 2,85 cm³

Ber. für 2 Mol CO₂ (entsprechend 1 Mol verbrauchter Wasserstoff)

$$\frac{15 \cdot 44,8 \cdot 299,5 \cdot 760}{284,06 \cdot 273 \cdot 723} = 2,73 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2.$$

b) Präparative Reduktion: 0,5 g 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-jodmethylat wurden in 10 cm³ kalt gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst und dazu 1,0 g Na₂S₂O₄ gegeben. Die Lösung färbte sich zunächst gelb; die Farbe verblasste innerhalb 10 Minuten. Nach 20 Minuten wurde die Lösung 3mal mit je ca. 300 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Extrakte goss man durch ein Papierfilter und dampfte sie hierauf zur Trockene ein. Der Rückstand schmolz bei 147—148°, nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 148°. Mischschmelzpunkt mit 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid 148°. Ausbeute 0,132 g, d. h. 53% der Theorie.

Reduktion von 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-chlorbenzylat (VI).
(Mol.-Gew. 268,6.)

a) Manometrisch gemessene Reduktion mit Na₂S₂O₄: Die Lösung von 7,19 mg des Chlorids in 0,5 cm³ Wasser und 20 mg Natriumbicarbonat wurde in der geschlossenen Apparatur mit 5 cm³ 5-proz. Natriumbicarbonatlösung, die 100 mg Na₂S₂O₄ enthielt, vereinigt. Temp. 22° C (22 + 273 = 295° abs. T.). Druck 730 mm.

Entwickelte Gasmenge 1,05 cm³.

Für 2 Mol CO₂ (entsprechend 1 Mol verbrauchtem Wasserstoff) berechnete Gasmenge:

$$\frac{7,19 \cdot 44,8 \cdot 295 \cdot 760}{268,6 \cdot 273 \cdot 730} = 1,345 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2.$$

b) Einwirkung von NaHCO₃ auf 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid-chlorbenzylat: 0,5 g des Chlorids wurden in 10 cm³ kalt gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst, die Lösung 20 Minuten stehen gelassen und hierauf mit 1 Liter Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand bestand aus 0,23 g 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-amid vom Smp. 148°. Ausbeute 88,6% der Theorie.

c) Wurden 0,5 g des Chlorids in eine Lösung von 1,0 g Na₂S₂O₄ in 10 cm³ kalt gesättigter Natriumbicarbonatlösung eingetragen und die Lösung nach 20 Minuten ausgeäthert, so erhielt man 0,21 g (88,7% der Theorie) an 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäureamid.

Reduktion von Aneurin (Vitamin B₁) mit Na₂S₂O₄.

Man löste 1 g Aneurin-hydrochlorid in 2 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung, fügte 2,3 g festes Natriumbicarbonat hinzu²) und hierauf 1,25 g Natriumdithionit. Dabei trat ein charakteristischer Geruch auf. Die alkalisch reagierende Flüssigkeit wurde nach 1 Stunde mit 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet,

¹) Darstellung: *Lipmann*, Am. Soc. **60**, 2578 (1938).

²) Bei einem zweiten Ansatz wurde nur mit 2 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisiert, ohne Zusatz von festem NaHCO₃. Die Ergebnisse des Reduktionsversuches waren dieselben.

filtriert und verdampft. Der Rückstand bestand aus einem viskosen Öl, welches von wenig Krystallen durchsetzt war. Es wurde mit wenig Äther aufgenommen, in welchem sich die Krystalle nicht lösten. Der ätherische Auszug wurde verdampft und der Rückstand im Hochvakuum aus einer Kugelhöhre destilliert.

Zwischen 90–100° und unter 0,01 mm Druck destillierte 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol über.

C_6H_9ONS	Ber. C 50,28	H 6,34	N 9,78%
	Gef. „ 49,82	„ 6,27	„ 9,53%

In der Kugelhöhre verblieb ein Rest (ca. $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Öles), der bis 145° (1 mm) nicht destillierte. Er wurde beim Erkalten glasig hart und war hygroskopisch. Nach der Analyse muss es sich um irgendein Umwandlungsprodukt des 4-Methyl-5-oxy-äthyl-thiazols handeln, da die Analysenwerte ungefähr auf eine Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_9O_2NS$ stimmen.

	Ber. C 45,2	H 5,66	N 8,82	S 20,12%
	Gef. „ 44,74	„ 5,53	„ 9,3	„ 20,11%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

197. Über die Carotinoide aus *Elodea canadensis*

von P. Karrer und J. Rutschmann.

(26. X. 45.)

Nach der in der Literatur gegebenen Beschreibung schien es uns nicht unmöglich, dass in dem von *Donald Hey*¹⁾ in den Blättern des blühenden Laichkrautes *Elodea canadensis* neben Carotin aufgefundenen „Eloxanthins“ das Epoxyd des Xanthophylls vorliegen könnte, das in unserem Laboratorium partial-synthetisiert²⁾ und in verschiedenen Pflanzen aufgefunden worden war³⁾. Daher haben wir das Kraut von *Elodea canadensis* auf Carotinoide untersucht.

Hier zeigte sich eine Erscheinung, die bei der Isolierung von Carotinoidfarbstoffen aus Pflanzen schon wiederholt beobachtet worden war, dass das Farbstoffgemisch nicht dieselbe Zusammensetzung aufwies, die frühere Untersucher festgestellt hatten. Umweltsbedingungen, Jahreszeit und andere Faktoren müssen von erheblichem Einfluss auf die Natur der gebildeten Carotinoide sein können.

Während *Donald Hey* betont, dass er in *Elodea canadensis* kein Xanthophyll (Lutein) antraf, war dieses in dem von uns untersuchten Pflanzenmaterial enthalten. Daneben konnten wir gewisse Mengen des Farbstoffs feststellen, der das Absorptionsspektrum des Eloxanthins (502, 472, 444 $m\mu$ in Schwefelkohlenstoff) besass. Die geringe Quantität erlaubte die Isolierung dieses Pigmentes in krystallisierter Form nicht. Doch geht aus dem Umstand, dass es durch chlorwasserstoffhaltiges Chloroform in das furanoide Flavoxanthin umgelagert

¹⁾ Bioch. J. 31, 532 (1937).

³⁾ Helv. 28, 1146 (1945).

²⁾ Helv. 28, 300 (1945).

wird, hervor, dass es sich um Xanthophyll-epoxyd handelt. Im Eloxanthin von *Hey* liegt daher möglicherweise dieser Farbstoff vor. Die Differenz in den Angaben über die Schmelzpunkte der beiden Pigmente — Xanthophyll-epoxyd schmilzt bei 192°, für Eloxanthin ist Smp. 182° angegeben — kann z. T. darauf beruhen, dass der erstgenannte Schmelzpunkt im evakuierten Röhrchen bestimmt worden ist. Gegen die Annahme der Identität von Eloxanthin mit Xanthophyll-epoxyd könnte nur die Angabe sprechen, dass Eloxanthin 3 aktive Wasserstoffatome, also 3 Hydroxylgruppen enthalten soll. Wie wir aber früher gezeigt haben¹⁾, werden bei der Bestimmung der aktiven H-Atome mittels der Methode von *Zerewitinoff* bei Phyto-xanthinen meistens etwas zu hohe Werte gefunden.

Jedenfalls enthielt das von uns untersuchte Kraut von *Elodea canadensis* Xanthophyll-epoxyd.

Experimentelles.

Die im Juni 1945 gesammelten Blätter von *Elodea canadensis* (Wasserpest) wurden getrocknet und staubfein gemahlen. Das hellgrüne Pulver (ca. 3 kg) haben wir dreimal mit Benzol bei Zimmertemperatur extrahiert und darauf die Lösungen zusammen auf ca. 500 cm³ eingengt. Die nachfolgende Verseifung nahmen wir mit Natriumäthylatlösung bei Zimmertemperatur vor. Nach 15 Stunden wurde unter Zusatz von Wasser ausgeäthert, der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende ölige Rückstand zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol entmischt und die hypophasischen Farbstoffe in Benzol übergeführt. Diese Lösung wurde an Calciumhydroxyd adsorbiert. Das Chromatogramm zeigte nach gründlichem Entwickeln mit Benzol folgende Schichten:

1.	(oberste) Zone	0,5 cm braun	Abs. banden in CS ₂	502 471 m μ
2.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	500 469 m μ
3.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	502 471 m μ
4.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	502 471 m μ
5.	„	3 cm orange	„ „ „ „	505 474 m μ
6.	„	4 cm orange	„ „ „ „	508 476 m μ

(Xanthophyll)

Die Farbstoffe aus den Schichten 2—4 haben wir erneut auf Zinkcarbonat chromatographiert (Lösungsmittel Benzol, Säule 3 \times 30 cm):

1.	(oberste) Zone	3 cm gelb	Abs. spektren in CS ₂	498 466 m μ	unscharf
2.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	500 469 m μ	
3.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	500 469 m μ	
4.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	500 469 m μ	
5.	„	3 cm gelb	„ „ „ „	501 470 m μ	
6.	„	3 cm orange	„ „ „ „	502 473 m μ	
7.	„	3 cm orange	„ „ „ „	508 476 m μ	

(Xanthophyll)

Die Zonen 2—5 wurden einzeln eluiert und die darin enthaltenen Farbstoffe mit HCl-haltigem Chloroform behandelt. Sämtliche Fraktionen wurden hierbei in den isomeren furanoiden Farbstoff Flavoxanthin umgelagert, der sich durch sein Absorptionsspektrum (479, 449 m μ in CS₂) eindeutig feststellen liess.

Damit ist das Vorhandensein von Xanthophyll-epoxyd erwiesen. Die Krystallisation des Farbstoffes gelang der kleinen Menge wegen nicht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 28, 302 (1945).

198. Carotinoide aus den Früchten von *Cotoneaster occidentalis* und *Pyracantha coccinia*

von P. Karrer und J. Rutschmann.

(26. X. 45.)

Beide Beerenarten wurden auf dieselbe Weise aufgearbeitet. Von *Pyracantha* standen 4 kg, von *Cotoneaster* 2 kg zur Verfügung.

Je 2 kg des frischen Materials wurden in der Hackmaschine zerquetscht und in einem 5 l-Rundkolben mit Aceton bedeckt. Nach Zusatz von je 500 cm³ Äther und Petroläther wurde der Kolben evakuiert und auf der Maschine 10 Stunden geschüttelt. Darnach haben wir das Material abgesaugt und die acetonisch-wässrige Phase, die durch Anthocyane usw. braunrot gefärbt war, abgetrennt. Die gelbe Äther-Petrolätherlösung wurde im Vakuum eingedunstet, der Rückstand in Benzol aufgenommen und an Ca(OH)₂ adsorbiert (Säule 3 × 30 cm).

Chromatogramm der *Pyracantha*-Pigmente:

Max. in CS₂.

1.	4 mm	braun	—	
2.	15 mm	gelb	500, 476, 449 m μ	Xanthophyll-epoxyd + Flavoxanthin
3.	3 mm	rot	545, 508, 472 m μ	Lycopin
4.	2 mm	rot	516, 482 m μ	?
5.	2 mm	Mischzone	513, 479 m μ	?
6.	2 mm	orange	503, 472 m μ	?
7.	4 mm	rot	533, 495 m μ	} γ Carotin
8.	3 mm	hellrot	528, 491 m μ	
9.	30 mm	orange	519, 485 m μ	β -Carotin
10.	10 mm	gelb	508, 476 m μ	α -Carotin

Die Gesamtmenge der Carotinoide ist sehr gering. Es wurde keine der Komponenten kristallisiert.

An Kohlenwasserstoffen enthalten die Beeren von *Pyracantha* also die 3 Carotine, Lycopin und Spuren von 2—3 unbekanntem Verbindungen. Letztere zeigen beim Behandeln ihrer Lösungen mit Jod keine Verschiebung der Absorptionsmaxima, sind also keine Neo- oder Pro-Carotinoide im Sinne von *Zechmeister*.

Zone 2 enthielt eine Mischung von Xanthophyll-epoxyd und Flavoxanthin. Das letztere dürfte während der Aufarbeitung gebildet worden sein. In Chlorwasserstoff-haltiger Chloroformlösung beobachteten wir das reine Flavoxanthinspektrum.

Cotoneaster.

Der Carotinoidgehalt dieser Beeren ist noch geringer. Die chromatographische Adsorption ergab hier nur 2 Zonen. Die obere enthält Violaxanthin (Max. in CS₂ 501, 471 m μ , Blaufärbung mit Säure,

Verschiebung des Spektrums nach 453, 423 $m\mu$ nach Behandlung mit säurehaltigem Chloroform). Die untere Schicht wird durch Blatt-xanthophyll gebildet. Kohlenwasserstoffe sind in nennenswerten Mengen nicht vorhanden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

**199. Nachweis kleiner Mengen Alloxan.
Zur Frage seines Vorkommens im tierischen Organismus**

von P. Karrer, F. Koller und H. Stürzinger.

(26. X. 45.)

Die Entdeckung von *Shaw Dunn*¹⁾, dass Alloxan schon in relativ kleinen Mengen nach intravenöser oder subcutaner Injektion beim Tier schweren Diabetes erzeugt, hat das Interesse für diese Verbindung in biologischer Hinsicht erhöht. Es schien daher erwünscht, für den Nachweis kleiner Alloxanmengen eine genügend empfindliche Methode auszuarbeiten.

Die ältere Literatur führt verschiedene Verfahren auf, die für den Alloxannachweis in Vorschlag gebracht wurden; sie erwiesen sich aber alle wenig empfindlich und könnten daher nur beim Vorliegen grosser Mengen der Verbindung Anwendung finden.

Pyrrhol soll beim Kochen mit wässriger Alloxanlösung violette Färbung ergeben, die mit Lauge in Grün umschlägt²⁾. Die Färbung ist aber schlecht erkennbar.

Beim Erhitzen von p-Phenylendiamin mit Alloxanlösung bildet sich ein blauschwarzer, in Wasser fast unlöslicher Niederschlag³⁾, der sich in Säuren mit blauer, in Alkohol mit violetter und in Laugen mit roter Farbe löst, doch erfolgt seine Bildung erst bei hoher Alloxankonzentration ($> 1\%$).

Mit Hydroxylamin bildet Alloxan schon in der Kälte Violursäure, erkennbar durch ihre farbigen Salze. Versetzt man je 10 cm^3 wässrige Alloxanlösung bei Zimmertemperatur mit einigen Tropfen einer Lösung von salzsaurem Hydroxylamin und macht hierauf mit Natronlauge alkalisch, so beobachtet man nach 5 Minuten in der Verdünnungsreihe folgende Färbungen:

Alloxangehalt 1%	stark violett
0,1%	violett
0,01%	blassrosa
0,05%	gerade noch sichtbar
0,002%	nicht mehr sichtbar.

¹⁾ Vgl. dazu das Referat „Über den Alloxandiabetes“ von E. Liebmann, Schweiz. med. Wschr. 74, 1339 (1944).

²⁾ G. Ciamician, P. Magnaghi, B. 19, 106 (1886).

³⁾ Möhlau und Litter, J. pr. [2] 73, 483 (1906).

Bei farblosen, klaren, wässrigen Alloxanlösungen liegt somit die Grenze der Erkennbarkeit dieser Farbreaktion bei 0,05 mg Alloxangehalt pro cm^3 ; mit trüben und gefärbten Lösungen sinkt die Empfindlichkeit der Reaktion natürlich stark. Auch die blauen Eisensalze der Violursäure geben keinen empfindlichen Farbttest.

Wir versuchten daher, die Bildung eines Iso-alloxazinfarbstoffs aus Alloxan zum Nachweis kleinerer Alloxanmengen auszunützen. Die starke Fluoreszenz der Iso-alloxazine erlaubt es, diese noch in sehr geringen Konzentrationen zu erkennen. Als Aminkomponente wählten wir N-Methyl-o-phenylendiamin, welches sich mit Alloxan zum 9-Methyl-iso-alloxazin vereinigt, sowie vergleichsweise auch o-Phenylendiamin, das mit Alloxan zum Alloxazin zusammentritt.

Wenn es sich darum handelt, Alloxan in eiweissfreien wässrigen Lösungen nachzuweisen, so kann dessen Kondensation mit N-Methyl-o-phenylendiamin, bzw. o-Phenylendiamin in der Hitze ausgeführt werden und ist dann in wenigen Minuten beendet. Bei Eiweiss-haltigen Flüssigkeiten (z. B. Serum) ist Erwärmung ungeeignet, da das entstehende Eiweisspräzipitat einen erheblichen Teil der gebildeten Iso-alloxazin- oder Alloxazin-Verbindung adsorbiert. Wir lassen daher die Reaktion zwischen Alloxan und N-Methyl-o-phenylendiamin, bzw. o-Phenylendiamin sich bei Zimmertemperatur vollziehen, wofür einige Stunden notwendig sind; in unseren Versuchen wurde stets eine Reaktionszeit von 24 Std. gewählt.

Alloxazin, das Umsetzungsprodukt von Alloxan und o-Phenylendiamin, zeigt in wässriger Lösung im Ultraviolettlicht blaue Fluoreszenz; diese ist noch bei 0,5 γ Alloxan pro cm^3 wässriger Flüssigkeit erkennbar. Die gelbgrüne Fluoreszenz des aus Alloxan und N-Methyl-o-phenylendiamin entstehenden 9-Methyl-iso-alloxazins kann noch bei einem Alloxangehalt von 5 γ pro cm^3 Flüssigkeit nachgewiesen werden. Die letztere Reaktion ist demnach etwas weniger empfindlich, trotzdem eignet sie sich für den Nachweis kleiner Mengen Alloxan in Lösungen, die Eiweiss enthalten oder gefärbt sind, besser, da sich N-Methyl-iso-alloxazin im Gegensatz zu Alloxazin mit Chloroform aus wässriger Lösung ausziehen lässt, wodurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Bestimmungsmethode erhöht wird.

Handelt es sich um quantitative Abschätzungen der Alloxanmengen, so wird die beobachtete Fluoreszenz-Intensität mit jener von Vergleichslösungen verglichen.

Zahlreiche Versuche zeigten, dass bei der Bestimmung sehr kleiner Mengen Alloxan die Ausfällung der Eiweisstoffe, durch Erhitzen oder durch Trichloressigsäure oder durch Alkohol vor dem Umsatz mit N-Methyl-o-phenylendiamin, zu erheblichen Alloxanverlusten führt; vermutlich wird dieses vom ausflockenden Eiweiss adsorbiert, kann aber durch Lösungsmittel, wie Alkohol, nur unvollständig extrahiert werden. Wir haben schliesslich als beste und zuverlässigste Methode

zum Nachweis kleiner Alloxanmengen in einem Serum folgende Arbeitsweise entwickelt:

Mit der Pipette wird 1 cm³ mit Alloxan versetztes Serum in ein kleines Reagensglas gefüllt, mit ½ cm³ verdünnter Salzsäure (1:20) und 1 cm³ einer Lösung, die 250 γ N-Methyl-o-phenylendiamin-hydrochlorid¹⁾ enthält, versetzt, und die Flüssigkeit 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es kann vorkommen, dass die Lösung dabei zu einer mit Eiweissflocken durchsetzten Gallerte erstarrt, was die Bestimmung indessen nicht stört. Man verdünnt mit destilliertem Wasser auf 10 cm³ und spült die Lösung in einen Chloroformextraktionsapparat für Flüssigkeiten, in welchem die wässrige Schicht ca. 10 cm hoch stehen soll. Nun lässt man die Extraktion mit Chloroform ca. 1 Stunde vor sich gehen, wobei die durch die wässrige Phase rinnenden Chloroformtropfen etwas Eiweiss in Form von Schaum mitreissen. Dieses ballt sich aber im Kölbchen zu einem kleinen Klumpen zusammen, von dem die Chloroformlösung leicht abgegossen werden kann. Die Apparatur ist vor Licht zu schützen. Nach der Extraktion wird der Chloroformauszug auf 2 cm³ eingedampft, evtl. mit einem Korn Calciumchlorid getrocknet und mit einer genau gleich behandelten Blindprobe unter der Ultraviolettlampe verglichen. Der Extrakt aus Blutserum ohne Alloxan zeigt schwach blaue Fluoreszenz, bei Gegenwart von Alloxan erscheint diese grünstichig bis stark gelbgrün, je nach Konzentration.

Diese Methode gestattet einen Nachweis von Alloxan bis 10 γ pro cm³ Blutserum, sofern folgende Bedingungen erfüllt sind:

a) das Serum soll frisch und von klarer, gelber Farbe sein und darf kein Hämoglobin enthalten;

b) die Lösungen von Alloxan und salzsaurem N-Methyl-phenylendiamin müssen kurz vor dem Versuch frisch bereitet werden.

Handelt es sich darum, geringe Mengen Alloxan im Harn nachzuweisen, so kann man nach unseren Erfahrungen folgende Arbeitsweise anwenden:

1—5 cm³ Harn werden mit Salzsäure angesäuert, mit Wasser auf 10 cm³ verdünnt und im Extraktionsapparat zur Entfernung chloroformlöslicher Bestandteile ½ Stunde mit Chloroform extrahiert. Dann trennt man die Chloroformschicht ab, versetzt die wässrige Flüssigkeit mit 250 γ salzsaurem N-Methyl-o-phenylendiamin und erhitzt 10 Minuten im Wasserbad. Die abgekühlte Lösung wird 1 Stunde im Apparat mit Chloroform extrahiert, wobei sie vor Licht zu schützen ist. Den auf 2 cm³ eingedampften, durch ein kleines Filter gegossenen Chloroformauszug vergleicht man im Ultraviolettlicht mit der entsprechenden Blindprobe oder Testlösungen bezüglich Fluoreszenz.

Da die bläuliche Fluoreszenz der Blindproben hier meist stärker ist als jene bei den Versuchen mit Serum, bleibt die Empfindlichkeit der Nachweismethode hinter jener bei den Serumversuchen etwas zurück. Die mit dem beschriebenen Verfahren nachweisbaren kleinsten Alloxanmengen betragen ca. 20—30 γ pro 1 cm³ Harn.

Mit den hier beschriebenen Methoden wurde versucht, Alloxan im Serum und im Harn von Diabetikern nachzuweisen. Die Ergebnisse waren vollkommen negativ. Hierauf wurden zwei Blutproben von Kaninchen, denen 0,2, bzw. 0,3 g pro kg Körpergewicht intravenös injiziert worden waren und von denen eines Glykosurie aufwies,

¹⁾ Ist die zu erwartende Alloxanmenge grösser als 100 γ, so müssen selbstverständlich auch entsprechend grössere Quantitäten N-Methyl-o-phenylendiamin zur Anwendung gelangen.

3 Stunden und 1 Stunde nach der Injektion entnommen und auf Alloxangehalt geprüft, ebenso der von diesen Tieren stammende Harn. Auch hier war das Ergebnis negativ. Schliesslich wurden einem Hund 100 mg Alloxan pro kg Körpergewicht intravenös injiziert (1 g bei einem 10 kg schweren Hund), das sind mehr als 100 mg%. 5 Minuten nach der Injektion entnahm man das Blut für die Alloxanbestimmung. Es konnten aber darin nur noch 1—2 mg% Alloxan nachgewiesen werden, die Hauptmenge war also bereits aus dem Blut verschwunden, bzw. verändert worden. Eine Probe mit 150 mg Alloxan pro kg Tiergewicht und Blutentnahme vor und 3 Minuten nach der Injektion ergab dieselbe Alloxankonzentration (1—2 mg%). Gleich behandelte Kontrollproben, bei welchen nachträglich zum Serum bestimmte Mengen Alloxan zugesetzt worden waren, fielen positiv aus, so dass methodische Fehler als ausgeschlossen gelten dürfen. Das injizierte Alloxan verschwindet somit sehr schnell aus dem Blutkreislauf und wird auch nicht als solches durch die Niere ausgeschieden. Welche Veränderung es erfährt, ist noch unbekannt.

Versuche über das Schicksal des Alloxans nach Verfütterung sind schon alt. So stellte *Koehne*¹⁾ fest, dass nach Verabreichung von 8 g Alloxan an Hunde dieses im Körper zum grössten Teil zerstört wird. Auch *Lusini*²⁾, der Hunde mit Alloxan fütterte, nimmt an, dass es zum grössten Teil oxydiert wird und geringe Mengen als Alloxanthin und Parabansäure im Harn abgeschieden werden. *Wöhler*³⁾ fand, dass Alloxanthin nach der Aufnahme im menschlichen Organismus in Harnstoff übergeht. Nach *Cerecedo*⁴⁾ geht nach Verfütterung von Alloxan an Hunde dieses anscheinend in Alloxanthin über und wird, wie bei der direkten Verabreichung von Alloxanthin, im Harn teilweise als Murexid abgeschieden, wodurch dieser rot gefärbt wird; ein Abbau zu Harnstoff finde nicht statt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass der von uns untersuchte Kaninchenharn, der im Anschluss an intravenöse Alloxaninjektionen gesammelt worden war, keine Rotfärbung zeigte, somit keine wesentlichen Mengen Murexid enthielt.

Alloxan ist gegen Alkalien sehr empfindlich. Wird die Lösung von 100 mg Alloxan in 100 cm³ Wasser und 1 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung 15 Minuten auf 37° erwärmt (p_H 7,5—8), so kann nachher in der angesäuerten Lösung mit unserer Alloxanbestimmungsmethode die Verbindung nicht mehr nachgewiesen werden. Dasselbe tritt ein, wenn man die alkalische Lösung 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen lässt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität
und Medizinische Klinik des Kantonsspitals.

1) Diss. Rostock 1894.

2) Ann. chim. e farmacol. 21, 241 (1894).

3) A. 65, 335 (1848).

4) J. Biol. Chem. 93, 283 (1931).

200. Bedeutung beschränkt freier Drehbarkeit für die Viskosität und Strömungsdoppelbrechung von Fadenmolekellösungen I

von Werner Kuhn und Hans Kuhn.

(29. X. 45.)

I. Einleitung.

Wir müssen uns bekanntlich vorstellen, dass die Fadenmolekel einer grossen Zahl von Stoffen in Lösung die Gestalt statistischer Knäuel besitzen¹⁾. Für viele hochelastische Substanzen, wie z. B. für den Kautschuk, gilt dasselbe nicht nur in Lösung, sondern auch im elastisch festen Zustande.

Wir haben uns, genauer gesagt, vorzustellen, dass die Fadenmolekel infolge der Valenzwinkelung und infolge vollkommener oder teilweiser freier Drehbarkeit neben- und nacheinander sehr verschiedene, energetisch gleichwertige Konstellationen annehmen und dass dabei aus statischen Gründen gewisse, etwa durch Längs- und Querabmessungen²⁾ gekennzeichnete Knäuelformen häufig, andere dagegen selten vorkommen.

Wenn wir versuchen, die Aussage zu präzisieren, dass die Konstellation einer Fadenmolekel in Lösung oder im elastisch festen Zustande einem steten Wechsel unterworfen sei, stossen wir zwangsläufig auf die Frage, wie rasch eine ins Auge gefasste grosse oder kleine Konstellationsänderung tatsächlich erfolgt. Man wird weiter fragen, wie sich die für eine gegebene Konstellationsänderung erforderliche Zeit, die Relaxationszeit, auf die praktischen Eigenschaften der gelösten oder elastisch festen Substanz auswirkt.

Qualitativ erkennt man, dass die für eine Konstellationsänderung in Frage kommende Zeit einmal um so grösser sein wird, je höher die Viskosität des Mediums ist, in welchem die mit der Konstellationsänderung verbundene Bewegung der Fadenteile zu erfolgen hat, dass sie aber auch zweitens von der innern Bereitschaft des Fadens, Konstellationsänderungen rasch vorzunehmen, abhängen wird. Je strenger infolge sterischer und energetischer Einflüsse die Valenzwinkel innerhalb der Molekel festgelegt sind, d. h. je schlechter die freie Drehbarkeit um die in der Kette einmal verwirklichten Valenzrichtungen ist, desto längere Zeit wird eine mit oder ohne Einwirkung einer äusseren Kraft zu verwirklichende Konstellationsänderung benötigen. In Analogie zu der die Konstellations-

¹⁾ W. Kuhn, Koll. Z. 68, 1 (1934).

²⁾ Neuere Betrachtungen hierüber siehe insbes. H. Kuhn, Exper. 1, 28 (1945).

änderung von aussen her hemmenden Viskosität des Einbettungsmediums können wir hier von einer **inneren Viskosität** des Fadens sprechen. Die vorhin gestellte Frage ist damit gleichbedeutend mit der Frage nach dem Einfluss der innern Viskosität des Fadens auf die Substanzeigenschaften.

Für die Kautschukelastizität ist die Frage, ob und wie sich der Vollkommenheitsgrad der Drehbarkeit auf die Grösse der bei gegebener Dehnung auftretenden elastischen Rückstellkraft, d. h. auf den Zahlenwert des Elastizitätsmoduls auswirkt, bereits vor Jahren beantwortet worden¹⁾. Die Antwort geht dahin, dass der Zahlenwert des Elastizitätsmoduls von der Güte der freien Drehbarkeit nicht abhängt, solange die Drehbarkeit so gut ist, dass die Relaxationszeit der mikro-Brown'schen Bewegung im elastisch festen Kautschuk kleiner als die für die Messung des Elastizitätsmoduls erforderliche Zeit ist, dass aber die Wahrscheinlichkeitselastizität in eine Energieelastizität übergeht, wenn die Relaxationszeit der mikro-Brown'schen Bewegung zu gross wird. Für die Begründung und weitere Einzelheiten sei auf die genannte Arbeit verwiesen²⁾.

Im folgenden werden wir uns mit den Auswirkungen der innern Viskosität auf das Verhalten der Lösungen von Fadenmolekeln befassen. Dabei ist sofort klar, dass in der ruhenden Lösung keine Effekte auftreten, welche von der Grösse der Mikro- und Makrorelaxationszeiten abhängen, indem ja nach genügend langer Zeit, d. h. eben in ruhender Lösung, unter allen Umständen die Gleichgewichtsverteilung (statistisch wahrscheinlichste Verteilung der Konstellationen) erreicht wird. Dagegen sieht man ebenso klar, dass die innere Viskosität für das Verhalten der Fäden in einer strömenden Lösung von Wichtigkeit werden muss.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Aufrollung von Fadenmolekeln in strömenden Lösungen³⁾ konnten wir tatsächlich zeigen, dass die in einer strömenden Lösung suspendierten Fadenmolekel unter Wirkung der Strömungskräfte zeitlich veränderliche Formänderungen neben einer zeitlich ebenfalls veränderlichen Orientierung zur Strömungsrichtung erfahren. Das Problem der Konstellation und der Richtungsverteilung der Fadenmolekel in der strömenden Lösung wurde in der genannten Arbeit unter der Voraussetzung behandelt und gelöst, dass die für die Konstellationsänderungen benötigte Zeit nur durch die Viskosität des Einbettungsmediums bestimmt wird (fehlende innere Viskosität). Man erkennt, dass diese Betrachtungen eine Änderung erfahren müssen, wenn die innere Viskosität des Fadens gross wird. In der Grenze grosser innerer Viskosität muss er sich ja wie ein praktisch starres, nicht mehr wie ein flexibles, gewissermassen willenloses Gebilde benehmen.

Wir werden dies im folgenden durch quantitative Überlegungen bestätigen. Gleichzeitig werden wir sehen, dass die praktischen Eigen-

¹⁾ W. Kuhn, Koll. Z. **87**, 3 (1939).

²⁾ Siehe auch J. Haegel, Helv. **27**, 1669 (1944).

³⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, Helv. **26**, 1394 (1943), im folgenden als l.c. I bezeichnet.

schaften der strömenden Lösung (insbesondere die Viskosität und die Strömungsdoppelbrechung) zu Schlüssen hinsichtlich der inneren Viskosität der in Lösung befindlichen Fadenmolekel verwendet werden können. Insbesondere werden wir sehen, dass eine Strukturviskosität der Lösung (Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle) nur im Falle grosser, nicht aber im Falle kleiner innerer Viskosität der in der Lösung enthaltenen Fadenmolekel auftritt.

Grundsätzlich ähnlich wie in einer strömenden Lösung liegen die Verhältnisse bei einer einem Ultraschallfeld ausgesetzten Suspension von Fadenmolekeln: Gegenüber der im Ultraschallfeld erfolgenden sehr raschen Deformation der Fadenmolekel müssen sich diese, sobald die innere Viskosität erhebliche Werte besitzt, als starre, spröde Gebilde erweisen. Es ist also verständlich, dass solche Fadenmolekel, wie die Versuche von Schmid und Beuttenmüller¹⁾ ergeben haben, im Ultraschallfeld zerrissen werden, während dieselben Molekel, wie die Erscheinung der Hochelastizität²⁾ deutlich zeigt, bei einer langsamen Deformation flexibel sind.

Die nachstehenden Ausführungen über den Einfluss der inneren Viskosität auf das Verhalten von Fadenmolekeln in Lösungen knüpfen einerseits an die bereits erwähnte Arbeit (l.c. I) an, welche das Verhalten von Fadenmolekeln mit kleiner innerer Viskosität behandelt und andererseits an eine ebenfalls kürzlich erschienene Arbeit³⁾. In der letztern wurde die Viskosität und Strukturviskosität einer Suspension starrer Teilchen, also gewissermassen ein spezieller Grenzfall mit grosser innerer Viskosität, behandelt, ausserdem aber die allgemeine Grundlage zur Berechnung der Viskosität beliebiger Lösungen entwickelt und früheren Ansätzen gegenüber richtiggestellt.

So wie l.c. I beschränken wir uns auf den Fall des völlig durchspülten Knäuels; die weitere Verallgemeinerung auf den Fall einer nur teilweisen Durchspülung werden wir in einer weiteren Arbeit durchführen. Wir können dabei das Ergebnis vorwegnehmen, dass die nachstehend begründeten, für völlige Durchspülung gültigen Beziehungen mit nur geringen Korrekturen auf den allgemeinen Fall beliebiger Durchspülung übertragen werden können.

Neben der Berücksichtigung der innern Viskosität geben wir, was l.c. I unterblieben ist, eine genaue Begründung der dort für den Fall fehlender innerer Viskosität nur im Ergebnis mitgeteilten Formeln für die Zähigkeit Fadenmolekel enthaltender Suspensionen.

Um die Begriffe und das Qualitative klar zu machen, geben wir nachstehend eine

¹⁾ G. Schmid und E. Beuttenmüller, Z. El. Ch. **49**, 333 (1943).

²⁾ Über die statistische Theorie der Kautschukelastizität siehe W. Kuhn, Koll. Z. **76**, 258 (1936); Z. angew. Ch. **49**, 858 (1936); **51**, 640 (1938).

³⁾ W. Kuhn und H. Kuhn, Helv. **28**, 97 (1945), im folgenden als l.c. II bezeichnet.

II. Qualitative Beschreibung des Verhaltens von Fadenmolekeln in der strömenden Lösung.

Da eine qualitative Beschreibung in früheren Arbeiten, allerdings unter Zugrundelegung etwas anderer Annahmen, schon gegeben wurde¹⁾, können wir uns z. T. kurz fassen:

Bringen wir eine Fadenmolekel von statistisch wahrscheinlicher Gestalt in eine Lösung, in welcher ein Strömungsgefälle vorhanden ist und betrachten wir die Gestalt der Molekel für den Augenblick als starr, so stellen wir folgendes fest: 1. Der Schwerpunkt macht die Translation der ihn umgebenden Flüssigkeit mit. 2. Der Translation überlagert sich ein Umwirbeln der Längsachse. 3. Von einem auf der Molekel festen Koordinatensystem aus betrachtet, d. h. für einen Beobachter, der sich im Schwerpunkt der Fadenmolekel befindet und der sowohl die Translation des Schwerpunkts als auch die Richtungsänderungen der Fadenachse mitmacht, strömt die die Molekel umgebende Flüssigkeit bei gewissen Stellungen der Molekelachse längs der Achse nach aussen ab, bei andern Stellungen längs der Achse auf den Beobachter zu.

Die letztere Relativbewegung hat zur Folge, dass der Molekel-faden, wenn wir ihn jetzt als nicht mehr starr betrachten, bei gewissen Stellungen der Molekelachse gestreckt, also teilweise entknäuel, bei andern Stellungen zusammengestaucht wird.

Die Grösse dieser Kräfte sowie die in Frage kommenden Formänderungen des Fadens hängen nun, wie insbesondere l.c. II gezeigt wurde, von der genauen Beschaffenheit der Relativbewegung zwischen der umgebenden Flüssigkeit und den einzelnen Teilen des Fadens ab. Wir unterschieden dort einerseits den Fall des gleichmässig bespülten Fadens, d. h. eines gebogenen Fadens, zwischen dessen Teilen die umgebende Flüssigkeit frei hindurchströmt, andererseits den Fall des undurchspülten Knäuels, d. h. eines filzartigen Gebildes, in dessen Gefüge das vorhandene Lösungsmittel immobilisiert ist. Für das folgende überlagert sich der Unterscheidung des bespülten Fadens und des undurchspülten Knäuels in einschneidender Weise die Auseinanderhaltung der Fälle von grosser bzw. von kleiner innerer Viskosität. Bei kleiner innerer Viskosität folgt der Fadenknäuel, ob durchspült oder undurchspült, den auf ihn wirkenden Deformationskräften leicht nach, so dass er, wie angedeutet, bald auseinandergezogen, bald zusammengedrückt wird. Bei grosser innerer Viskosität vermag dagegen der Faden den sich mit der Orientierung ändernden, bald streckenden und bald stauchenden Verformungskräften nicht zu folgen, so dass er sich in der strömenden Lösung ähnlich wie ein starres Teilchen benimmt. Hier ist eine mit der Orien-

¹⁾ Näheres siehe l.c. I und W. Kuhn, Z. physikal. Ch. [A] **161**, 1 (1932); Koll. Z. **62**, 269 (1933); diese beiden Arbeiten werden im folgenden als l.c. III bezeichnet.

tierung der Fadenachse zur Strömungsrichtung einhergehende Formänderung im Gegensatz zum Faden mit kleiner innerer Viskosität nicht vorhanden.

Ebenso wichtig wie die Unterscheidung dieser Grenzfälle ist die Angabe von Kriterien, durch welche wir beurteilen können, welchem der Grenzfälle die Molekel eines vorgegebenen hochmolekularen Stoffes von bestimmtem Polymerisationsgrade am nächsten stehen.

Wie wir l.c. I näher ausgeführt haben und wie sich leicht überlegen lässt, treffen wir praktisch vollständig durchspülte Fadenmolekel bei niedrigem Polymerisationsgrade an, also dann, wenn die Fäden relativ kurz sind. Mit wachsendem Polymerisationsgrad findet ein allmählicher Übergang zum undurchspülten Knäuel statt; im übrigen erwarten wir vollständige Durchspülung bis zu um so grösseren Polymerisationsgraden, je lockerer und sperriger der Knäuel gebaut ist.

Ähnlich wie der Durchspülungsgrad ist auch die Grösse der inneren Viskosität polymerhomologer Fadenmolekel vom Polymerisationsgrad abhängig. Die nachstehenden Überlegungen werden zeigen, dass mit wachsendem Polymerisationsgrad eine allmähliche Abnahme der inneren Viskosität eintritt.

Nach dieser qualitativen Auseinandersetzung beginnen wir mit der quantitativen Betrachtung des Verhaltens durchspülter, eine innere Viskosität aufweisender Fadenmolekel in der strömenden Lösung. Hinsichtlich der modellmässigen Ansätze können wir uns an l.c. I anlehnen, da dort der vollständig bespülte, jedoch von innerer Viskosität freie Faden behandelt wurde.

III. Das Verhalten vollständig durchspülter Fadenmolekel in der strömenden Lösung.

1. Modell des durchspülten, eine innere Viskosität aufweisenden Fadens.

a) Aufteilung des Molekelfadens in statistische Fadenelemente.

Jede Fadenmolekel sei (genau wie l.c. I) aus je Z monomeren Resten aufgebaut. Der monomere Rest kann dabei ein einfaches Gebilde sein (CH_2 -Gruppe im Falle von Paraffin); er kann aber auch selbst aus j einzelnen unter sich gleichen oder ungleichen Kettengliedern zusammengesetzt sein. Da die monomeren Reste infolge beschränkter freier Drehbarkeit und teilweiser Festlegung von Valenzwinkeln nicht völlig unabhängig voneinander sind, ersetzen wir die aus Z monomeren Resten aufgebaute Molekel durch eine Kette aus $N = Z/s$ allseitig frei drehbar aneinandergegliederten statistischen Fadenelementen der Länge A .

Dabei ist ein statistisches Fadenelement ein aus s monomeren Resten zusammengesetzter Abschnitt der Fadenmolekel. Seine we-

sentliche Eigenschaft besteht darin, dass in einer sich selbst überlassenen Molekel beim Fortschreiten entlang dem Molekelfaden die Fortschreitungsrichtung, die in einem herausgegriffenen statistischen Element angetroffen wird, von der Fortschreitungsrichtung im vorhergehenden und im nachfolgenden statistischen Fadenelement als unabhängig betrachtet werden darf¹⁾2).

Die Grösse A des einzelnen statistischen Fadenelements hängt von der in gewissen Grenzen willkürlichen Wahl von s ab; besteht der monomere Rest aus j Kettengliedern der mittleren Länge l und ist der Valenzwinkel zwischen aufeinanderfolgenden Kettenmitgliedern gleich $180 - \beta$, so ist bei Vernachlässigung des Raumerfüllungseffektes (l. c. IV)

$$A^2 = js l^2 \cotg^2 \frac{\beta}{2} \quad (3.1)$$

b) Einführung des Vektors h (vom Molekelanfangspunkt zum Molekelendpunkt), als Parameter, durch welchen das praktische Verhalten einer gegebenen Molekel bestimmt wird. Verteilungsfunktion des Parameters h in der ruhenden Lösung.

Wie einleitend betont wurde, werden solche Fadenmolekel in ruhender Lösung neben- und nacheinander sehr verschiedene Konstellationen annehmen.

Es zeigt sich indessen, dass das praktische Verhalten einer gegebenen Fadenmolekel, deren Konstellationen im Grunde genommen durch $2N-2$ Koordinaten beschrieben werden müsste (Winkel, welche die Lage je 2 aufeinanderfolgender Kettenglieder festlegen), schon weitgehend durch die Angabe eines einzigen Parameters, nämlich des Abstandes h vom Molekelanfangspunkt zum Molekelendpunkt festgelegt wird. Tatsächlich lässt sich z. B. die optische Anisotropie, sowie die mechanische Rückstellkraft einer aus N statistischen Fadenelementen der Länge A aufgebauten Fadenmolekel, sobald h vorgegeben ist, angeben. Das praktische Verhalten einer Suspension von Fadenmolekeln ist daher, auch im Falle der strömenden Lösung, festgelegt, wenn die Verteilungsfunktion nach Grösse und Richtung der Vektoren h gefunden werden kann. Für die ruhende Lösung fällt selbstverständlich die Richtungsabhängigkeit der Verteilungsfunktion weg. Das Ergebnis der schon vor längerer Zeit für diesen Fall gegebenen Betrachtung lautet³⁾: Sind pro cm^3 der Lösung G Fadenmolekel vorhanden, so ist die Anzahl d $G_{h, h+dh}$ von Fäden, deren Anfangspunkt vom Endpunkt um einen Abstand, welcher zwischen h und $h + dh$ liegt, entfernt ist, gleich

¹⁾ W. Kuhn, Koll. Z. 68, 1 (1934) im folgenden als l.c. IV bezeichnet.

²⁾ W. Kuhn und F. Grün, Koll. Z. 101, 248 (1942), im folgenden als l.c. V bezeichnet.

³⁾ l. c. IV.

$$dG_{h, h+dh} = G \left(\frac{1}{\sqrt{\frac{2}{3} NA^2}} \right)^3 \frac{4}{\sqrt{\pi}} e^{-\frac{h^2}{\frac{2}{3} NA^2}} h^2 dh \quad (3,2)$$

Der Mittelwert des Quadrates dieses Abstandes ergibt sich hieraus zu

$$\overline{h^2} = NA^2 \quad (3,3)$$

oder, da $N = Z/s$ ist:

$$\overline{h^2} = Z \frac{A^2}{s} \quad (3,3a)$$

c) Statistische Rückstellkraft eines an den Enden festgehaltenen Fadens.

In strömenden Lösungen wird die Verteilungsfunktion (3,2) ungültig, indem die Vektoren h einesteils orientiert, andernteils bei gewissen Orientierungswinkeln gedehnt, bei andern verkürzt werden. Zu den Vorbedingungen für eine genauere Betrachtung dieser Längenänderungen gehört neben den Ansätzen für die hydrodynamischen Kräfte insbesondere die Kenntnis der mechanischen Rückstellkraft, welche auf einen Faden wirkt, dessen Endpunkte im Abstände h voneinander festgehalten werden. Diese Kraft \mathfrak{R}_1 (die Rückstellkraft), ist nach l.c. I gleich

$$\mathfrak{R}_1 = -kT \frac{3h}{NA^2} \quad (3,4)$$

(k Boltzmann'sche Konstante, T absolute Temperatur)

Gleichung (3,4) zeigt, dass die durch das Unordnungsbestreben der einzelnen Kettenglieder bedingte statistische Rückstellkraft \mathfrak{R}_1 mit dem Abstände h , auf den die beiden Enden auseinandergezogen sind, wächst.

In der ruhenden Lösung ist die Verteilung (3,2) aufzufassen als das dynamische Gleichgewicht, welches erreicht wird, einerseits unter der Wirkung der Kraft (3,4), andererseits unter Wirkung der Wärmebewegung. Die letztere würde für sich genommen eine von h unabhängige Verteilung des Fadenendpunkts relativ zum Anfangspunkt herbeiführen¹⁾.

d) Auswirkung der inneren Viskosität an einem Molekel-faden, dessen Endpunkte mit der Geschwindigkeit h' relativ zueinander bewegt werden.

Nach dem bisher Gesagten wird die tatsächliche Bewegung des Molekelendpunktes relativ zum Anfangspunkt von der Kraft \mathfrak{R}_1 von Gleichung (3,4), von der Wärmebewegung, sodann von den seitens der strömenden Lösung auf die Molekel ausgeübten Kräften und schliesslich von der innern Viskosität des Fadens selbst abhängen.

Den letztgenannten Einfluss halten wir dadurch fest, dass wir die zusätzliche Kraft \mathfrak{R}_2 feststellen, welche zufolge des Vorhandenseins

¹⁾ Genaueres hierüber vgl. *W. Kuhn und F. Gr \ddot{u} n, High Polymers* (im Druck).

einer innern Viskosität des Fadens dann auftritt, wenn das Fadenende in der Richtung des Vektors h mit der Geschwindigkeit h' relativ zum Fadenanfangspunkt bewegt wird (Fig. 1). Da es sich um die von der innern Viskosität des Fadens herrührende Zusatzkraft handelt, müssen wir uns für den Augenblick vorstellen, dass die Bewegung des Fadenendpunktes in einem Lösungsmittel von vernachlässigbar kleiner Viskosität erfolgt. Die Reibungskraft R_2 wird immer dem Vorzeichen nach der dem Fadenendpunkt von aussen aufgeprägten Geschwindigkeit h' entgegengerichtet, dem Betrage nach aber mit h' proportional sein. Es wird also, wenn wir die Proportionalitätskonstante, die „Reibungskonstante“ mit B bezeichnen, gelten:

$$R_2 = -B \cdot h' \quad (3,5)$$

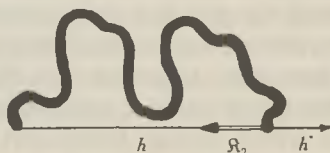


Fig. 1.

Fadenmolekel, deren Fadenende in der Richtung des Vektors h mit der Geschwindigkeit h' relativ zum Fadenanfangspunkt bewegt wird. Infolge des Vorhandenseins einer inneren Viskosität des Fadens tritt eine der Geschwindigkeit h' proportionale jedoch zu h entgegengesetzt gerichtete Reibungskraft R_2 auf.

Die Reibungskonstante B ist, wie später gezeigt wird, näherungsweise unabhängig vom Abstände h zwischen Anfangspunkt und Endpunkt des Fadens und stellt ein geeignetes Mass für die innere Viskosität der Molekel dar.

Wir werden ferner sehen, dass B in einer polymerhomologen Reihe proportional $1/Z$ ist. Das bedeutet, dass die innere Viskosität polymerhomologer Fadenmolekeln mit steigendem Polymerisationsgrad Z abnimmt, was schon in Abschnitt II erwähnt wurde.

Zu den Kräften (3,4) und (3,5) treten in der ruhenden oder strömenden Lösung die hydrodynamischen, auf die Fadenteile ausgeübten Kräfte, sowie die von der Wärmebewegung herrührenden, eine homogene Verteilung der Vektoren h anstrebenden Diffusionskräfte.

Im nächsten Abschnitt befassen wir uns hauptsächlich mit dem Hinzutreten der auf die Fadenmolekel ausgeübten hydrodynamischen Kräfte.

e) Die auf die durchspülte Fadenmolekel in der strömenden Lösung wirkenden hydrodynamischen Kräfte.

Wie wir l.c. I näher ausgeführt haben, erhalten wir eine gute Näherung für die durch die Relativbewegung der einzelnen Fadenteile zum umgebenden Lösungsmittel verursachte Kraft, wenn wir uns vorstellen, dass diese Kraft, anstatt sich auf den ganzen Faden zu verteilen, an den Fadenenden angreift, und wir erhalten ihre Grösse, wenn wir uns, was den hydrodynamischen Widerstand betrifft, je $1/4$ des Gesamtfadens an den beiden Fadenendpunkten lokalisiert denken.

Die von der umgebenden Lösung auf diese Fadenendpunkte ausgeübte Kraft wird nun proportional der Geschwindigkeit der Fadenendpunkte relativ zu der sie umgebenden Lösung sein. Da die Molekel (und zwar genauer der Fadenmittelpunkt) die Translation der Flüssigkeit mitmacht, denken wir uns, um die Relativgeschwindigkeit der Fadenendpunkte richtig einsetzen zu können, den Mittelpunkt des Vektors h , welcher den Molekelanfangspunkt 1 mit dem Molekelendpunkt 2 verbindet, in den Nullpunkt eines Koordinatensystems gelegt. Die Richtung der Ordinate soll dabei mit der Strömungsrichtung, die der Abszisse mit der des Strömungsgefälles übereinstimmen (Fig. 2). Offenbar ist dann der Zustand der Molekel, d. h. der Abstand der Fadenendpunkte und die Orientierung gegenüber der Strömungsrichtung gekennzeichnet durch den Betrag des Vektors m , welcher vom Nullpunkt des Koordinatensystems nach dem einen der Fadenendpunkte, etwa dem Punkte 2 in Fig. 2 führt, sowie durch den Winkel ϑ , welchen der Vektor m mit der Strömungsrichtung bildet¹⁾. Offenbar ist dann

$$m = \frac{h}{2} \quad (3,6)$$

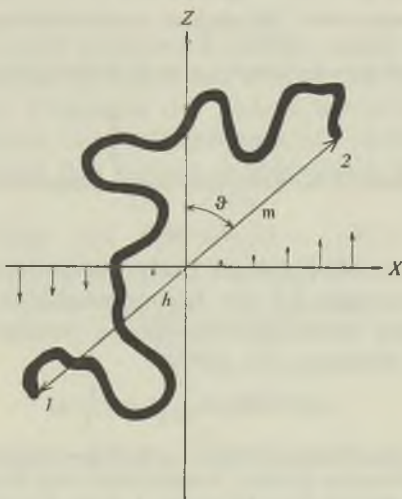


Fig. 2.

Fadenmolekel in Flüssigkeit mit Strömungsgefälle. Relativbewegung von Faden und Flüssigkeit, beobachtet von einem Koordinatensystem, dessen Ursprung im Schwerpunkt der Fadenmolekel (Mitte des Vektors h zwischen Anfangspunkt 1 und Endpunkt 2) liegt und welches die Translation des Schwerpunktes, jedoch nicht die Richtungsänderungen der Fadenachse mitmacht. Die Strömung erfolgt in der z -Richtung; das Strömungsgefälle liegt in der x -Richtung. Der Zustand der Molekel wird durch Betrag und Orientierung des Vektors m , welcher den Nullpunkt des Koordinatensystems mit dem Endpunkt 2 (Zustandspunkt) verbindet, gekennzeichnet.

¹⁾ Das gemäss Fig. 2 eingeführte Koordinatensystem unterscheidet sich etwas von dem l. c. I benützten (siehe unten, Fig. 3). Dort war der Molekelanfangspunkt, nicht der

Nun wurde l.c. I weiter gezeigt, dass die Kraft, welche auf ein Fadenstück von der Länge dL ausgeübt wird, wenn die umgebende Flüssigkeit relativ zum Fadenstück die Geschwindigkeit u besitzt, gleich ist

$$dR_3 = -\lambda \eta_0 u dL \quad (3,7)$$

wobei η_0 die Viskosität der Flüssigkeit und λ ein Zahlenfaktor von der ungefähren Grösse $\frac{3\pi}{2}$ ist.

Auf den an jedem Endpunkt der Molekel, z. B. am Endpunkt 2 (Fig. 2), lokalisiert gedachten Viertel des Gesamtfadens wirkt entsprechend, wenn die umgebende Flüssigkeit relativ zum Endpunkt die Geschwindigkeit u besitzt, eine Kraft von der Grösse

$$R_3 = -\lambda \eta_0 u \frac{L}{4} \quad (3,8)$$

L ist dabei eine Grösse, welche wir l.c. I als hydrodynamische Länge des Gesamtfadens bezeichnet haben. Sie ist nach l.c. I für ein vollständig durchspültes Knäuel praktisch genommen gleich dem Abstand vom Anfangspunkt zum Endpunkt der ohne Beanspruchung von Valenzwinkeln gestreckt gedachten Zickzackkette.

Bezeichnen wir wieder den Valenzwinkel aufeinanderfolgender Kettenglieder mit $180 - \beta$ und besteht die Fadenmolekel aus Z monomeren Resten zu je j Gliedern, also insgesamt aus $Z \cdot j$ Kettengliedern der Länge l , so ist die hydrodynamische Länge des Gesamtfadens gleich

$$L = Z \cdot j \cdot l \cdot \cos \frac{\beta}{2} \quad (3,9)$$

oder auch, wenn wir unter b die hydrodynamische Länge des monomeren Restes verstehen:

$$L = Z \cdot b \quad (3,10)$$

Wenn der durch die Lage des Endpunktes des Vektors m gekennzeichnete Zustandspunkt der Fadenmolekel in Richtung der Relativgeschwindigkeit u um eine Strecke ds verschoben wird, so ist die zugehörige Arbeitsleistung dA gleich

$$dA = 2 R_3 ds = \lambda \eta_0 u \frac{L}{2} ds \quad (3,11)$$

Molekelmittelpunkt in den Nullpunkt des x - z -Koordinatensystems gelegt worden. Das hatte zur Folge, dass (bei sonst gleichen Verhältnissen) dem Endpunkt 2 eine doppelt so grosse Relativgeschwindigkeit, dem Endpunkt 1 dafür keine Relativgeschwindigkeit gegen die umgebende Flüssigkeit zugeordnet wurde. Beide Koordinatensysteme liefern, wie man leicht verstehen kann, nahezu dieselben Ergebnisse; es treten nur in den Zahlenkoeffizienten gewisse Unterschiede auf. Die Beschreibung in dem l.c. I benützten Koordinatensysteme zeichnet sich durch Anschaulichkeit und Einfachheit aus; die Beschreibung im neuen Koordinatensystem ist korrekter, dafür aber in Einzelheiten etwas weniger anschaulich. Die grössere Kompliziertheit äussert sich vor allem darin, dass einer Änderung des Betrages von m im neuen Koordinatensystem in Wirklichkeit eine Bewegung und damit eine Arbeitsleistung sowohl bei Teilchen 1 als auch bei Teilchen 2 entspricht. Es ist dies ein Umstand, welcher besondere Sorgfalt erfordert, wenn etwa von der auf den Zustandspunkt (Endpunkt des Vektors m) wirkenden Kraft (Reibungskraft oder elastische Rückstellkraft) usw. die Rede sein soll.

indem ja sowohl an Teilchen 1 als auch an Teilchen 2 der Fig. 2 die Arbeit $\mathfrak{R}_3 \cdot ds$ geleistet wird. Den Differentialquotienten $-dA/ds$ haben wir folgerichtig als die am Zustandspunkt angreifende Reibungskraft F_3 zu bezeichnen, also

$$F_3 = -\lambda \eta_0 u \frac{L}{2} \quad (3,12)$$

Entsprechendes gilt für die auf den Zustandspunkt in Fig. 2 wirkende statistische Rückstellkraft: Auf jeden der Fadenendpunkte wirkt nach Gleichung (3,4) eine statistische Rückstellkraft, welche unter Berücksichtigung von (3,6) gleich ist

$$\mathfrak{R}_1 = -kT \frac{3h}{NA^2} = -kT \frac{6m}{NA^2} \quad (3,13)$$

Bei einer Verschiebung des Zustandspunktes um eine Strecke dm in Richtung des Vektors m wird also, wiederum an beiden Teilchen zusammen, die Arbeit

$$dA = 12 kT \frac{m}{NA^2} dm$$

geleistet. Die auf den Zustandspunkt wirkende elastische Rückstellkraft ist daher gleich $-dA/dm$, also gleich

$$F_1 = -12 kT \frac{m}{NA^2} \quad (3,14)$$

Eine analoge Betrachtung liefert auf Grund von Gleichung (3,5) für die von der innern Viskosität des Fadens herrührende, auf den Zustandspunkt wirkende innere Reibungskraft (welche sich einer raschen Längenänderung des Vektors h entgegensetzt):

$$F_2 = -4 B m \quad (3,15)$$

Es ist nämlich zufolge von (3,5) $dA/dt = -B h^2$ (Leistung gleich Kraft mal Geschwindigkeit) oder wegen (3,6):

$$\frac{dA}{dt} = -B \cdot 4 m^2 = -B \cdot 4 m \cdot \frac{dm}{dt},$$

also:

$$F_2 = \frac{dA}{dm} = -4 B m \quad (3,16)$$

f) Tangentiale und radiale Diffusionskonstante des Zustandspunktes.

In ähnlicher Weise wie wir die unter Wirkung von Kräften erfolgende Änderung der Grösse und der Orientierung des Vektors h oder m durch Verschiebungen des Zustandspunktes (Fig. 2) gekennzeichnet haben, müssen wir die durch *Brown'sche* Bewegung erfolgende Veränderung von Lage und Orientierung des Vektors m als eine Diffusion des Zustandspunktes beschreiben. Wir haben also dem Zustandspunkt eine Diffusionskonstante zuzuschreiben. Die Diffusionskonstante D müssen wir dabei definieren durch die Beziehung

$$D = \mu \cdot kT \quad (3,17)$$

wobei μ die Beweglichkeit des Zustandspunktes ist, d. h. die Geschwindigkeit, welche er unter Wirkung der Kraft 1 Dyn annimmt, während k die Boltzmann'sche Konstante und T die absolute Temperatur bedeutet. Nur wenn wir die Diffusionskonstante mit Hilfe der Gleichung (3,17) und die auf den Zustandspunkt wirkenden Kräfte so, wie am Beispiel der Gleichung (3,11) gezeigt wurde, definieren, erhalten wir als Verteilung der Zustandspunkte in einem konservativen Kraftfeld die aus allgemeinen statistischen Gründen zu fordernde Maxwell-Boltzmann-Verteilung der Zustandspunkte. Von der Richtigkeit dieser allgemeinen Feststellung kann man sich an Hand der weiter unten wiederzugebenden Betrachtungen leicht überzeugen.

Man beachte nun, dass die Geschwindigkeit μ , welche der Zustandspunkt unter der Wirkung der Kraft 1 Dyn annimmt, je nach der Richtung, in welcher sich der Punkt bewegt, eine verschiedene ist: Bewegt er sich in radialer Richtung, d. h. in Richtung des Vektors m in Fig. 2, so ist ersichtlich, dass als Hemmung für diese Bewegung sowohl die Viskosität des Einbettungsmediums als auch die innere Viskosität des Fadens zur Auswirkung kommt. Das letztere ist deswegen der Fall, weil sich ja bei radialer Bewegung des Zustandspunktes der Betrag des Vektors m (oder h) ändert (Reibungskraft gemäss Gleichung (3,15)).

Bewegt sich dagegen der Zustandspunkt in tangentialer Richtung, d. h. in einer zum Vektor m senkrechten Richtung, so ist m' und damit der von der inneren Viskosität herrührende Anteil der Reibung gleich null; in diesem letzten Falle ist die durch die Kraft 1 Dyn veranlasste Geschwindigkeit des Zustandspunktes ausschliesslich von der Zähigkeit des Einbettungsmediums abhängig. Daraus ergibt sich, dass für radiale und tangentielle Bewegungen des Zustandspunktes verschiedene Beweglichkeiten μ_{rad} und μ_{tang} zu erwarten sind und daher gemäss (3,17) auch verschiedene Diffusionskonstanten D_{rad} und D_{tang} des Zustandspunktes.

α) Tangentiale Beweglichkeit und Diffusionskonstante des Zustandspunktes. Gleichung (3,12) gibt die Kraft F_3 an, welche auf den Zustandspunkt wirken muss, damit dieser (bzw. das Teilchen 2 der Fig. 2) gegenüber der ruhenden Flüssigkeit eine Geschwindigkeit vom Betrage u erhält. Wird $F_3 = 1$ Dyn gemacht, so ist die zugehörige Geschwindigkeit des Zustandspunktes gleich der Beweglichkeit μ_{tang} des Zustandspunktes; nach dem oben Gesagten ist ja die tangentielle Beweglichkeit ausschliesslich durch die äussere Reibung (Zähigkeit des Einbettungsmediums) bestimmt. Wir haben also

$$\mu_{\text{tang}} = \frac{2}{\lambda \eta_0 L} \quad (3,18)$$

Gemäss (3,17) wird jetzt die Diffusionskonstante D_{tang} für Bewegungen, bei welchen sich der Zustandspunkt senkrecht zum Vektor m (Fig. 2) bewegt, gleich

$$D_{\text{tang}} = \frac{2 k T}{\lambda \eta_0 L} \quad (3,19)$$

und mit $\lambda = \frac{3 \pi}{2}$

$$D_{\text{tang}} \approx \frac{4 k T}{3 \pi \eta_0 L} \quad (3,19a)$$

β) Radiale Beweglichkeit und Diffusionskonstante des Zustandspunktes. Bewegen wir den Zustandspunkt in der ruhenden Flüssigkeit mit einer Geschwindigkeit u in radialer Richtung, d. h. in Richtung des Vektors m (Fig. 2), so ist die für die Überwindung von Reibungskräften aufzuwendende Kraft gleich einem Anteil (3,12), welcher zur Überwindung der äusseren Reibung notwendig ist, und einem Anteil (3,15) zur Überwindung der inneren Viskosität des Fadens; für die radiale Bewegung des Zustandspunktes ist dabei m' von Gleichung (3,15) gleich der dem Zustandspunkt erteilten Geschwindigkeit u zu setzen. Zusammen haben wir dann

$$F_2 + F_3 = - \left(\lambda \eta_0 u \frac{L}{2} + 4 B u \right) \quad (3,20)$$

Wird die gesamte auf den Zustandspunkt in radialer Richtung wirkende Kraft, also die in (3,20) links stehende Grösse gleich 1 Dyn gemacht, so wird die aus (3,20) resultierende Geschwindigkeit des Zustandspunktes gleich der gesuchten Radialbeweglichkeit μ_{rad} , also:

$$\mu_{\text{rad}} = \frac{1}{\lambda \eta_0 \frac{L}{2} + 4 B} \quad (3,21)$$

Zufolge von (3,17) und analog zu (3,19) wird also die radiale Diffusionskonstante gleich

$$D_{\text{rad}} = \frac{k T}{\lambda \eta_0 \frac{L}{2} + 4 B} \quad (3,22)$$

und mit $\lambda \approx \frac{3 \pi}{2}$

$$D_{\text{rad}} \approx \frac{k T}{\frac{3 \pi}{4} \eta_0 L + 4 B} \quad (3,22a)$$

Der Vergleich von (3,19) und (3,22) zeigt, wie die tangentiale und radiale Diffusionskonstante des Zustandspunktes bei Berücksichtigung einer inneren Viskosität (B verschieden von null) einen Unterschied aufweisen, in dem Sinne, dass $D_{\text{tang}} > D_{\text{rad}}$ wird; Konzentrationsunterschiede in tangentialer Richtung (durch Drehbewegung der Teilchenachse) werden sich also bei vorhandener innerer Viskosität rascher ausgleichen als Konzentrationsunterschiede in radialer Richtung (Längenänderungen des Vektors h oder m); nur bei fehlender innerer

Viskosität werden die beiden Beweglichkeiten bzw. Diffusionskonstanten identisch.

Es wird sich im folgenden zeigen, dass das viskosimetrische und strömungsoptische Verhalten von Fadenmolekellösungen wesentlich durch den Ausdruck

$$\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1 = \frac{8 B}{L \lambda \eta_0} \quad (3.23)$$

bestimmt wird, also durch das Verhältnis zwischen dem die innere Viskosität der Fadenmolekel kennzeichnenden Faktor $4 B$ und der für die Lösungsmittelreibung des Fadens charakteristischen Grösse $\frac{L}{2} \lambda \eta_0$. Vor allem werden zwei Grenzfälle von Interesse sein; erstens der Fall kleiner innerer Viskosität oder grosser Lösungsmittelviskosität

$$\frac{L}{8} \lambda \eta_0 \gg B \text{ bzw. } D_{\text{tang}} \simeq D_{\text{rad}};$$

zweitens der Fall

$$B \gg \frac{L}{8} \lambda \eta_0 \text{ bzw. } D_{\text{rad}} \ll D_{\text{tang}},$$

also der Fall sehr grosser innerer Viskosität oder sehr kleiner Viskosität des Lösungsmittels.

2. Die Differentialgleichung für die Verteilungsfunktion der Vektoren h bzw. m in der strömenden Lösung.

a) Definition der Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$; ihre Beziehung zu $\sigma(h, \vartheta)$.

In der mehrmals zitierten Arbeit (l.c. I) über die Aufrollung von Fadenmolekeln in strömenden Lösungen haben wir die Orientierung und die Veränderung, welche die Länge des Vektors h in der strömenden Lösung erfährt, durch Angabe der Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ beschrieben, eine Funktion, welche die Anzahl derjenigen Fadenmolekel angibt, deren Orientierungswinkel zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegt und bei denen gleichzeitig der Abstand des Anfangspunktes vom Endpunkte einen Betrag besitzt, welcher zwischen h und $h + dh$ liegt (Fig. 3); in Formeln:

$$dG_{h, h+dh}^{\vartheta, \vartheta+d\vartheta} = \sigma(h, \vartheta) h dh d\vartheta \quad (3.24)$$

Die nachstehenden Betrachtungen unterscheiden sich von den früheren einerseits durch die Berücksichtigung der inneren Viskosität und andererseits durch die Benützung des an Hand von Fig. 2 erläuterten Koordinatensystems. Die Betrachtungen sind den früheren analog; nur entspricht der Einführung eines neuen Koordinatensystems eine etwas geänderte Definition der Verteilungsfunktion. Sie hat sich auf ϑ und den Betrag des Vektors m (anstatt auf ϑ und den Betrag von h) zu beziehen. D. h.: wir denken uns die Mittelpunkte sämtlicher G in einem cm^3 der Lösung enthaltenen Fadenmolekel in

den Nullpunkt des Koordinatensystems Fig. 2 gebracht. Die Anzahl derjenigen Molekel, deren Zustandspunkt in das Flächenelement

$$df = m \cdot d\vartheta \cdot dm \quad (3,25)$$

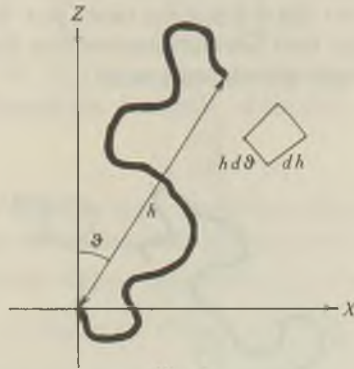


Fig. 3.

Die Orientierung und Entknäuelung von Fadenmolekeln in strömenden Lösungen wird durch Angabe der Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ beschrieben, d. h. durch Angabe der Anzahl

$$dG_{h, \vartheta, h+d\vartheta} = \sigma(h, \vartheta) h dh d\vartheta$$

von Fadenmolekeln, die sich pro cm^3 der Lösung befinden und deren Vektor h mit der Strömungsrichtung einen zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegenden Winkel einschliesst und gleichzeitig einen Betrag besitzt, der zwischen h und $h + dh$ liegt.

(Fig. 4) fällt, d. h. die Zahl derjenigen Molekel, bei denen der Vektor m einen Betrag besitzt, welcher zwischen m und $m + dm$ liegt und bei denen er mit der z-Richtung einen Winkel einschliesst, welcher zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegt, sei, analog zu (3,24)

$$dG_{m, \vartheta, m+dm} = \tau(m, \vartheta) m \cdot dm \cdot d\vartheta \quad (3,26)$$

Die in der strömenden Lösung sowohl von m als auch von ϑ abhängige Funktion $\tau(m, \vartheta)$ ist die gesuchte Verteilungsfunktion.

Die Angabe der Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ ist mit der Angabe der früher benützten Funktion $\sigma(h, \vartheta)$ äquivalent. Ist nämlich die Funktion $\tau(m, \vartheta)$ bekannt, so lässt sich auf Grund von (3,24), (3,25) und (3,6) sofort auch $\sigma(h, \vartheta)$ angeben; es gilt offenbar:

$$\sigma(h, \vartheta) h dh d\vartheta = \tau\left(\frac{h}{2}, \vartheta\right) \cdot \frac{h}{2} \cdot \frac{dh}{2} d\vartheta$$

oder

$$\sigma(h, \vartheta) = \frac{1}{4} \tau(m, \vartheta) \Big|_{m=\frac{h}{2}} = \frac{1}{4} \tau\left(\frac{h}{2}, \vartheta\right) \quad (3,27)$$

b) Differentialgleichung für die Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ der Zustandspunkte.

Wir erhalten eine Differentialgleichung zur Bestimmung von $\tau(m, \vartheta)$, indem wir auf Grund der im vorigen angegebenen Kräfte,

Beweglichkeiten und Diffusionskonstanten feststellen, wie viele Fadenmolekel pro Zeiteinheit eine solche Änderung des Orientierungswinkels und des Betrages von m erfahren, dass der Zustandspunkt in das Flächenelement $m \cdot dm \, d\vartheta$ hinein bzw. aus ihm heraus wandert. Die Summe der hinein- und herauswandernden Zustandspunkte muss im stationären Zustande gleich null sein.

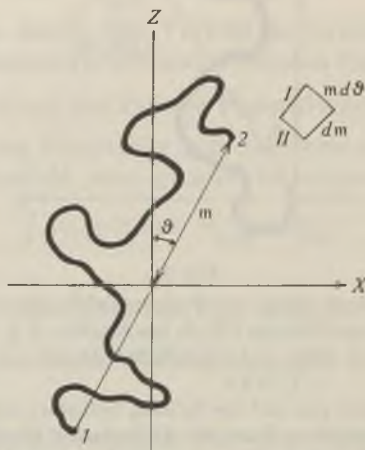


Fig. 4.

Die Verteilungsfunktion $dG_{m, m+dm} = \tau(m, \vartheta) m \, dm \, d\vartheta$ gibt die Zahl der Fadenmolekeln an, die sich pro cm^3 einer strömenden Lösung befinden und deren Zustandspunkt (Endpunkt des Vektors m , welcher die Fadenmitte mit dem Fadenendpunkt 2 verbindet) in das Flächenelement $m \, dm \, d\vartheta$ der Zustandsebene fällt. Die Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ ist mit der in Fig. 3 zugrundegelegten Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ äquivalent.

Die Begrenzungslinie I des in Fig. 4 gezeichneten Flächenelements besitzt die Länge dm ; durch sie werden nun pro Zeiteinheit Zustandspunkte von Molekeln in das Flächenelement hineinwandern:

α) infolge Strömung: Die Geschwindigkeit $\dot{\vartheta}_{\text{Str}}$, mit der sich der Orientierungswinkel der Molekelachse infolge der Strömung ändert, ist vom augenblicklichen Wert von ϑ abhängig und gleich:

$$\dot{\vartheta}_{\text{Str}} = -q \sin^2 \vartheta \tag{3,28}$$

wenn q die Grösse des in der x -Richtung vorhandenen Strömungsfalls darstellt. Daher ergibt sich die Tangentialkomponente der Strömungsgeschwindigkeit des Zustandspunktes (Geschwindigkeitskomponente senkrecht zum Vektor m) zu $-q \cdot m \cdot \sin^2 \vartheta$. Die gesuchte Zahl der sekundlich infolge Strömung durch die Begrenzungslinie I in das Flächenelement hineinwandernden Zustandspunkte wird daher gleich:

$$\frac{dn_{\alpha}}{dt} = -\tau(m, \vartheta) q m \sin^2 \vartheta \, dm \tag{3,29}$$

β) infolge Diffusion (Bestreben der Fadenendpunkte, durch Diffusion eine von ϑ unabhängige Verteilung anzunehmen). Diese Anzahl ist

$$\frac{dn_{\beta}}{dt} = - \frac{\partial \tau}{m \partial \vartheta} D_{\text{tang}} dm \quad (3,30)$$

wobei D_{tang} die in Gl. (3,19) angegebene tangentielle Diffusionskonstante des Zustandspunktes darstellt, während

$$\frac{1}{m} \frac{\partial \tau}{\partial \vartheta}$$

das senkrecht zum Vektor m festzustellende Konzentrationsgefälle an Zustandspunkten am Orte des Flächenelements m , ϑ ist.

Insgesamt wandern daher pro Sekunde die Anzahl

$$\frac{dn}{dt} = - \tau \cdot q \cdot m \sin^2 \vartheta \cdot dm - \frac{\partial \tau}{m \partial \vartheta} D_{\text{tang}} \cdot dm \quad (3,31)$$

Zustandspunkte durch die Begrenzungslinie I in das Flächenelement hinein (in der Richtung nach grösseren Werten von ϑ).

Die Zahl der durch die Begrenzungslinie II pro Zeiteinheit in das Flächenelement hineinwandernden Zustandspunkte wird entsprechend:

α) Zusammen infolge Strömung und infolge der durch (3,12), (3,14) und (3,15) gegebenen Rückstell- und Reibungskräfte: Der Zustandspunkt wird eine solche Geschwindigkeit annehmen, dass die auf ihn wirkende Gesamtkraft, also die Beschleunigung, gleich null wird. Wir stellen zunächst fest, dass die Geschwindigkeit, mit der das den Zustandspunkt umgebende Lösungsmittel in radialer Richtung nach aussen abströmt, gleich ist

$$w = q \cdot x \cos \vartheta = q \cdot m \cdot \sin \vartheta \cos \vartheta \quad (3,32)$$

Da indessen auf den Zustandspunkt in radialer Richtung die mechanische Rückstellkraft F_1 (Gleichung 3,14) und gegebenenfalls innere und äussere Reibungskräfte wirken, wird er nicht die durch (3,32) gegebene radiale Geschwindigkeit w , sondern die davon verschiedene radiale Geschwindigkeit m' , die auch negativ sein kann, annehmen. Zuzufolge des Vorhandenseins einer relativen Geschwindigkeit $u = w - m'$ zwischen Zustandspunkt und umgebender Flüssigkeit wirkt dann auf den Zustandspunkt eine von der Zähigkeit der umgebenden Flüssigkeit herrührende Reibungskraft (Gleichung 3,12)

$$F_3 = \frac{L}{2} \lambda \eta_0 (w - m') \quad (3,33)$$

Hierzu tritt auf Grund der inneren Viskosität des Fadens, welcher ja mit der Geschwindigkeit m' deformiert wird, auf Grund von (3,15) die Kraft

$$F_2 = - 4 B \cdot m'$$

und die bereits genannte mechanische Rückstellkraft (3,14) vom Betrage

$$F_1 = -12 kT \frac{m}{NA^2}$$

Die Bedingung dafür, dass die Beschleunigung des Zustandspunktes gleich null sei, lautet daher:

$$4 B \cdot m' + kT \cdot 12 \frac{m}{NA^2} - \frac{L}{2} \lambda \eta_0 (w - m') = 0 \quad (3,34)$$

Durch Auflösen nach m' erhalten wir:

$$m' = \frac{\frac{L}{2} \lambda \eta_0 w - kT \frac{12 m}{NA^2}}{4 B + \frac{L}{2} \lambda \eta_0} \quad (3,35)$$

und dies ist, unter Berücksichtigung der Abkürzungen (3,19) und (3,22) gleich

$$m' = \frac{D_{\text{rad}}}{D_{\text{tang}}} w - D_{\text{rad}} \frac{12 m}{NA^2} \quad (3,36)$$

Nach der gegebenen Definition ist m' die Geschwindigkeit, mit der sich der Zustandspunkt in Wirklichkeit nach aussen bewegt. $m' \cdot \tau(m, \vartheta) m d\vartheta$ ist daher die gesuchte Anzahl von Zustandspunkten, die infolge von Strömung, statistischer Rückstellkraft und innerer Viskosität der Fäden durch die Begrenzungslinie II in das Volumenelement hineinwandert. Indem wir w aus (3,32) in (3,36) einsetzen, erhalten wir daher:

$$\frac{dn_\alpha}{dt} = \tau(m, \vartheta) m d\vartheta \frac{D_{\text{rad}}}{D_{\text{tang}}} q m \sin \vartheta \cos \vartheta - \tau(m, \vartheta) m d\vartheta D_{\text{rad}} \frac{12 m}{NA^2} \quad (3,37)$$

β) infolge Diffusion: Für die Anzahl von Teilchen, deren Zustandspunkt infolge Diffusion pro Zeiteinheit durch die Begrenzungslinie II in das Volumenelement hineinwandert, finden wir analog zu (3,30):

$$\frac{dn_\beta}{dt} = -\frac{\partial \tau}{\partial m} D_{\text{rad}} m d\vartheta \quad (3,38)$$

Insgesamt wandern daher pro Sekunde die Anzahl

$$\frac{dn}{dt} = \tau m d\vartheta \frac{D_{\text{rad}}}{D_{\text{tang}}} q m \sin \vartheta \cos \vartheta - \tau m d\vartheta D_{\text{rad}} \frac{12 m}{NA^2} - \frac{\partial \tau}{\partial m} D_{\text{rad}} m d\vartheta \quad (3,39)$$

Zustandspunkte durch die Begrenzungslinie II in Richtung nach grösserem m .

Ganz analoge Ausdrücke haben wir für die übrigen Begrenzungslinien des Flächenelements $m d\vartheta dm$ zu schreiben und darauf die Summe gleich null zu setzen. Wir erhalten so zur Bestimmung der Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ die Differentialgleichung:

$$\frac{\partial^2 \tau}{\partial m^2} + \frac{\partial \tau}{\partial m} \left[\frac{2m}{m_0^2} + \frac{1}{m} - 8 \alpha' m \sin 2\vartheta \right] + \frac{1}{m^2} \frac{\partial^2 \tau}{\partial \vartheta^2} + \frac{\partial \tau}{\partial \vartheta} 16 \alpha' \sin^2 \vartheta + \frac{4\tau}{m_0^2} \quad (3,40)$$

$$= \left(1 - \frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} \right) \frac{\partial}{\partial \vartheta} \left(\frac{\partial \tau}{\partial \vartheta} \cdot \frac{1}{m^2} + 16 \alpha' \tau \sin^2 \vartheta \right)$$

Dabei ist zur Abkürzung

$$\overline{m_0^2} = \frac{1}{6} N A^2 = \frac{1}{6} \frac{A^2}{s} Z \quad (3,40a)$$

und

$$\alpha' = \frac{q}{16 D_{\text{tang}}} = \frac{\lambda L \eta_0 q}{32 k T} \approx \frac{3 \pi}{64} \frac{\eta_0 q}{k T} L \quad (3,40b)$$

gesetzt.

c) Übergang zur Differentialgleichung für $\sigma(h, \vartheta)$.

Da wir die Orientierung und Entknäuelung der Fadenmolekel in strömender Lösung in der früheren Arbeit (l.c. I) mittels der Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ beschrieben haben (Gleichung 3,24), ist es zwecks Vergleich des Ergebnisses günstig, neben der Differentialgleichung für $\tau(m, \vartheta)$ auch die für $\sigma(h, \vartheta)$ anzugeben. Bei $\tau(m, \vartheta)$ hat man sich den Mittelpunkt, bei $\sigma(h, \vartheta)$ den Anfangspunkt aller Vektoren h in den Nullpunkt des Koordinatensystems verschoben zu denken. Die Umrechnung auf das neue Koordinatensystem erfolgt durch Einführung der Beziehungen (3,6) und (3,27) in die Differentialgleichung (3,40) und ergibt

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial h^2} + \frac{\partial \sigma}{\partial h} \left[\frac{2h}{h_0^2} + \frac{1}{h} - 2 \alpha' h \sin 2\vartheta \right] + \frac{1}{h^2} \frac{\partial^2 \sigma}{\partial \vartheta^2}$$

$$+ \frac{\partial \sigma}{\partial \vartheta} 4 \alpha' \sin^2 \vartheta + \frac{4\sigma}{h_0^2} = \left(1 - \frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} \right) \frac{\partial}{\partial \vartheta} \left(\frac{\partial \sigma}{\partial \vartheta} \cdot \frac{1}{h^2} + 4 \alpha' \sin^2 \vartheta \right) \quad (3,41)$$

wobei α' wieder durch (3,40b) gegeben ist und

$$\overline{h_0^2} = \frac{2}{3} N A^2 = \frac{2}{3} \frac{A^2}{s} Z \quad (3,41a)$$

gesetzt wird.

Für die ruhende Flüssigkeit, d. h. für $q = 0$ und demgemäss $\alpha' = 0$ erhält man als Lösung von (3,41) bekannterweise:

$$\sigma_0 = \frac{G}{\pi \overline{h_0^2}} e^{-\frac{h^2}{\overline{h_0^2}}} \quad (3,42)$$

Aus (3,40) folgt an Stelle von (3,42) für die ruhende Lösung:

$$\tau_0 = \frac{G}{\pi \overline{m_0^2}} e^{-\frac{m^2}{\overline{m_0^2}}} \quad (3,43)$$

wobei nach (3,40a) und (3,41a)

$$\overline{m_0^2} = \frac{1}{6} N A^2 = \frac{1}{4} \overline{h_0^2}$$

ist.

Für die strömende Lösung kann die Integration der Differentialgleichung (3,41) zunächst allgemein für kleine Werte von α' (schwaches Strömungsgefälle), aber beliebige Werte der inneren Viskosität des Fadens durchgeführt werden. Für stärkeres Strömungsgefälle (mittlere und grosse Werte von α') stossen wir bei der Integration der allgemeinen Differentialgleichung (3,41) auf Schwierigkeiten; die bisher versuchten Näherungsverfahren erwiesen sich als mühsam; immerhin zeigt es sich, dass die Lösung in den beiden praktisch wichtigen Grenzfällen 1) $D_{\text{tang}} = D_{\text{rad}}$ (innere Viskosität des Fadens verschwindend klein) und 2) $D_{\text{tang}} \gg D_{\text{rad}}$ (sehr grosse, aber nicht unendlich grosse innere Viskosität des Fadens) in übersichtlicher Weise und für beliebige Werte von α' (beliebiges Strömungsgefälle) angegeben werden kann. Da das praktische Verhalten der Lösungen für mittlere Werte der inneren Viskosität zwischen dem Verhalten in den Grenzfällen liegen muss, lässt sich das Wesentliche auf Grund der damit möglichen Feststellungen überblicken. Aus diesem Grunde werden wir uns im folgenden zur Hauptsache mit den genannten Grenzfällen befassen. Indessen beginnen wir mit der Lösung der allgemeinen Gleichung (3,41) für den Fall von sehr kleinem Strömungsgefälle.

3. Die Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ bzw. $\tau(m, \vartheta)$ in der strömenden Lösung.

a) Verteilungsfunktionen bei kleinem Strömungsgefälle, aber beliebiger innerer Viskosität.

Für kleine Werte der Grösse $\alpha' \overline{m_0^2}$ folgt für $\tau(m, \vartheta)$ als Lösung von (3,40) die Beziehung:

$$\tau = \frac{G}{\pi \overline{m_0^2}} e^{-\frac{m^2}{\overline{m_0^2}} [1 - 4\alpha' \overline{m_0^2} \sin 2\vartheta]} \quad (3,44)$$

bzw. für $\sigma(h, \vartheta)$ als Lösung von (3,41)

$$\sigma = \frac{G}{\pi \overline{h_0^2}} e^{-\frac{h^2}{\overline{h_0^2}} [1 - \alpha' \overline{h_0^2} \sin 2\vartheta]} \quad (3,44a)$$

$\overline{m_0^2}$ ist dabei durch (3,40a), $\overline{h_0^2}$ durch (3,41a) definiert. Wir stellen fest, dass die für die innere Viskosität der Fäden charakteristische Konstante B (Gl. (3,5) und (3,15)) in den Funktionen (3,44) und (3,44a) nicht vorkommt (auch α' ist nach (3,40b) von B nicht abhängig). Daraus folgt, dass die Verteilungsfunktion der Fädenachsen bei kleinem Strömungsgefälle von der inneren Viskosität B der Fäden unabhängig ist.

Qualitativ ist dieses Ergebnis folgendermassen verständlich: Aus Gleichung (3,44a) folgt in erster Näherung:

$$\sigma(h, \vartheta) = \frac{G}{\pi \overline{h_0^2}} e^{-\frac{h^2}{\overline{h_0^2}} (1 + \alpha' h^2 \sin 2\vartheta)} = \frac{G}{\pi \overline{h_0^2}} e^{-\frac{h^2}{\overline{h_0^2}} \left(1 + \frac{\lambda}{3Z} \frac{L \eta_0 Q}{k T} h^2 \sin 2\vartheta\right)} \quad (3,45)$$

Anderseits gilt für eine Suspension von starren Hantelmodellen (Kugeln) vom Radius r im Abstand S^1)

$$\varrho(\vartheta) = \frac{G}{2\pi} \left(1 + \frac{3\pi\eta_0qrS^2}{4kT} \sin 2\vartheta \right) \quad (3,46)$$

Wir ersetzen sinngemäss S^2 durch h^2 und r durch $\lambda \frac{L}{24\pi}$ (Es muss der hydrodynamische Widerstand der einzelnen Kugel des Hantelmodells, d. h. $6\pi\eta_0ru$ gleich dem hydrodynamischen Widerstand von Gleichung (3,8) sein.)

Dann gilt für eine Suspension von starren Hantelmodellen, welche in ruhender Lösung die Verteilungsfunktion (3,42) besitzen würde, in schwach strömender Lösung:

$$\sigma(h, \vartheta) = \frac{G}{\pi h_0^2} e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} \left(1 + \frac{3\pi\eta_0q\lambda Lh^2}{24\pi \cdot 4kT} \sin 2\vartheta \right) \quad (3,45a)$$

Man überzeugt sich, dass dies mit (3,45) identisch ist. Dies heisst: In schwach strömender Lösung ist die Verteilungsfunktion der von innerer Viskosität freien Fadenmolekel mit der Verteilungsfunktion einer Suspension derselben, aber in ruhender Lösung erstarrt gedachter Teilchen identisch; es findet in erster Näherung nur eine Orientierung in der strömenden Lösung statt (wobei die Teilchen, welche grosse Werte von h besitzen, besser orientiert werden als die mit kleinem h). Daraus folgt sofort, dass die Verteilungsfunktion (3,45) in schwach strömender Lösung aus der in ruhender Lösung hervorgehen kann, ohne dass ein einziges Teilchen seinen h -Wert ändert, und es wird verständlich, dass die Verteilungsfunktion in schwach strömender Lösung von der Geschwindigkeit, mit der die Molekel in der Lage ist, ihren h -Wert zu ändern, unabhängig wird.

b) Verteilungsfunktion der Vektoren h im Grenzfall verschwindender innerer Viskosität.

Für den Spezialfall verschwindender innerer Viskosität, also für $D_{\text{tang}} \simeq D_{\text{rad}}$ geht (3,40) über in

$$\frac{\partial^2 \tau}{\partial m^2} + \frac{\partial \tau}{\partial m} \left[\frac{2m}{m_0^2} + \frac{1}{m} - 8\alpha' m \sin 2\vartheta \right] + \frac{1}{m^2} \frac{\partial^2 \tau}{\partial \vartheta^2} + \frac{\partial \tau}{\partial \vartheta} \cdot 16\alpha' \sin^2 \vartheta + \frac{4\tau}{m_0^2} = 0 \quad (3,47)$$

In entsprechender Weise geht die Differentialgleichung für die Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$ (3,41) über in eine aus l.c. I (dortige Gleichung 13) folgende Beziehung:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial h^2} + \frac{\partial \sigma}{\partial h} \left[\frac{2h}{h_0^2} + \frac{1}{h} - 2\alpha' h \sin 2\vartheta \right] + \frac{1}{h^2} \frac{\partial^2 \sigma}{\partial \vartheta^2} + \frac{\partial \sigma}{\partial \vartheta} \cdot 4\alpha' \sin^2 \vartheta + \frac{4\sigma}{h_0^2} = 0 \quad (3,48)$$

Die Lösung von (3,47) lautet:

$$\tau(m, \vartheta) = \frac{G}{\pi m_0^2} \frac{1}{\sqrt{1 + (4\alpha' m_0)^2}} e^{-\frac{m^2}{m_0^2}} \left[\frac{1 - 4\alpha' m_0^2 \sin 2\vartheta + 4\alpha' m_0^2 \cos 2\vartheta}{1 + (4\alpha' m_0^2)^2} \right] \quad (3,49)$$

¹⁾ l.c. II Gleichung 6, S. 100; W. Kuhn, Z. physikal. Ch. 161, 1 (1932).

während die ihr entsprechende Lösung von (3,48) nach l.c. I gegeben ist durch

$$\sigma(h, \vartheta) = \frac{G}{\pi h_0^2} \frac{1}{\sqrt{1 + (\alpha' h_0)^2}} e^{-\frac{h^2}{h_0^2} \left[1 - \alpha' \frac{h_0^2}{h^2} \frac{\sin 2\vartheta + \alpha' h_0^2 \cos 2\vartheta}{1 + (\alpha' h_0)^2} \right]} \quad (3,50)$$

Für die Diskussion von (3,50) verweisen wir auf die genannte Arbeit.

Bemerkung:

Die Differentialgleichung (3,48) und ihre Lösung (3,50) unterscheidet sich in Wirklichkeit von der aus Gleichung (13) von l. c. I sich ergebenden Differentialgleichung und deren Lösung (l. c. I, Gl. 17) durch das Auftreten einer Konstanten α' in (3,48), (3,50) gegenüber einer Konstanten α in den früheren Gleichungen. Dabei ist nach (3,40b)

$$\alpha' = \frac{\lambda \eta_0 q L}{32 k T}$$

während gemäss l. c. I, Gleichung (14)

$$\alpha = \frac{\lambda \eta_0 q L}{16 k T}$$

zu setzen war. Die in (3,50) vorkommende Konstante α' ist also gegenüber der Konstanten α in der sonst mit (3,50) identischen Gleichung (17) von l. c. I um einen Faktor 2 verschieden. Der Unterschied im Zahlenwert der Konstanten α , bzw. α' rührt davon her, dass wir die Differentialgleichung (3,47), bzw. die daraus durch Koordinatentransformation gewonnene Gleichung (3,48) unter der Annahme erhalten haben, dass bei der Bewegung der Molekel in der Flüssigkeit der Fadenschwerpunkt die Translation der umgebenden Flüssigkeit mitmacht, wogegen bei der Herleitung der entsprechenden Differentialgleichung l. c. I Gleichung (13) die Annahme zugrunde gelegt war, dass der Fadenanfangspunkt die Translation der umgebenden Flüssigkeit mitmachte und demgemäss in den Nullpunkt des Koordinatensystems zu legen war.

Das Auftreten eines Faktors $\frac{1}{2}$ bei der Festlegung der Konstanten ist für die qualitativen Folgerungen belanglos; auch für die quantitativen Folgerungen ist die Änderung nicht von grundsätzlicher Art, wie man daran erkennen mag, dass in die Definition von α bzw. α' ein Faktor λ eingeht, dessen Grösse ohnehin nur geschätzt werden kann (es wurde l. c. I gezeigt, dass λ ungefähr gleich $\frac{3\pi}{2}$ zu setzen ist). Der Übergang von α zu α' könnte also durch Wahl eines anderen Zahlenfaktors λ ausgeglichen werden. Bei vielen Anwendungen hebt sich überdies, wie l. c. I gezeigt wurde, der Zahlenfaktor λ und damit auch der Unterschied zwischen α und α' heraus.

Für die Viskosität von Fadenmolekellösungen wird sich im übrigen zeigen, dass der l. c. I angegebene Ausdruck, aus dem damals durch Vergleich mit der Erfahrung die wichtigsten Konsequenzen gezogen wurden, in der vorliegenden Arbeit genau bestätigt wird. Der fragliche Ausdruck war nämlich nicht nur unter Verwendung des nichtidealen Koordinatensystems Fig. 3, sondern auch unter Vernachlässigung des Anteils der gerichteten *Brown'schen* Bewegung der Fadenenden an der Wärmeentwicklung in der strömenden Lösung abgeleitet worden.

c) Verteilungsfunktionen im Grenzfalle grosser innerer Viskosität der Fadenmolekel.

Es zeigt sich, dass die Differentialgleichungen (3,40) bzw. (3,41) in einem weiteren Grenzfalle, nämlich im Falle sehr grosser innerer Viskosität der gelösten Fadenmolekel (für $D_{\text{tang}} \gg D_{\text{rad}}$) gleichfalls gelöst werden können. So ergibt sich aus (3,41) für die Anzahl

$$dG_{h, h+d h} \\ \vartheta, \vartheta+d \vartheta$$

von Fadenmolekeln, deren Achse (Vektor h) mit der Strömungsrichtung einen Winkel einschliesst, welcher zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegt, während gleichzeitig der Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt der Molekel zwischen h und $h + dh$ liegt:

$$dG_{h, h+dh} = \sigma(h, \vartheta) h dh d\vartheta = G \cdot W_h(\vartheta) f(h) h dh d\vartheta \quad (3,51)$$

Darin bedeutet:

$$W_h(\vartheta) = \frac{1}{2\pi} \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \sin 2n\vartheta + b_n \cos 2n\vartheta) \right] \quad (3,51a)$$

wobei für die Koeffizienten a_n und b_n gilt:

$$\begin{aligned} -2na_n - 2\alpha'h^2b_n + \alpha'h^2b_{n-1} + \alpha'h^2b_{n+1} &= 0 \\ -2nb_n + 2\alpha'h^2a_n - \alpha'h^2a_{n-1} - \alpha'h^2a_{n+1} &= 0 \end{aligned} \quad (3,51b)$$

und α' wiederum durch (3,40b) gegeben ist.

Für kleines $\alpha'h^2$ folgt aus (3,51a, b)

$$\begin{aligned} W_h(\vartheta) &= \frac{1}{2\pi} \left[1 + \alpha'h^2 \sin 2\vartheta + (\alpha'h^2)^2 \left(\cos 2\vartheta - \frac{\cos 4\vartheta}{4} \right) \right. \\ &\quad \left. + (\alpha'h^2)^3 \left(-\frac{9}{8} \sin 2\vartheta + \frac{3}{8} \sin 4\vartheta - \frac{1}{24} \sin 6\vartheta \right) + \dots \right] \end{aligned} \quad (3,51c)$$

Für $\alpha'h^2 \leq 3$ ergibt sich angenähert:

$$W_h(\vartheta) = \frac{1}{2\pi} \left[1 + \frac{\alpha'h^2}{\left[1 + (\alpha'h^2)^2 \right] \left[1 + \frac{1}{8} \frac{(\alpha'h^2)^2}{1 + (\alpha'h^2)^2} - \frac{1 - 10/8(\alpha'h^2)^2}{1 + 3/8(\alpha'h^2)^2} \right]} \right] \quad (3,51d)$$

$$\left[\sin 2\vartheta + \alpha'h^2 \frac{1 + 3/8(\alpha'h^2)^2}{1 + 3/8(\alpha'h^2)^2} \cos 2\vartheta + \frac{3/8(\alpha'h^2)^2}{1 + 3/8(\alpha'h^2)^2} \sin 4\vartheta - \frac{\alpha'h^2}{4} \frac{1 - 3/8(\alpha'h^2)^2}{1 + 3/8(\alpha'h^2)^2} \cos 4\vartheta \right]$$

Ausserdem ist

$$f(h) = \frac{e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} + 2\alpha' \int_0^h \left[h \int_0^{2\pi} W_h(\vartheta) \sin 2\vartheta d\vartheta \right] dh}{\int_0^{\infty} e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} + 2\alpha' \int_0^h \left[h \int_0^{2\pi} W_h(\vartheta) \sin 2\vartheta d\vartheta \right] dh} \quad (3,51e)$$

oder durch Einsetzen der Näherungslösung (3,51d) für $W_h(\vartheta)$ in diese Beziehung und Ausführung der Integration:

$$\begin{aligned} f(h) &= \frac{e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} \left(2 + \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha'h_0^2)^2 \left(\frac{h^2}{h_0^2} \right)^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}+1}{3\sqrt{3}}} \left(2 - \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha'h_0^2)^2 \left(\frac{h^2}{h_0^2} \right)^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}-1}{3\sqrt{3}}}}{\frac{h_0^2}{2} \int_0^{\infty} e^{-x^2} \left(2 + \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha'h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}+1}{3\sqrt{3}}} \left(2 - \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha'h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}-1}{3\sqrt{3}}} dx} \end{aligned} \quad (3,51f)$$

Für kleines $\alpha' h^2$ gehen (3,51e) und (3,51f) über in:

$$f(h) = \frac{e^{-\frac{h^2}{h_0^2}} \left(1 + \frac{(\alpha' h^2)^2}{4} - \frac{(\alpha' h^2)^4}{16} + \frac{7}{4} \dots \right)}{\frac{h_0^2}{2} \left(1 + (\alpha' h_0^2)^2 \frac{1}{2} - (\alpha' h_0^2)^4 \cdot \frac{21}{8} + \dots \right)} \quad (3,51g)$$

Um den Inhalt der Beziehung (3,51) anschaulich zu machen, erinnern wir uns daran, dass $\sigma(h, \vartheta)$ gemäss Gleichung (3,24) gleich ist

$$\frac{dG_{h, h+dh}}{d\vartheta, \vartheta+d\vartheta}$$

geteilt durch die Grösse $h d\vartheta \cdot dh$ des Flächenelementes, also gleich der Dichte der Fadenendpunkte am Orte h, ϑ des in Fig. 3 benützten Koordinatensystems. $\sigma(h, \vartheta)$ stellt also, wenn wir uns die Anfangspunkte aller in einem cm^3 der Lösung enthaltenen Fäden in den Nullpunkt des Koordinatensystems Fig. 3 gelegt denken, die Zahl der an der Stelle h, ϑ auf die Flächeneinheit entfallenden Molekelendpunkte dar.

Die in solcher Weise durch (3,51) beschriebene Verteilung wird für $\alpha' \overline{h_0^2} = 1$ durch Fig. 5c anschaulich gemacht. Fig. 5b zeigt die ebenfalls für $\alpha' \overline{h_0^2} = 1$, jedoch für gelöste Fäden mit verschwindender innerer Viskosität eintretende, durch (3,50) ausgedrückte Endpunktsverteilung.

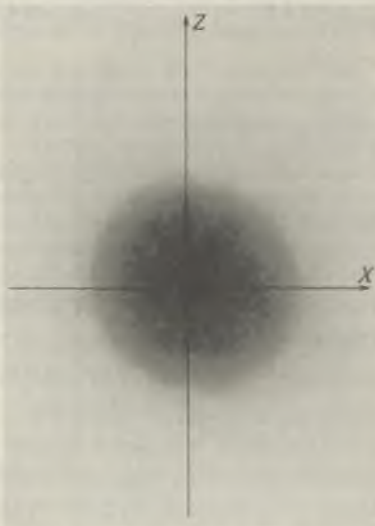


Fig. 5a.



Fig. 5b.



Fig. 5c.

Fig. 5.

Dichteverteilung der Fadenendpunkte. Die Fadenanfangspunkte sämtlicher G pro cm^3 gelösten Fadenmolekel denken wir uns in den Nullpunkt eines Koordinatensystems verschoben, dessen z -Achse die Richtung der Strömung und dessen x -Achse die Richtung des Strömungsgefälles hat.

Fig. 5a. Zentrosymmetrische Verteilung der Molekelendpunkte in einer ruhenden Fadenmolekellösung ($\alpha' \overline{h_0^2} = 0$).

Fig. 5b. Spiegelsymmetrische Verteilung der Molekelendpunkte in einer strömenden Lösung für $\alpha' \overline{h_0^2} = 1$ mit Fadenmolekeln fehlender innerer Viskosität bzw. grosser Lösungsmittelviskosität.

Fig. 5c. Verteilung der Molekelendpunkte in einer strömenden Lösung für $\alpha' \overline{h_0^2} = 1$ mit Fadenmolekeln grosser innerer Viskosität bzw. kleiner Lösungsmittelviskosität. Geringere Symmetrie als im Falle von Fig. 5b.

Fig. 5a zeigt zum Vergleich die zentrosymmetrische Verteilung (3,42) der Endpunkte in einer ruhenden Lösung von Fadenmolekeln.

Den Figuren 5b und c¹⁾ bzw. den Gleichungen (3,50) und (3,51) entnehmen wir die interessante Feststellung, dass Fadenmolekel, welche keine innere Viskosität besitzen, in der Ebene eine zweifach spiegelsymmetrische Verteilung aufweisen, dass diese Spiegelsymmetrie aber verloren geht, sobald die innere Viskosität nicht mehr gleich null ist; es bleibt dann (bei vorhandener innerer Viskosität) nur noch eine senkrecht zur Strömungsebene stehende zweizählige Drehachse als die Verteilung kennzeichnendes Symmetrieelement. Die Berücksichtigung der inneren Viskosität der Fäden hat also eine Änderung des Symmetriecharakters der auftretenden Verteilungsfunktion zur Folge.

¹⁾ Siehe auch l.c. I, insbesondere die dortigen Fig. 4b bis 4e auf S. 1412/13.

Es ist interessant, dass die Erniedrigung der Symmetrie der Verteilungsfunktion auch in der Grenze völliger Starrheit der Teilchen festzustellen ist; die Verteilung im Falle völlig widerstandslös deformierbarer Teilchen ist also einfacher als die im Falle einer Suspension starrer oder halbstarrer Teilchen.

In Fortsetzung der Diskussion der Verteilungsfunktion (3,51) wollen wir auch die pro cm^3 der Lösung zu erwartende Zahl $dG_{h,h+dh}$ von Fäden feststellen, bei welchen der Betrag des Abstandes von Anfangs- und Endpunkt zwischen h und $h + dh$ liegt, ohne dass nach der gleichzeitigen Orientierung der Vektoren h gefragt wird. Die Antwort erhalten wir sofort aus Gleichung (3,51): Diese Beziehung sagt nämlich aus, dass die Zahl

$$dG_{h,h+dh}^{\vartheta,\vartheta+d\vartheta}$$

von Fäden, die sich in einem Kubikzentimeter der Lösung befinden und deren Endpunkte im Flächenelement $h dh d\vartheta$ (Fig. 3) liegen, gleich ist der uns interessierenden Zahl

$$dG_{h,h+dh} = G \cdot f(h) h dh$$

von Molekeln, deren Vektor h einen zwischen h und $h+dh$ liegenden Wert besitzt, multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit $W_h(\vartheta) d\vartheta$ dafür, dass eine Molekel, deren Abstand zwischen Anfangspunkt und Endpunkt den festgelegten Wert h hat, in einem zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegenden Winkelbereich zur Strömungsrichtung liegt. Es ist entsprechend, wie man aus (3,51a) sofort entnehmen kann:

$$\int_0^{2\pi} W_h(\vartheta) d\vartheta = 1$$

Es ist also (Integration von (3,51) über $\vartheta = 0$ bis $\vartheta = 2\pi$):

$$dG_{h,h+dh} = G \cdot f(h) h dh \tag{3,52}$$

wobei $f(h)$ die durch (3,51e) bis (3,51g) dargestellte Funktion bedeutet.

Wir können den Zusammenhang (3,52) auch so ausdrücken, dass wir sagen, die Funktion

$$\Phi(h) dh = f(h) h dh \tag{3,53}$$

stelle die Wahrscheinlichkeit dar, den Endpunkt einer in strömender Lösung befindlichen Fadenmolekel in einem zwischen h und $h+dh$ gelegenen Abstand vom Anfangspunkt der Molekel vorzufinden.

Zur Veranschaulichung dieses Zusammenhangs wurde in Fig. 6 die Grösse

$$\Phi(h) = f(h) h^2$$

in Funktion von

$$\frac{h}{\sqrt{h_0^2}}$$

¹⁾ Sie wurde durch Einsetzen der Zahlenwerte in (3,51f) gewonnen; das dort im Nenner stehende Integral wurde auf graphischem Wege ausgewertet.

für verschiedene Werte von $\alpha' h_0^2$, also für verschiedene Strömungsgefälle, dargestellt. Die Figur lässt erkennen, dass bei zunehmendem $\alpha' h_0^2$ grössere Werte von h bevorzugt werden, dass also im Mittel eine Entknäuelung der Fadenmolekel mit wachsendem Gefälle stattfindet, ein Verhalten, das auch im Falle gelöster Knäuel mit kleiner innerer Viskosität festzustellen war (l.c. I).

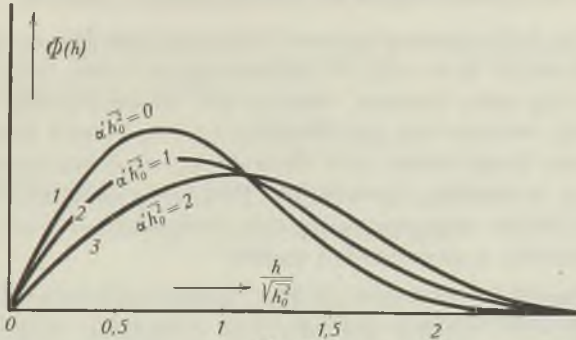


Fig. 6.

Verteilungsfunktion des Abstandes h zwischen Anfangspunkt und Endpunkt von beliebig zur Strömungsrichtung orientierten durchspülten Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität für verschiedene Werte des Parameters $\alpha' h_0^2$ (verschiedene Werte des Strömungsgefälles). Mit zunehmendem $\alpha' h_0^2$ (wachsendem Strömungsgefälle) werden grössere Werte von h bevorzugt; wie im Falle von Fadenmolekeln fehlender innerer Viskosität tritt also im Mittel eine Entknäuelung der gelösten Fäden mit wachsendem Gefälle ein.

Für die Berechnung der Viskosität der Suspensionen wird es notwendig sein, von der Verteilungsfunktion $\sigma(h, \vartheta)$, wie sie durch Gleichung (3,51) beschrieben wird, zu der in Gleichung (3,26) definierten Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ überzugehen (Beschreibung in dem Koordinatensystem Fig. 2, in welchem der Teilchenschwerpunkt eine gleichförmige Translation erfährt). Wir erhalten die Funktion $\tau(m, \vartheta)$ durch Integration der Differentialgleichung (3,40), oder noch einfacher aus (3,51) unter Berücksichtigung von (3,27). Das Ergebnis ist:

$$\tau(m, \vartheta) = 4 \sigma(h = 2m, \vartheta) = G \cdot W_{h=2m}(\vartheta) \cdot 4 f(h = 2m) \tag{3,54}$$

Setzen wir für

$$4 f(2m) = \varphi(m) \tag{3,55}$$

so wird:

$$dG_{m, m+d m} = \tau(m, \vartheta) m d m d \vartheta = G \cdot W_{2m}(\vartheta) \varphi(m) m d m d \vartheta \tag{3,56}$$

wobei

$$\varphi(m) = \frac{\int_0^\infty \left[-\frac{m^2}{m_0^2} + 8\alpha' \int_0^m \left[m \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin 2\vartheta d\vartheta \right] d m \right] e^{-\dots}}{\int_0^\infty \left[-\frac{m^2}{m_0^2} + 8\alpha' \int_0^m \left[m \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin 2\vartheta d\vartheta \right] d m \right] m d m} \tag{3,56a}$$

und für kleines $\alpha' m^2$

$$W_{2m}(\vartheta) = \frac{1}{2\pi} \left[1 + 4\alpha' m^2 \sin 2\vartheta + (4\alpha' m^2)^2 \left(\cos 2\vartheta - \frac{\cos 4\vartheta}{4} \right) + \dots \right] \tag{3,56b}$$

ist. Für grössere Werte von $\alpha' m^2$ ergeben sich den Gleichungen (3,51 a, b, d, f) entsprechende Ausdrücke.

Wie man erkennt, stellt das Produkt $\varphi(m) \cdot G \cdot m \cdot dm$ die Zahl von Fäden dar, die wir in einem Kubikzentimeter der Lösung antreffen und deren Abstand zwischen Fadenmitte und Fadenendpunkt einen zwischen m und $m + dm$ liegenden Wert besitzt. $W_{2m}(\vartheta)$ ist dagegen die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Achse einer Molekel, deren Abstand zwischen Fadenmitte und Fadenendpunkt den festgelegten Wert m besitzt, einen zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegenden Winkel zur Strömungsrichtung einnimmt.

Da die im Falle grosser innerer Viskosität erhaltenen Verteilungsfunktionen $\tau(m, \vartheta)$ bzw. $\sigma(h, \vartheta)$ (Gleichungen (3,56) bzw. (3,51)) besonders wichtig sein werden, führen wir anschliessend eine Überlegung durch, welche uns die Funktion $\tau(m, \vartheta)$ auf besonders anschaulichem Wege liefert. Die Überlegung wird uns gestatten, auch qualitativ zu verstehen, in welcher Richtung sich die Verteilungsfunktion bei Fäden mit grosser innerer Viskosität von der bei kleiner innerer Viskosität unterscheiden muss:

Bei Zugrundelegung einer grossen, jedoch nicht unendlich grossen inneren Viskosität dürfen wir offenbar erwarten, dass ein hervorgehobener Faden während der Zeit, welche für eine einmalige Umdrehung der Molekel um ihre Achse benötigt wird (Änderung des Winkels ϑ um 360°), seine Gestalt nicht merklich ändern kann, dass also das Knäuel gegenüber kurzfristigen Beanspruchungen als starr angesehen werden kann. Es wird sich infolgedessen in der strömenden Lösung eine Verteilungsfunktion $\varphi(m)$ ausbilden, in dem Sinne, dass die Anzahl von Teilchen, deren Zustandspunkt vom Koordinatennullpunkt einen Abstand besitzt, welcher zwischen m und $m + dm$ liegt, gleich wird

$$dG_{m, m+dm} = G \varphi(m) m \cdot dm \quad (3,57)$$

(analog zu (3,52)). $G \cdot \varphi(m)$ wird dann von der Funktion (3,43) verschieden sein und nur für verschwindendes Strömungsgefälle ($q=0$) in diese übergehen.

Die Molekel nun, bei denen der Vektor m einen zwischen m und $m + dm$ liegenden Betrag besitzt, werden sich zufolge der hohen inneren Viskosität mit den hinsichtlich m etwas verschiedenen Molekeln nur langsam austauschen; hingegen werden sie in der strömenden Lösung rasch eine Orientierung hinsichtlich des Winkels ϑ (Winkel zwischen Vektor m und Strömungsrichtung) erfahren. Nach dem Gesagten wird es sich um die Verteilung auf die Winkel ϑ handeln, welche wir bei starren Hantelmodellen (Kugeln vom Radius $r = \lambda \frac{L}{24\pi}$, Abstand S derselben gleich $2m$) antreffen würden (vgl. die Ausführungen im Anschluss an Gleichung (3,46)). Nun ist aber diese Verteilungsfunktion $W_s(\vartheta)$ für starre Hantelmodelle sowohl für den Fall kleiner als auch mittlerer und grosser Strömungsgeschwindigkeiten in einer

Arbeit von *W. Kuhn* (l.c. III, sowie l.c. II) angegeben worden. Sie lautet:

$$W_s(\vartheta) = \frac{1}{2\pi} \left[1 + \alpha_{\text{rot}} \sin 2\vartheta + \alpha_{\text{rot}}^2 \left(\cos 2\vartheta - \frac{\cos 4\vartheta}{4} \right) + \dots \right] \quad (3,58)$$

wobei:

$$\alpha_{\text{rot}} = \frac{3\pi\eta_0qrS^2}{4kT} \quad (3,58a)$$

ist.

Indem wir die Werte $r = \lambda \frac{L}{24\pi}$ und $S = 2\text{ m}$ in (3,58a) einsetzen, geht diese Beziehung über in

$$\alpha_{\text{rot}} = \frac{\lambda\eta_0Lq}{32kT} 4\text{ m}^2 \quad (3,59)$$

und bei Berücksichtigung der Definition (3,40b) in:

$$\alpha_{\text{rot}} = \frac{q}{16D_{\text{tang}}} 4\text{ m}^2 = \alpha' 4\text{ m}^2 \quad (3,60)$$

Einführen von (3,60) in (3,58) ergibt alsdann die Beziehung (3,56b).

Ersetzen wir in (3,56b) m durch $h/2$, so folgt entsprechend Gleichung (3,51c).

Zu den für höhere Werte des Strömungsgefälles gültigen Ausdrücken (3,51a, b, d) gelangt man dadurch, dass man die Verteilungsfunktion $W_s(\vartheta)$ von Hantelmodellen statt durch die Näherung (3,58), welche nur für bescheidene Werte von α_{rot} brauchbar ist, durch die l.c. II angegebenen für grössere Werte von α_{rot} verwendbaren Ausdrücke darstellt.

Wir haben damit verständlich gemacht, dass die Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ das Produkt der in (3,56) angegebenen Faktoren $GW_{2m}(\vartheta) \cdot m \cdot \varphi(m)$ sein muss und dass die Funktion $W_{2m}(\vartheta)$ die in (3,56b) angegebene Funktion sein muss. Es verbleibt noch die Aufgabe, genauere Angaben über die in (3,57) vorkommende Funktion $\varphi(m) \cdot m$ zu machen. Wir haben schon gesehen, dass $\varphi(m) \cdot m$ die Wahrscheinlichkeit dafür ist, dass der Zustandspunkt einer ohne Rücksicht auf den Orientierungswinkel herausgegriffenen Fadenmolekel vom Koordinatennullpunkt (Fig. 2) um eine Strecke vom Betrage m entfernt liegt. Wir haben auch gesehen, dass eine Fadenmolekel zufolge der jetzt gemachten Annahme grosser innerer Viskosität das Intervall dm , in welchem sich ihr Zustandspunkt befindet, also das zwischen m und $m + dm$ liegende kreisförmige Gebiet der Zustandsebene (Fig. 2) im Laufe einer einzelnen Umdrehung nicht verlässt, dass ein Austausch mit dem Nachbargebiete der Zustandsebene erst im Verlaufe vieler Umdrehungen der Molekel (Umläufe des Zustandspunktes in dem genannten Kreisring) stattfindet. Für die stationäre Verteilung der Molekel auf die verschiedenen ringförmigen Gebiete der Zustandsebene werden, wie in Abschnitt III 2b ausgeführt wurde, die Strömungskräfte, die mechanische Rückstellkraft und die radiale Beweglichkeit des Zustandspunktes massgebend sein; dabei kann, da die Einstellung des Gleichgewichtes in radialer Richtung langsam erfolgt, über die während einer Umdrehung auf

die Molekel wirkenden Kräfte gemittelt werden. Die mechanische Rückstellkraft ist immer dieselbe, während die Strömungskräfte bald im Sinne einer Stauchung, bald im Sinne einer Dehnung auf den halbstarren Faden einwirken. Fig. 5c zeigt dabei, dass die Winkelbereiche, innerhalb deren der halbstarre Faden auf Dehnung beansprucht wird, stärker besetzt sind (grössere Verweilzeiten besitzen), als die Winkelbereiche, in welchen Stauchung auftritt; man erkennt also, dass der halbstarre Faden im Mittel auf Dehnung beansprucht wird und dass sich somit die Verteilungsfunktion $m\varphi(m)$ von der in der ruhenden Lösung auftretenden Verteilungsfunktion (3,43) durch eine teilweise Entknäuelung des Fadens unterscheiden wird.

Um zu einem quantitativen Ansatz zu kommen, stellen wir fest, dass das zweidimensionale Problem der Diffusion der Zustandspunkte in der $x-z$ -Ebene von Fig. 2 in zwei eindimensionale Diffusionsprobleme zerlegt ist, von denen das eine (Tangentialdiffusion) bereits gelöst ist (Gleichung (3,56b)). Für die Diffusion in radialer Richtung, welche viel langsamer als die in tangentialer Richtung erfolgt, stellen wir fest, dass $\varphi(m) m \cdot dm$ die Anzahl von Zustandspunkten ist, welche sich im Intervall m bis $m+dm$ befinden. Die Anzahl von Zustandspunkten, welche pro Sekunde in radialer Richtung nach aussen wandert, ist offenbar:

α) infolge Diffusion gleich

$$-m \frac{d\varphi(m)}{dm} \cdot D_{\text{rad}} = \frac{dn_{\alpha}}{dt} \quad (3,61)$$

β) infolge der Einwirkung der statistischen Rückstellkraft gemäss Gleichung (3,14):

$$\frac{dn_{\beta}}{dt} = -\mu_{\text{rad}} \cdot kT \frac{12m}{NA^2} \cdot \varphi(m) m \quad (3,62)$$

γ) infolge der Strömungseinwirkung: die auf den in radialer Richtung praktisch nicht wandernden Zustandspunkt wirkende, von der Strömung herrührende Kraft ist gemäss (3,12) gleich

$$-\lambda \eta_0 u \frac{L}{2}$$

wobei noch die Relativitätsgeschwindigkeit u gleich $q \cdot m \sin \vartheta \cdot \cos \vartheta$ zu setzen ist, also gleich

$$-\lambda \eta_0 q m \sin \vartheta \cos \vartheta \cdot \frac{L}{2}.$$

Die Kraft hängt vom Orientierungswinkel ϑ des Vektors m gegen die Strömungsrichtung ab. Der Mittelwert dieser Kraft ist offenbar gleich

$$\bar{F} = \frac{\int_0^{2\pi} \lambda \eta_0 q m \sin \vartheta \cos \vartheta \cdot \frac{L}{2} \cdot W_{2m}(\vartheta) d\vartheta}{\int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) d\vartheta} = \lambda \eta_0 q m \frac{L}{2} \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin \vartheta \cos \vartheta d\vartheta$$

wo $W_{2m}(\vartheta)$ die in (3,56b) angegebene Funktion von m und ϑ bedeutet. Die gesuchte Zahl $\frac{dn_y}{dt}$ wird jetzt

$$\frac{dn_y}{dt} = \mu_{\text{rad}} \cdot \varphi(m) m \cdot \lambda \eta_0 q m \frac{L}{2} \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin \vartheta \cos \vartheta d\vartheta \quad (3,63)$$

Im stationären Zustand muss

$$\frac{dn}{dt} = \frac{dn_\alpha}{dt} + \frac{dn_\beta}{dt} + \frac{dn_y}{dt} = 0$$

sein; es muss also (indem wir noch die ganze Gleichung durch $\mu_{\text{rad}} \cdot k T m$ teilen) gelten:

$$-\frac{d\varphi}{dm} - \frac{12m}{NA^2} \varphi(m) + \varphi(m) \lambda \eta_0 q m \frac{L}{2kT} \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin \vartheta \cos \vartheta d\vartheta = 0$$

Berücksichtigen wir noch (3,40a) und (3,40b), sowie die Beziehungen (3,18) bis (3,22), so wird

$$\begin{aligned} \frac{d \ln \varphi}{dm} &= -\frac{2m}{m_0^2} + 16 \alpha' m \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin \vartheta \cos \vartheta d\vartheta \\ &= -\frac{2m}{m_0^2} + 8 \alpha' m \int_0^{2\pi} W_{2m}(\vartheta) \sin 2\vartheta d\vartheta \end{aligned} \quad (3,64)$$

Durch Integration von (3,64) folgt sogleich unter Berücksichtigung davon, dass $\int_0^\infty \varphi(m) m dm = 1$ sein muss, die Funktion (3,56a) für $\varphi(m)$.

IV. Die Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln.

1. Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit beliebiger innerer Viskosität.

Zur Berechnung der Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln gehen wir einen ähnlichen Weg wie er zuerst von *W. Kuhn* (l.c. III) zur Behandlung starrer Teilchen eingeschlagen worden ist.

Zunächst erinnern wir daran, dass in einer Flüssigkeit, deren Viskosität gleich η ist und in der ein Strömungsgefälle q aufrechterhalten wird, eine Verwandlung von mechanischer Energie in Wärme stattfindet; die pro Kubikzentimeter sekundlich in Wärme verwandelte mechanische Energie ist gleich:

$$E = \eta q^2 \quad (4,1)$$

Stellt die betrachtete Flüssigkeit eine verdünnte Lösung von halbstarren Fadenmolekeln dar, so setzt sich diese Wärmeentwicklung aus

drei Summanden zusammen: Wir haben erstens den auch bei Abwesenheit der gelösten Teilchen vorhandenen Anteil

$$E_1 = \eta_0 q^2 \quad (4,2)$$

(Es bedeutet η_0 die Viskosität des Lösungsmittels).

Ein zweiter Anteil E_2 rührt von der Relativbewegung der einzelnen Teile der in einem Kubikzentimeter gelösten Partikeln zum umgebenden Lösungsmittel her. Um diesen Anteil zu erhalten, erinnern wir uns daran, dass die am Zustandspunkt (Fig. 2) angreifende Reibungskraft durch Gleichung (3,12) gegeben ist, wenn der Zustandspunkt (Punkt 2 der Fig. 2) gegenüber der ihn umgebenden Flüssigkeit eine Relativgeschwindigkeit $v_{rel} = u$ besitzt. Die pro Zeiteinheit an der Gesamtmolekel geleistete Arbeit ist infolgedessen gleich Kraft mal Relativgeschwindigkeit, also gleich

$$\left(\frac{dA}{dt}\right)_{\text{Lösungsmittelreibung}} = \lambda \eta_0 \frac{L}{2} v_{rel}^2$$

Zu diesen beiden Anteilen tritt bei der halbstarren Fadenmolekel ein dritter Summand hinzu. Es ist die pro Sekunde zur Überwindung der inneren Viskosität des Fadens (Aufrechterhaltung einer Deformationsgeschwindigkeit $m = u_{rad}$) notwendige Arbeitsleistung. Sie ist nach der in Anschluss an Gleichung (3,15) angegebenen Überlegung gleich

$$\left(\frac{dA}{dt}\right)_{\text{Starrheit des Fadens}} = 4 B \cdot m^2 = 4 B u_{rad}^2$$

Die vom halbstarren Faden in der Lösung verursachte zu (4,2) hinzutretende Wärmeentwicklung ist also gleich

$$\frac{dA}{dt} = \lambda \eta_0 \frac{L}{2} v_{rel}^2 + 4 B u_{rad}^2 \quad (4,3)$$

Die in (4,3) vorkommende Relativgeschwindigkeit v_{rel} des Zustandspunktes gegen die umgebende Flüssigkeit, sowie u_{rad} , die Radial-Geschwindigkeit des Zustandspunktes sind, sobald die Verteilungsfunktion des Zustandspunktes gegeben ist, unschwer zu erhalten. Immerhin ist bei der Feststellung dieser für die Wärmeerzeugung in der Lösung massgebenden Geschwindigkeiten einige Sorgfalt am Platze. Relativgeschwindigkeiten und Radialgeschwindigkeit u_{rad} treten nämlich in der Lösung teilweise als unmittelbares Ergebnis der Flüssigkeitsbewegung, daneben aber auch als gerichtete *Brown'sche* Bewegung der Teilchen oder Teilchenachsen in der Flüssigkeit auf. Die Frage nach der Rolle, welche die gerichtete *Brown'sche* Bewegung für die Zerstreuung von freier Energie in der strömenden Lösung spielt, wurde l.c. II ausführlich behandelt. Es wurde gezeigt, dass die in einem Konzentrationsgefälle vorhandene gerichtete *Brown'sche* Bewegung von Teilchenachsen oder Faden-endpunkten

für die Wärmeerzeugung genau dieselbe Rolle spielt, wie eine durch irgend welche andere Kräfte erzwungene Relativbewegung.

Die in (4,3) einzusetzende Radialgeschwindigkeit u_{rad} ist demnach die tatsächliche Geschwindigkeit, mit welcher sich der Fadenendpunkt insgesamt infolge Strömung, Diffusion statistischer Rückstellkraft und innerer Viskosität radial nach aussen bewegt. Ebenso haben wir für v_{rel} die resultierende Relativgeschwindigkeit einzusetzen, die der Fadenendpunkt gegenüber dem umgebenden Lösungsmittel infolge Strömung, Diffusion, statistischer Rückstellkraft und innerer Viskosität erhält.

Diese Geschwindigkeiten lassen sich, wie gesagt, leicht angeben. Um z. B. u_{rad} zu finden, bedenken wir, dass die Zahl dn/dt von Fadenendpunkten, die pro Kubikzentimeter und pro Sekunde infolge Strömung, Diffusion, statistischer Rückstellkraft und innerer Viskosität durch die Begrenzungslinie II des in Fig. 4 gezeichneten Flächenelements wandern, bestimmt wird durch u_{rad} , die Länge $m d\vartheta$ der Begrenzungslinie II und die Zahl $\tau(m, \vartheta)$ der Endpunkte pro Flächeneinheit der Zustandsebene; in Formeln:

$$\frac{dn}{dt} = u_{\text{rad}} \cdot m d\vartheta \cdot \tau \quad (4,4)$$

Gleichzeitig bemerken wir, dass die Zahl dn/dt nach den Ausführungen von Abschnitt III durch die Beziehung (3,39) gegeben ist. Durch Gleichsetzen von (3,39) mit (4,4) folgt:

$$u_{\text{rad}} = \frac{D_{\text{rad}}}{D_{\text{tang}}} q m \sin \vartheta \cos \vartheta - D_{\text{rad}} \frac{12 m}{NA^2} - \frac{\partial \ln \tau}{\partial m} D_{\text{rad}} \quad (4,5)$$

Zwecks Feststellung der Geschwindigkeit v_{rel} denken wir uns diese zerlegt in eine Radialkomponente $v_{\text{rel,r}}$ und eine Tangentialkomponente $v_{\text{rel,t}}$; offenbar gilt dann:

$$v_{\text{rel}}^2 = v_{\text{rel,r}}^2 + v_{\text{rel,t}}^2 \quad (4,6)$$

Die Radialkomponente $v_{\text{rel,r}}$ der Relativgeschwindigkeit folgt sogleich aus der Überlegung, dass der Fadenendpunkt der betrachteten Molekel mit der eben berechneten Geschwindigkeit u_{rad} radial nach aussen bewegt wird, wogegen die Radialkomponente der Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit, die den Zustandspunkt umgibt, nach (3,32) gleich ist $q m \cdot \sin \vartheta \cos \vartheta$; die Radialkomponente der Relativgeschwindigkeit des Fadenendpunktes gegenüber der umgebenden Flüssigkeit ist daher gleich:

$$v_{\text{rel,r}} = u_{\text{rad}} - q m \sin \vartheta \cos \vartheta \\ = \left(\frac{D_{\text{rad}}}{D_{\text{tang}}} - 1 \right) q m \sin \vartheta \cos \vartheta - D_{\text{rad}} \frac{12 m}{NA^2} - \frac{\partial \ln \tau}{\partial m} D_{\text{rad}} \quad (4,7)$$

Dieselben Überlegungen, die uns zur Festlegung der Radialkomponente $v_{\text{rel,r}}$ der Relativgeschwindigkeit führten, lassen sich bei

Berücksichtigung der Beziehung (3,31) auch zur Ermittlung der Tangentialkomponente $v_{rel,t}$ verwenden. Man findet hierfür:

$$v_{rel,t} = - \frac{\partial \ln \tau}{m \partial \vartheta} D_{tang} \quad (4,8)$$

Die Beziehungen (4,5) bis (4,8) führen wir jetzt in Gleichung (4,3) ein und erhalten nach einiger Umformung für die von einer durch die Koordinaten m und ϑ gekennzeichneten Molekel sekundlich in Wärme verwandelte mechanische Energie den Ausdruck:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} = & \left\{ q^2 m^2 \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta \left(1 - \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \right) + D_{tang}^2 \left[\left(\frac{\partial \ln \tau}{m \partial \vartheta} \right)^2 \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \left(\frac{\partial \ln \tau}{\partial m} + \frac{12 m}{NA^2} \right)^2 \right] \right\} \eta_0 \lambda \frac{L}{2} \end{aligned} \quad (4,9)$$

Da es nach (3,26) pro Kubikzentimeter Lösung $\tau(m, \vartheta) m dm d\vartheta$ Teilchen gibt, deren Vektor m einen zwischen ϑ und $\vartheta + d\vartheta$ liegenden Winkel mit der Strömungsrichtung einschliesst, während gleichzeitig der Betrag dieses Vektors im Intervall m bis $m + dm$ liegt, so ist deren Beitrag zu der pro Sekunde in Wärme verwandelten mechanischen Energie gleich:

$$dE_2 = \frac{dA}{dt} \tau(m, \vartheta) m dm d\vartheta$$

Durch Summierung über alle Winkelbereiche zwischen $\vartheta = 0$ und $\vartheta = 2\pi$ und über alle Längen zwischen $m=0$ und $m=\infty$ ergibt sich für die auf Grund der Anwesenheit der gelösten Molekel pro Sekunde in Wärme verwandelte mechanische Energie die Beziehung:

$$\begin{aligned} E_2 = & \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{m=0}^{\infty} \frac{dA}{dt} \tau(m, \vartheta) m dm d\vartheta = \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{m=0}^{\infty} \lambda \eta_0 \frac{L}{2} \left\{ q^2 m^2 \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta \left(1 - \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \right) \right. \\ & \left. + D_{tang}^2 \left[\left(\frac{\partial \ln \tau}{m \partial \vartheta} \right)^2 + \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \left(\frac{\partial \ln \tau}{\partial m} + \frac{12 m}{NA^2} \right)^2 \right] \right\} \tau m dm d\vartheta \end{aligned} \quad (4,10)$$

Unter Berücksichtigung von (3,40a) und (3,40b) folgt aus (4,10)

$$\begin{aligned} E_2 = & \eta_0 q^2 \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{m=0}^{\infty} \lambda \frac{L}{2} \left\{ m^2 \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta \left(1 - \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \right) \right. \\ & \left. + \frac{1}{256 \alpha'^2} \left[\left(\frac{\partial \ln \tau}{m \partial \vartheta} \right)^2 + \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \left(\frac{\partial \ln \tau}{\partial m} + \frac{2 m}{m_0^2} \right)^2 \right] \right\} \tau m dm d\vartheta \end{aligned} \quad (4,11)$$

Nach (4,1) und (4,2) ist nun die gesamte pro Kubikzentimeter Lösung pro Sekunde in Wärme verwandelte mechanische Energie gleich:

$$\eta q^2 = E_1 + E_2 = \eta_0 q^2 + E_2$$

Wir haben also:

$$\eta = \eta_0 + \frac{E_2}{q^2} \quad (4,12)$$

oder, wenn wir in üblicher Weise zur spezifischen Viskosität übergehen:

$$\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} = \frac{E_2}{\eta_0 q^2} = \lambda \frac{L}{2} \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{m=0}^{\infty} \left\{ m^2 \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta \left(1 - \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \right) + \frac{1}{256 \alpha'^2} \left[\left(\frac{\partial \ln \tau}{m \partial \vartheta} \right)^2 + \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \left(\frac{\partial \ln \tau}{\partial m} + \frac{2m}{m_0^2} \right)^2 \right] \right\} \tau \cdot m \, d m \, d \vartheta \quad (4,13)$$

Ersetzen wir die Verteilungsfunktion $\tau(m, \vartheta)$ der Vektoren m in gewohnter Weise (unter Verwendung von (3,6) und (3,27) durch die Verteilung $\sigma(h, \vartheta)$ der Abstände h zwischen Anfangspunkt und Endpunkt der gelösten Fäden, so ergibt sich:

$$\eta_{sp} = \lambda \frac{L}{2} \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{h=0}^{\infty} \left\{ \frac{h^2}{4} \left(1 - \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \right) \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta + \frac{1}{64 \alpha'^2} \left[\left(\frac{\partial \ln \sigma}{h \partial \vartheta} \right)^2 + \frac{D_{rad}}{D_{tang}} \left(\frac{\partial \ln \sigma}{\partial h} + \frac{2h}{h_0^2} \right)^2 \right] \right\} \sigma \cdot h \, d h \, d \vartheta \quad (4,14)$$

Durch Einführen des für kleines Strömungsgefälle gültigen Ausdrucks (3,44a) für die Verteilungsfunktion σ in (4,14) oder ebenso durch Einsetzen von (3,44) in (4,13) folgt nach Ausführung der Integration:

$$\eta_{sp} = \frac{\lambda L}{32} G \bar{h}_0^2 \quad (4,15)$$

(Sehr kleines Strömungsgefälle, beliebige innere Viskosität)

Darin ist, woran erinnert sei, λ ein Reibungsfaktor von der ungefähren Grösse $3\pi/2$, \bar{h}_0^2 das durch (3,41a) gegebene mittlere Abstandsquadrat zwischen den beiden Fadenenden und L die hydrodynamische Länge der gelösten Fäden.

Aus (4,15) entnehmen wir die wichtige Feststellung, dass die spezifische Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit gegebener hydrodynamischer Länge L und gegebenem mittleren Abstandsquadrat bei kleinem Strömungsgefälle unabhängig von der inneren Viskosität der gelösten Fäden ist.

Wir können dieses Ergebnis auf Grund der im Anschluss an Gleichung (3,45) gegebenen Überlegungen sehr leicht verstehen: Wir haben dort gezeigt, dass die bei schwachem Strömungsgefälle auftretende Verteilungsfunktion aus der bei ruhender Lösung hervorgehen kann, ohne dass ein einziges Teilchen seinen h -Wert ändert, dass also die Geschwindigkeit, mit der die einzelne Molekel in der Lage ist, ihren h -Wert zu ändern, auf die bei schwachem Strömungsgefälle stattfindenden Vorgänge keinen Einfluss hat. Aus der spezifischen Viskosität bei kleinem Strömungsgefälle können daher keine Folgerungen hinsichtlich der inneren Viskosität gezogen werden.

Hingegen können wir, wie l.c. I gezeigt wurde, auf Grund der damals mitgeteilten, jetzt ausführlich begründeten Gleichung (4,15) Angaben über die mittleren Abmessungen und damit über den Grad der Knäuelung der gelösten Fäden erhalten.

Um z. B. \bar{h}_0^2 zu erhalten, ersetzen wir in (4,15) die hydrodynamische Länge L des Fadens nach Gleichung (3,10) durch die hydrodynamische Länge b der Grundmolekel und den Polymerisationsgrad Z , setzen also $L = b \cdot Z$. Ferner führen wir an Stelle der Zahl G von Fadenmolekeln im Kubikzentimeter die Konzentration c in Grundmolen pro Liter ein, benutzen also den Zusammenhang:

$$G = c \cdot \frac{N_L}{10^3} \frac{1}{Z} \quad (4,16)$$

wobei N_L die *Loschmidt'sche* Zahl darstellt. Es folgt dann aus (4,15)

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = \frac{\lambda}{32} \frac{N_L}{10^3} b \bar{h}_0^2 = \frac{3\pi}{64} \frac{N_L}{10^3} b \bar{h}_0^2 \quad (4,17)$$

Darin sind alle Grössen bis auf das mittlere Abstandsquadrat zwischen den Fadenendpunkten \bar{h}_0^2 bekannt oder durch Messung bestimmbar. \bar{h}_0^2 wird also angebbbar.

Damit ist z. B. auch der im Mittel vorhandene Durchmesser \bar{X} der gelösten Knäuel bekannt. Wie kürzlich gezeigt wurde¹⁾, besteht nämlich zwischen den beiden Grössen die Beziehung:

$$\bar{X} = 0,92 \sqrt{N A^2} = 1,13 \sqrt{\bar{h}_0^2}$$

Durch geeignete Umformung von (4,17) lassen sich noch eine Reihe weiterer Zusammenhänge entwickeln; wir verweisen hierzu auf die oben genannte Arbeit (l.c. I).

2. Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit verschwindender innerer Viskosität.

Im Falle verschwindender innerer Viskosität ($D_{tang} = D_{rad}$) geht (4,14) über in

$$\eta_{sp} = \lambda \frac{L}{2} \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{h=0}^{\infty} \frac{1}{64 \alpha'^2} \left[\left(\frac{\partial \ln \sigma}{h \partial \vartheta} \right)^2 + \left(\frac{\partial \ln \sigma}{\partial h} + \frac{2h}{h_0^2} \right)^2 \right] \sigma h dh d\vartheta \quad (4,18)$$

Durch Einführen der Verteilungsfunktion (3,50) in diese Beziehung und Ausführen der Integration ergibt sich für beliebiges Strömungsgefälle aber kleine innere Viskosität der gelösten Fäden:

$$\eta_{sp} = \frac{\lambda L}{32} G \bar{h}_0^2 \quad (4,19)$$

(Beliebiges Strömungsgefälle, kleine innere Viskosität)

Aus (4,19) folgt, dass eine hochverdünnte Lösung von Fadenmolekeln mit kleiner innerer Viskosität keine Abhängigkeit der Viskosi-

¹⁾ H. Kuhn, Exper. I, 28 (1945).

tät vom Strömungsgefälle q , also keine Strukturviskosität aufweist. Schon l.c. II haben wir auf dieses, jetzt genauer begründete Ergebnis wiederholt hingewiesen.

3. Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität.

Zur Berechnung der spezifischen Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität haben wir in (4,14) D_{rad} neben D_{tang} zu vernachlässigen. Es ergibt sich dann:

$$\eta_{\text{sp}} = \lambda \frac{L}{2} \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{h=0}^{\infty} \left\{ \frac{h^2}{4} \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta + \frac{1}{64 \alpha'^2} \left(\frac{\partial \ln \sigma}{h \partial \vartheta} \right)^2 \right\} \sigma h dh d\vartheta \quad (4,20)$$

Durch Einführen der Beziehung (3,51) für die Verteilungsfunktion σ in (4,20) folgt leicht:

$$\eta_{\text{sp}} = \lambda \frac{L G}{2} \int_{\vartheta=0}^{2\pi} \int_{h=0}^{\infty} \left\{ \frac{h^2}{4} \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta + \frac{1}{64 \alpha'^2} \left(\frac{\partial \ln W_h(\vartheta)}{h \partial \vartheta} \right)^2 \right\} W_h(\vartheta) \cdot f(h) h d\vartheta dh \quad (4,21)$$

wobei $W_h(\vartheta)$ und $f(h)$ durch (3,51a) bis (3,51g) gegeben sind.

Für ziemlich kleine Werte der Grösse $\alpha' h_0^2$ wird aus (4,21) durch Einführen der Näherungen (3,51c) für $W_h(\vartheta)$ und (3,51g) für $f(h)$:

$$\eta_{\text{sp}} = \frac{\lambda L G}{32} \overline{h_0^2} \left[1 - 2(\alpha' \overline{h^2})^2 + \frac{473}{16} (\alpha' \overline{h_0^2})^4 - \dots \right] \quad (4,22)$$

(mässiges Strömungsgefälle, grosse innere Viskosität)

Nun ist nach Gleichung (3,40b) die Grösse α' proportional dem Strömungsgefälle q , während die übrigen in (4,22) vorkommenden Grössen von q unabhängig sind. Die Beziehung (4,22) sagt daher aus, dass die Viskosität einer hochverdünnten Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität mit wachsendem Strömungsgefälle abnimmt. Im Gegensatz zu dem Verhalten von Fadenmolekeln mit kleiner innerer Viskosität ist also bei Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität auch in hochverdünnten Lösungen eine Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle, also das Auftreten einer sogenannten Strukturviskosität zu erwarten. Das Vorhandensein oder Fehlen der Strukturviskosität einer hochverdünnten Lösung von Fadenmolekeln setzt uns also in die Lage zu entscheiden, ob die gelösten Fäden grosse oder kleine innere Viskosität besitzen.

Es ist ersichtlich, dass die Strukturviskosität einer hochverdünnten Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität einerseits, die Strukturviskosität einer konzentrierten oder wenig verdünnten Lösung von Fadenmolekeln beliebiger innerer Viskosität andererseits auf ganz verschiedene Ursachen zurückzuführen sind. Es ist die Strukturviskosität von wenig verdünnten Lösungen auf das Vorhandensein von Filzstrukturen, welche zerrissen werden können, zurückzuführen. Demgegenüber beruht die Strukturviskosität einer hochverdünnten Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer

Viskosität nicht auf dem Vorhandensein von Strukturen; sie wird vielmehr, wie wir jetzt gezeigt haben, durch das besondere hydrodynamische Verhalten des halbstarren Einzelteilchens erklärt.

Die Näherungslösung (4,22) gestattet die Berechnung des Viskositätsabfalls nur im Bereiche von ziemlich kleinen Werten der Grösse $\alpha' h_0^2$ und damit auf Grund von (3,40b) bei bescheidenen Werten des Strömungsgefälles q . Um auch für mittlere Werte von $\alpha' h_0^2$ eine Aussage über die zu erwartende Strukturviskosität zu erhalten, führen wir die Näherungslösungen (3,51d) für $W_h(\vartheta)$ und (3,51f) für $f(h)$ in (4,21) ein. Es ergibt sich dann:

$$\frac{\eta_{sp}}{\eta_{sp, q=0}} = \frac{\int_0^\infty \left[\frac{1}{2} - \frac{1}{4} b_2 + \frac{a_1^2}{2(\alpha' h_0^2)^2 x^2} J \right] x e^{-x} \left(2 + \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha' h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}+1}{3}} \left(2 - \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha' h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}-1}{3}} dx}{\int_0^\infty e^{-x} \left(2 + \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha' h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}+1}{3}} \left(2 - \sqrt{3} + \frac{3}{8} (\alpha' h_0^2)^2 x^2 \right)^{\frac{\sqrt{3}-1}{3}} dx} \quad (4,23)$$

wobei

$$\eta_{sp, q=0} = \frac{\lambda L G}{32} \bar{h}_0 \quad (4,23a)$$

$$a_1 = \frac{\alpha' h^2 x}{\left[1 + (\alpha' h^2)^2 x^2 \right] \left[1 + \frac{1}{8} \frac{(\alpha' h_0^2)^2 x^2}{1 + (\alpha' h_0^2)^2 x^2} - \frac{1 - 15/8 (\alpha' h^2)^2 x^2}{1 + 3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2} \right]} \quad (4,23b)$$

$$b_2 = - \frac{\alpha' h x}{4} \cdot \frac{1 - 3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2}{1 + 3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2} a_1 \quad (4,23c)$$

$$J = \frac{1}{\pi} \int_0^{2\pi} \frac{\left(\cos 2 \vartheta - \frac{b_1}{a_1} \sin 2 \vartheta + \frac{a_2}{b_1} \cos 4 \vartheta - 2 \frac{b_2}{a_1} \sin 4 \vartheta \right)^2}{1 + a_1 \sin 2 \vartheta + b_1 \cos 2 \vartheta + a_2 \sin 4 \vartheta + b_2 \cos 4 \vartheta} d \vartheta \quad (4,23d)$$

$$a_2 = \frac{3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2}{1 + 3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2} a_1 \quad (4,23e)$$

$$b_1 = (\alpha' h^2) x \frac{1 + 3/16 (\alpha' h_0^2)^2 x^2}{1 + 3/8 (\alpha' h_0^2)^2 x^2} a_1 \quad (4,23f)$$

ist.

Das Integral J ist l.c. II auf graphischem Wege ermittelt worden. Ebenso lassen sich die beiden in Gleichung (4,23) stehenden Integrale graphisch auswerten. Man findet auf diese Weise die aus Fig. 7 ersichtliche Abhängigkeit der spezifischen Viskosität von der durch (3,40b; 3,41a) gegebenen, dem Strömungsgefälle q proportionalen Grösse $\alpha' h_0^2$.

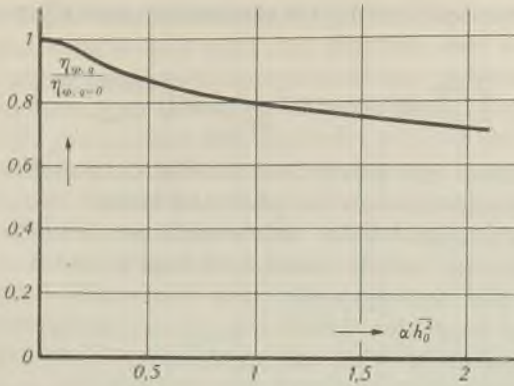


Fig. 7.

Lösung von Fadenmolekeln grosser, innerer Viskosität. Abhängigkeit der Grösse $\eta_{sp,q}/\eta_{sp,q=0}$ (spezifische Viskosität bei endlichem Strömungsgefälle, geteilt durch den Grenzwert der spezifischen Viskosität bei verschwindend kleinem Strömungsgefälle) in Abhängigkeit von $\alpha' \overline{h_0^2}$ bzw. vom Strömungsgefälle q . (Es ist $\alpha' \overline{h_0^2}$ proportional q , indem nach (3,40b) gilt:

$$\alpha' \overline{h_0^2} = \frac{\lambda L \eta_0}{32 k T} \overline{h_0^2} q$$

Im Gegensatz zu dem in Fig. 7 dargestellten Verhalten von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität weisen Fadenmolekel fehlender innerer Viskosität keine Abhängigkeit der spezifischen Viskosität ihrer hochverdünnten Lösungen vom Strömungsgefälle auf.

Der aus Fig. 7 ersichtliche Verlauf der Strukturviskosität (anfänglicher parabolischer Abfall mit horizontaler Tangente bei $\alpha' \overline{h_0^2} = 0$, Durchlaufen eines Wendepunkts und nachträglicher flacher Abfall der Viskosität mit zunehmendem Gefälle) steht in bester Übereinstimmung mit den experimentellen Untersuchungen. (Vgl. etwa die Messungen von Buchheim und Philippoff¹⁾ an verdünnten Lösungen von Nitrocellulose.)

Bevor wir uns dem Vergleich der erhaltenen Beziehungen mit dem empirischen Material zuwenden, überlegen wir uns noch kurz, wie wir auf einem direkteren Wege zu den für die Viskosität einer Lösung von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität sich ergebenden Beziehungen gelangen können.

Es wurde schon mehrmals betont, dass eine Fadenmolekel mit grosser innerer Viskosität, deren Abstand zwischen Fadenanfangspunkt und -endpunkt den Wert h besitzt, in ihrem hydrodynamischen Verhalten durch ein Hantelmodell ersetzt werden darf, das aus zwei im Abstand $S = h$ starr verbundenen Kugeln vom Radius

$$r = \lambda \frac{L}{24 \pi}$$

ersetzt werden darf (vgl. die Ausführungen im Anschluss an Gleichung (3,46)). Nun ist aber l.c. II gezeigt worden, wie sich die spezifische Viskosität einer Lösung berechnen lässt, welche etwa die Zahl G' der-

¹⁾ W. Buchheim und W. Philippoff, Naturwiss. 26, 694 (1938).

artiger Hantelmodelle im Kubikzentimeter enthalten möge. Sie ist gleich

$$\eta_{\text{sp}}^{\text{Hantel}} = G' \cdot 12 \pi r \int_0^{2\pi} \left\{ \frac{S^2}{4} \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta + \frac{1}{64 \alpha_{\text{rot}}^2} S^2 \left(\frac{d \ln W_s(\vartheta)}{d \vartheta} \right)^2 \right\} W_s(\vartheta) d \vartheta \quad (4,24)$$

wobei $W_s(\vartheta)$ wieder die durch (3,58; 3,58a) dargestellte Funktion bedeutet. Andererseits kennen wir aber auf Grund von (3,52) die Zahl $d G_{h, h+dh}$ von Fadenmolekeln, welche sich pro Kubikzentimeter der Lösung befinden und welche einen zwischen h und $h + dh$ liegenden Abstand zwischen Anfangspunkt und Endpunkt besitzen. Folglich sind wir in der Lage, den Anteil $d \eta_{\text{sp}; h, h+dh}$ anzugeben, welchen die so gekennzeichneten Molekel zur spezifischen Viskosität der Lösung beisteuern. Wir brauchen nur in (4,24) G' durch $d G_{h, h+dh} = G f(h) h dh$, S durch h , r durch $\lambda L / 24 \pi$ und α_{rot} gemäss (3,60) und (3,6) durch $\alpha' h^2$ zu ersetzen. Es folgt dann:

$$d \eta_{\text{sp}; h, h+dh} = G \lambda \frac{L}{2} \int_0^{2\pi} \left\{ \frac{h^2}{4} \sin^2 \vartheta \cos^2 \vartheta + \frac{1}{64 \alpha'^2} \left(\frac{\delta \ln W_h(\vartheta)}{h \delta \vartheta} \right)^2 \right\} W_h(\vartheta) d \vartheta f(h) h dh \quad (4,25)$$

Für die durch die Gesamtheit der gelösten Molekel verursachte spezifische Viskosität ergibt sich durch Integration von $h = 0$ bis ∞ die Beziehung (4,21), welche wir damit auf einem besonders anschaulichen Wege erhalten haben.

4. Vergleich mit Beobachtungsergebnissen.

Wie schon mehrmals erwähnt, beziehen sich die vorliegenden Betrachtungen auf den Fall völlig durchspülter Fadenmolekeln, also auf Fadenmolekel von verhältnismässig geringem Polymerisationsgrad. Nun ist der Wert von $\alpha' h_0^2$ bei Fadenmolekeln kleinen Polymerisationsgrades Z auch bei den höchsten bisher experimentell verwirklichten Strömungsgefällen q klein. [Es ist $\alpha' h_0^2$ proportional $q \cdot Z^2$, so dass bei kleinem Z grosse q -Werte erforderlich wären, um $\alpha' h_0^2$ gross zu machen.] Das hat zur Folge, dass hier (bei kleinem Polymerisationsgrad) keine beobachtbare Strukturviskosität in verdünnter Lösung zu erwarten ist. Tatsächlich zeigt sich, dass eine Strukturviskosität in keinem der bisher untersuchten Fälle bei kleinem Polymerisationsgrade festgestellt werden konnte.

Eine in genügender Verdünnung beobachtbare Strukturviskosität konnte bisher erst bei Lösungen von Fadenmolekeln höheren Polymerisationsgrades, den teilweise durchspülten Fadenmolekeln experimentell festgestellt werden. Obgleich wir den Fall teilweiser Durchspülung erst in einer nachfolgenden Arbeit näher behandeln, können wir schon jetzt, unter teilweiser Vorwegnahme der Ergebnisse dieser Arbeit, die quantitative Diskussion der experimentellen Feststellungen durchführen.

Wie einleitend bemerkt wurde und wie in der erwähnten Arbeit näher begründet werden soll, zeigt sich nämlich, dass die für den völlig gespülten Faden gültigen Beziehungen mit nur geringen Korrekturen auf den allgemeinen Fall beliebiger Durchspülung übertragen werden können: Genauer gesagt, lässt sich das Verhalten von Fadenmolekeln beliebiger Durchspülung durch die vorstehend abgeleiteten, zunächst für völlig gespülte Molekeln gültigen Beziehungen beschreiben mit dem Unterschied, dass wir dem in den vorstehenden Beziehungen vorkommenden Reibungsfaktor λ (definiert durch Gleichung (3,7)) nicht mehr, wie beim völlig gespülten Faden, einen Zahlenwert der ungefähren Grösse $3\pi/2$ zuordnen, dass wir vielmehr der Grösse λ einen Zahlenwert zuschreiben, welcher dem jeweiligen Grade der Durchspülung angepasst wird und der, wie später gezeigt wird, aus den Parametern der zugrunde liegenden Fadenmolekel berechnet werden kann¹⁾.

In den folgenden Anwendungen wird der Faktor λ bei der Verknüpfung von Beziehungen, die in analoger Weise von dieser Grösse abhängen, aus den Resultaten herausfallen, so dass wir uns für den jeweiligen Zahlenwert von λ und damit auch für den Durchspülungsgrad nicht näher zu interessieren haben werden.

Für den durchzuführenden Vergleich mit der Erfahrung stehen uns die Untersuchungen von *H. Staudinger* und *M. Sorkin*²⁾ an verdünnten Lösungen von Nitrocellulose in Butylacetat zur Verfügung. Den Messungen ist der Grenzwert der Grösse η_{sp}/c für unendlich kleine Konzentration, den man bei verschiedenen Werten des Strömungsgefälles q findet, zu entnehmen. Für ein herausgegriffenes Produkt ergeben sich hierfür die aus Tabelle I zu ersiehenden Zahlenwerte. Aus diesen Angaben ergibt sich für die in der Grenze von unendlich kleinem Strömungsgefälle vorhandene Viskositätszahl

$$\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0, q=0}$$

durch Extrapolation nach $q = 0$ der Wert 117. Damit lässt sich aber das uns interessierende Verhältnis

$$\frac{\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{erhöhtes } q, \text{ limes } c=0}}{\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } q=0, \text{ limes } c=0}} = \left(\frac{\eta_{sp; q}}{\eta_{sp; q=0}}\right)_{\text{gem}}$$

zwischen der spezifischen Viskosität bei erhöhtem Gefälle und der spezifischen Viskosität bei verschwindendem Gefälle angeben. Es er-

¹⁾ Siehe auch Referat über einen von *H. Kuhn* an der Tagung der Schweiz. chem. Gesellschaft am 1. 9. 45 in Freiburg gehaltenen Vortrag in der Schw. Ch. Z. (im Erscheinen).

²⁾ *H. Staudinger* und *M. Sorkin*, B. **70**, 1993 (1937).

geben sich dafür die ebenfalls der Tabelle I (3. Kolonne) zu entnehmenden Zahlenwerte.

Diese Zahlenangaben wollen wir nun mit den Werten von

$$\left(\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0} \right)_{ber}$$

vergleichen, die unter der Annahme zu erwarten sind, dass das untersuchte Produkt aus Fadenmolekeln bestehe, die dem Grenzfall von Knäueln sehr grosser innerer Viskosität angehören.

Tabelle I.

Nitrocellulose mit $Z = 640$; $\left(\frac{\eta_{sp}}{c} \right)_{\substack{\text{limes } c=0 \\ q=0}} = 117$ in Butylacetat.

q	$\left(\frac{\eta_{sp}}{c} \right)_{\text{limes } c=0}$	$\left(\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0} \right)_{gem}$	$\alpha' \overline{h_0^2}$	$\left(\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0} \right)_{ber}$
1000	117	1	0,022	1
2000	117	1	0,044	1
4000	114	0,974	0,088	0,99
8000	111	0,948	0,172	0,96
16000	105	0,897	0,344	0,91

Zu diesem Zwecke müssen wir die den jeweiligen Strömungsgefällen entsprechenden Werte der Grösse $\alpha' h_0^2$ kennen und können dann die zugehörigen Werte des Quotienten

$$\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0}$$

in Fig. 7 ablesen.

Nun ist nach (3,40b)

$$\alpha' \overline{h_0^2} = \frac{\lambda L}{32} \overline{h_0^2} \frac{\eta_0 q}{kT}$$

Andererseits ist nach (4,17) und (3,10)

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = \frac{\lambda}{32} b \frac{N_L}{10^3} \overline{h_0^2} = \frac{\lambda L}{32} \overline{h_0^2} \frac{N_L}{10^3 Z}$$

oder

$$\frac{\lambda L}{32} \overline{h_0^2} = \left(\frac{\eta_{sp}}{c} \right) \frac{Z \cdot 10^3}{N_L}$$

Durch Einsetzen in die erste Beziehung folgt:

$$\alpha' \overline{h_0^2} = \frac{\eta_{sp}}{c} \cdot \frac{Z \cdot 10^3}{N_L} \cdot \frac{\eta_0 q}{kT} = \frac{\eta_{sp}}{c} \cdot \frac{Z \cdot 10^3}{RT} \eta_0 q \quad (4,26)$$

wenn $N_L \cdot k = R$ (Gaskonstante) gesetzt wird.

Im betrachteten Beispiel ist, wie mitgeteilt wurde,

$$\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0} = 117.$$

Nun besitzt nach den Messungen von *H. Mosimann*¹⁾ eine Nitrocellulose dieser Viskositätszahl einen (mit der Ultrazentrifuge ermittelten) Polymerisationsgrad $Z = 640$. Ferner ist bei der Versuchstemperatur 20°C als Viskosität η_0 des Lösungsmittels Butylacetat der Wert $7,32 \times 10^{-3}$ zu setzen. Setzen wir diese Werte in (4,26) ein und berücksichtigen, dass $R = 8,13 \times 10^7 \text{ Erg/Grad}$ und $T = 293^{\circ} \text{ abs.}$ ist, so ergeben sich für die verschiedenen Werte des Strömungsgefälles q die in der 4. Kolonne von Tab. I aufgeführten Zahlenwerte der Grösse $\alpha' h_0^2$. Aus Fig. 7 folgen daraus die in der 5. Kolonne von Tab. I ersichtlichen, unter der Annahme grosser innerer Viskosität berechneten Werte des Quotienten $\eta_{sp; q} / \eta_{sp; q=0}$.

Aus Tabelle I geht hervor, dass die in dieser Weise sich ergebenden Werte des Quotienten $\eta_{sp; q} / \eta_{sp; q=0}$ mit den experimentell erhaltenen (Kolonne 3) besser übereinstimmen als man es in Anbetracht der gemachten Näherungen und Modellvorstellungen erwarten darf. Wir dürfen daraus schliessen, dass die betrachteten Nitrocellulosen wirklich aus Fäden bestehen, die dem Grenzfall von Fadenmolekeln mit grosser innerer Viskosität angehören.

Führen wir dieselben Betrachtungen für die ebenfalls von *Staudinger* und *Sorkin* untersuchten Nitrocellulosen höheren Polymerisationsgrades durch, so ergeben sich die in Tabelle II für ein Produkt vom Polymerisationsgrade 2300 und in Tabelle III für ein Präparat mit $Z = 7000$ zusammengestellten Zahlenwerte.

Tabelle II.

Nitrocellulose mit $Z = 2300$; $\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0} = 300$ in Butylacetat.
 $q=0$

q	$\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0}$	$\left(\frac{\eta_{sp; q}}{\eta_{sp; q=0}}\right)_{\text{gem}}$	$\alpha' h_0^2$	$\left(\frac{\eta_{sp; q}}{\eta_{sp; q=0}}\right)_{\text{ber}}$
500	298	0,996	0,101	0,984
1000	293	0,976	0,203	0,950
2000	288	0,960	0,406	0,895
4000	280	0,934	0,812	0,842
8000	256	0,853	1,624	0,755

¹⁾ *H. Mosimann, Helv. 26, 369 (1943).*

Tabelle III.

Nitrocellulose mit $Z = 7000$; $\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0} = 602$ in Butylacetat.
 $q = 0$

q	$\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{limes } c=0}$	$\left(\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0}\right)_{\text{gem}}$	$\alpha' \overline{h_0^2}$	$\left(\frac{\eta_{sp}; q}{\eta_{sp}; q=0}\right)_{\text{ber}}$
500	580	0,964	0,62	0,86
1000	565	0,948	1,24	0,80
2000	535	0,888	2,48	0,69

Man erkennt aus den Tabellen II und III, dass hier (bei höherem Polymerisationsgrade) die unter der Annahme sehr grosser innerer Viskosität berechneten Werte des Quotienten $\eta_{sp}; q / \eta_{sp}; q=0$ deutlich kleiner sind als die experimentell ermittelten. Daraus geht hervor, dass wir in diesen Produkten höheren Polymerisationsgrades weder Molekel mit sehr grosser, noch solche mit fehlender innerer Viskosität vor uns haben, dass es sich vielmehr um Fadenmolekel von mittlerer innerer Viskosität handelt.

Die Tatsache, dass Nitrocellulosen vom Polymerisationsgrade 640 typische Fadenmolekel mit grosser innerer Viskosität, Nitrocellulosen vom Polymerisationsgrade 2300 und 7000 dagegen Fadenmolekel von bloss mittlerer innerer Viskosität darstellen, steht aber in bester Übereinstimmung mit der einleitend erwähnten theoretischen Erwartung, wonach die innere Viskosität in einer polymerhomologen Reihe von Fadenmolekeln mit wachsendem Polymerisationsgrad abnehmen soll. (Siehe Text, anschliessend an Gleichung (3,5).)

Am einfachsten erkennen wir die allmähliche Abnahme der inneren Viskosität von Fadenmolekeln mit wachsendem Polymerisationsgrad, indem wir bei verschiedenen Produkten feststellen, wie gross $\alpha' \overline{h_0^2}$ sein muss, damit die beobachtete spezifische Viskosität beispielsweise um 10% kleiner ist als die spezifische Viskosität bei verschwindendem kleinem Strömungsgefälle, damit also der Quotient $\eta_{sp}; q / \eta_{sp}; q=0$ den Wert 0,9 erhält. Aus Fig. 7 erkennen wir, dass für Fadenmolekel mit sehr grosser innerer Viskosität

$$\frac{(\alpha' \overline{h_0^2})_{\eta_{sp}; q}}{\eta_{sp}; q=0} = 0,38$$

für Fadenmolekel mit fehlender innerer Viskosität dagegen gleich ∞ sein muss. Nun findet man aus den Tabellen I, II und III durch Interpolation, dass

$$\frac{\alpha' \overline{h_0^2}}{\eta_{sp}; q=0} = 0,9$$

für die zuerst betrachtete Nitrocellulose vom Polymerisationsgrad 640 gleich 0,34 ist. Das ist eine Zahl, die von dem für Fadenmolekel mit grosser innerer Viskosität zu erwartenden Wert 0,38 nicht stark abweicht. Für die beiden andern Präparate steigt dagegen, wie es einer Abnahme der inneren Viskosität entsprechen muss,

$$\frac{(\alpha' \overline{h_0^2})_{\eta_{sp}; q}}{\eta_{sp}; q=0} = 0,9$$

mit wachsendem Polymerisationsgrad an; für das Produkt vom Polymerisationsgrad 2300 finden wir

$$\frac{(\alpha' h_0^2)_{\eta_{sp}; q}}{\eta_{sp}; q=0} = 1,07$$

für die Nitrocellulose vom Polymerisationsgrad 7000 erhalten wir sogar den Wert 2,13.

Wir können abschätzen, dass die Nitrocellulose vom Polymerisationsgrad 2300 in ihrem Verhalten ungefähr in der Mitte zwischen dem Verhalten der beiden Extremfälle steht. Das wiederum bedeutet, dass die radiale Diffusionskonstante des Zustandspunktes einer herausgegriffenen derartigen Molekel etwa halb so gross ist wie seine tangentielle Diffusionskonstante. Nach Gleichung (3,23) schliessen wir weiter, dass hier

$$\frac{8B}{L\lambda\eta_0} = \frac{8B}{Zb\lambda\eta_0} \simeq 1$$

ist. Nun beträgt nach Röntgenuntersuchungen die Abmessung b des monomeren Restes in der Fadenrichtung $5,15 \times 10^{-8}$ cm; ausserdem ist, wie gesagt, $\eta_0 = 7,32 \times 10^{-3}$ und $Z = 2300$. Ferner ist, wie später gezeigt wird¹⁾, die Konstante λ polymerhomologer Nitrocellulosen gleich

$$\lambda = \frac{1}{0,42 + 0,006 \sqrt{Z}}$$

also im betrachteten Fall gleich 1,4. Damit wird die Reibungskonstante $B \simeq 10^{-7}$. Berücksichtigen wir noch den angegebenen Zusammenhang, wonach die Grösse B in einer polymerhomologen Reihe von Fadenmolekeln proportional $1/Z$ ist, so erhalten wir für die Reibungskonstante polymerhomologer Nitrocellulosen die Beziehung

$$B \simeq \frac{2,3 \times 10^{-4}}{Z} \quad (4,27)$$

Der das Verhalten polymerhomologer Nitrocellulosen in der strömenden Lösung kennzeichnende Quotient $\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1$ wird damit gleich

$$\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1 = \frac{8B}{Zb\lambda\eta_0} = \frac{2 \cdot 10^{-4}(1 + 0,014 \sqrt{Z})}{\eta_0 Z^2} \quad (4,28)$$

Dieser Zusammenhang ist aus Fig. 8 zu erkennen. Die Grösse

$$\log \left(\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1 \right)$$

ist als Funktion des Polymerisationsgrades für verschiedene Werte der Lösungsmittelviskosität η_0 aufgetragen. Man bemerkt die deutliche Abnahme von $\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1$ mit wachsendem Polymerisationsgrad. Ferner erkennt man, dass die Grösse $\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1$ bei einer Nitrocellulose von

¹⁾ Siehe auch Anm. 1, S. 1573.

gegebenem Polymerisationsgrad stark von der Viskosität η_0 des Lösungsmittels abhängig ist. So müssen sich beispielsweise, wie man

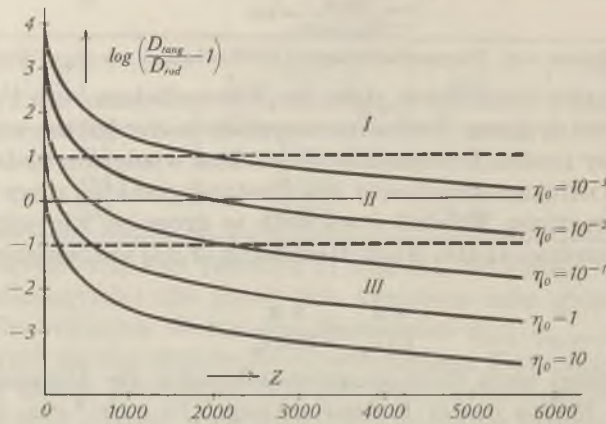


Fig. 8.

Nitrocellulosen. $\log\left(\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1\right)$ ist für verschiedene Werte der Viskosität η_0 des Lösungsmittels in Abhängigkeit des Polymerisationsgrades Z aufgetragen. Die Grösse

$$\log\left(\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1\right)$$

bestimmt das hydrodynamische Verhalten von Fadenmolekeln in strömender Lösung.

Zone I: Die gelösten Fäden benehmen sich wie praktisch starre Teilchen (Fadenmolekel grosser, innerer Viskosität).

Zone II: Verhalten als halbstarre Fadenmolekel.

Zone III: Der Faden folgt den auf ihn wirkenden Verformungskräften leicht nach (Fadenmolekel mit praktisch fehlender innerer Viskosität).

aus Fig. 8 erkennt, die Molekel einer Nitrocellulose vom Polymerisationsgrad 2000 in einem Lösungsmittel der Viskosität 10^{-3} wie Fadenmolekel sehr grosser innerer Viskosität, in einem Lösungsmittel der Viskosität 10^{-1} dagegen wie Fadenmolekel fehlender innerer Viskosität verhalten. [Für $Z=2000$ und $\eta_0=10^{-3}$ wird $\log\left(\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1\right) = 1$, d. h.

$\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} = 9$ oder; kleine radiale Diffusionskonstante, grosse innere Viskosität; für $Z=2000$ und $\eta_0=10^{-1}$ ist dagegen $\log\left(\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} - 1\right) = -1$;

$\frac{D_{\text{tang}}}{D_{\text{rad}}} = 1,1$; d. h.: beide Diffusionskonstanten fast gleich gross; oder; fehlende innere Viskosität.] Bei der anschliessend durchzuführenden Betrachtung des strömungsoptischen Verhaltens von Fadenmolekel-

lösungen werden wir an einer Reihe von Beispielen sehen, dass sich diese und andere theoretische Voraussagen experimentell ausgezeichnet bestätigt finden.

Zusammenfassung von Abschnitt I bis IV.

Die Zeit, welche eine in Lösung befindliche Fadenmolekel von statistischer Knäuelgestalt für einen ins Auge gefassten Wechsel ihrer Konstellation benötigt, ist in vielen Fällen nicht nur abhängig von der Viskosität des Lösungsmittels, in das der Molekelfaden eingebettet ist, sondern auch von der inneren Bereitschaft des Fadens, Konstellationsänderungen rasch vorzunehmen. Letztere Bereitschaft ist um so kleiner, je schlechter die freie Drehbarkeit um die in der Kette einmal verwirklichten Valenzrichtungen, je grösser die **innere Viskosität** des Fadens ist.

Fadenmolekel mit kleiner innerer Viskosität folgen den in der strömenden Lösung auftretenden Verformungskräften leicht nach, während Molekel mit grosser innerer Viskosität die einmal angenommene Gestalt während der Translation und Umwirbelung in der Lösung langsam oder kaum ändern. Dementsprechend treten Unterschiede im praktischen Verhalten der Lösungen, insbesondere bei der Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle und bei der Strömungsdoppelbrechung auf. Sie gestatten es, in konkreten Fällen positive Aussagen über die Grösse der inneren Viskosität zu machen.

Zunächst wird das Problem der Richtungsverteilung und Längenänderung des Vektors h (Vektor vom Anfangspunkt zum Endpunkt der Molekel) für den allgemeinen Fall beliebiger innerer Viskosität behandelt. Das Ergebnis ist für die Extremfälle grosser und verschwindender innerer Viskosität in Fig. 5 anschaulich gemacht.

Anschliessend wird die Auswirkung der inneren Viskosität auf die Zähigkeit einer Suspension von Fadenmolekeln genauer untersucht.

In der Grenze kleiner Strömungsgeschwindigkeit ist die zu erwartende spezifische Viskosität von der inneren Viskosität der gelösten Fäden nicht abhängig.

Bei grösseren Werten des Strömungsgefälles nimmt bei einer verdünnten Lösung von Fadenmolekeln grosser innerer Viskosität die spezifische Viskosität mit wachsendem Gefälle ab (Strukturviskosität), im Gegensatz zum Falle von Fadenmolekeln fehlender innerer Viskosität, bei welchen eine Abhängigkeit der spezifischen Viskosität vom Strömungsgefälle nicht auftritt.

Durch Vergleich mit der Erfahrung können die erhaltenen Beziehungen bestätigt und zu einer Berechnung der inneren Viskosität der Molekel von Nitrocellulose verwendet werden.

201. Eine Ultrarot-spektroskopische Methode zur quantitativen Analyse von Trikresyl-phosphaten

von E. Ganz.

(29. X. 45.)

Die Tri-ortho-Modifikation der technisch recht häufig verwendeten Trikresyl-phosphate ist sehr toxisch. Sie führt zu schweren Lähmungserscheinungen¹⁾ (Apiolvergiftungen²⁾).

Die quantitative chemische Analyse ist für Serienuntersuchungen recht zeitraubend. Nach der Verseifung des Isomerengemisches wird von den entstandenen Kresolen die ortho-Komponente durch fraktionierte Destillation im Vakuum abgetrennt, der meta-Anteil als Trinitro-m-kresol und der para-Gehalt als Differenz bestimmt. Die quantitative Erfassung kleinerer Anteile ist ungesichert und auch eine kolorimetrische, sich auf die Indophenolreaktion gründende Bestimmung geringer ortho-Gehalte konnte nicht vollständig befriedigen.

Die üblichen physikalischen Trennungs- und Bestimmungs-Methoden führten bei diesen Isomerengemischen nicht zum Ziel. Die Ultraviolet-Absorptionsspektren der Tri-ortho-, -meta- und -para-Kresyl-phosphate unterscheiden sich so wenig, dass damit auch nur eine qualitative Analyse von Gemischen ausgeschlossen ist. Dagegen war bekannt, dass die Ultrarot-Absorptionsspektren der 3 Kresole ausgesprochene Unterschiede zeigen³⁾, auf Grund welcher *Whiffen*, *Torkington* und *Thompson*⁴⁾ quantitative Bestimmungen in ternären Isomerengemischen durchführen konnten.

Bei der Veresterung eines Kresolgemisches können jedoch bis zu 10 verschiedene isomere Trikresyl-phosphate entstehen. Die in Fig. 1 wiedergegebenen Originalregistrierungen⁵⁾ der Transparenz ca. 0,02 mm dicker Kresol- und Trikresyl-phosphat-Schichten im Spektralbereich 11–15 μ zeigen aber, dass die Banden bei 13,2, 12,8 und 12,2 μ von ortho-, meta- und para-Kresol bei der Veresterung erhalten bleiben, währenddem andere Banden, z. B. meta 11,5 μ , erst im Ester auftreten und deshalb vom o-, m-, p-Anteil jeder einzelnen Molekel beeinflusst werden dürften.

¹⁾ *R. Staehelin*, Schweiz. med. Wschr. **71**, 1 (1941); *F. Humpe*, Münchener med. Wschr. **89**, 448 (1942).

²⁾ *H. Jagdhold*, Sammlg. v. Vergiftungsfällen **4**, 125 (1933), *ibid.* **5**, 1 (1934).

³⁾ *J. Lecomte*, J. Phys. Rad. **9**, 13 (1938).

⁴⁾ Trans. Faraday Soc. **41**, 200 (1945).

⁵⁾ Eine Beschreibung der für analytische Zwecke konstruierten, vollautomatischen Ultrarot-Spektralapparatur erscheint demnächst in den *Helv. phys. acta*.

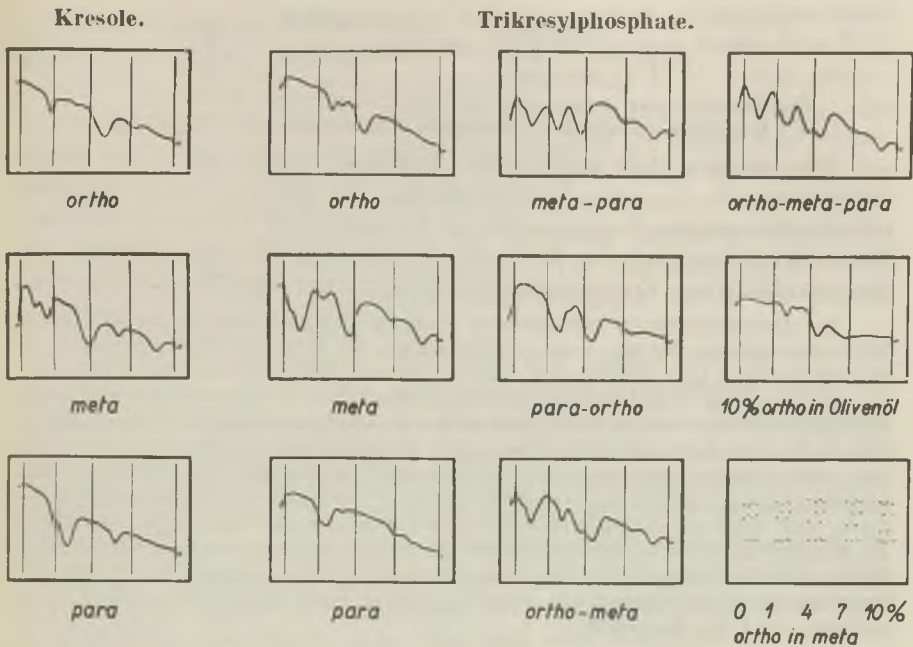


Fig. 1.

Registrierungen der Transparenz ca. 0,02 mm dicker Schichten. Die Vertikalstriche bedeuten Wellenlängenmarken bei 11, 12, 13, 14 und 15 μ .

Unter Benutzung der 3 zuerst erwähnten Banden lässt sich das Problem analog dem chemischen Verfahren auf die Analyse eines Dreistoffgemisches reduzieren, wobei natürlich nur die summarischen ortho-, meta- und para-Gehalte bestimmt werden können.

Die 3. Kolonne von Fig. 1 zeigt die Spektren binärer Gemische, welche je die links daneben stehende Komponente nicht enthalten, und in der oberen rechten Ecke ist die Kurve einer aus etwa gleichen Teilen zusammengesetzten ternären Probe wiedergegeben. Aus den sich wesentlich unterscheidenden Spektren erhält man sofort einen Überblick der approximativen Zusammensetzung der Probe. Die toxische Komponente kann auch in Olivenöl 10-fach verdünnt noch leicht festgestellt werden. Der Zeitaufwand pro Aufnahme beträgt knapp 10 Minuten.

Zur quantitativen Bestimmung werden Eichkurven mit Proben bekannter Zusammensetzung aufgenommen. Da die Absorptionströge nach jeder Analyse zur Reinigung zerlegt werden müssen und die kleinen Schichtdicken deshalb nicht genügend konstant gehalten werden können, muss eine Messgröße gesucht werden, welche von der Schichtdicke unabhängig ist. Die experimentelle Überprüfung mit Schichtdicken von ca. 0,01 bis 0,05 mm ergab für eine Probe bestimmter Zusammensetzung wie zu erwarten konstante Werte der Verhältnisse U und V.

$$U = \frac{\log(I_0/I)_{13,2 \mu \text{ (ortho)}}}{\log(I_0/I)_{12,8 \mu \text{ (meta)}}} \quad \text{und} \quad V = \frac{\log(I_0/I)_{12,2 \mu \text{ (para)}}}{\log(I_0/I)_{12,8 \mu \text{ (meta)}}}$$

I_0 : Intensität der in den Absorptionstrog einfallenden Strahlung.

I : Intensität der aus dem Absorptionstrog austretenden Strahlung.

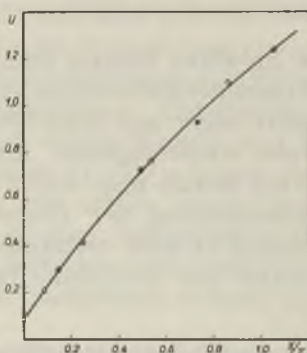
Die untersuchten technischen Gemische enthalten in der Regel mindestens zu $\frac{1}{3}$ meta-Verbindungen. Bei kleinen meta-Gehalten müsste eine andere Komponente als Bezugsgrösse verwendet werden. Dieses Verfahren ist der Methode der inneren Standardisierung bei der quantitativen Emissionsspektralanalyse der Metalle sehr ähnlich.

Die Aufnahmen für die quantitativen Analysen erfolgen punktweise an den Stellen der oben erwähnten Maxima, wobei zur Erreichung der optimalen Analysengenauigkeit die Schichtdicken so zu wählen sind, dass die Werte von $\log I_0/I$ im Bereich von etwa 0,3—0,6 liegen. Die Registrierungen des Nullpunktes sowie der Ausschläge I und I_0 des Anzeigeeinstrumentes werden zur Erhöhung der Genauigkeit wiederholt. In der unteren Ecke rechts von Fig. 1 sind solche Messungen von meta-Trikresyl-phosphat mit 1—10-proz. ortho-Zusätzen reproduziert. Zur Bestimmung dieser kleinen ortho-Gehalte müssen die Schichtdicken auf 0,05 mm vergrößert werden. Die Absorption des Maximums $12,8 \mu$ (meta) wird dabei so gross, dass sie nicht mehr genügend genau bestimmt werden kann. Als Bezugsgrösse für ortho-Gehalte unter 5% wird deshalb eine auf der kurzwelligen Seite der meta-Bande gelegene Stelle der Absorptionskurve ($12,6 \mu$) benutzt. Die Grenze der quantitativen Bestimmbarkeit von ortho-Trikresyl-phosphat liegt bei etwa 0,5%, wenn an Stelle von U die Messgrösse

$$W = \frac{\log(I_0/I)_{13,2 \mu \text{ (ortho)}}}{\log(I_0/I)_{12,6 \mu \text{ (meta)}}}$$

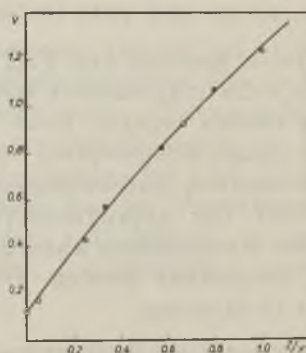
verwendet wird.

Die Verunreinigungen der fast farblosen bis gelbbraunen Proben sind für die Aufstellung der in Fig. 2 dargestellten Eichkurven U und V ohne Einfluss. Dagegen muss die zu U analoge Eichkurve W für kleine ortho-Gehalte mit solchen Gemischen ermittelt werden,



ortho: X%, Maximum $13,2 \mu$
meta: Y%, „ $12,8 \mu$

$$U = \frac{\log(I_0/I)_{13,2 \mu}}{\log(I_0/I)_{12,8 \mu}}$$



para: Z%, Maximum $12,2 \mu$
meta: Y%, „ $12,8 \mu$

$$V = \frac{\log(I_0/I)_{12,2 \mu}}{\log(I_0/I)_{12,8 \mu}}$$

Fig. 2.
Eichkurven.

welche den gleichen Reinheitsgrad wie die nachher zu analysierenden Produkte besitzen. Die Messgrößen U und V sind dem Verhältnis X/Y bzw. Z/Y in erster Näherung proportional, wobei X, Y, Z den ortho-, meta- bzw. para-Gehalt in Prozenten bedeutet. Die Abweichung von einer durch den Nullpunkt gehenden Geraden ist durch die Untergrundabsorption bedingt und nicht etwa durch eine Ungültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes. Die Messpunkte mit leerem Kreis wurden mit binären, die vollausgefüllten mit ternären Gemischen ermittelt. Alle Punkte liegen auf derselben Kurve. Die Bestimmung des Verhältnisses von zwei Komponenten wird demnach durch den Gehalt an der Dritten nicht beeinflusst.

Aus den Verhältnissen X/Y und Z/Y lassen sich die X-, Y-, Z-Gehalte an ortho-, meta- und para-Trikresyl-phosphat leicht errechnen. Besonders einfach wird die Auswertung von Serienanalysen durch Verwendung des in Fig. 3 dargestellten Nomogramms. Von den parallel zu zwei Schenkeln des ternären Koordinatenpapieres aufgetragenen X/Y - und Z/Y -Masstäben werden Gerade in die gegenüberliegenden Ecken gezogen. Die Koordinaten des Schnittpunktes ergeben die 3 gesuchten Gehalte. Eine ganze Analyse erfordert einen Zeitaufwand von etwa $\frac{3}{4}$ Stunden, der sich bei Serienanalysen noch beträchtlich reduzieren lässt. Der auf den Einzelgehalt bezogene Fehler beträgt 5 bis maximal 10%.

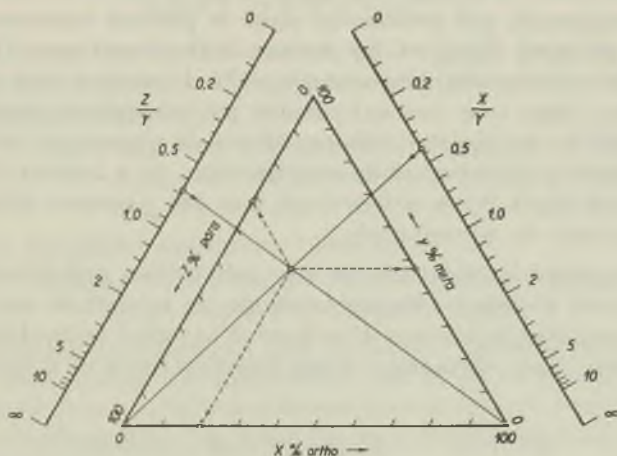


Fig. 3.
Nomogramm für die Auswertung.

Der Verfasser ist der K.T.A. für die Freigabe dieser Arbeit zur Publikation zu bestem Dank verpflichtet.

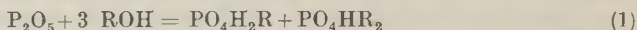
Wimmis, Laboratorium der Kriegstechnischen Abteilung.

202. Sur la réaction entre anhydride phosphorique et alcools

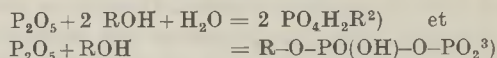
par Emile Cherbuliez et Hildburg Weniger.

(29 X 45)

Depuis fort longtemps, on connaît l'action phosphorylante de l'anhydride phosphorique sur les alcools. Considérant le pentoxyde de phosphore comme un corps de constitution très simple, *Cavalier*¹⁾, il y a un demi-siècle, a représenté cette réaction comme suit:

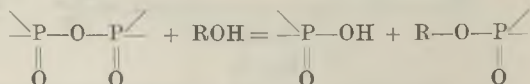


Cette conception d'un anhydride phosphorique monomoléculaire se retrouve chez des auteurs beaucoup plus récents, tels que *Grün* et ses collaborateurs, qui formulent (phosphorylation de distéarine) par exemple les équations suivantes:



En réalité, il s'agit là de réactions beaucoup plus complexes. L'anhydride phosphorique possède un édifice moléculaire plus compliqué que ne l'indique le symbole P_2O_5 . En phase gazeuse, ses molécules répondent à la formule P_4O_{10} ; la forme solide la moins complexe (forme hexagonale, qui prédomine dans le produit commercial) contient des groupes P_8O_{20} et les formes orthorhombique ($P_{16}O_{40}$) et tétragonale sont encore plus complexes⁴⁾. L'examen aux rayons X montre que, dans tous ces anhydrides polyphosphoriques comme il conviendrait de les appeler, chaque atome de phosphore est entouré, conformément à son nombre de coordination, de 4 atomes d'oxygène, 3 de ceux-ci étant reliés à leur tour par des valences principales à d'autres atomes de phosphore⁵⁾.

Envisageons la réaction de ces anhydrides polyphosphoriques avec un excès d'alcool. Chaque molécule de ce dernier qui entre en réaction, produira la scission d'un pont d'oxygène entre deux atomes de phosphore, avec formation d'une fonction ester et d'une fonction acide:



¹⁾ Bl. [3] 19, 883 (1898).

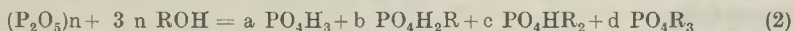
²⁾ *Grün* et *Kade*, B. 45, 3358 (1912).

³⁾ *Grün* et *Limpächer*, B. 59, 1346 (1926).

⁴⁾ *De Decker*, *MacGillavry*, R. 60, 153 (1941); *De Decker*, R. 60, 413 (1941); *Hill*, *Faust*, *Hendricks*, Am. Soc. 65, 794 (1943).

⁵⁾ *Hampson*, *Stosick*, Am. Soc. 60, 1814 (1938).

Comme chaque atome de phosphore comporte trois ponts oxygénés dirigés vers d'autres atomes de P, il doit donc pouvoir se former au gré du hasard des rencontres et réactions de l'alcool — tant qu'aucun phénomène de différenciation n'intervient — non seulement les acides mono- et di-alcool-phosphoriques figurant dans l'équation (1), mais encore de l'acide orthophosphorique, ainsi que du phosphate neutre d'alcoyle, selon l'équation tout à fait générale:



Dans cette équation, les coefficients numériques doivent encore satisfaire aux conditions suivantes:

$$a + b + c + d = 2 n \quad (3)$$

(chaque atome de P donne naissance à une molécule d'acide phosphorique, alcoylé ou non)

$$3 a + 2 b + c = b + 2 c + 3 d = 3 n \quad (4)$$

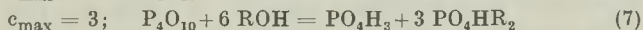
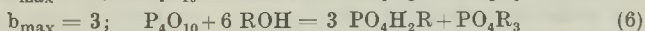
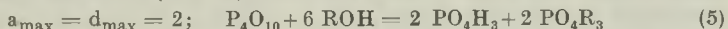
(il se formera autant de fonctions acides [premier membre] que de fonctions ester [second membre], et ce nombre égale celui des molécules d'alcool entrées en réaction).

L'examen analytique de ces relations algébriques doit être associé à la condition que les coefficients numériques doivent être entiers et positifs pour qu'ils aient un sens au point de vue chimique. On trouve alors que les valeurs maxima que peuvent prendre les coefficients a, b, c et d sont:

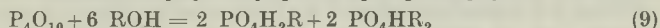
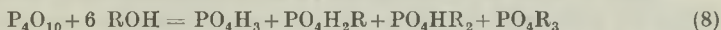
$$\text{pour } a \text{ (et simultanément pour } d) \ a_{\max} = d_{\max} = n,$$

$$\text{et pour } b \text{ (ou pour } c) \ b_{\max} = \frac{3n}{2}.$$

Dans le cas de la molécule la plus simple dont on connaisse l'existence (état gazeux; P_4O_{10}), ces conclusions sont résumées par les équations suivantes ($n = 2$):



à côté des équations également possibles:



L'équation classique (1), qui est aussi exprimée par (9), ne représente donc qu'un cas particulier, qui n'est nullement privilégié tant que seule la probabilité mathématique intervient. Si cette dernière condition était remplie, les produits de réaction devraient être dans les proportions suivantes:



Cela n'est manifestement pas le cas, puisque *Cavalier*¹⁾, par exemple, a déjà constaté la formation de quantités à peu près équimoléculaires des acides mono- et di-alcoyl-phosphoriques dans le cas du méthanol.

¹⁾ Loc. cit.

Les considérations qui précèdent s'appliquent au cas où l'alcool est en excès (au moins trois molécules par groupe P_2O_5), de manière que tous les ponts oxygénés soient alcoolysés. Les premiers produits de réaction doivent être constitués par des acides polyphosphoriques partiellement alcoylés. Comme nous le verrons, des corps de ce genre se trouvent très souvent en petite quantité dans les mélanges que l'on obtient, même lorsqu'on a fait agir l'alcool en excès pendant un temps assez long.

Pour préciser le comportement de l'anhydride phosphorique, nous avons repris l'étude de sa réaction avec quelques alcools aliphatiques simples, pris en léger excès sur la théorie de l'équation (1).

Mode opératoire.

A une quantité connue d'anhydride phosphorique contenue dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et plongé dans un mélange refroidissant, on ajoute — très lentement au début — l'alcool anhydre dilué par son volume d'éther sec. Après la réaction de début, très vive avec les alcools inférieurs, on chauffe au bain-marie à reflux. L'anhydride phosphorique disparaît presque intégralement en 5 à 10 heures¹⁾.

Le contenu du ballon, filtré éventuellement, est additionné d'éther et d'eau; on sépare les deux couches et reprend la couche aqueuse encore plusieurs fois avec de l'éther pour séparer tout l'ester neutre formé. Les extraits réunis, lavés à neutralité à l'alcali dilué et séchés sur du chlorure de calcium, fournissent par évaporation l'ester neutre, identifié comme tel par distillation dans le vide et par sa saponification par l'eau au bain-marie. Dans la couche aqueuse se trouvent les produits de réaction à fonction acide. Les acides mono- et dialcoyl-phosphoriques et l'acide orthophosphorique peuvent être isolés et séparés sous forme de sels de baryum, mais cette séparation ne saurait être quantitative. Nous avons préféré leur dosage indirect par titrage différentiel.

En admettant que l'alcoolyse des liaisons anhydride phosphorique soit complète on aura, en solution, le mélange d'acide phosphorique et d'acides mono- et di-alcoyl-phosphoriques. Les acides di-alcoyl-phosphoriques sont des acides monovalents forts neutralisant un équivalent de base, quel que soit le p_H de virage de l'indicateur adopté. Les acides mono-alcoyl-phosphoriques sont bivalents; ils consomment au méthylorange (p_H environ 4) un équivalent, puis, avec un indicateur à point de virage plus alcalin (phénolphtaléine, p_H de virage entre 8 et 9), un second équivalent.

Quant à l'acide orthophosphorique, il se comporte vis-à-vis de ces deux indicateurs comme un acide mono-alcoylé; son troisième ion hydrogène est par contre titrable par addition, à la liqueur neutralisée à la phénolphtaléine, d'une solution neutre de chlorure de calcium (qui ne change pas le p_H avec les sels alcalins des acides alcoylphosphoriques). En effet, le phosphate secondaire de calcium, en solution ou en suspension dans l'eau, est en équilibre avec du phosphate primaire et du sel tertiaire, tout à fait insoluble et qui précipite, de sorte que la solution, redevenue acide à la phénolphtaléine, exige, pour sa neutralisation définitive, encore un équivalent de base par ion orthophosphorique.

Pour se soustraire aux effets d'hydrolyse pouvant affecter notamment la seconde étape, on titre en solution relativement concentrée avec de la soude demi-normale et en présence de quelques cm^3 de solution saturée de sel marin.

¹⁾ Langheld (B. 43, 1857 (1910)) a montré que, par contact prolongé avec de l'éther en ébullition, l'anhydride phosphorique est transformé peu à peu en métaphosphate d'éthyle. Dans nos conditions de travail, cette réaction ne se produit pratiquement pas; en effet, elle se traduirait par la formation d'un excès de fonctions ester sur les fonctions acides (qui, dans la réaction avec un alcool, doivent se former en quantités égales), ce que nous n'observons jamais.

Pour l'interprétation des résultats, désignons les trois titrages successifs respectivement par Mé, par Ph et par Ca. Ca correspond alors, par équivalent de base, à une molécule d'acide orthophosphorique; Ph—Ca correspond, par équivalent de base, à une molécule d'acide mono-alcoylphosphorique; d'une manière analogue, Mé—Ph correspond à l'acide di-alcoylphosphorique. Le nombre d'équivalents de chaque constituant présent fournit naturellement le nombre d'équivalents de fonctions acides ou esters correspondant à chacun d'eux. En présence de dérivés polyphosphoriques, ces calculs cessent d'être tout à fait exacts mais, dans les conditions de nos expériences, les écarts ne sont pas importants. La présence de ces dérivés se traduit par le fait qu'on ne retrouve par titrage acidimétrique qu'une partie du phosphore mis en œuvre. Ce phosphore masqué apparaît par hydrolyse.

Quelques exemples.

Alcool éthylique.

1) 37 gr. d'anhydride phosphorique et 50 gr. d'alcool absolu (49% d'excès); ébullition au bain-marie 10 heures; ester neutre non dosé (traces); couche aqueuse portée à 1000 cm³; titrages de 20 cm³ effectués immédiatement et après 12 heures d'ébullition à reflux pour l'hydrolyse des groupements polyphosphoriques éventuels.

	immédiatement			après 12 h. d'ébullition			
	m.-mol.	m.-équ.		m.-mol.	m.-équ.		f. est.
		f. ac.	f. est.		variation	f. ac.	
PO ₄ H ₃	0,8	2,4	—	2,95	(+ 2,15)	8,85	—
PO ₄ H ₂ R	8,7	17,4	8,7	12,8	(+ 4,1)	25,6	12,8
PO ₄ HR ₂	11,1	11,1	22,2	4,85	(- 6,25)	4,85	9,7
totaux	20,6	30,9	30,9	20,6	(0,00)	39,3	22,5

On retrouve sous forme d'acide phosphorique et de ses dérivés mono- et di-éthyliques, 36,3 gr. d'anhydride phosphorique, soit 99%; l'écart de 1% est encore dans la limite des erreurs totales des trois titrages successifs. L'absence à peu près totale de dérivés polyphosphoriques ressort de la constance de ce chiffre (v. résultats après 12 heures d'ébullition).

Il y a lieu de souligner tout particulièrement le fait que les produits de la réaction comprennent, à côté des acides mono- et di-alcoyl-phosphoriques et de traces d'ester neutre, aussi une quantité appréciable d'acide orthophosphorique, et que, d'autre part, les acides mono- et di-alcoyl-phosphoriques se sont formés, non pas en proportions équimoléculaires, mais avec prépondérance de l'acide diéthyl-phosphorique, et ceci dans la mesure prévue par nos conceptions.

Pour établir ces proportions, il suffit, dans les équations (3) et (4) qui définissent les conditions auxquelles doivent répondre les coefficients numériques des produits formés selon l'équation générale (2), de poser $d = 0$ puisque la formation de phosphate d'éthyle se montre négligeable, et d'exprimer en fonction de a et de n les coefficients b et c des deux acides alcoyl-phosphoriques; on trouve $b = n - 2a$ et $c = n + a$, si bien que $c - b = 3a$; pour une molécule d'acide orthophosphorique, il doit se former un excès de trois molécules d'acide dialcoyl-phosphorique, ce à quoi les résultats du titrage sont conformes.

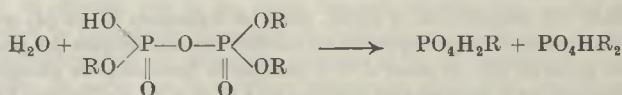
Quant à l'hydrolyse, elle met en évidence encore le fait déjà connu que la saponification de l'ester secondaire en primaire est plus rapide que celle du primaire en acide libre, si bien que la concentration en acide mono-éthyl-phosphorique augmente. L'allure de ces variations (v. tableau) nous fournira encore des indications utiles.

2) 42 gr. d'anhydride phosphorique et 50 gr. d'alcool éthylique (22% d'excès); même procédé; ester neutre brut 0,3 gr. (correspondant à 0,11 gr. P₂O₅); couche aqueuse portée à 500 cm³; titrages de 20 cm³ avant et après hydrolyse.

	immédiatement			après hydrolyse *)			
	m.-mol.	m.-éq.		m.-mol.	variation	m.-éq.	
		f. ac.	f. est.			f. ac.	f. est.
PO ₄ H ₃	0,9	2,7	—	2,8	(+ 1,9)	8,4	—
PO ₄ H ₂ R	9,3	18,6	9,3	14,9	(+ 5,6)	29,8	14,9
PO ₄ HR ₂	11,6	11,6	23,2	5,6	(- 6,0)	5,6	11,2
totaux	21,8	32,9	32,5	23,3	(+ 1,5)	43,8	26,1

*) Après un mois à la température ordinaire, puis 16 heures d'ébullition à reflux (un titrage intermédiaire, qui n'apporte pas de notions nouvelles, n'est pas mentionné); après 1 mois, la somme des m.-mol. des acides s'élevait à 22,3.

De nouveau, la quantité d'ester neutre formée s'avère très petite (0,25% du phosphore mis en œuvre); de nouveau, on constate la présence d'une certaine quantité d'acide phosphorique libre, qui trouve sa contre-partie dans un excédent d'acide di-éthyl-phosphorique sur le dérivé mono-alcoylé, mais le tableau se complique du fait du déficit apparent de phosphore: l'acidité titrable ne correspond qu'à 38,7 gr. P₂O₅, soit à 92%. Le déficit de 8% représente des liaisons polyphosphoriques puisque, après hydrolyse, il disparaît presque (P retrouvé 41,4 gr. = 98,6%). Il est impossible d'interpréter tout à fait rigoureusement les chiffres du titrage avant l'hydrolyse, du moment qu'on ignore la composition exacte des acides polyphosphoriques partiellement alcoylés (un dérivé entièrement alcoylé aurait passé dans l'extrait éthéré avec le phosphate neutre d'éthyle), qui ont subsisté après le traitement à l'alcool. On peut cependant se faire une idée de cette composition par le raisonnement suivant: L'action hydrolysante de l'ébullition sur un mélange de composition très voisine est illustrée par l'essai précédent; ce dernier montre que, pour 3 molécules d'acide disubstitué hydrolysées en alcool et en acide monosubstitué, 1 molécule de ce dernier est hydrolysée à son tour en acide orthophosphorique. Or, cette fois-ci, l'augmentation de l'acide monosubstitué est presque égale à la diminution de l'acide disubstitué, l'augmentation de l'acide phosphorique libre étant toutefois du même ordre de grandeur que dans la première expérience citée; la diminution de l'acide disubstitué par contre est inférieure dans le second essai à celle du premier, et ceci malgré une action hydrolysante plus énergique (1 mois à la température ordinaire + 16 heures d'ébullition, contre seulement 12 heures d'ébullition). C'est dire que les dérivés polyphosphoriques ont dû fournir par hydrolyse à la fois de l'acide mono- et de l'acide di-alcoyl-phosphorique, à côté de très peu d'acide phosphorique; il ne peut donc s'agir que d'acides polyphosphoriques portant une fonction alcoyle à chaque P à peu près, avec un P terminal dialcoylé. Le corps le plus simple qui réponde à cette description est un acide tri-alcoyl-pyrophosphorique:



La présence de dérivés pareils rend compte, non seulement du déficit apparent de phosphore et de l'allure de l'hydrolyse, mais encore du déficit apparent de fonctions ester du titrage avant hydrolyse. En effet, un acide pyrophosphorique trisubstitué par exemple se comportera au titrage acidimétrique comme une molécule d'acide orthophosphorique disubstitué et figurera dans les calculs avec une fonction acide et deux fonctions ester, tout en contenant en réalité trois de ces dernières; une fonction ester échappera donc au dosage indirect.

Alcool méthylique; 18 gr. P₂O₅ + 14 gr. CH₃OH (15% d'excès); même procédé; pas de quantités appréciables d'ester neutre; couche aqueuse portée à 250 cm³; titrages de 20 cm³ avant et après hydrolyse (10 heures d'ébullition).

	immédiatement			après hydrolyse			
	m.-mol.	m.-équ.		m.-mol.	variation	m.-équ.	
		f. ac.	f. est.			f. ac.	f. est.
PO ₄ H ₃	0,9	2,7	—	1,0	(+ 0,1)	3,0	—
PO ₄ H ₂ R	8,7	17,4	8,7	9,95	(+ 1,25)	19,9	9,95
PO ₄ HR ₂	9,1	9,1	18,2	9,05	(- 0,05)	9,05	18,1
<u>totaux</u>	<u>18,7</u>	<u>29,2</u>	<u>26,9</u>	<u>20,0</u>	<u>(+ 1,3)</u>	<u>31,95</u>	<u>28,05</u>

L'allure générale de la réaction est comparable à celle avec le même excès d'éthanol; le déficit apparent de phosphore (retrouvé 16,6 gr. P₂O₅ = 92,9%) est pareil; ce déficit s'accompagne d'un déficit de fonctions ester, déficits qui s'éclaircissent l'un et l'autre par les résultats de l'hydrolyse. Celle-ci est caractérisée par une augmentation de phosphore titrable (trouvé 17,8 gr. P₂O₅ = 98,9%), portant pour ainsi dire exclusivement sur l'acide monosubstitué, l'acide phosphorique et le di-ester restant presque constants. On observe ainsi le fait paradoxal de voir, par hydrolyse, «augmenter» le nombre de fonctions ester, qui s'approche ainsi du chiffre théorique de 29,2 (fonctions acides primitives). Tout cela s'explique d'un côté par la stabilité très grande et déjà connue de l'acide méthyl-phosphorique, et de l'autre, de nouveau par la présence d'un dérivé fournissant à l'hydrolyse les acides mono- et di-méthyl-phosphorique, à l'exclusion à peu près d'acide phosphorique, comme dans le cas de l'éthanol.

Alcool isopropylique: 39,2 gr. P₂O₅ + 50 gr. C₃H₇OH (quantité théorique): même procédé; un petit résidu insoluble filtré de la liqueur de réaction et dissous dans l'eau correspondait à 0,24 gr. P₂O₅ (titrage après hydrolyse); ester neutre 0,3 gr. brut, distillant entre 100 et 130° sous 15 mm. (phosphate d'isopropyle, p. d'éb. 102° sous cette pression) et caractérisé par sa saponification par l'eau chaude; couche aqueuse portée à 500 cm³; titrages de 20 cm³.

	immédiatement			après hydrolyse			
	m.-mol.	m.-équ.		m.-mol. *)		m.-mol. **)	
		f. ac.	f. est.	variation	variation		
PO ₄ H ₃	3,15	3,15	—	5,6	(+ 2,45)	8,4	(+ 2,8)
PO ₄ H ₂ R	9,35	18,7	9,35	10,2	(+ 0,85)	12,8	(+ 2,6)
PO ₄ HR ₂	9,4	9,4	18,8	6,6	(- 2,8)	1,2	(- 5,4)
<u>totaux</u>	<u>21,90</u>	<u>31,25</u>	<u>28,15</u>	<u>22,4</u>	<u>(+ 0,5)</u>	<u>22,4</u>	<u>(0,0)</u>

*) après 20 jours à la temp. ord.; **) après reflux ultérieur de 7 heures.

Ces chiffres confirment l'allure générale observée avec le méthanol et l'éthanol. Une légère déshydratation de l'alcool isopropylique explique peut-être l'excès marqué de fonctions acides, ainsi que l'absence presque complète de dérivés polyphosphoriques (augmentation du P titrable, 1,8% seulement). On avait déjà constaté que les esters isopropyliques sont saponifiés plus rapidement que les dérivés de l'éthanol et surtout du méthanol, observation qui se retrouve ici.

Alcool isoamylique. Cet alcool montre un comportement un peu différent: la réaction est plus lente et, même avec un excès appréciable d'alcool et un temps de chauffe prolongé, on constate toujours la persistance de quantités appréciables de dérivés polyphosphoriques. Ceux-ci manifestent leur présence à la fois par le déficit considérable de phosphore titrable, et par la formation de sels sodiques amorphes, précipités de leurs solution aqueuse par le chlorure de sodium concentré ou par l'acide chlorhydrique, et contenant, à côté de sodium et de phosphore, une certaine quantité de restes organiques. A côté du déficit de P,

on enregistre toujours un excès marqué de fonctions acides sur les fonctions ester; cela peut provenir en partie de ce que l'acide amylo-phosphorique tend à agir comme agent alcoylant sur l'alcool amylique lui-même: en recherchant le phosphate neutre d'amylo, nous n'avons obtenu qu'une petite quantité d'un liquide neutre et insaponifiable, distillant dans le vide de la trompe à eau à environ 80° et qui était certainement de l'oxyde d'iso-amylo (p. d'éb. 60° sous 10 mm; le phosphate d'isoamylo¹⁾ bout à 143° sous 3 mm). Pour le titrage, il faut du reste tenir compte de la solubilité appréciable, dans l'éther, déjà de l'acide mono-amylo-phosphorique, si bien qu'on ne peut pas séparer les produits neutres des dérivés à fonction acide par simple extraction à l'eau, mais qu'il faut procéder en tout cas au titrage au méthylorange sur le produit de réaction tel quel, ou dilué par de l'éther, quitte à achever ensuite les opérations (titrage à la phénolphtaléine sans et avec addition de chlorure de calcium) sur la couche aqueuse et sur la couche étherée obtenues ainsi. — Dans ces conditions, l'interprétation des titrages comme résultant de la sommation des équivalents de neutralisation des acides ortho-, monoalcoyl- et dialcoyl-phosphoriques devient naturellement aléatoire.

15 gr. P₂O₅ avec 35 gr. d'alcool isoamylique (25% d'excès) par exemple, ont fourni, toujours avec le même procédé opératoire, après 7 jours d'ébullition, une liqueur contenant encore en suspension 0,07 gr. de P₂O₅ (titrage après filtration et hydrolyse). Pas d'ester neutre.

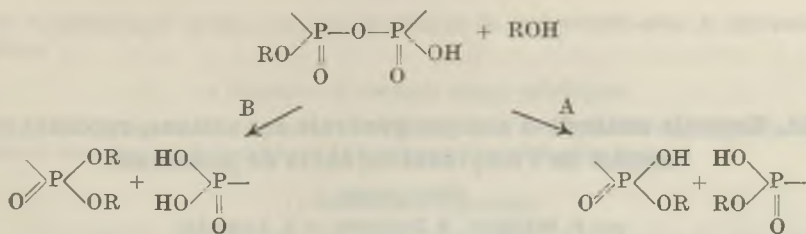
Dans le filtrat, calculé d'après le titrage différentiel, on trouve:

PO ₄ H ₃	0,29 gr. P ₂ O ₅
PO ₄ H ₂ R	9,46 gr. P ₂ O ₅
PO ₄ HR ₂	3,57 gr. P ₂ O ₅
	13,32 gr. P ₂ O ₅
non-dissous	0,07 gr. P ₂ O ₅
non-titrable	1,61 gr. = 12% du P ₂ O ₅ mis en œuvre.

Au cours du titrage à la phénolphtaléine de la couche étherée débarrassée de toute substance neutralisable au méthylorange (en présence de quelques cm³ de ClNa sat.), il se sépare de l'éther une couche neutre, peu soluble dans le chlorure de sodium aqueux, soluble dans l'eau distillée et insoluble dans l'éther. Après évaporation de cette couche lavée à l'éther, il reste un résidu solide, neutre au méthylorange, contenant 23,6% P, abandonnant après calcination (carbonisation) 42% d'un résidu formé essentiellement de métaphosphate de sodium; cet amylo-polyphosphate de sodium représente 18% du P mis en œuvre.

Des observations qui précèdent, il ressort qu'effectivement le pentoxyde de phosphore se comporte vis-à-vis des alcools comme un anhydride polyphosphorique. L'action phosphorylante conduit d'abord à des acides polyphosphoriques partiellement alcoylés, qui peuvent subir une alcoolyse intégrale (excès d'alcool et temps de réaction suffisants) en dérivés plus ou moins alcoylés de l'acide orthophosphorique. La proportion entre produits finaux possibles de cette réaction d'alcoolyse intégrale (acide phosphorique, acides monoalcoyl- et dialcoyl-phosphoriques, ester phosphorique neutre) s'écarte de très loin des chiffres que ferait prévoir l'application, à cette transformation, des seules lois du hasard (1 : 3 : 3 : 1). Avec les alcools aliphatiques simples qui furent examinés, les choses se passent au contraire comme si, dans l'alcoolyse d'une fonction anhydride de phosphoryle entre deux atomes de P déjà partiellement alcoylés, cette scission se faisait de préférence avec production des dérivés les moins complètement alcoylés:

¹⁾ C. 1936, I, 1503.



La scission du type A semble être privilégiée, c'est-à-dire caractérisée par une vitesse plus élevée que la scission du type B. On obtient effectivement, à côté d'un peu d'acide orthophosphorique, surtout les acides monoalcoyl- et dialcoyl-phosphoriques dans un rapport voisin de 1 : 1, mais presque pas d'ester phosphorique neutre. Ce fait est peut-être en relation avec des facteurs d'ordre stéréochimique (empêchement stérique).

Ce comportement explique certaines observations faites avec des alcools à poids moléculaire élevé et qui, a priori, paraissent en contradiction avec nos conceptions: *Grün* et ses collaborateurs, par exemple¹⁾, ont préparé avec de bons rendements les acides monoalcoyl-phosphoriques des deux distéarines, en faisant agir sur ces dernières, en substance, d'abord un excès de P₂O₅, puis de l'eau (v. équation citée à la page 1584). Mais, si nous nous en référons à nos observations, nous pouvons prévoir qu'un alcool de poids moléculaire assez élevé, tel qu'une distéarine, réagira relativement lentement avec l'anhydride phosphorique à la température utilisée, inférieure à 100°; avec un excès de P₂O₅, on obtiendra donc des dérivés poly-phosphoriques portant les fonctions alcoyle aussi «espacées» que possible, même lorsque, localement, il y a momentanément un excès d'alcool; l'hydrolyse ultérieure de ces acides alcoyl-polyphosphoriques donnera alors surtout de l'acide monoalcoyl-phosphorique, malgré la complexité de toute la réaction. Ce tableau peut naturellement présenter des complications, lorsque — *Grün* et *Kade*¹⁾ par exemple le rapportent pour les acides mono-(distéariny)-orthophosphoriques — il peut se produire une migration d'alcoyle selon l'équation schématique:



Avec les alcools inférieurs, nous n'avons guère fait d'observations qui pourraient faire attribuer à cette migration d'alcoyle un rôle important qui augmenterait encore la complexité de la réaction.

Par la multiplicité des produits de réaction, l'anhydride phosphorique n'apparaît toutefois pas comme un agent idéal de phosphorylation, surtout pas pour les alcools inférieurs.

Laboratoire de Chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève.

¹⁾ *Grün* et *Kade*, loc. cit.

203. Nouvelle méthode d'analyse générale des cations, reposant sur l'emploi de l'éthylxanthogénate de potassium

(2ème partie)

par P. Wenger, R. Duckert et E. Ankadji.

(29. X. 45.)

Dans un article précédent¹⁾ nous avons donné le comportement général de l'éthylxanthate de potassium du point de vue analytique. Nous donnons dans le présent article la méthode d'analyse systématique des cations.

Mise en solution des substances à analyser.

Une des principales difficultés de l'analyse minérale réside dans la présence d'anions qui amènent des perturbations au moment de la séparation de l'ensemble des cations en groupes. Il est donc indispensable de fixer d'une manière stricte une mise en solution qui permette d'éliminer toute une série d'anions volatils ou décomposables (anions organiques en particulier). Il va sans dire que certaines substances restent insolubles; elles sont donc à analyser après désagrégation en suivant des méthodes classiques.

Il est avantageux de se trouver en présence d'une solution chlorhydrique ou sulfurique diluée bien que l'acide nitrique ne présente pas d'inconvénient notable. Pour la mise en solution pratique, nous tiendrons compte des catégories de substances suivantes:

a) Minéraux.

Les minéraux solubles pourront, dans la plupart des cas, être attaqués par l'acide chlorhydrique concentré.

Les attaques à l'acide sulfurique, nécessaires dans certains cas (monazite, apatite, etc.) ne sont pas à redouter; il sera indispensable, cependant, d'éliminer par évaporation au bain de sable, la quasi totalité de l'acide sulfurique libre.

b) Alliages et composés à caractère métallique.

L'attaque de ces substances peut se faire dans la plupart des cas par un acide (chlorhydrique, nitrique, perchlorique ...) ou par l'eau régale. On peut avoir recours à l'acide sulfurique. L'acide perchlorique, donnant des sels très solubles (à l'exception de ceux des cations K⁺, Rb⁺ et Cs⁺) ne peut être qu'avantageux. Il n'est que peu oxydant en solution diluée.

c) Sels d'anions inorganiques.

Les sels inorganiques représentent le cas le plus délicat; en effet, ils peuvent contenir des anions perturbateurs, tel l'anion phosphorique. On a recours tout d'abord à une solubilisation dans l'eau pour n'utiliser les acides chlorhydrique, nitrique ou éventuellement l'eau régale que si cela est indispensable. Les anions silicique, tungstique, titanique, par exemple, sont généralement insolubilisés. Nous indiquerons dans la méthode générale d'analyse la technique utilisée en vue de l'élimination de l'anion PO₄^{'''}.

d) Sels d'anions organiques.

La mise en solution se fait comme pour les autres sels mais, dans beaucoup de cas, il est préférable de procéder à une minéralisation soit par un acide oxydant, soit par fusion

¹⁾ P. Wenger, R. Duckert et E. Ankadji, Helv. **28**, 1316 (1945).

avec le peroxyde de sodium ou avec un mélange de ce peroxyde avec le carbonate de sodium.

e) Complexes et composés organo-métalliques.

Il est indispensable de procéder à la destruction de la matière organique contenue dans le complexe et de procéder à la fusion alcaline citée plus haut.

f) Substances à désagréger.

Les méthodes de désagrégation sont extrêmement variées, mais dans la plupart des cas, elles consistent en une fusion alcaline (hydroxyde de sodium, peroxyde de sodium, carbonate de sodium) ou en une fusion avec un pyrosulfate; il est donc facile d'obtenir soit une solution aqueuse, soit une solution acide réalisant les meilleures conditions indiquées.

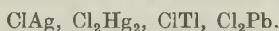
Séparation en groupes et sous-groupes.

Nous nous sommes arrêtés à une méthode où l'on précipite, en une fois, l'ensemble des cations qui donnent avec le xanthate de potassium des composés non ioniques. En solution subsistent les xanthates à caractère salin typique et qui sont des électrolytes (xanthates des cations alcalino-terreux et alcalins et quelques autres).

D'une façon générale, nous éliminons l'anion xanthique par transformation en anion sulfhydrique et cela aussi bien sur le précipité que dans les solutions.

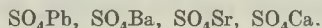
1er groupe.

Groupe de l'anion Cl'.



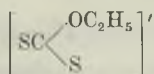
2e groupe.

Groupe de l'anion SO₄''.

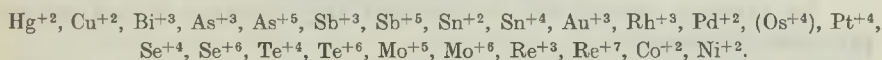


3e groupe.

Groupe de l'anion xanthique.



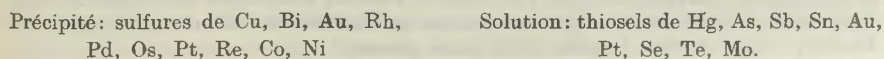
Il contient les xanthates des éléments:



Pour le sélénium et le tellure, il ne s'agit pas d'un précipité de xanthate, mais de l'élément réduit.

Ce groupe très important doit être divisé en 2 sous-groupes.

Après traitement par un hydroxyde alcalin (à chaud) on obtient:



4e groupe.

Groupe de l'anion hydroxyle OH' .

Il contient les éléments suivants:

Cd^{+2} , Ge^{+4} , Fe^{+2} , Cr^{+3} , O_2U^{+2} , Ce^{+3} , T. R.^{+3} , Y^{+3} , Ti^{+4} , Th^{+4} , Tl^{+3} , Sc^{+3} , In^{+3} , Mn^{+2} ,
 Mg^{+2} .

Les cations des ces éléments ont été précipités sous forme de sulfures et d'hydroxydes par le fait de la décomposition de l'anion xanthique et de l'hydrolyse.

Les cations

Cd^{+2} , Ge^{+4} , Fe^{+2} , O_2U^{+2} , Tl^{+3} , In^{+3} et Mn^{+2}

sont à l'état de sulfures.

Ce groupe, assez vaste, est subdivisé en sous-groupes dans le cas de l'analyse générale.

5e groupe.

Cations non précipités.

Il contient les ions des éléments

Ru , Os , Ir , V , Al , Be , (Ti) , Ga , (In) , Zn , (Ca) ainsi que les cations Li , Na , K , Rb , Cs et NH_4 .

En réalité, il est inutile de chercher les cations alcalins après les séparations multiples de l'analyse systématique.

6e groupe.

Parmi les cations non précipités se trouvent ceux des éléments alcalins. Nous les avons séparés du 5e groupe, précédemment décrit, pour en faire un groupe totalement séparé de l'analyse systématique.

En effet, par dissolution dans l'eau, nous pouvons obtenir la totalité de cations alcalins.

Il faut faire remarquer que les réactifs, dont nous disposons, ne permettent pas une analyse aisée et précise de *tous* les cations alcalins simultanément. Le spectroscope rendra souvent un service très appréciable.

Description de la méthode d'analyse aux xanthates ¹⁾.

Le point de départ est une solution aqueuse de nitrates, de chlorures, de perchlorates (ou même de sulfates dans certains cas).

Le premier groupe est évidemment déjà éliminé si l'on est en présence d'anions Cl' .

Le précipité des chlorures P_1 est filtré et lavé à froid en vue de son analyse. Le plomb peut ne pas précipiter complètement vu la solubilité déjà importante de son chlorure. Il est d'ailleurs de beau-

¹⁾ D'une façon générale, pour l'exécution des réactions, consulter le 2e Rapport de la Commission Internationale des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux, *B. Wepf*, Bâle 1945, ou le Traité de Chimie analytique qualitative minérale de *P. Wenger* et *E. Duckert, Georg & Cie*, Genève 1946 (sous presse).

coup préférable de ne le précipiter qu'au 2e groupe pour y être recherché; alors, il n'amène pas de perturbation. A cet effet, il faut chauffer la solution avant filtrage. Si l'on doit faire la précipitation, on prend de l'acide chlorhydrique 2-3 N. Le 1er groupe précipite aisément; on chauffe avant de filtrer.

1er groupe.

Les 4 cations peuvent être identifiés sans séparation particulière.

1. Plomb(II).

Il est préférable d'éliminer le plomb pour faire la recherche des autres cations. On peut également déceler cet élément déjà dans ce groupe. On traite le précipité par de l'eau bouillante et l'on filtre à chaud (S_1). On effectue la recherche du cation Pb^{++} au moyen de la thiourée. L'argent donne également des aiguilles incolores; mais, alors que l'ammoniaque les transforme en une masse amorphe noire, les cristaux du chlorure de plomb ne réagissent pas; il peut se former un léger trouble d'hydroxyde $(OH)_2Pb$.

2. Argent(I).

Dans le cas où l'on constate l'absence de mercure (ou si ce cation est en faible proportion) on peut éviter de séparer l'argent (P_1). Dans les autres cas, il faut procéder à une dissolution dans l'ammoniaque diluée 2,5 N (S_1); on reprécipite le chlorure d'argent par de l'acide nitrique dilué 2,5 N, on sépare par centrifugation et on opère en godet sur le précipité de chlorure d'argent.

Deux réactions: trisulfatocérite(IV) diammonique +
 acide chlorhydrique,
 sulfate de manganèse(II) + permanganate
 de potassium + acide chlorhydrique.

Cette dernière est impossible en présence de thallium.

3. Mercure(I).

Il n'est nullement nécessaire de séparer ce cation des autres. On le recherche, sur papier filtre, par la réaction du chlorure d'étain(II) + aniline, effectuée directement sur le chlorure de mercure(I) (P_1 ou P_1).

4. Thallium(I).

Le mercure provoque la perturbation la plus importante.

On peut utiliser comme réactif le tétra-iodobismuthate de potassium en ajoutant une solution de thiosulfate de sodium. Le thallium précipite en rouge brun, le mercure donne aussi un précipité gris noir qui ne gêne pas trop. Quant à l'argent et au plomb, leurs précipités (rouge brun) sont complètement solubles dans le thiosulfate alcalin.

Précipitation du 2e groupe.

A la solution filtrée du 1er groupe (S_1), on ajoute de l'acide sulfurique 10 N (jusqu'à cessation de précipitation) et l'on fait bouillir. Il est essentiel de précipiter le calcium pour pouvoir l'identifier. Il importe peu qu'il soit totalement précipité, car il n'amène pas de perturbation dans la suite de l'analyse.

5. Calcium(II).

Le premier cation à rechercher est le calcium que l'on sépare en le faisant passer en solution dans l'eau chaude (S_2). Il est identifié, au microscope, comme sulfate. La cristal-

lisation s'amorce par simple refroidissement; elle est aussi provoquée par l'adjonction d'une goutte d'acide sulfurique 2 N.

6. *Plomb(II)*.

Après séparation du calcium, le résidu P_2 est traité par une solution d'acétate de sodium (à 10%) pour dissoudre le sulfate de plomb (S_2). Le plomb est identifié par la réaction de la thiourée ou plus simplement (mais avec une sensibilité moindre) par l'anion chromique.

7. *Strontium(II)*.

Il faut s'efforcer d'éliminer au moins la majeure partie du calcium (par l'eau chaude) ainsi que le plomb.

Pour le strontium, on procède à une rapide désagrégation au carbonate de sodium, en solution dans l'eau (2—3 N) et à l'ébullition du résidu P_2 . Après filtration, le résidu de carbonate S_3 est traité par l'acide chlorhydrique N. Dans la solution filtrée (S_4), on cherche le strontium au moyen du rhodizonate de sodium. Le baryum (P_4) n'étant pratiquement pas attaqué ne perturbe pas. Quant au plomb, qui réagit de façon analogue, il est éliminé au préalable.

8. *Baryum(II)*.

Le résidu inattaqué par la solution de carbonate alcalin P_2 , totalement débarrassé du strontium, est fondu avec le même sel dans un petit creuset de platine ou de nickel. Le produit est repris par l'eau bouillante puis filtré. On identifie le baryum sur le précipité (P_5) attaqué par l'acide chlorhydrique dilué (2 N), par la réaction d'adsorption de l'anion permanganique (en rose) sur le précipité de sulfate SO_4Ba .

Précipitation du 3e groupe.

La solution filtrée pour séparer le 2e groupe (S_2), peut être immédiatement traitée en vue de la précipitation des xanthates insolubles en milieu acide.

Les conditions optimum de précipitation sont un milieu acide 2 à 3 N (acide chlorhydrique ou sulfurique). La précipitation se fait à chaud (douce ébullition). On introduit le xanthate solide ou en solution aqueuse très concentrée.

Le précipité de xanthates (P_3) est filtré à chaud, puis lavé à l'eau chaude acidifiée par l'acide chlorhydrique (0,1 N).

Séparation en deux sous-groupes.

On opère de la façon suivante: le précipité P_3 est introduit dans un bécher avec 10 cm³ de solution d'hydroxyde de sodium 5 N; on chauffe à légère ébullition que l'on maintient durant un minimum de 15 minutes. Avant de filtrer, on dilue la solution avec un égal volume d'eau distillée. Le précipité est lavé à l'eau chaude.

Ce précipité (P_{3_1}) contient les sulfures des éléments Cu, Bi, Re, Co et Ni, ainsi que Au, Rh, Pd, Os et Pt à l'état élémentaire, de même que Se et Te comme complexes élémentaires.

La solution (S_{3_1}) renferme les thioels des éléments

Hg, As, Sb, Sn, (Au), Pt et Mo.

Analyse du sous-groupe 3a.

Le précipité de sulfures et de métaux (P_{3_1}) est traité par l'acide nitrique dilué (N), ce qui provoque le passage en solution (S_{3_2}) des cations des éléments Cu et Bi, tandis que les sulfures de rhénium, de cobalt et de nickel, de même que les métaux pulvérulents restent insolubles (P_{3_2}). On filtre. La solution (S_{3_2}) est examinée de la façon suivante:

9. *Cuivre(II)*.

La recherche du cuivre est simple (S_3). On peut exécuter son identification spécifique avec l'acide rubéanique (tache vert foncé en milieu ammoniacal) ou avec le tétrathiocyanatomercurate(II) diammonique, en présence de cation Zn^{++} ; il n'y pas à craindre de perturbation.

10. *Bismuth(III)*.

La réaction de la thiourée peut être faite sans difficulté, le cuivre n'amenant pas de perturbation (S_3).

L'analyse du précipité insoluble dans l'acide nitrique (P_{3_2}) est beaucoup plus délicate du fait de la présence de quatre éléments du groupe du platine, très proches les uns des autres au point de vue chimique. Par attaque à l'acide chlorhydrique concentré 10 N, on fait passer en solution (S_3) les cations qui se trouvent comme sulfures, soit Re, Co et Ni, tandis que les éléments réduits restent insolubles (Au, Rh, Pd, Os et Pt) (P_{3_3}).

Ces métaux réduits (P_{3_3}) sont attaqués avec quelques gouttes d'eau régale que l'on évapore doucement à sec pour éviter la réduction des acidocomplexes; on redissout dans de l'acide chlorhydrique dilué (2 N) pour reprécipiter l'osmium et le platine comme chlorosmiat et chloroplatinate d'ammonium, par simple adjonction de chlorure d'ammonium (P_{3_4}). On sépare par centrifugation. Dans la solution S_{3_4} , on procède à une réduction à froid par le chlorhydrate ou le sulfate d'hydroxylamine. L'or précipite seul (ne pas chauffer et ne pas attendre trop longtemps, max. 1 h.).

11. *Or(III)*.

La réaction du tétraméthyl-diamino-diphénylméthane est tout à fait satisfaisante; elle est effectuée après remise en solution de l'or par l'eau régale.

La solution filtrée pour séparer l'or est traitée par la diméthylglyoxime (milieu chlorhydrique, légèrement acide). Le palladium donne un précipité très net, jaune vif, que l'on filtre (P_{3_5}).

12. *Palladium(II)*.

La recherche de ce cation est aisée. Le précipité de la diméthylglyoxime (en milieu chlorhydrique) est caractéristique. Le nickel ne donne aucune réaction en milieu acide.

13. *Rhodium(III)*.

Le rhodium amène le plus de difficultés du fait qu'on ne dispose pas de réaction caractéristique de ses ions. Il est indispensable de le séparer de la solution quand bien même l'opération est longue. On réduit totalement par le zinc en milieu chlorhydrique (5 N environ); le cation Rh^{+++} donne le métal réduit qui est séparé par filtration. On désagrège avec l'hydrogénosulfate de potassium (désagrégation spécifique) pour effectuer la réaction du chlorure d'étain(II). Cette désagrégation se fait très rapidement dans un microcreset de porcelaine. Le produit est dissous dans l'eau chaude.

Le précipité P_{3_4} de chlorosmiat et de chloroplatinate d'ammonium ne contient guère que ce dernier sel.

14. *Osmium(IV) et (VI)*.

Par acidulation d'une portion du précipité P_{3_4} par l'acide chlorhydrique, on obtient une attaque suffisante pour permettre la réaction de l'osmium avec le chlorhydrate de β -naphtylamine.

15. *Platine(IV)*.

S'il y a peu d'osmium, la recherche du platine est directe. Un peu de précipité P_{3_4} est mis en suspension dans l'eau. On ajoute quelques cristaux d'iodure de sodium; il se forme l'iodoplatinate d'ammonium rouge brique que l'on reconnaît facilement (directement, à l'œil).

La solution chlorhydrique (10 N), S_3 , contenant les ions des éléments Re, Co et Ni, peut être analysée sans séparation préalable.

16. *Rhénium(III)*.

On fait sur la solution S_{3_3} la réaction catalytique du chlorure d'étain(II) et de l'anion tellurique TeO_4'' . Le rhénium donne un précipité noir de tellure élémentaire.

17. *Cobalt(II)*.

On utilise la solution S_{3_3} . La réaction du cyanate de potassium est valable dans beaucoup de cas. On peut faire une recherche précise sous le microscope, avec le tétrathio-cyanatomercurate(II) diammonique + cation Zn'' , cette identification restant, en toutes circonstances, la meilleure.

18. *Nickel(II)*.

L'identification du nickel se fait sur la solution S_{3_3} . Toutes les réactions des dioximes peuvent être utilisées. La cyclohexanedione-dioxime donne la meilleure sensibilité ainsi qu'une spécificité totale. La diméthylglyoxime est également utilisable.

Analyse du sous-groupe 3b.

L'identification sûre des ions de ce groupe ne peut être faite sans séparations préalables, exécutées sur la solution S_{3_1} . On reprécipite tout d'abord les sulfures par acidification (ClH) nette de la solution. Le précipité filtré (P_{3_7}) contient aussi des éléments: un peu d'or, le sélénium et le tellure.

Après filtration pour éliminer la solution (S_{3_7}) contenant des sels ammoniacaux et du soufre colloïdal, on procède à une attaque par l'acide chlorhydrique concentré (10 N). Les sulfures d'antimoine et d'étain sont transformés en chlorures. Après chauffage léger pour éliminer l'hydrogène sulfuré et dilution avec un égal volume d'eau, on filtre. La solution S_{3_8} est examinée directement.

19. *Antimoine(III)*.

La méthyl-9 trihydroxy-2,3,7 fluorone-6 étant un réactif spécifique de l'antimoine, il n'y a pas de difficulté à rechercher les ions de cet élément. L'identification se fait à un p_H voisin de 3 à partir de la solution S_3 dont il faut évidemment réduire notablement l'acidité (OHNa).

20. *Etain(II) ou (IV)*.

La caractérisation de l'étain est aisée, si l'antimoine est le seul élément accompagnant. On peut examiner la réaction de fluorescence ou détecter l'étain par la cacothéline; dans les deux cas, la solution S_3 donne directement le milieu voulu.

Le résidu P_3 , insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré, contient les sulfures des éléments Hg, As, Pt et Mo ainsi que de l'or élémentaire, le sélénium et le tellure, plus ou moins à l'état de complexes.

Avec l'ammoniaque concentrée (7,5 N), on met en solution l'arsenic, le platine et le molybdène (S_3). Ces trois éléments sont recherchés sans séparation.

21. *Arsenic(III) et (V).*

Sur une portion de la solution S_3 , on détruit le thioisol par le peroxyde d'hydrogène sans excès. La recherche de l'arsenic se fait ensuite par réduction en hydrogène arsénié et identification de ce gaz au moyen du cation Hg^{++} .

22. *Platine(IV).*

Dans la plupart des cas, le platine est identifié dans le sous-groupe 3a; il peut être intéressant, cependant, de le détecter également dans le sous-groupe 3b. La réaction de l'acide rubéanique (en milieu acide) convient très bien à cette recherche.

23. *Molybdène(VI).*

La réaction du xanthate, très sensible, se fait en milieu chlorhydrique.

Le précipité P_3 contient le sulfure de mercure(II), de l'or, le sélénium et le tellure, les trois à l'état élémentaire.

On peut séparer l'or (redissolution de Hg, Se et Te dans un sulfure alcalin), mais ce n'est pas indispensable, s'il n'y en a pas de grandes quantités.

Le précipité est ensuite traité par le brome dans une solution d'hydroxyde de sodium (5 N). On chauffe jusqu'à ébullition ce qui provoque un précipité rouge de sélénium et d'oxyde de mercure (P_3). Le précipité est séparé par centrifugation, puis remis en solution, par attaque à l'acide nitrique dilué (N) à chaud.

24. *Sélénium.*

La solution nitrique contenant mercure et sélénium est réduite par le chlorure d'étain(II), le milieu étant acide. Il apparaît un précipité rouge de sélénium élémentaire.

25. *Mercure(II).*

S'il n'y a pas de sélénium, la solution réduite par l'étain(II) est alcalinisée par l'hydroxyde de sodium (N). Le mercure précipite alors en noir.

Si l'on a trouvé le sélénium, il faut rechercher le mercure par la catalyse d'oxydation de la lame d'aluminium.

26. *Tellure.*

La solution S_3 ne contient que le tellure et un peu de mercure. Elle est acidulée par l'acide chlorhydrique (3 N); on ajoute quelques cristaux d'hypophosphite de sodium. Le tellure se remarque par un précipité noir de l'élément.

Précipitation du 4e groupe.

La solution séparée du précipité de xanthate (S_3) contient un certain nombre d'ions et un excès de réactif. Elle est acide (ClH). Par traitement à l'hydroxyde de potassium (milieu nettement alcalin), le xanthate se transforme en sulfure qui réagit à son tour avec les cations de la solution. L'opération se fait par chauffage à la plaque chauffante, à légère ébullition, durant 15 minutes au minimum. On obtient ainsi un précipité de sulfure et d'hydroxydes P_4 séparé par filtration.

Le groupe 4 contient les éléments

Cd, Ge, Fe, Cr, U, Terres rares, Ce, Y, Ti, Th, Tl^{+3} , Sc, In, Mn et Mg.

On redissout le précipité dans l'acide chlorhydrique (5 N) et l'on chasse l'hydrogène sulfuré par chauffage modéré.

On précipite ensuite le sous-groupe de l'ammoniaque par ce réactif (3-4 N), en présence de chlorure d'ammonium, pour éviter de précipiter certains hydroxydes (Cd, Mn, Mg).

On filtre les hydroxydes et hydrates d'oxydes (P_{4_1}), soit les éléments

Ge, Fe, Cr, U, Terres rares, Ce, Y, Ti, Th, Sc et In.

27. Uranium(VI).

L'uranium est immédiatement séparé, car nous ne possédons pas de réactif de ce cation qui permette de le distinguer du fer. Les sels d'uranyle ainsi que l'hydroxyde se dissolvent immédiatement dans le carbonate d'ammonium, en formant un complexe soluble.

On obtient donc une solution S_{4_2} dans laquelle il est facile de déceler l'uranium par un réactif quelconque, l'hexacyanoferrate tétrapotassique par exemple.

Les hydroxydes et hydrates d'oxydes résiduels, P_{4_7} , sont attaqués par l'acide fluorhydrique. Tandis que les ions des éléments Ge, Fe, Cr, Ti et In passent en solution (S_{4_3}), les hydrates d'oxydes des terres rares, de l'yttrium, du thorium et du scandium ne sont pas attaqués (P_{4_3}).

Ce résidu insoluble est dissous dans l'acide chlorhydrique (3 N). Une précipitation à l'acide oxalique sépare les terres rares, l'yttrium et le thorium (P_{4_4}), tandis que le scandium passe comme oxalatocomplexe soluble (S_{4_4}).

28. Scandium(III).

Dans la solution S_{4_4} , on peut identifier le scandium par la solution de cochenille.

Les oxalates insolubles P_{4_4} sont décomposés par légère calcination. Le résidu d'oxydes est remis en solution par l'acide chlorhydrique.

C'est dans cette solution que l'on peut identifier quelques groupes d'ions et quelques cations dont on possède un réactif spécifique.

29. Terres cériques.

Une identification sous le microscope avec l'acide succinique est tout à fait spécifique dans les conditions de ce sous-groupe.

30. Terres yttriques.

De même, l'acide lactique permet de reconnaître sans équivoque ces quelques terres rares.

31. Lanthane(III).

Une réaction spécifique, mais peu sensible, est à notre disposition: précipitation d'un sel basique de lanthane (CH_3CO_2') avec adsorption en bleu d'iode élémentaire.

32. Cérium(III).

Le caractère particulier de cet élément rend possible une recherche sensible et parfaitement spécifique. Après oxydation au dioxyde de plomb, le cérium(IV) se reconnaît à la réaction de la *p*-phénétidine.

33. Europium(III).

C'est à une valence inférieure (Eu^{2+}), au contraire, que l'on doit la réaction spécifique de la cacothéline (zinc comme réducteur).

34. *Thorium(IV)*.

Toujours sur la même solution, l'iodate de potassium fonctionne comme un réactif spécifique.

La solution fluorhydrique, S_3 , contenant Ge, Fe, Cr, Ti et In est traitée par l'hydroxyde de sodium pour obtenir un milieu nettement alcalin; on oxyde alors, à chaud, par le bioxyde de sodium solide. Il précipite les hydroxydes des éléments Fe et In (P_4) que l'on sépare des sels solubles des anions GeO_3'' , CrO_4'' , TiO_3'' (S_4); l'indium passe un peu en solution également, mais il ne sera recherché que sur le précipité P_4 .

La solution S_4 est examinée en vue de l'identification des 3 éléments suivants:

35. *Germanium(IV)*.

Deux réactions peuvent être faites avec succès: la réaction du mannitol et de la phénolphtaléine, la réaction de la quinalizarine (tétrahydroxy-1,2,5,8 anthraquinone).

36. *Chrome(VI)*.

Entre plusieurs réactions spécifiques de l'anion chromique, nous donnons la préférence à celle du peroxyde d'hydrogène formant l'anion perchromique bleu.

37. *Titane(IV)*.

Etant donné la présence du chrome, deux réactifs sont exclus parmi les plus intéressants: l'acide chromotrope et le peroxyde d'hydrogène, les perturbations étant trop importantes.

Il est plus simple de séparer le titane par précipitation induite avec l'arséniate de zirconium, précipitation tout à fait sélective (Zr et Ti); après centrifugation et filtration, on effectue une recherche au moyen du peroxyde d'hydrogène, avec une excellente sensibilité.

Le précipité P_4 est dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué (3 N), puis examiné sans séparation préalable.

38. *Fer(III)*.

Les réactifs pour le fer ne manquent pas et sont parfaitement spécifiques dans le cas de l'analyse. Nous recommandons: acide sulfo-5 salicylique (Fe^{+++}), α, α' -bipyridyle (Fe^{++}), après réduction à l'hydroxylamine ou encore: *o*-phénanthroline (Fe^{++}), après réduction également.

39. *Indium(III)*.

L'indium est recherché par sa réaction avec l'alizarine, en prenant soin, évidemment, de masquer le fer(III) par l'anion fluorhydrique.

La solution ammoniacale, résultant de la première subdivision (S_1) contient les amines solubles et les cations non précipités.

40. *Cadmium(II)*.

La réaction spécifique du cadion peut être faite directement sur la solution acidulée par l'acide acétique.

41. *Thallium(III)*.

Les différents traitements opérés sur les solutions contenant le thallium(III) ne l'ont pas réduit. On acidifie la solution pour la réduire par l'anion I^- , ce qui provoque en même temps la formation d'iodure, ITl , jaune, facilement perceptible. On peut encore séparer le précipité par centrifugation et détecter le thallium par la réaction de l'acide phosphomolybdique et l'acide bromhydrique. L'iodure de thallium(I), malgré sa faible solubilité, réagit, cependant beaucoup plus lentement; la réaction n'en est pas moins probante.

42. *Manganèse(II)*.

La recherche de cet élément peut se faire de plusieurs manières, sans difficulté. La plus simple est d'oxyder le cation Mn^{2+} en anion MnO_4^- par le peroxydisulfate de potassium en présence de cation Ag^+ . La solution de l'analyse est acidifiée par l'acide sulfurique (5 N).

43. *Magnésium(II)*.

Les réactifs d'adsorption sont spécialement recommandés, en particulier, le *p*-nitrobenzénazo-résorcinol (magnésion).

Analyse du 5e groupe.

Ce groupe (S_4) est formé des ions non précipités par les réactifs généraux ClH , SO_4H_2 , xanthate de potassium, hydroxyde de potassium.

Il contient aussi le cation Ca^{2+} et les cations alcalins. Le calcium n'est pas recherché à cet endroit, ne se trouvant qu'en faible quantité. Les éléments alcalins forment un groupe particulier, le groupe 6.

Le 5e groupe contient encore des anions d'éléments amphotères qui sont décelés, à l'exception de l'indium qui se trouve à l'état de traces:

Ru, Os, Ir, V, Al, Be, Ga et Zn.

La solution S_4 est acidulée par l'acide chlorhydrique (3 N). Puis on précipite par l'hydroxyde d'ammonium (3 N) quelques hydroxydes que l'on filtre.

Le précipité P_{5_1} contient $(OH)_3Al$, $(OH)_2Be$, $(OH)_3Ga$ et $(OH)_3In$, en très petite quantité.

Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de déceler l'aluminium en présence de gallium et réciproquement. Ce cas particulier sortant du cadre de nos recherches, nous nous sommes contentés d'indiquer un réactif sélectif des deux cations Al^{3+} et Ga^{3+} .

44. et 45. *Aluminium(III) et Gallium(III)*.

Deux réactions se valent: la formation d'un alun de césium avec le chlorure de césium et l'hydrogénosulfate de potassium; la forme des cristaux (cubiques) permet une détermination sûre; la réaction de l'alizarine-sulfonate-3 de sodium.

46. *Béryllium(II)*.

L'acétylacétone étant un réactif spécifique (au microscope, car c'est la forme cristalline qui permet une identification spécifique), il n'est pas nécessaire de séparer le béryllium.

47. *Indium(III)*.

On ne recherchera vraisemblablement pas l'indium à cette place, mais auparavant, dans le groupe 4. On peut, cependant, le déceler par la réaction avec l'hexaméthylène-tétramine et le thiocyanate de potassium.

La solution ammoniacale S_{5_1} contient un certain nombre d'éléments qu'il est difficile de séparer en sous-groupes. Etant donné les possibilités qu'offrent certains réactifs, on peut effectuer une recherche précise et rapide de chacun d'eux en présence de tous les autres.

48. *Ruthénium*.

L'acide rubéanique se trouve être un réactif spécifique du ruthénium dans le cas de notre méthode d'analyse.

49. *Osmium(IV)*.

La réaction très typique de la thiourée peut être faite sur la solution, sans séparation aucune.

50. *Iridium(IV)*.

Il n'est pas nécessaire, non plus, de séparer l'iridium pour effectuer sa recherche. Les cations du même sous-groupe ne perturbent pas l'essai à l'acide sulfurique + acide nitrique, donnant une coloration bleue.

51. *Vanadium(IV)*.

La précipitation par le xanthate de potassium réduit immédiatement le vanadium à l'état tétravalent, semble-t-il. Les opérations effectuées, dans la suite, ne le réoxydent pas. Il est donc possible de faire directement, sur la solution, la recherche du vanadium par le chlorure de fer(III) et la diméthylglyoxime.

52. *Zinc(II)*.

On décèle enfin ce cation au moyen d'une réaction spécifique avec l'anion tétra-thiocyanatomercurique(II), soit en présence de cation Co^{++} (précipité bleu), soit en présence de cation Cu^{++} (précipité violet).

Analyse du groupe 6.

Ce groupe contient tous les ions des éléments alcalins. *Il est de beaucoup préférable d'en faire la recherche indépendamment de l'étude systématique des autres cations.*

Le spectroscope rend, généralement, le meilleur service.

Dans le cas d'une analyse chimique où tous les éléments sont en présence simultanée, il faut procéder à des recherches très délicates et longues, voire même impossibles lorsque les ions sont en proportions trop différentes les uns des autres :

On procède tout d'abord à une précipitation générale, à partir d'une solution chlorhydrique, nitrique, sulfurique ou perchlorique, d'un grand nombre de cations, en faisant agir l'hydroxyde d'ammonium et le carbonate d'ammonium. On filtre.

Les cations alcalins sont en solution, avec un certain nombre d'ammines



et de complexes solubles (O_2U^{--}).

Pour éliminer ces derniers ions, le plus simple est de terminer par une précipitation au sulfure d'ammonium, suivie d'une filtration.

Il faut encore éliminer le cation NH_4^+ par évaporation de la solution acide (ClH) et calcination modérée à 400—500°. Le résidu sec est dissous dans l'eau, filtré. La solution aqueuse est acidulée par l'acide chlorhydrique puis évaporée à sec pour avoir les chlorures alcalins anhydres.

Par traitement à l'alcool éthylique absolu, on sépare, en solution, les chlorures de lithium et de césium (S_{6_2}) alors que le résidu (P_{6_2}) insoluble, contient les chlorures de sodium, de potassium et de rubidium.

Le résidu P_{6_2} est mis en solution dans un peu d'eau pour procéder à la recherche des trois cations sans séparation préalable, pour autant que l'on soit devant un mélange en proportions assez égales.

53. Sodium(I).

Le seul réactif spécifiquement bon, dans ce sous-groupe, est l'acétate d'uranyle et de zinc. Le cation potassium, seul, réduit la sensibilité d'une façon appréciable.

54. Potassium(I).

La réaction de l'hexanitritocobaltate(II) de plomb et de sodium est spécifique et de bonne sensibilité.

55. Rubidium(I).

Le bromure d'argent et le bromure d'or(III) permettent une recherche assez sensible; les cations Na^+ et K^+ ne la diminuent que peu.

La solution alcoolique, S_6 , est évaporée à sec; puis on dissout les chlorures de lithium et de césium dans l'eau pour les identifier, l'un en présence de l'autre.

56. Lithium(I).

L'identification au moyen de l'anion PO_4''' est satisfaisante.

57. Césium(I).

Nous proposons la réaction de l'hexacyanoferrate(II) tétrapotassique + acétate de plomb, assez sensible, les cations alcalins ne perturbant pas.

Il faut indiquer ici l'essai préliminaire à exécuter pour la recherche du cation ammonium que l'on effectue sur la solution primitive, uniquement.

58. Ammonium : NH_4^+ .

Beaucoup de réactifs sont utilisables avec sécurité. Le plus simple est de déplacer le cation NH_4^+ par une base forte (OHK ou $OHNa$) et d'identifier le gaz ammoniac par un papier indicateur ou par la réaction catalytique du sulfate de manganèse(II) + nitrate d'argent + benzidine.

Il est évident que les amines volatiles donnent la même réaction.

Les anions perturbateurs.

Nous avons fait quelques essais d'orientation qui nous ont permis d'entrevoir une solution aisée de ce problème en ayant recours, tout particulièrement, à la séparation de l'anion phosphorique par les cations Zr''' ou Pb^{++} ; on peut même supprimer cette élimination.

L'élimination de l'anion phosphorique peut se faire après le 2^e groupe, mais elle se complique du fait de la précipitation d'autres anions (AsO_4''' , MoO_4'' en particulier).

Ce procédé n'est pas à rejeter; mais il nécessite une étude particulière de l'analyse de quelques ions.

On peut encore éliminer l'anion phosphorique après le 3^e groupe. Après filtration des xanthates on procède à la précipitation par le cation Pb^{++} en milieu de p_H voisin de 4. Il faut un excès de cation plomb pour précipiter l'anion PO_4''' aussi bien que l'excès d'anion

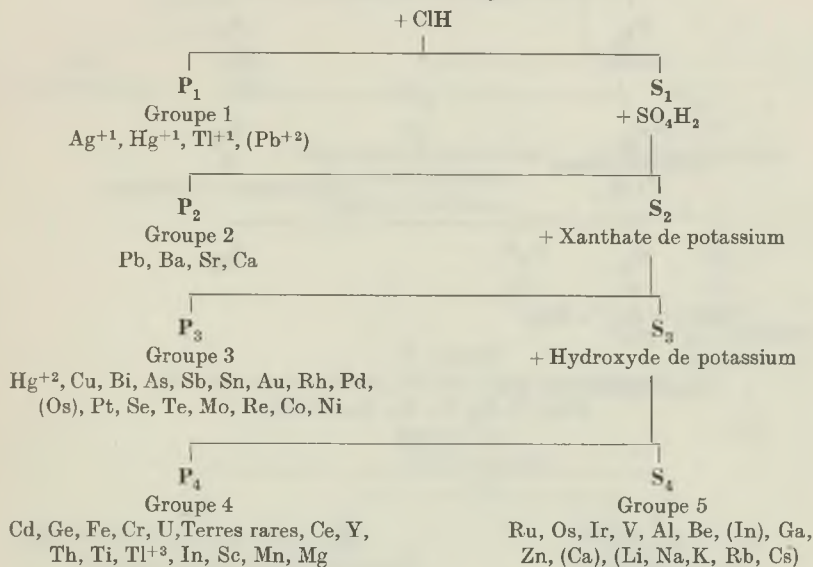
xanthique. Après filtration, le plomb en excès est précipité par l'acide sulfurique dilué. Puis, on introduit le xanthate de potassium, on fait bouillir et on alcalinise nettement par l'hydroxyde de potassium en vue de transformer les xanthates en sulfures, pour procéder à la précipitation du groupe 4.

Ce procédé nécessite encore une mise au point de façon à le rendre sûr, pratique et rapide.

L'anion oxalique peut toujours être éliminé par calcination.

Séparation des groupes.

Solution à analyser



Passent en désagrégation: W, Nb, Ta, Zr, Hf

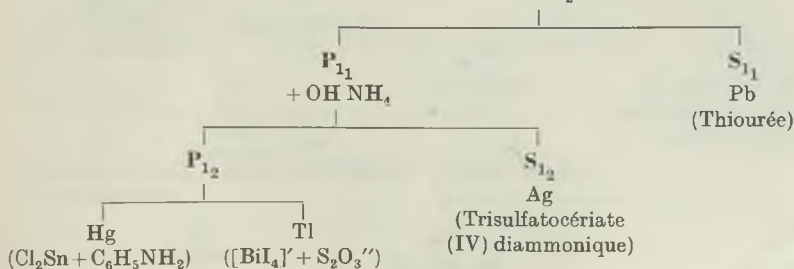
Essai préliminaire: NH_4^+ , PO_4^{3-}

Solution spéciale: Groupe 6: Li, Na, K, Rb, Cs

Groupe 1.

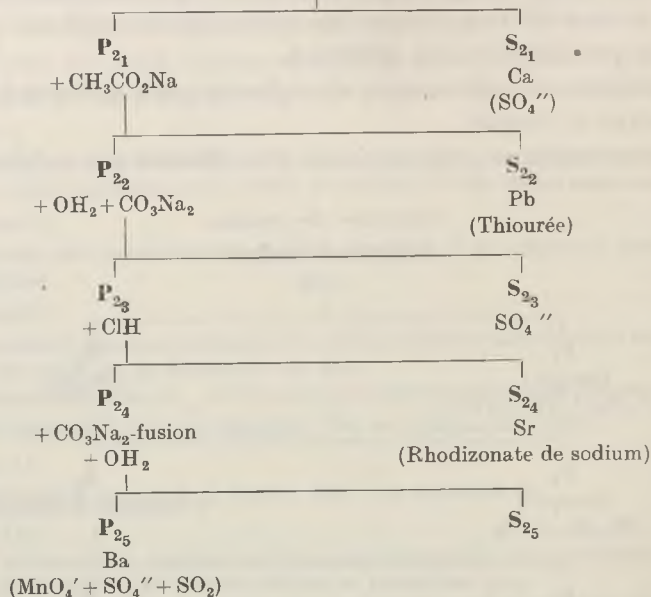
P₁: ClAg, Cl₂Hg₂, ClTl, (Cl₂Pb)

+ OH₂



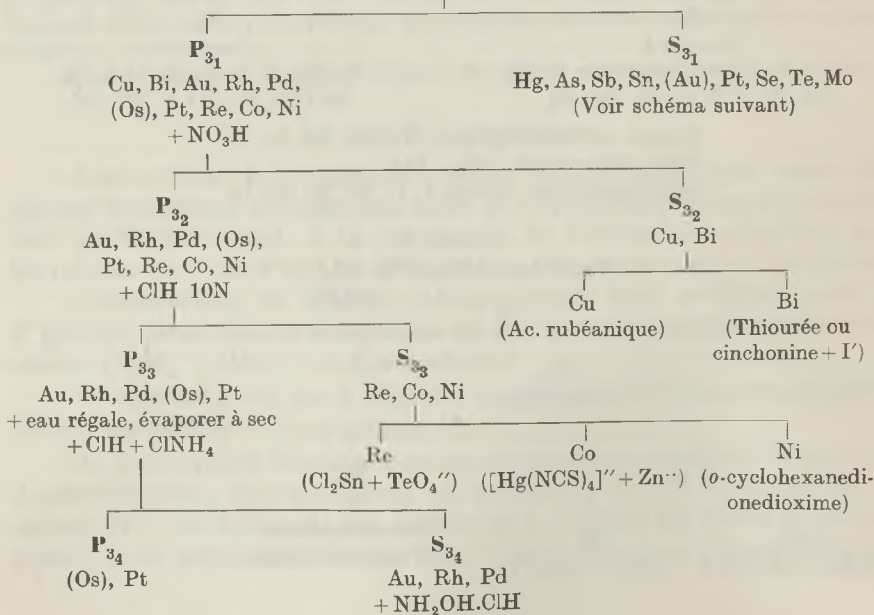
Groupe 2.

P_2 : SO_4Pb , SO_4Ba , SO_4Sr , SO_4Ca
+ OH_2



Groupe 3.

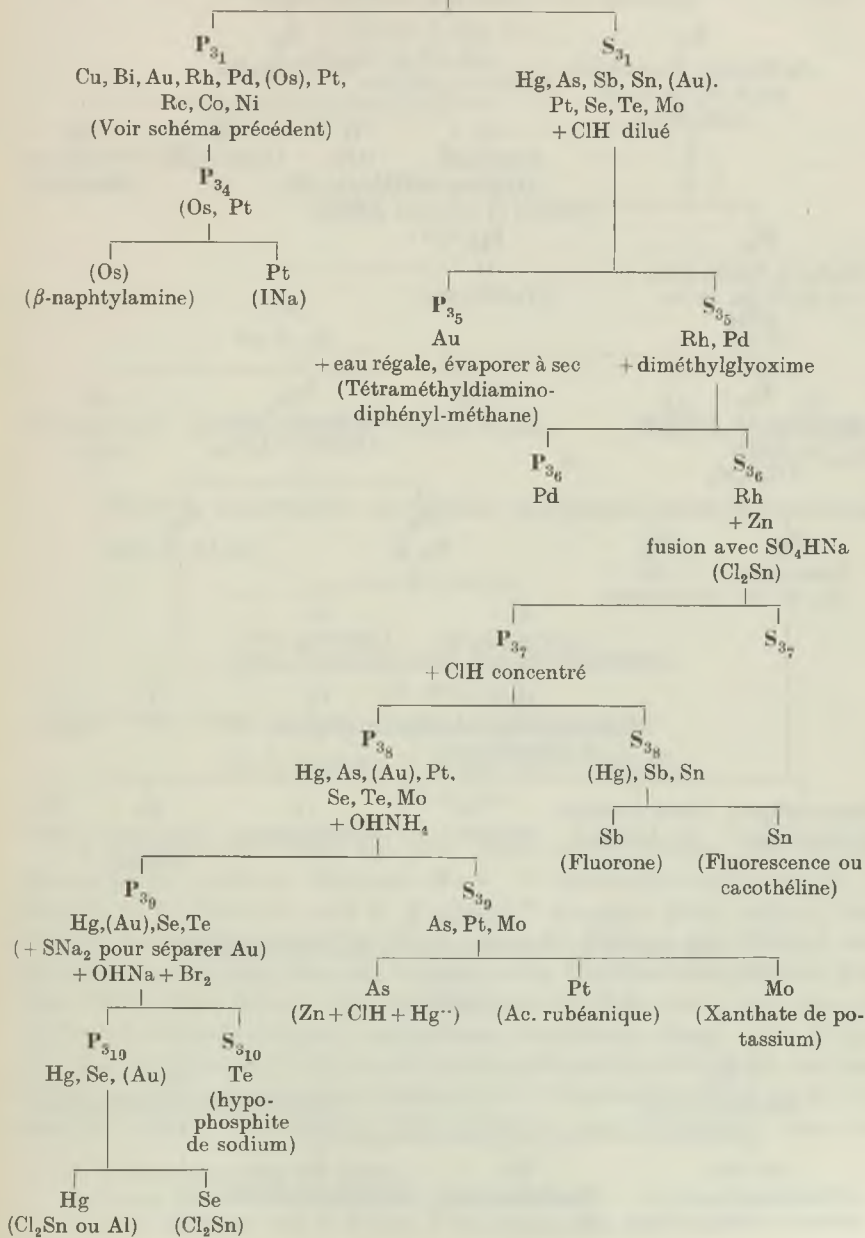
P_3 : Xanthates de Hg^{+2} , Cu, Bi, As, Sb, Sn, Au, Rh, Pd,
(Os), Pt, Se, Te, Mo, Re, Co, Ni
+ OHK



Groupe 3 (suite).

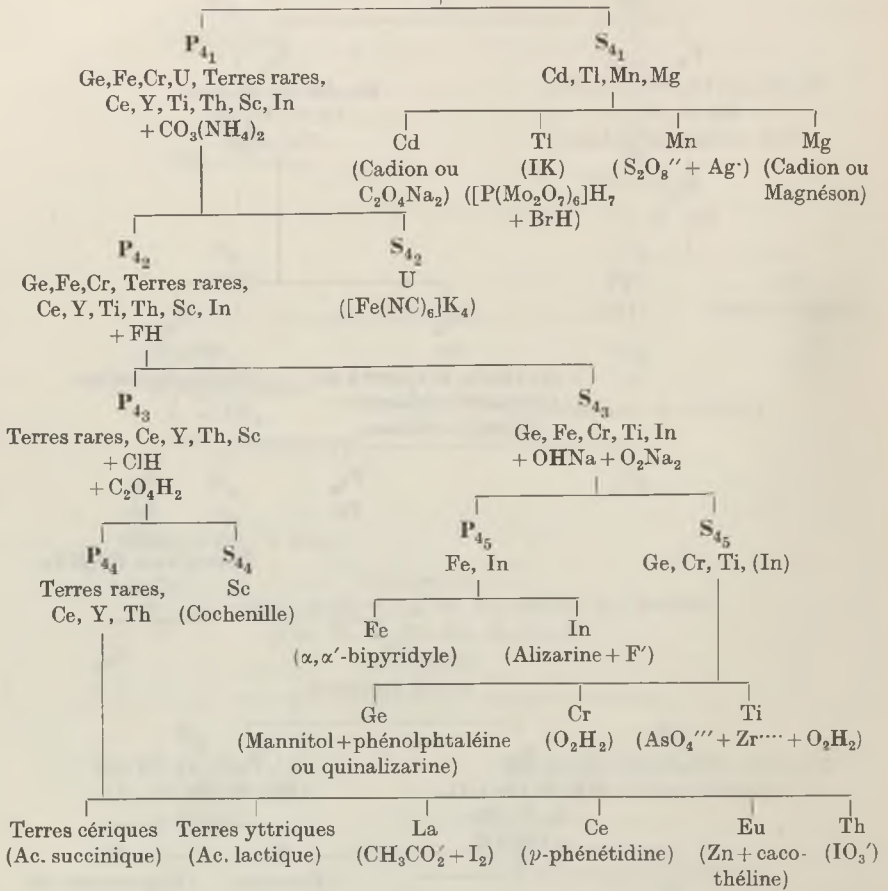
P₃: Xanthates de Hg⁺², Cu, Bi, As, Sb, Sn, Au, Rh, Pd,
(Os), Pt, Se, Te, Mo, Re, Co, Ni

+ OHK



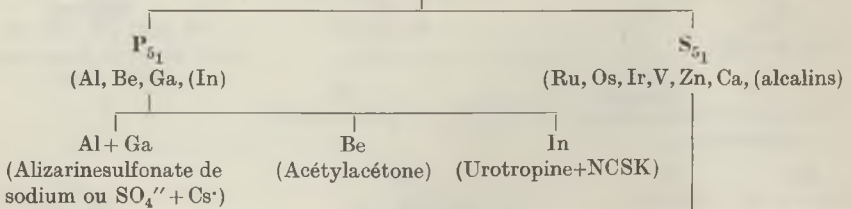
Groupe 4.

P₄: Cd, Ge, Fe, Cr, U, Terres rares, Ce, Y, Ti, Th, Tl⁺³, Sc, In, Mn, Mg
 + ClH
 + OHNH₄ + CINH₄

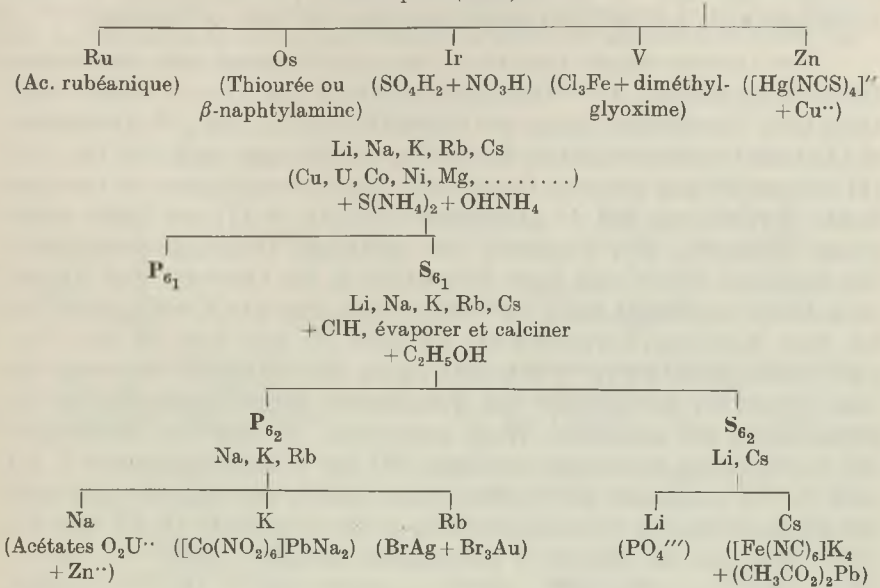


Groupe 5.

S₄: Ru, Os, Ir, V, Al, Be, (In), Ga, Zn, (Ca), (alcalins)
 + ClH
 + OHNH₄



Groupe 5 (suite).



Genève, Laboratoire de Chimie analytique et de Microchimie.

204. Steroide und Sexualhormone.

(119. Mitteilung).

Androstan-triol-(3β, 16α, 17α)

von L. Ruzicka, V. Prelog und P. Wieland.

(30. X. 45.)

*H. Hirschmann*¹⁾ hat aus dem Harn eines Knaben mit Nebenieren-Krebs grössere Mengen eines Δ^5 -Androsten-triols-(3β,16,17) isoliert. *G. F. Marrian* und *G. C. Butler*²⁾ konnten dann zeigen, dass dieselbe Verbindung auch im Harn gesunder Männer und Frauen vorkommt, dass es sich also um ein normales Stoffwechselprodukt handelt. Schon *Hirschmann* hat die Möglichkeit diskutiert, dass das Δ^5 -Androsten-triol-(3β,16,17) auf einem ähnlichen Wege aus Δ^5 -Androsten-ol-(3β)-on-(17) (Trans-dehydro-androsteron) entsteht, auf dem in vivo aus dem Oestron das Oestriol ($\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-triol-(3,16,17)) gebildet wird³⁾. In diesem Falle könnte man erwarten, dass das

¹⁾ J. Biol. Chem. **150**, 363 (1943).

²⁾ Nature **154**, 19 (1944); Biochem. J. **38**, 322 (1944).

³⁾ *W. H. Pearlman* und *G. Pincus*, J. Biol. Chem. **147**, 379 (1943).

Oestriol und das Δ^5 -Androsten-triol-($3\beta, 16, 17$) aus Harn dieselbe Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 16 und 17 besitzen.

Vor kurzem wurde berichtet, dass das Oestriol mit einem synthetisch erhaltenen $\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-triol-($3, 16\alpha, 17\alpha$) (V) nicht identisch ist¹). Inzwischen haben wir durch Oxydation von Δ^{16} -Androstenol-(3β) mit Osmiumtetroxyd das analoge Androstan-triol-($3\beta, 16\alpha, 17\alpha$) (I) hergestellt und konnten feststellen, dass es verschieden ist von dem durch Hydrierung des Δ^5 -Androsten-triol-($3\beta, 16, 17$) aus Harn erhaltenen Isomeren. Ein Vergleich des optischen Drehungsvermögens²) der analogen Triole und ihrer Triacetate in der Oestran- und Androstan-Reihe bestätigte dann die Vermutung, dass die Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 16 und 17 bei den in der Natur vorkommenden Verbindungen die gleiche ist, was als eine Stütze für die Ansicht von *Hirschmann* dienen kann, dass sie im Organismus auf analogem Wege entstehen. So sind die Differenzen der molekularen Drehungsvermögen $[M]$ der Verbindungspaare I, III und V, VII innerhalb der Fehlergrenzen gleich und dasselbe gilt auch für die molekularen Drehungsvermögen der Triacetate II, IV und VI, VIII. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, ist $[M]^I - [M]^{III} = -59^\circ \sim [M]^V - [M]^{VII} = -58^\circ$; $[M]^{II} - [M]^{IV} = +234^\circ \sim [M]^{VI} - [M]^{VIII} = +223^\circ$, die Übereinstimmung ist also sehr gut. Wenn die Überlegungen, welche beim Oestriol zur Annahme führten, dass es sich um das $\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-triol-($3, 16\beta, 17\alpha$) handelt, richtig sind, so würden auch das Δ^5 -Androsten-triol-($3\beta, 16, 17$)³) und das entsprechende Androstan-triol-($3\beta, 16, 17$) (III) die gleiche Konfiguration $16\beta, 17\alpha$ besitzen.

Das Androstan-triol-($3\beta, 16\alpha, 17\alpha$)-triacetat (II) wurde in der biologischen Abteilung der *Ciba AG.* auf androgene Wirksamkeit geprüft und in Dosen bis 6×1 mg täglich (subcutan, in Sesamöl gelöst) als unwirksam gefunden.

Der *Ciba AG.* in Basel danken wir für die Unterstützung.

Experimenteller Teil.

Androstan-triol-($3\beta, 16\alpha, 17\alpha$) (I).

Eine Lösung von 76 mg Δ^{16} -Androstenol-(3β)⁴) in 2 cm³ absolutem Äther versetzte man mit 80 mg Pyridin und 85 mg Osmiumtetroxyd in 6 cm³ absolutem Äther. Nach 24 Stunden wurde das ausgeschiedene hellbraune, krystalline Reaktionsprodukt abfiltriert, mit absolutem Äther gewaschen und durch 3-stündiges Schütteln mit 2 cm³ 1-n. Kalilauge und 350 mg Mannit umgeestert. Das gebildete schwerlösliche Triol konnte mit

¹) *V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. 28, 255 (1945).*

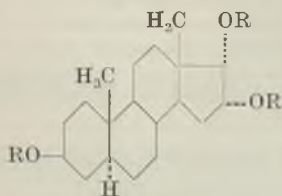
²) Über die Anwendung der Verschiebungsgesetze in der Steroid-Reihe vgl. z. B. *Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 748 (1944)*, wo auch die ältere Literatur zitiert ist.

³) Eine mit dem Δ^5 -Androsten-triol-($3\beta, 16, 17$) aus Harn stereoisomere Verbindung wurde von *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und T. Weiss, B. 72, 417 (1939)* und von *F. H. Stodola, E. C. Kendall und B. F. McKenzie, J. Org. Chem. 6, 841 (1941)* teilsynthetisch hergestellt.

⁴) *V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. 27, 69 (1944).*

viel Äther ausgeschüttelt werden. Nach dem Eindampfen der mit verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschenen ätherischen Auszüge verblieb ein farbloser, kristalliner Rückstand, aus welchem nach einmaligem Umlösen aus Alkohol 57 mg derber Tafelchen vom Smp. 265—266° (korr.) erhalten wurden.

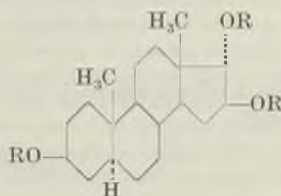
Tabelle 1.



I. Androstan-triol-(3 β ,16 α ,17 α)

R = H; $[M]_D = -59^0$ ¹⁾

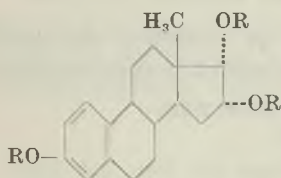
II. R = CH₃CO-; $[M]_D = +43^0$ ¹⁾



III. Androstan-triol-(3 β ,16,17) aus Harn

R = H; $[M]_{5461} = 0^0$ ²⁾

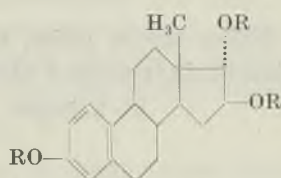
IV. R = CH₃CO-; $[M]_D = -191^4$)



V. $\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-triol-(3,16 α ,17 α)

R = H; $[M]_D = +167^0$ ⁵⁾

VI. R = CH₃CO-; $[M]_D = +223^0$ ⁶⁾



VII. Oestriol

R = H; $[M]_{5461} = +225^0$ ⁷⁾

VIII. R = CH₃CO-; $[M]_D = 0^0$ ⁸⁾

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert und bei 160° im Hochvakuum sublimiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb.

$$[\alpha]_D^{16} = -19^0 (\pm 4^0) \quad (c = 0,55 \text{ in Feinsprit})$$

3,697 mg Subst. gaben 9,985 mg CO₂ und 3,507 mg H₂O

C₁₉H₃₂O₃ Ber. C 73,98 H 10,46%

Gef. „ 73,70 „ 10,62%

¹⁾ Vgl. diese Mitt.

²⁾ G. F. Marrian und G. C. Butler, Biochem. J. **38**, 322 (1944), $[\alpha]_{5461}^{25} = 0,0^0$ (c = 0,50 in Methanol).

³⁾ Für die Verbindungen III und VII wurde für die Berechnungen das Drehungsvermögen bei 5461 Å verwendet, da für die Verbindung III nur ein solches bekannt war. Der Fehler, der dadurch begangen wird, ist gering.

⁴⁾ H. Hirschmann, J. Biol. Chem. **150**, 363 (1943), $[\alpha]_D^{16} = -44^0$ (c = 0,45 in Alkohol).

⁵⁾ V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. **28**, 255 (1945), $[\alpha]_D^{20} = +58^0$ (c = 0,466 in Alkohol).

⁶⁾ $[\alpha]_D^{16} = +54^0$ (c = 0,705 in Alkohol); neu bestimmt, vgl. ⁵⁾.

⁷⁾ G. F. Marrian und G. A. D. Haslewood, Biochem. J. **26**, 28 (1932); $[\alpha]_{5461}^{21} = +78,3^0$ (c = 0,432 in Alkohol).

⁸⁾ A. Butenandt und J. S. L. Browne, Z. physiol. Ch. **216**, 53 (1933); $[\alpha]_D = 0^0$ (in Alkohol).

Das Triacetat (II) wurde aus 40 mg Triol, 0,75 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur auf übliche Weise erhalten. Die farblosen Nadeln schmolzen nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 165° (korr.) und wurden zur Analyse 80 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +10^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \quad (c = 0,516 \text{ in Feinsprit})$$

3,740 mg Subst. gaben 9,433 mg CO₂ und 2,957 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81%

Gef. „ 68,83 „ 8,85%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.
Technischen Hochschule, Zürich.

205. Notice sur la prise, en photographie en couleurs, de spectres d'émission, de spectres d'absorption et spécialement de spectres Raman.

par E. Briner, J. J. Kundig et M. Berenstein.

(30 X 45)

Grâce aux grands progrès réalisés dans la photographie en couleur, on dispose maintenant de films en couleur dont la rapidité est relativement grande. Cette circonstance nous a engagés à procéder à quelques essais de prise en couleur de divers spectres, notamment de spectres *Raman*. Les résultats ayant été satisfaisants, nous croyons utile de les communiquer d'une manière sommaire, en donnant quelques indications sur la technique mise en œuvre. Ils présentent quelque intérêt, soit pour la projection de spectres en couleur destinés à l'enseignement, soit même pour des examens scientifiques en raison de la sensibilité particulière des films employés dans certaines régions du spectre. Voici des indications sur la technique de nos essais :

Nous avons utilisé, pour la prise des spectrogrammes en couleur, le film « Agfacolor ». Ce film se trouve dans le commerce en particulier au format 24 × 36 mm., en bandes de 1,60 m. Du fait que la maison « Agfa » ne se charge de développer les films qu'en bandes entières et que le spectrographe à notre disposition est équipé, pour la photographie, d'un châssis à plaques, nous avons agencé un dispositif permettant de passer le film en bandes. A cet effet, nous avons utilisé une chambre photographique « Leica » de *Leitz* (sans objectif), que nous avons adaptée au spectrographe par l'intermédiaire d'un châssis à plaques dont nous avons fait percer le couvercle en son centre d'une ouverture circulaire d'environ 35 mm. de diamètre. A cette ouverture a été adapté un tube fileté, sur lequel nous avons vissé la chambre « Leica ». Il a fallu naturellement déplacer le chariot porte-châssis du spectrographe de façon à amener le plan du film dans le plan de l'image du spectre. Ne possédant pas le dispositif de mise au point sur verre dépoli de *Leitz*, nous avons dû procéder par tâtonnements. En opérant ainsi, la longueur photographiée du spectre est limitée à 36 mm. Etant donné le pouvoir dispersif du spectrographe, cette longueur correspond par exemple au domaine compris inclusivement entre la raie bleue

et la raie jaune du mercure, ce qui est suffisant pour la prise de spectres *Raman*, auxquels nous nous intéressions spécialement.

En ce qui concerne le temps de pose, il faut tenir compte du fait que les films en couleur sont caractérisés par une faible latitude d'exposition: une surexposition modérée fait disparaître la couleur, alors qu'avec une légère sous-exposition l'image n'apparaît pas. Il ne faut donc pas s'attendre, sauf exceptions, à ce qu'il existe un temps de pose optimum pour lequel toute l'image spectrographique sortira correctement. Pour les spectres d'émission et d'absorption, nous avons procédé systématiquement en faisant des séries de poses, en doublant chaque fois leur durée; pour l'ordre de grandeur, on pourra se baser sur la rapidité indiquée pour le film (15/10⁰ DIN). La prise de spectrogrammes *Raman* présente quelques difficultés en raison de la grande différence d'intensité des raies excitatrices de l'arc au mercure d'une part et des raies *Raman* d'autre part. Les spectres d'absorption, en revanche, constituent un cas tout à fait favorable en raison de la continuité du spectre, les bandes d'absorption ressortant avec une netteté particulière lors du temps de pose le meilleur, précisément à cause de la faible latitude d'exposition du film.

Pour tous ces essais, le spectrographe utilisé est le modèle GH de *Steinheil*, avec montage à 3 prismes et ouverture relative F:4, en usage dans notre laboratoire pour la prise de spectres *Raman*.

Voici les résultats des principales observations que nous avons faites; ils pourront être joints à ceux obtenus par d'autres expérimentateurs qui pourraient avoir été, ou seraient appelés à prendre des spectrogrammes en couleur pour les différentes catégories de spectres.

Spectres d'émission.

Ont été pris les spectres de l'hélium, du néon (tubes *Geissler*), du mercure (arc), du fer (arc). Les durées de pose qui ont donné les meilleurs résultats sont comprises entre 15 et 30 secondes pour le mercure et entre 30 et 60 secondes pour les autres spectres. Les raies caractéristiques se présentent d'une manière très nette.

Spectres d'absorption.

Comme source de lumière continue, on a utilisé une lampe à incandescence. Pour atténuer la dominance du rouge, un filtre de cellophane bleu clair a été interposé. Ont été pris, avec des durées de pose allant de 1 à 25 minutes, le spectre de la source continue, les spectres de solutions de permanganate, de rhodamine et de vert malachite. Les bandes d'absorption caractéristiques de ces corps apparaissent d'une manière particulièrement nette.

Spectres Raman.

La source d'excitation est la lampe à vapeur de mercure, que l'on utilise habituellement; il n'a pas été fait usage de filtre. Le spectre *Raman* étudié est celui du benzène, qui est particulièrement typique et que l'on obtient facilement.

La raie excitatrice bleue ($\lambda = 4358 \text{ \AA}$) est naturellement très surexposée; de ce fait, elle apparaît blanchâtre. Il doit en être de même pour la raie excitatrice violette ($\lambda = 4046 \text{ \AA}$), qui est hors de la partie photographiée du spectre.

Après une pose de 7 minutes, aucune raie *Raman* n'est apparue.

Après une pose de 2 heures apparaissent, faibles mais nettes:

1) la raie *Raman* $\lambda = 4555 \text{ \AA}$, qui correspond à la fréquence *Raman* 991 cm^{-1} , excitée par la raie bleue du mercure; elle est attribuée à la pulsation d'ensemble de la molécule de benzène;

2) la raie qui correspond à la fréquence *Raman* 3063 cm^{-1} , excitée par la raie violette du mercure; elle est attribuée aux vibrations CH du benzène (fréquence CH aromatique).

Ces deux raies, qui sont les plus intenses du spectre *Raman* du benzène, apparaissent déjà après 5—10 minutes de pose sur les plaques utilisées d'habitude (plaques Agfa-isochromes).

Après une pose de 16 heures apparaissent, relativement intenses, les deux raies déjà mentionnées sous les numéros 1) et 2), avec leurs attributions, et, plus faibles, mais très nettes:

3) entre les deux précédentes, la raie correspondant à la fréquence *Raman* 1176 cm^{-1} ; c'est la fréquence de déformation du groupe CH excitée par la raie bleue;

4) la raie correspondant à la fréquence *Raman* 1606 cm^{-1} excitée par la raie bleue; elle est attribuée au groupe C=C du benzène (double liaison aromatique).

Toutes ces raies sont bien venues, avec les couleurs correspondant aux régions du spectre où elles se trouvent. Mais après une pose de 45 heures, les deux raies 1) et 2) sont déjà surexposées, car elles apparaissent avec une teinte blanchâtre.

Ainsi, il importe de ne pas pousser trop loin la pose si l'on veut obtenir les raies *Raman* avec leurs vraies couleurs.

La région comprise entre les raies bleu-vert $\lambda = 4916 \text{ \AA}$ et $\lambda = 4960 \text{ \AA}$ et la raie verte, $\lambda = 5460 \text{ \AA}$ est relativement plus sensible dans le film en couleurs; en effet, les raies du mercure diffusées dans le benzène y apparaissent particulièrement intenses dans cette région. Il a d'ailleurs déjà été observé¹⁾ que, sur le film en couleur, la région bleue n'est relativement pas favorisée. Il pourrait être éventuellement fait usage de cette particularité, combinée avec l'emploi de filtres appropriés pour la prise de spectres dans lesquels la région comprise entre le bleu-vert et le vert serait spécialement à considérer.

RÉSUMÉ

On expose les résultats observés dans la prise en couleur de divers spectres: spectres d'émission, spectres d'absorption et spécialement de spectres *Raman*.

Nous tenons à remercier M. H. Paillard, Chef de travaux dans notre laboratoire, pour le concours qu'il nous a prêté dans ces déterminations.

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

Octobre 1945.

¹⁾ Photograph. Chron. allg. fotogr. Ztg. 51, 67 (1944); cité dans C. 1944, II, 1143.

206. Über eine neue *l*-Aminosäure-oxydase (*Ophio-l*-aminosäure-oxydase).

3. Mitteilung¹⁾

von E. A. Zeller, A. Maritz und B. Iselin.

(30. X. 45.)

Fast gleichzeitig wurden im Tierreich zwei Fermente entdeckt²⁾³⁾, die die Oxydation einer Reihe von *l*-Aminosäuren, wie Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, zu beschleunigen vermögen. Das eine tritt im Säugerorganismus auf²⁾⁴⁾ und wird im folgenden der Kürze halber als „Säuger-oxydase“ bezeichnet. Das andere, die *Ophio-l*-aminosäure-oxydase („*Ophio*-oxydase“) findet sich in Schlangengiften. Die beiden Fermente sind sehr nahe verwandt miteinander, unterscheiden sich aber durch ihre Fähigkeit, *l*-Prolin anzugreifen. Um die Fermente gegeneinander abzugrenzen, unterzogen wir die Spezifität und einige Hemmungsreaktionen der „*Ophio*-oxydase“ einer eingehenden Analyse. Die Ergebnisse lieferten gleichzeitig einige Beiträge zur Aufklärung der Bindungsverhältnisse zwischen Enzym und Substrat.

Experimentelles.

I. Gifte.

Die Gewinnung und Herkunft des Aspis-, Libetina- und Cobragiftes (Präparat I, Tabelle 2) sind dieselben, wie sie in der vorhergehenden Mitteilung beschrieben wurden⁵⁾. Cobragift II und III (Tabelle 2) kamen aus dem Institut Pasteur. Das Berusgift wurde von einer Kreuzotter des Zoologischen Gartens Basel, und das Gift der Naja haje aus einem mehrere Jahre alten Trockenpräparat der Giftdrüsen gewonnen⁶⁾.

II. Allgemeine Versuchsbedingungen.

Die Versuchsbedingungen sind dieselben wie sie in früheren Mitteilungen beschrieben wurden. Alle Reaktionen wurden bei einem p_H von 7,2 durchgeführt. Die Phosphatpufferkonzentration betrug $m/15$, sofern nicht wegen ungenügender Pufferkapazität (vgl. Asparaginsäureversuche) die Phosphatkonzentration erhöht werden musste. Die Konzen-

¹⁾ 1. Mitteilung: E. A. Zeller und A. Maritz, *Helv.* **27**, 1888 (1944); 2. Mitteilung: E. A. Zeller und A. Maritz, *Helv.* **28**, 365 (1945). Diese beiden Mitteilungen werden im folgenden mit I und II bezeichnet.

²⁾ D. E. Green, V. Nocito, S. Ratner, *J. Biol. Chem.* **148**, 461 (1943), zit. nach A. Neuberger und F. Sanger, *Biochem. J.* **38**, 119 (1944).

³⁾ E. A. Zeller, *Helv. physiol. pharmacol. acta* **2**, C 33 (1944).

⁴⁾ M. Blanchard, D. E. Green, V. Nocito und S. Ratner, *J. Biol. Chem.* **155**, 421 (1943).

⁵⁾ II, S. 378.

⁶⁾ Den HH. Prof. Dr. J. Tréfoüel, Directeur de l'Institut Pasteur, Paris, Prof. Dr. H. Hediger, Direktor des Zoologischen Gartens Basel, und C. Stemmler-Morath sind wir für die Überlassung der Präparate zu grosstem Dank verpflichtet.

trationsangaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen und nicht auf die zugesetzte Lösung. Den Ansätzen wurde ein Tropfen Octylalkohol zugefügt.

III. Substrate.

l-Leucin, *l*-Phenylalanin und *l*-Tyrosin wurden in bekannter Weise aus Eiweiss dargestellt und waren methioninfrei. *l*-Prolin, *l*-Oxyprolin, *l*-Asparagin und Dimedon wurden von *F. Hoffmann-La Roche & Cie., A.G.*, Basel, bezogen. *l*-Glutamin war ein aus Rüben isoliertes Produkt, das uns von Hrn. Prof. Dr. *F. Leuthardt* zur Verfügung gestellt wurde¹⁾.

N-Methyl-*l*-leucin und N-Methyl-*l*-phenylalanin:

Zur Darstellung der N-Monomethylderivate von Aminosäuren gab *E. Fischer*²⁾ ein einfaches Verfahren an. Nach diesem wird die Aminogruppe vorerst mit *p*-Toluolsulfochlorid acyliert, darauf mit Methyljodid in das N-*p*-Toluolsulfo-methylderivat übergeführt und schliesslich mit konz. HCl zur N-Monomethylverbindung gespalten. *Green* und Mitarbeiter³⁾ führten die Methylierung zur Darstellung des N-Methyl-*l*-leucins mit Dimethylsulfat aus und erhielten dabei als Zwischenprodukt den Methyl ester des *p*-Toluolsulfo-N-methyl-*l*-leucins. Unser auf diesem Wege dargestelltes N-Methyl-*l*-leucin zeigte die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{19} = +19,30 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,52$ in H_2O)

10,4 mg Subst. zu 2,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,10 \pm 0,02^{\circ}$ ²⁾

Bei der Übertragung des von *Green* angegebenen Methylierungsverfahrens auf das *p*-Toluolsulfo-*l*-phenylalanin wurde der erwartete Methyl ester des *p*-Toluolsulfo-N-methyl-*l*-phenylalanins nur zum kleinsten Teile gebildet, während in der Hauptmenge das Natriumsalz dieser Verbindung entstand. Die beiden Produkte liessen sich jedoch leicht trennen:

30 g *p*-Toluolsulfo-*l*-phenylalanin²⁾ wurden in 600 cm³ H_2O suspendiert und durch Zugabe von 85 cm³ 2-n. NaOH in Lösung gebracht. Unter Turbinieren wurden 22,2 cm³ (= 2,5 Mol) Dimethylsulfat innert 2 Stunden zugetropft, wobei zur Aufrechterhaltung einer alkalischen Reaktion weitere 65 cm³ 2-n. NaOH beigelegt wurden. Nach einer weiteren Stunde wurde das krystalline Produkt abgenutscht. Durch Erwärmen in 500 cm³ H_2O ging das gebildete Natriumsalz des *p*-Toluolsulfo-methyl-*l*-phenylalanins in Lösung und wurde durch Filtration vom unlöslichen Methyl ester abgetrennt. Aus dem Filtrat krystallisierte das Natriumsalz in langen Nadeln (18 g), die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 211—212^o (unkorr.) unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 100^o und 15 mm über P_2O_5 entwässert⁴⁾.

200 mg wasserfreie Subst. gaben 39,4 mg Na_2SO_4
 $C_{17}H_{18}O_4NSNa$ (355,38) Ber. Na 6,47; Gef. Na 6,37%.

Das Natriumsalz wurde durch Behandeln mit Salzsäure in das freie *p*-Toluolsulfo-methyl-*l*-phenylalanin übergeführt. Smp. 91—93^o (unkorr.); $[\alpha]_D^{17} = -32,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,64$ in Aceton).

52,9 mg Substanz zu 2,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,86^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

30 mg Subst. verbr. 4,24 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 (*Kjeldahl*)

$C_{17}H_{19}O_4NS$ (333,39) Ber. N 4,20; Gef. N 4,08%.

Der neben dem Natriumsalz gebildete Methyl ester des *p*-Toluolsulfo-methyl-*l*-phenylalanins (9 g) krystallisierte nach zweimaliger Umkrystallisation aus 80-proz. Äthanol in rechteckigen Täfelchen vom Smp. 72—74^o (korr.) und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{17} = -18,7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,45$ in Aceton).

1) Wir danken Hrn. Prof. Dr. *F. Leuthardt*, Genève, aufs beste für die Zusendung des *l*-Glutamins.

2) *E. Fischer*, *W. Lipschitz*, *B.* **48**, 360 (1915).

3) *M. Blanchard* c. s., l. c.

4) Nach *E. Fischer* (l. c.) enthält die Substanz 2 Mol H_2O .

49,1 mg zu 2,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,460 \pm 0,020$

30 mg Subst. verbr. 4,16 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ (*Kjeldahl*)

C₁₈H₂₁O₄SN (347,42) Ber. N 4,03; Gef. N 4,00%.

Bei der hydrolytischen Spaltung ergaben sowohl p-Toluolsulfo-N-methyl-*l*-phenylalanin als auch dessen Methylester in guter Ausbeute N-Methyl-*l*-phenylalanin (Rohausbeute 90%). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus H₂O betrug die spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = +49,10 \pm 2^0$ ($c = 0,55$ in 0,1-n. NaOH).

89,1 mg Subst. zu 5,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,270 \pm 0,020$

20 mg Subst. verbr. 5,41 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ (*Kjeldahl*)

C₁₀H₁₃O₂N (179,21) Ber. N 7,82; Gef. N 7,80%.

1. Über die Spezifität der Ophio-*l*-aminosäure-oxydase. I. *l*-Prolin und *l*-Oxyprolin.

In Gegenwart der „Säuger-oxydase“ wird *l*-Prolin mit einer Geschwindigkeit oxydiert, die 77% der Oxydationsgeschwindigkeit des Leucins entspricht¹⁾ und diejenige von *l*-Tryptophan und *l*-Tyrosin übertrifft²⁾. Dabei wird der Ring des Prolins unter Bildung einer Ketongruppe geöffnet. In 4 Präparaten stand *l*-Prolin hinsichtlich seiner Oxydationsgeschwindigkeit an sechster Stelle von durchschnittlich 10 Aminosäuren. Damit scheint ein Unterschied zur Ophio-oxydase vorzuliegen, bei der noch nie ein Abbau der beiden Proline nachgewiesen werden konnte, obwohl beispielsweise die Konzentration des *l*-Oxyprolins über einen grösseren Bereich variiert wurde³⁾, und das Ferment aus den Giften der *Vipera aspis*, *V. libetina*, *V. latastei*, *Bothrops atrox* und einer *Naja*-Art geprüft wurde⁴⁾. Trotz unserer früheren zahlreichen Versuche hielten wir die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, dass nur ein gradueller Unterschied zwischen beiden Fermenten vorläge. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass Substrate, von denen unter den üblichen Verhältnissen keine Oxydation nachgewiesen werden konnte, unter extremen Bedingungen maximaler Substrat- und sehr hoher Enzymkonzentration doch angegriffen wurden⁵⁾. Deshalb wurde die Konzentration des *l*-Prolins und *l*-Oxyprolins in einer neuen Versuchsreihe sehr stark erhöht, so dass die höchste Konzentration mehr als das Tausendfache der niedrigsten betrug. Um auch die kleinsten Ausschläge zu erfassen, wurden die Substrate unter sonst gleichen Bedingungen, aber bei Abwesenheit der Ophio-oxydase inkubiert. Bei den drei verwendeten Giften, die von Arten stammen, die sich auf die beiden wichtigsten Giftschlangenfamilien verteilen, konnte weder eine Oxydation noch eine Desaminierung des *l*-Prolins gefunden werden, die ausserhalb der Fehlerbreite der Methoden lagen (Tabelle 1). Dabei wurde das Vierfache der üblichen Giftmenge der Reaktionslösung zugesetzt,

1) *M. Blanchard* c. s., l. c., Table V.

2) *M. Blanchard* c. s., l. c., Table VI.

3) I, S. 1898.

4) II, S. 367.

5) II, S. 371.

Tabelle 1.
 Einwirkung verschiedener Schlangengifte auf *l*-Prolin.
 Giftmenge pro Ansatz: 1 mg. Maximum des Sauerstoffverbrauchs und der Ammoniak-
 bildung für Leucin: 448 mm³ O₂ und 280 γ NH₃-N.

Schlangengift	Versuchs- dauer Std.	Art des Versuches	ohne Substrat		Leucin 0,0067-m.		Prolin								
			O ₂ mm ³	NH ₃ γ	O ₂ ¹⁾ mm ³	NH ₃ γ	0,67-m. ²⁾		0,17-m.		0,04-m.		0,01-m.		
							O ₂ mm ³	NH ₃ γ	O ₂ mm ³	NH ₃ γ	O ₂ mm ³	NH ₃ γ	O ₂ mm ³	NH ₃ γ	
<i>Vipera aspis</i> . . .	4 ½	mit Gift	7		318		14	15	3	7	7	7	5	6	3
		ohne Gift					6	7	6	2	7	7	6	9	4
<i>Vipera libet.</i> . . .	14 ½	mit Gift	-13		357		-16	6	-20	3	-3	6	-11	4	
		ohne Gift													
<i>Naja</i>	4	mit Gift	6		377		-5	12	-1	5	-3	2	-4	3	
		ohne Gift					-8	9	0	2	-2	1	2	5	

¹⁾ Messung nach 1 Stunde.

²⁾ Für das *d, l*-Serin wurde früher (II, S. 371) seinerzeit eine 1,33-m.-Lösung verwendet, die hinsichtlich des allein wirksamen *l*-Serins 0,67-m. war.

und die Inkubationsdauer bis auf 14 Stunden ausgedehnt. Ein weiterer Ansatz, dem zur Kontrolle Leucin zugefügt wurde, bewies, dass die Fermente jeweilen eine normale Aktivität aufwiesen.

In gleicher Art verhielten sich kleinere *l*-Prolin-Konzentrationen bis zu einer Molarität von 0,0004. Für *l*-Oxyprolin und Aspisgift wurden gleiche Versuche mit identischem Resultat durchgeführt. Die früheren Befunde wurden damit bestätigt und erweitert. Angesichts der Grösse des Konzentrationsbereiches kann der negative Ausfall der Versuche nicht durch ungeeignete Substratmengen bedingt sein.

Die Nichtangreifbarkeit des Prolins durch die „Ophio-oxydase“ könnte auf zwei verschiedene Arten zustande kommen: In dem einen Fall könnte das Prolin überhaupt nicht mit der Enzymmolekel zur Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes zusammentreten, im andern Falle wäre das zwar möglich, aber es käme nicht zum Zerfall des Enzym-Substrat-Komplexes unter Bildung der Abbauprodukte und unter Regeneration der Enzymmolekel. Diese Frage kann durch die üblichen Konkurrenzversuche entschieden werden: Wurde zum Ferment neben dem Prolin gleichzeitig ein Substrat wie *l*-Leucin zugesetzt, das durch die Ophio-oxydase leicht angreifbar ist, so wurde Leucin durch Prolin um so stärker verdrängt, je kleiner die Leucin- und je größer die Prolinkonzentration war (Fig. 1).

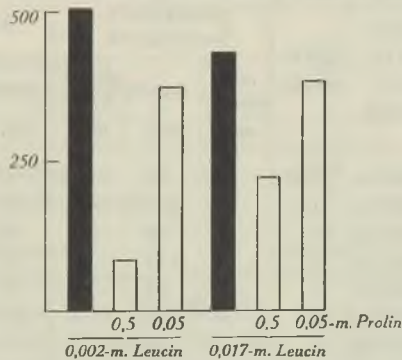


Fig. 1.

Hemmung der Oxydation von *l*-Leucin durch *l*-Prolin.

Ferment: 0,25 mg Aspisgift pro Ansatz. Versuchsdauer: 20 Min. Abszisse: Molare Konzentration des Prolins. Ordinate: Q_0 .

Die Ergebnisse sind dieselben wie die früherer Versuche über die Hemmung der „Ophio-oxydase“ durch organische Säuren¹⁾. Nur benötigen wir beim Prolin höhere Konzentrationen, um zu messbaren Hemmungen zu gelangen.

¹⁾ II, Figur 4.

II. N-Methyl-*l*-leucin und N-Methyl-*l*-Phenylalanin¹⁾.

Die „Säuger-oxydase“ beschleunigt ausser der Oxydation der Iminosäure *l*-Prolin auch die von N-Methyl-*l*-leucin. Die Oxydationsgeschwindigkeit war grösser als die für *l*-Leucin und stand in 7 Versuchen mit 4 verschiedenen Oxydase-Präparaten und 10 Aminosäuren sechsmal an erster und einmal an zweiter Stelle²⁾.

Diese Versuche übertrugen wir auf die „Ophio-oxydase“, konnten aber in keinem der zahlreichen Versuche einen messbaren Abbau des N-Methyl-*l*-leucins feststellen. Bei 7 verschiedenen Schlangengiftpräparaten lag der Sauerstoffverbrauch und die Bildung von Ammoniak oder flüchtigen Aminen für Methyl-leucin innerhalb der Grenze, wie sie in den Ansätzen ohne Substrat gefunden wurden. *l*-Leucin dagegen wurde in allen Fällen rasch angegriffen (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Verhalten von *l*-Leucin und N-Methyl-*l*-leucin in Gegenwart verschiedener Schlangengifte.

Versuchsdauer: Um einen früheren und späteren Zustand des Ablaufes des Versuches gleichzeitig darzustellen, wurde der Sauerstoffverbrauch nach 1 Stunde, die Ammoniakbildung nach der in der Tabelle angegebenen Zeit gemessen. Maximum des Sauerstoffverbrauches und der Ammoniakbildung: Für 0,0067-m.-Lösungen 448 mm³ O₂ und 280 γ NH₃-N, für 0,0033-m.-Lösungen 224 mm³ O₂ und 140 γ NH₃-N. Die negativen Werte bei den Kontrollansätzen ohne Substrat und den Versuchen mit Methyl-leucin bedeuten Druckzunahme.

Schlangengift	Konzentr. Substrate	Giftmenge	Sauerstoffverbrauch			Ammoniakbildung			
			ohne Substrat mm ³	Leucin mm ³	Methyl-leucin mm ³	Zeit Std.	ohne Substrat γ	Leucin mm ³	Methyl-leucin γ
Vipera aspis .	0,0067-m.	0,25	- 2	98	- 2	3	4	196	6
Vipera libet. .	0,0067-m.	0,5	- 9	331 ³⁾	- 4	2	7	243	1
Vipera berus .	0,0067-m.	4)	- 12	19	- 22	6¼	10	157	10
Naja haje . .	0,0067-m.	2	- 13	117	- 14	2	0	173	0
Naja Präp. I .	0,0033-m.	1	- 6	84	- 20	15	3	132	4
Naja Präp. II	0,0033-m.	2	- 4	110	- 9	15	3	135	10
Naja Präp. III	0,0067-m.	1	- 7	135	- 1	3	5	230	3

Auch beim N-Methyl-leucin sicherten wir uns gegen die Möglichkeit, dass die negativen Resultate durch eine ungeeignete Substratkonzentration bedingt waren und variierten die Methyl-leucin-

¹⁾ Auszugsweise an der 27. Tagung des schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen am 30. 6. 45 vorgetragen. E. A. Zeller und A. Maritz, Helv. physiol. pharmacol. acta 3, C 48 (1945).

²⁾ M. Blanchard c. s., l. c., Table V und VI.

³⁾ Q_{O₂} für 10': 2140.

⁴⁾ Giftmenge so klein, dass sie nicht messbar war.

Konzentration von m/15 bis m/1500. Eine messbare Oxydation oder Desaminierung trat trotzdem nicht ein.

In ähnlicher Weise wie mit Leucin und Methyl-leucin führten wir vergleichende Versuche für *l*-Phenylalanin und *N*-Methyl-*l*-phenylalanin durch. Auch hier fand sich trotz der Inkubationsdauer von 13 Stunden bei keinem der 3 angewandten Gifte – Aspis-, Libetina- und Cobragift – die geringste Spur von Oxydation und Desaminierung von *N*-Methyl-*l*-phenylalanin, während Phenylalanin vollständig umgesetzt wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Verhalten von *l*-Phenylalanin und *N*-Methyl-*l*-phenylalanin in Gegenwart von Schlangengiften.

Enzym: 0,25 mg (Aspis und Libetina) und 0,5 mg Gift (Cobra) pro Ansatz. Versuchsdauer: 13½ Stunden. Δ ist die Differenz der Ergebnisse der Versuche mit und ohne Substrat.

Negative Werte entsprechen einer Druckzunahme.

Gift	Substrat 0,0067-m.	Sauerstoff- verbrauch		Ammoniak- bildung	
		mm ³	Δ mm ³	γ	Δ γ
V. aspis	—	4	—	12	—
	Phenylalanin	424	420	308	296
	Methyl-phenylal.	0	-4	15	3
V. libetina	—	3	—	33	—
	Phenylalanin	424	421	314	281
	Methyl-phenylal.	-2	-5	23	-10
Cobra	—	-5	—	13	—
	Phenylalanin	437	442	287	274
	Methyl-phenylal.	-4	1	11	-2
Erreichbares Maximum		448 mm ³		280 γ	

Zur Ausschaltung der Möglichkeit einer nichtoptimalen Substratkonzentration als Ursache für den negativen Ausfall wählten wir wiederum einen grösseren Konzentrationsbereich für das Methyl-phenylalanin (M/1200 bis m/75), konnten aber weder eine Oxydation noch eine Desaminierung erzwingen (Tabelle 4, S. 1622).

Analoge Oxydationsversuche mit einer Laufzeit bis zu 14 Stunden blieben ebenfalls ohne Erfolg.

III. *l*-Asparagin und *l*-Glutamin¹⁾.

Wenn in einer Carbonsäure in γ - oder δ -Stellung zur α -Aminogruppe eine zweite Aminogruppe vorhanden ist, kann die „Ophio-

¹⁾ Vorläufige Mitteilung: E. A. Zeller und A. Maritz, Exper. I, 30 (1945).

oxydase“ die Oxydation einer solchen Verbindung nicht katalysieren. Durch die Überführung der ω -ständigen Aminogruppe in ein Säureamid durch Acylierung wird der hemmende Einfluss dieser Gruppe ausgeschaltet, wie das für *l*-Citrullin und Benzoyl-*l*-lysin gezeigt wurde¹⁾. Eine ähnliche Konfiguration kommt *l*-Asparagin und *l*-Glutamin zu, die in β - und γ -Stellung zur α -Aminogruppe eine Säureamidgruppe aufweisen. Somit konnte ein anderes Verhalten der Dicarbonsäureamide gegenüber der „Ophio-oxydase“ erwartet werden als das der entsprechenden Dicarbonsäuren, deren Abbau nicht beschleunigt wird²⁾.

Tabelle 4.

Verhalten von *l*-Phenylalanin und N-Methyl-*l*-phenylalanin gegenüber Aspisgift.

Enzym: 0,25 mg Aspisgift pro Ansatz. Versuchsdauer 6½ Stunden. Eingeklammerte Werte beziehen sich auf die Ansätze ohne Giftzusatz. Δ ist die Differenz der Ergebnisse der Versuche mit und ohne Substrat. Negative Werte entsprechen einer Druckzunahme.

Substrat	Konzentr. d. Substr.	Sauerstoffverbrauch		Ammoniak-	
			Δ		Δ
Phenylalanin	0,0067-m.	- 11 mm ³ 407	— 418 mm ³	2 γ 288	— 286 γ
Meth. Phenylal.	0,0008-m.	- 9 mm ³ (- 8)	2 mm ³	2 γ (3)	0 γ
	0,0016-m.	- 9 „ (- 8)	2 „	4 γ (8)	2 γ
	0,0033-m.	- 11 „ (- 11)	0 „	1 γ (6)	- 1 γ
	0,0067-m.	- 11 „ (- 8)	0 „	4 γ (4)	2 γ
	0,0133-m.	- 2 „ (- 14)	9 „	7 γ (5)	5 γ
Erreichbares Maximum			448 mm ³		280 γ

Unter den üblichen Bedingungen liess sich seinerzeit eine Oxydation von *l*-Asparagin auch über einen weiten Konzentrationsbereich (0,0008—0,033-molar) nicht sicher erkennen³⁾. Nur bei der höchsten Substratkonzentration war die Andeutung einer Oxydation vorhanden ($Q_{O_2} = 20$), der wir damals keine weitere Beachtung schenkten. Wenn aber die Giftmenge vervierfacht wird, dann tritt Oxydation und Desaminierung des Asparagins durch Aspis- und Libetinagift deutlich zutage (Fig. 2).

Es sind somit ziemlich extreme Versuchsbedingungen nötig, um eine oxydative Desaminierung des *l*-Asparagins beweisen zu können, wie wir sie bisher für die entsprechende *l*-Asparaginsäure nicht angewandt hatten. Aber selbst mit einem noch grösseren Konzentrationsbereich von 0,00013 bis 0,133-molar liess sich im Verlauf von 6 Stunden keine Oxydation von *l*-Asparaginsäure feststellen.

¹⁾ II, S. 372—374.

²⁾ I, S. 1898, II, S. 367.

³⁾ I, S. 1898.

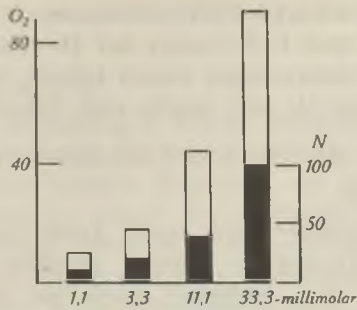


Fig. 2.

Enzymatischer Abbau von *l*-Asparagin.

Enzym: 1 mg Aspis-, resp. 0,5 mg Libetinagift. Versuchsdauer: 60 Minuten (O_2 -Verbrauch) resp. 6 Stunden (NH_3 -Bildung).

Abszisse: millimolare Konzentration des Asparagins.

Ordinate: Q_{O_2} resp. γNH_3 -N. Die ganze Höhe der Säule bezieht sich auf Q_{O_2} und Libetinagift, die schwarzen Säulen auf NH_3 -N und Aspisgift.

Mit *l*-Glutamin erhielten wir die gleichen Resultate. Auch mit diesem Substrat trat erst bei höheren Konzentrationen an Gift und Substrat eine deutliche oxydative Desaminierung auf, die aber unter sonst gleichen Verhältnissen grösser als beim *l*-Asparagin war. Es ist damit wohl zum erstenmal gelungen, diese beiden Säure-amide unter Mitwirkung eines Enzyms oxydativ zu desaminieren.

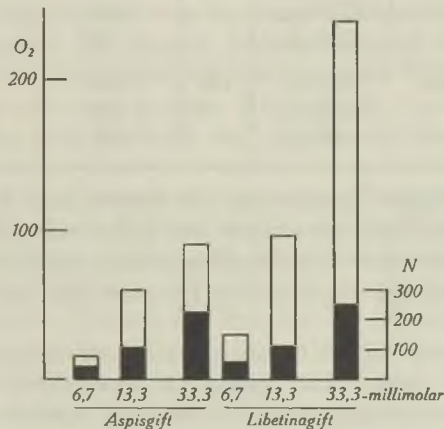


Fig. 3.

Enzymatischer Abbau von *l*-Glutamin.

Ferment: 0,5 mg Aspis-, resp. 0,5 mg Libetinagift. Volumen der Reaktionslösung: 1,5 cm³.

Versuchsdauer: 30 Minuten (O_2 -Verbrauch), resp. 5 Stunden (NH_3 -Bildung).

Abszisse: millimolare Konzentration des *l*-Glutamins.

Ordinate: Q_{O_2} (ganze Höhe der Säule), resp. γNH_3 -N (schwarze Säule).

Auch mit einem schon früher untersuchten Cobragiftpräparat¹⁾ konnten *l*-Asparagin und *l*-Glutamin der Oxydation zugänglich gemacht werden. Die Umsetzungen waren jedoch, wie bei allen andern Aminosäuren¹⁾, kleiner als mit Aspisi- und Libetinagift.

2. Inhibitoren der Ophio-*l*-aminosäure-oxydase.

I. Ammoniumsalze.

Die „Säuger-Oxydase“ wird durch Ammoniumsulfat sehr stark beeinflusst. Eine 0,12-molare Lösung schaltet die Wirkung des Enzyms vollständig aus, während noch bei einer 0,012-molaren Konzentration eine Hemmung von 69 % gemessen wird²⁾. Bei der „Ophio-oxydase“ dagegen wirkt Ammoniumsulfat in einer noch höheren Dosierung (0,016-molar) überhaupt nicht auf die „Ophio-oxydase“. Erst eine weitere Steigerung der Konzentration lässt für den Leucinabbau eine Hemmung erkennen (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Hemmung der enzymatischen Oxydation von *l*-Aminosäuren durch Ammoniumsulfat.

Ferment: 1 mg Cobragift pro Ansatz. Konzentration der Substrate: 0,0067-m. Leerwerte: Die Ergebnisse der Versuche ohne Substrat sind von denen mit Substrat subtrahiert worden. Versuchsdauer: 20 Minuten.

Substrat	Konzentr. (NH ₄) ₂ SO ₄	Q _{O₂}	Q _{O₂} ^{Inhib.}	Hemmung in Proz.
Leucin . . .	0,017-m.	108	117	— 8%
	0,033-m.		102	6%
	0,050-m.		87	19%
Phenylalanin .	0,017-m.	132	135	— 2%
	0,033-m.		141	— 7%
	0,050-m.		165	— 25%

Diese geringfügige Hemmung, die zudem nur bei dem von den beiden angeführten Substraten mit der kleineren Affinität zum Enzym (vgl. Abschnitt über Dimedonhemmung) auftritt, ist möglicherweise gar nicht auf das Ammonium-Ion, sondern auf das Sulfat-Ion zurückzuführen.

Dafür sprechen auch Versuche, in denen neben 0,033-molarem Ammoniumsulfat auch eine gleich konzentrierte Natriumsulfatlösung bei dem enzymatischen Abbau von 0,0033-molarem Leucin zur Einwirkung gelangte. Die Hemmung für Natriumsulfat betrug nach 20 Minuten 25 %, während die Hemmung mit Ammoniumsulfat nicht mit Sicherheit ausserhalb der Streubreite paralleler Ansätze ohne Sulfate lag (10 %). In diesem Zusammenhang sei auf die

¹⁾ II, Tabelle 2.

²⁾ M. Blanchard c. s., l. c., Table VIII.

Hemmung der „Ophio-oxydase“ durch eine Reihe von aromatischen Sulfosäuren hingewiesen¹⁾.

II. Carbonylreagentien.

In der ersten Mitteilung²⁾ wurde festgestellt, dass Carbonylreagentien nur in geringem Ausmass oder gar nicht die durch die „Ophio-oxydase“ katalysierte Reaktion zu hemmen vermochten. Wenn die Konzentration dieser Verbindungen erhöht wird, dann lässt sich eine deutliche Hemmung erzielen. Sie ist abhängig von der Konzentration der angewandten Aminosäuren (Tabelle 6), so dass es nahe liegt, an eine Konkurrenzerscheinung zu denken.

Tabelle 6.

Hemmung der enzymatischen Oxydation von *l*-Leucin.

Ferment: 0,25 mg Aspisgift pro Ansatz. Konzentration des Inhibitors: 0,0067-m. (Dinitrophenylhydrazin: 0,00166-m.). Versuchsdauer: 30 Minuten.

Inhibitor	Q _{O₂} Leucin 0,0033	Hemmung	Q _{O₂} Leucin 0,0133	Hemmung
—	396	—	400	—
Semicarbazid-HCl	288	27%	344	14%
Hydroxylamin-HCl	184	54%	296	26%
2,4-Dinitro-phenylhydrazin	232	41%	352	12%

Die in der voranstehenden Tabelle 6 angeführten Carbonylreagentien können in mehrfacher Weise auf die „Ophio-oxydase“ einwirken. Um verschiedene Möglichkeiten auszuschalten, wurde der Einfluss von Dimethyl-cyclohexan-dion (Dimedon) einer genauen Analyse unterworfen. Bei diesem Aldehydreagens liegt keine Aminogruppe vor, die mit derjenigen der Aminosäuren konkurrieren könnte. Es besteht auch nur eine geringe Möglichkeit, dass dieser Stoff mit der α -Ketonsäure, dem Produkt der „Ophio-oxydase“-Reaktion, sich verbindet.

In zahlreichen Versuchen trat eine Hemmung der „Ophio-oxydase“ verschiedener Schlangengifte durch Dimedon ein. Durch Variation der Konzentration des Substrates und des Inhibitors konnte gezeigt werden, dass es sich um eine typische „competitive inhibition“ handelte (Tabelle 8). Wie bei der Hemmung der „Ophio-oxydase“ durch *l*-Prolin (Fig. 1) nahm die Umsatzgeschwindigkeit mit zunehmender Inhibitor- und abnehmender Substratkonzentration ab. Diesen Versuchen konnte weiterhin entnommen werden, dass beim Aspisgift *l*-Leucin ungefähr dieselbe Affinität zur Enzymmolekel wie Dimedon aufweist, da bei gleicher Konzentration dieser beiden Stoffe die Hemmung jedesmal ungefähr 50% betrug. Zur Hemmung des *l*-Phenylalanin-Abbaues war die doppelt so hohe, Konzentration von Dimedon für eine 50-proz. Hemmung erforderlich,

¹⁾ I, Tabellen 7 und 8. ²⁾ I, S. 1896.

was die schon aus anderen Versuchen (vgl. beispielsweise Tabelle 5) gezogene Schlussfolgerung bestätigt, dass *l*-Phenylalanin eine deutlich höhere Affinität zur „Ophio-oxydase“ besitzt.

Um die Verhältnisse einfacher zu gestalten und um die zweite Oxydationsstufe auszuschalten, die als Oxydation der gebildeten α -Ketonsäure durch das entstehende Peroxyd gekennzeichnet ist, wurde bei mehreren Dimedon-Versuchen den Ansätzen Katalase in Form von gewaschenen und hämolysierten Erythrocyten zugefügt¹⁾. Das Ergebnis blieb dasselbe (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Hemmung der enzymatischen Oxydation von *l*-Leucin durch Dimedon. Fermente: 0,25 mg Aspisgift, dazu in jedes Gefäss 0,1 cm³ einer gegenüber dem ursprünglichen Blutvolumen 1:10 verdünnten Erythrocyten-Lösung. Die Erythrocyten wurden auf der Zentrifuge gewaschen, mit aq. dest. hämolysiert und mit Phosphatpuffer verdünnt. Versuchsdauer: 60 Minuten.

Inhibitor Konzentr.	O ₂ -Verbr. ohne Leucin mm ³	0,0017-m. Leucin		0,0033-m. Leucin		0,0066-m. Leucin	
		O ₂ -Verbr. mm ³	Hemmung	O ₂ -Verbr. mm ³	Hemmung	O ₂ -Verbr. mm ³	Hemmung
—	— 11	41	—	71	—	93	—
0,0033-m.	— 2	26	46%	48	39%	88	12%
0,0066-m.	— 5	19	54%	39	46%	65	33%
0,0133-m.	— 8	14	58%	27	57%	47	47%

Die schon nach 20 und 30 Minuten gemachten Ablesungen ergaben eine stärkere Abstufung der prozentualen Hemmungen, als sie in der voranstehenden Tabelle (60 Minuten) dargestellt wurden. Die Ausschläge sind aber nach dieser kurzen Inkubationszeit bei den grösseren Inhibitor-Konzentrationen so gering, dass sie in den Bereich der Substrat-freien Ansätze gelangen.

Diskussion der Ergebnisse.

Das experimentelle Material, das in der vorliegenden Arbeit dargestellt wurde, lässt mit Sicherheit eine Abgrenzung der Ophio-*l*-aminosäure-oxydase („Ophio-oxydase“) von der *l*-Aminosäure-oxydase, wie sie von Green und Mitarbeitern charakterisiert wurde, durchführen. Die erstere greift keine N-substituierten Aminosäuren an und wird durch Ammoniumsulfat kaum beeinflusst, während die letztere die Oxydation von *l*-Prolin, *l*-Oxyprolin und N-Methyl-*l*-leucin besonders leicht katalysiert und durch Ammoniumsulfat sehr stark gehemmt wird. Diese Reaktionen können dazu dienen, die in der Natur vorkommenden *l*-Aminosäure-oxydasen experimentell zu identifizieren. So gelang es, u. a. in Vipernorganen die „Ophio-oxydase“ nachzuweisen²⁾.

¹⁾ Dieses Verfahren wurde schon früher bei Konkurrenzversuchen benützt, l. S. 1900.

²⁾ Vorläufige Mitteilung: E. A. Zeller und B. Iselin, 124. Tagung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft, 2. 9. 45. Verhandl. Schweiz. med. biol. Gesellschaft (im Druck).

Die Versuche mit N-substituierten Aminosäuren scheinen auch dafür zu sprechen, dass eine *l*-Aminosäure nur dann als Substrat der „Ophio-oxydase“ dienen kann, wenn sie eine freie Aminogruppe aufweist. Der im wesentlichen negative Ausfall der Hemmungsversuche mit Ammoniumsalzen zeigt, dass die Aminogruppe nicht einfach als positiv geladener Ammonium-Komplex zur Reaktion gelangt. Die Versuche mit den Carbonylreagentien, die nach dem Ergebnis der Konkurrenzversuche an der gleichen Stelle wie die Substrate an der Fermentmolekel angreifen, lassen sich möglicherweise als eine Verknüpfung der α -Aminogruppe mit einer Carbonylgruppe des Ferments deuten.

Ausser der Amino- und der Carboxylgruppe, deren Beteiligung an der Bildung des Ferment-Substrat-Komplexes durch zahlreiche Hemmungsversuche mit den verschiedensten Säuren schon früher wahrscheinlich gemacht wurde, spielt der übrige Teil der Aminosäuremolekel für die „Ophio-oxydase“-Reaktion eine wichtige Rolle. Das ging schon aus der früher mitgeteilten Tatsache hervor, dass die Abbaugeschwindigkeit umso kleiner wird, je kürzer die Kettenlänge ist, was sich jetzt auch für *l*-Asparagin und *l*-Glutamin zeigen liess.

Zusammenfassung.

1. Die Oxydation von *l*-Prolin, *l*-Oxyprolin, N-Methyl-*l*-leucin, N-Methyl-*l*-phenylalanin wird durch die *l*-Aminosäure-oxydase der Schlangengifte (Ophio-*l*-aminosäure-oxydase) auch unter extremen Versuchsbedingungen nicht katalysiert.

2. *l*-Asparagin und *l*-Glutamin sind geeignete Substrate der Ophio-*l*-aminosäure-oxydase, in deren Gegenwart die α -Aminogruppe oxydativ abgespalten wird.

3. Die Ophio-*l*-aminosäure-oxydase-Reaktion wird durch Ammoniumsalze bis zu sehr hohen Konzentrationen nicht beeinflusst.

4. Mehrere Carbonylreagentien hemmen bei höherer Konzentration die Ophio-*l*-aminosäure-oxydase-Reaktion. Der mit Dimethylcyclohexan-dion genauer studierte Mechanismus entspricht dem einer „competitive inhibition“.

5. Durch die experimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lässt sich eindeutig beweisen, dass die Ophio-*l*-aminosäure-oxydase von der *l*-Aminosäure-oxydase der Säugerorgane verschieden ist. Mehrere näher beschriebene Reaktionen können künftighin zur experimentellen Unterscheidung der beiden Fermente in tierischen Organen verwendet werden.

Aktiengesellschaft *Aligena*, Wissenschaftliche Laboratorien,
Basel.

207. Zur Kenntnis der Triterpene.

(100. Mitteilung¹⁾)Weitere Untersuchungen über die Lage der Doppelbindung
im α -Amyrin

von L. Ruzicka, E. Volli und O. Jeger.

(31. X. 45.)

Die Umsetzung des aus α -Amyrin (Teilformel I) zugänglichen α -Amyrenonols (II) mit Phosphorpentachlorid liefert das α -Amyradienon-I²⁾ (III), wobei der Ring A verengert wird³⁾. Als Nebenprodukt bildet sich nach Beobachtungen von *Spring* und *Vickerstaff*²⁾ eine isomere Verbindung $C_{30}H_{46}O$, welche die englischen Autoren als α -Amyradienon-II bezeichneten. (Absorpt.-Max. im U.V. bei 250 m μ , $\log \epsilon = 4,1^4$.)

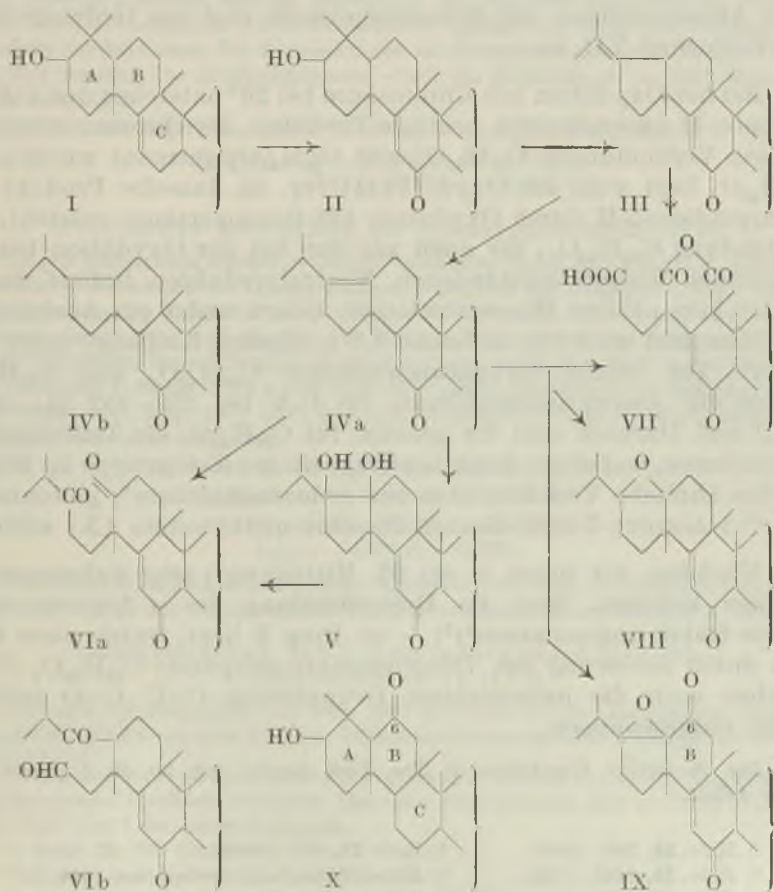
Wir haben nun das α -Amyradienon-II in 80- bis 90-proz. Ausbeute gewonnen, indem wir II in Xylollösung mit Fullererde erhitzen. Ferner bildete sich dieselbe Verbindung bei einem Versuch, das α -Amyradienon-I (III) mit Palladium-Calciumcarbonat zu hydrieren, wobei kein Wasserstoff aufgenommen wurde, sondern nur eine Isomerisierung eintrat. In Analogie zu ähnlichen, in der Steroid-Reihe mehrfach beobachteten Isomerisierungen kann man annehmen, dass dabei eine Verschiebung der Doppelbindung stattgefunden hat. Darnach besitzen die beiden isomeren α -Amyradienone das gleiche Kohlenstoffgerüst und unterscheiden sich nur durch die Lage der bei der Wasserabspaltung entstandenen Doppelbindung.

α -Amyradienon-II ($C_{30}H_{46}O$) liefert mit Osmiumtetroxyd in guter Ausbeute ein bei 173° schmelzendes Diol $C_{30}H_{48}O_2$, welches mit dem aus α -Amyradienon-I auf gleiche Weise gewonnenen Diol vom Smp. 211–212°⁵⁾ nicht identisch ist. Bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat geht das Diol vom Smp. 173° in eine neutrale Verbindung $C_{30}H_{46}O_3$ über. Demnach liegt die umgelagerte Doppelbindung nicht in einer Seitenkette, da sonst ein Produkt mit einer geringeren Kohlenstoffzahl entstehen müsste. Für das α -Amyradienon-II stehen demnach besonders die Teilformeln IVa und IVb zur Diskussion, da eine Wanderung der Doppelbindung in den Ring B wenig wahrscheinlich ist. Da ferner die mit Blei(IV)-acetat erhaltene Verbindung $C_{30}H_{46}O_3$ gegen Chromsäure bei Zimmertemperatur beständig ist, kann man annehmen, dass im $C_{30}H_{46}O_3$ eine Triketoverbindung (VIa) und nicht ein Diketo-aldehyd (VIb) vorliegt. Dem

1) 99. Mitt. Helv. **28**, 1054 (1945).2) Soc. **1937**, 251. 3) Helv. **28**, 767 (1945).4) Aufgenommen in alkoholischer Lösung. 5) Helv. **28**, 767 (1945).

α -Amyradienon-II kommt demnach wahrscheinlich die Formel IVa und dem Diol vom Smp. 173° die Formel V zu. Die Abbauprodukte IV–VI des α -Amyrins besitzen noch das unveränderte Absorptionsspektrum im U. V. mit einem Maximum bei 250–252 m μ , $\log \epsilon = 4,0-4,1^1$), was als Beweis dafür dient, dass die α, β -ungesättigte Ketogruppierung bei den erwähnten Reaktionen nicht angegriffen wurde.

Da die Triketo-Verbindung VIa für den weiteren Abbau geeignet sein dürfte, suchten wir sie auch ohne Verwendung des kostbaren Osmiumtetroxyds herzustellen. α -Amyradienon-II liefert bei der Ozonierung in Tetrachlorkohlenstoff bei 0° eine gut kristallisierte, zwischen 165–169° schmelzende Verbindung C₃₀H₄₆O₄. Diese geht bei der Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in guter Ausbeute in das Triketo-Derivat (VIa) über, welches nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identifiziert wurde.



¹⁾ Aufgenommen in alkoholischer Lösung.

Zur weiteren Aufklärung der Konstitution des α -Amyrins haben wir die α -Amyradienone-I und -II (Formel III und IVa) bei verschiedenen Bedingungen mit Chromsäure oxydiert. Bei 85° in Eisessiglösung entstehen aus beiden Verbindungen Säuregemische, deren in Kaliumhydrogencarbonat-Lösung lösliche Anteile mit Acetanhydrid dieselbe kristallisierte Verbindung $C_{26}H_{36}O_6$ liefern. Die Titration mit 0,1-n. alkohol. Kaliumhydroxyd charakterisiert das neue Produkt als einbasische Säure. Bei der Verseifung in der Siedehitze mit 0,5-n. alkohol. Kaliumhydroxyd werden 3 Äquivalente Alkali verbraucht. Von den 6 Sauerstoffatomen der Verbindung $C_{26}H_{36}O_6$ liegen also 2 in einer Carboxylgruppe und 3 in einer Dicarbonsäure-anhydrid-Gruppierung vor. Das sechste Sauerstoffatom ist schliesslich nach dem U.V.-Spektrum in einer α, β -ungesättigten Ketogruppe enthalten (Max. $252 m\mu$, $\log \epsilon = 4,1$). Wir schreiben vorläufig dem Anhydrid $C_{26}H_{36}O_6$ in Anlehnung an ähnliche Abbauprodukte der Sumaresinolsäure und des Hederagenins¹⁾ die Teilformel VII zu.

Bei der Oxydation mit Chromsäure bei 20° entstehen aus α -Amyradienon-II ausschliesslich neutrale Produkte, die chromatographisch in zwei Verbindungen $C_{30}H_{46}O_2$ und $C_{30}H_{44}O_3$ getrennt wurden. Im $C_{30}H_{46}O_2$ liegt wohl ein Oxyd (VIII) vor, da dasselbe Produkt aus α -Amyradienon-II durch Oxydation mit Benzopersäure entsteht. Die Verbindung $C_{36}H_{44}O_3$, die auch aus den bei der Oxydation bei 85° in kleinen Mengen entstandenen Neutralprodukten isoliert wurde, besitzt kein aktives Wasserstoffatom, liefert weder ein Acetat noch ein Oxim und wird von siedender 0,5-n. alkohol. Kalilauge nicht verändert. Die beiden Oxydationsprodukte $C_{30}H_{46}O_2$ und $C_{30}H_{44}O_3$ weisen ein Absorptionsmaximum im U.V. bei $250-252 m\mu$, $\log \epsilon = 4,1$ auf. Darnach sind wir geneigt, für $C_{30}H_{44}O_3$ die Teilformel IX anzunehmen, wobei die Reaktionsträgheit der Ketogruppe im Ring B an das ähnliche Verhalten des aus Sumaresinolsäure²⁾ gewonnenen 1^{12,13}-2-Acetoxy-7-keto-oleanen-28-säure-methylesters (X) erinnert.

Nachdem wir schon in der 97. Mitteilung³⁾ sehr wahrscheinlich machen konnten, dass die Doppelbindung des α -Amyrins nicht – wie früher angenommen⁴⁾⁵⁾ – im Ring B liegt, wurde diese Lage nun durch Isolierung des Tricarbonsäure-anhydrids $C_{26}H_{36}O_6$ (VII), welches noch die unveränderte Gruppierung $C=C-C=O$ enthält, sicher ausgeschlossen.

Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Helv. **28**, 380 (1945).

³⁾ Helv. **28**, 767 (1945).

²⁾ Helv. **26**, 2283 (1943).

⁴⁾ Ewen, Gillam und Spring, Soc. **1944**, 28.

⁵⁾ Helv. **27**, 1859 (1944); **28**, 199 (1945).

Experimenteller Teil¹⁾.

Untersuchung der Mutterlaugen der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf α -Amyrenonol (II)²⁾.

5 g trockene Substanz aus den Mutterlaugen der Gewinnung des α -Amyradienons-I (III)²⁾ werden in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 150 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Mit 1500 cm³ Petroläther-Benzol-Gemisch (2 : 1) erhält man 1,2 g einer gegen Tetranitromethan stark ungesättigten Substanz; aus Chloroform-Methanol erhält man bei 155—156° schmelzende Prismen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimiert.

3,688 mg Subst. gaben 11,482 mg CO₂ und 3,667 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O	Ber. C	85,24	H	10,97%
	Gef. „	84,96	„	11,13%

$[\alpha]_D = +147^\circ$ ($c = 1,052$)

Es liegt das α -Amyradienon-II (IVa) vor³⁾.

Beim weiteren Auswaschen des Chromatogramms mit Petroläther-Benzol-Gemisch (1 : 1) erhält man ölige Fraktionen, die bis jetzt nicht kristallisiert werden konnten. Mit Benzol (300 cm³) werden 400 mg kristalliner, bei 203—206° schmelzender Substanz eluiert, deren Schmelzpunkt durch wiederholtes Umlösen aus Chloroform-Methanol auf 210° erhöht werden konnte. Die Farbreaktionen mit Tetranitromethan und konz. Schwefelsäure sind negativ. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

2,580 mg Subst. gaben 7,752 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O ₂	Ber. C	82,14	H	10,57%
	Gef. „	82,00	„	10,40%

Präparative Darstellung des α -Amyradienons-II (IVa).

3,6 g α -Amyrenonol werden in 100 cm³ trockenem Xylol gelöst, mit 5 g aktivierter Fullererde⁴⁾ versetzt und die Lösung während 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Danach gibt man weitere 5 g Fullererde zu und kocht noch 3 Stunden. Die Lösung wird von der Fullererde abdekantiert und das Xylol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand (3,1 g) wird in Petroläther-Benzol-Gemisch (2 : 1) gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert; 2,9 g vom Smp. 151—153°. Aus Chloroform-Methanol erhält man Prismen vom Smp. 154—155°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimiert.

3,678 mg Subst. gaben 11,464 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O	Ber. C	85,24	H	10,97%
	Gef. „	85,06	„	10,92%

$[\alpha]_D = +149^\circ$ ($c = 0,737$)

Die Substanz ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem durch Umsetzung von II mit Phosphorpentachlorid gewonnenen α -Amyradienon-II identisch.

Isomerisierung des α -Amyradienons-I (III) zu
 α -Amyradienon-II (IVa).

250 mg α -Amyradienon-I vom Smp. 198° werden in 200 cm³ destilliertem Feinsprit warm gelöst, mit 250 mg eines 2,9-proz. Palladium-Bariumcarbonat-Katalysators versetzt

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ Helv. 28, 767 (1945).

³⁾ Spring und Vickerstaff, Soc. 1937, 251.

⁴⁾ Aktiviert durch 6-stündiges Erhitzen auf 320—330° (11 mm).

und die Lösung 10 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Es wird nun vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert, der krystalline Rückstand (Smp. 152 bis 154⁰) in Petroläther-Benzol-Gemisch (5 : 1) gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. Alle Eluate schmelzen scharf bei 153—154⁰. Das Analysenpräparat vom Smp. 155—156⁰ wurde aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130⁰ Blocktemperatur sublimiert.

3,688 mg Subst. gaben 11,523 mg CO₂ und 3,618 mg H₂O

C₃₀H₄₆O Ber. C 85,24 H 10,97%
Gef. „ 85,27 „ 10,98%

[α]_D = +144⁰ (c = 0,691)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung liegt IVa vor.

Umsetzung des α-Amyradienons-II mit Osmium-tetroxyd zu einem Diol (V).

Zu einer Lösung von 1 g Amyradienon-II in 40 cm³ absolutem Äther werden 530 mg Osmiumtetroxyd (0,88 Mol) zugegeben. Nach 25 Tagen wird der Äther abgedampft und der Osmiumkomplex nach der früher für die analoge Umsetzung des α-Amyradienons-I angegebenen Vorschrift¹⁾ aufgearbeitet. Die Ätherfraktionen des Chromatogramms (Aluminiumoxyd Aktivität I) werden vereinigt und das Diol — 600 mg — wiederholt aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Das so gereinigte Produkt weist zwei Schmelzpunkte auf. Es schmilzt unscharf bei 115—120⁰, erstarrt beim weiteren Erhitzen und schmilzt dann scharf bei 173—174⁰. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 14 Stunden bei 115⁰ getrocknet.

3,686; 3,810 mg Subst. gaben 10,654; 11,018 mg CO₂ und 3,505; 3,612 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,60%
Gef. „ 78,87; 78,92 „ 10,64; 10,61%

[α]_D = +140⁰ (c = 0,832)

Oxydation des Diols mit Blei(IV)-acetat.

120 mg Substanz werden in 40 cm³ Eisessig-Benzol (1 : 1) gelöst und mit 250 mg Blei(IV)-acetat versetzt. Nach 6 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, ausgeäthert und normal aufgearbeitet. Das quantitativ gewonnene Neutralprodukt der Oxydation wird an Aluminiumoxyd (Aktivität I) adsorbiert und mit Petroläther-Benzol-Gemisch (1 : 1) eluiert. Aus Methanol-Wasser erhält man verfilzte Nadeln vom Smp. 124 bis 125⁰. Analysiert wurden zwei verschiedene, im Hochvakuum während 24 Stunden bei 85⁰ getrocknete Präparate.

3,722; 3,376 mg Subst. gaben 10,793; 9,770 mg CO₂ und 3,410; 3,058 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₃ Ber. C 79,24 H 10,20%
Gef. „ 79,13; 78,98 „ 10,25; 10,15%

[α]_D = +80⁰ (c = 0,79)

Es liegt die Verbindung VIa vor.

Ozonisation von α-Amyradienon-II (IVa).

1 g Substanz vom Smp. 155—156⁰ wird in 80 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und durch die Lösung bei 0⁰ ein 3-proz. Ozonstrom (20 L/Stunde) durchgeleitet. Nach 8—9 Minuten des Durchleitens gibt eine herausgenommene Probe mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr; die Ozonisation wird nun unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedampft und der Rückstand aus Äther-Methanol umkrystallisiert. Gut ausgebildete Krystalle, die je nach der Geschwindigkeit

¹⁾ Helv. 28, 769 (1945).

des Erhitzens des Schmelzpunktsblockes zwischen 164—169° schmelzen; mit Tetranitromethan geben sie keine Farbreaktion, in Acetanhydrid-Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit schwach blauer Farbe auf. Analysiert wurden zwei verschiedene Präparate, die im Hochvakuum über Nacht bei 105° getrocknet wurden.

3,732; 3,725 mg Subst. gaben 10,473; 10,423 mg CO₂ und 3,292; 3,268 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₄ Ber. C 76,55 H 9,85%
Gef. „ 76,58; 76,36 „ 9,87; 9,82%

[α]_D = + 82° (c = 0,914)

Die Verbindung wird beim 2-stündigen Kochen mit 0,5-n. äthylalkoholischem Kali nicht verändert. Smp. 165—167°, Mischprobe gleich.

Reduktive Spaltung des α-Amyradienon-II-ozonids zu VIa.

930 mg Substanz werden in 300 cm³ Feinsprit suspendiert und mit 930 mg eines 2,9-proz. Palladium-Bariumcarbonat-Katalysators während 14 Stunden bei Zimmertemperatur hydriert. Verbraucht wurden 50 cm³ Wasserstoff (1 Mol). Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abgedampft, der Rückstand im Petroläther-Benzol-Gemisch (1 : 1) gelöst und durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. Aus wässrigem Methanol erhält man Nadeln, die scharf bei 124—125° schmelzen und mit dem Produkte der Oxydation des Diols V mit Blei(IV)-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Das Analysenpräparat wurde 14 Stunden im Hochvakuum bei 150° getrocknet.

3,739 mg Subst. gaben 10,843 mg CO₂ und 3,404 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₃ Ber. C 79,24 H 10,20%
Gef. „ 79,14 „ 10,19%

[α]_D = + 82° (c = 1,490)

Beim Versuch der Oxydation von VIa mit Chromsäure bei 25° wurde das Oxydationsmittel nicht verbraucht (Titration) und VIa quantitativ zurückgewonnen.

Oxydation des α-Amyradienons-II (IVa) mit Benzopersäure.

1,0 g Substanz werden in 5 cm³ Chloroform gelöst, mit 35 cm³ einer 0,13-n. ätherischen Lösung von Benzopersäure versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Darnach zeigt die Titration der Lösung den Verbrauch von 1,05 Mol Benzopersäure an. Nach üblicher Aufarbeitung wird das rohe, bei 215—220° schmelzende Oxydationsprodukt in Petroläther-Benzol-Gemisch (5 : 1) gelöst und durch eine Säule aus 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. Sämtliche Petroläther-Benzol-Eluate (0,71 g) sind gegen Tetranitromethan gesättigt und schmelzen zwischen 228—232°. Das bei 232—233° schmelzende Analysenpräparat wurde aus Chloroform-Methanol umgelöst und im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

3,724 mg Subst. gaben 11,163 mg CO₂ und 3,489 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₂ Ber. C 82,14 H 10,57%
Gef. „ 81,80 „ 10,48%

[α]_D = + 111° (c = 1,15)

Es liegt das α-Amyradienon-II-oxyd (VIII) vor. Lösungsmittel von steigendem Elutionsvermögen eluieren aus der Säule amorphe Fraktionen, die nicht untersucht wurden.

Oxydation des α-Amyradienons-II (IVa) mit Chromsäure.

a) Bei 20°. Zu einer Lösung von 1,0 g IVa in 50 cm³ Eisessig wird eine Lösung von 1,0 g Chromtrioxyd in 5,0 cm³ 95-proz. Essigsäure gegeben. Nach 18-stündigem Stehen wird der Überschuss des Oxydationsmittels mit Methanol zerstört, die Lösung im Vakuum eingengt, in Wasser gegossen und der ausfallende Niederschlag in Äther aufgenommen.

Nach der Aufarbeitung erhält man Spuren saurer und 980 mg neutraler Oxydationsprodukte, die im Petroläther-Benzol-Gemisch (1 : 1) gelöst und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert werden. Mit 1500 cm³ Petroläther-Benzol (1 : 1) werden 510 mg einer bei 225—230° schmelzenden Substanz eluiert, die nach Umlösen aus Chloroform-Methanol scharf bei 232—233° schmilzt. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,622 mg Subst. gaben 10,853 mg CO₂ und 3,390 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₂ Ber. C 82,14 H 10,57%
Gef. „ 81,77 „ 10,48%

[α]_D = +118° (c = 0,854)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung ist das Präparat mit dem oben durch Oxydation mit Benzopersäure gewonnenen α-Amyradienon-II-oxyd (VIII) identisch.

Bei weiterer Entwicklung des Chromatogramms erhält man mit 500 cm³ Benzol 60 mg Substanz, die nicht untersucht wurde. 800 cm³ Benzol-Äther (3 : 2) eluieren 160 mg Krystalle, die bei 226—230° schmelzen und mit dem Petroläther-Benzol-(1 : 1)-Eluat eine starke Schmelzpunktserniedrigung geben. Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 251° schmelzende Krystalle. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 14 Stunden bei 105° getrocknet.

3,612 mg Subst. gaben 10,542 mg CO₂ und 3,175 mg H₂O

C₃₀H₄₄O₃ Ber. C 79,60 H 9,80%
Gef. „ 79,65 „ 9,84%

[α]_D = +115° (c = 0,876)

Es liegt die Verbindung IX vor.

Beim Versuch der Darstellung eines Oxims wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Ebenso liess sich die Verbindung IX mit Acetanhydrid-Pyridin nicht umsetzen.

b) Bei 85°. 4 g Substanz werden in Ansätzen zu 1 g in 50 cm³ Eisessig bei 85° gelöst und mit einer Lösung von 2 g Chromtrioxyd (12,5 Atome O) in 22 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Die Lösung wird während 45 Minuten auf 80—85° erwärmt und in der Folge der Überschuss des Oxydationsmittels mit Methanol zerstört. Der Eisessig wird im Vakuum weitgehend eingedampft, die Lösung mit viel Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit 2-n. Kaliumhydrogencarbonat, 2-n. Soda-Lösung und 2-n. Natronlauge gewaschen. Der Kaliumhydrogencarbonat-Auszug (1,1 g) krystallisiert nicht; er wird deshalb in 20 cm³ Acetanhydrid gelöst und während 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung des Acetanhydrids wird der Rückstand in Benzol gelöst und mit entwässerter Tierkohle versetzt. Das nach dieser Behandlung gewonnene, immer noch stark gefärbte Produkt krystallisiert beim Bespritzen mit Äther. Die Krystalle werden von der Mutterlauge abdekantiert (400 mg) und wiederholt aus Methylenchlorid-Äther umkrystallisiert. Analysiert wurde ein im Hochvakuum bei 80° getrocknetes Präparat, welches zwischen 228—232° unter Zersetzung schmilzt.

3,760 mg Subst. gaben 9,682 mg CO₂ und 2,734 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₆ Ber. C 70,24 H 8,16%
Gef. „ 70,27 „ 8,14%

[α]_D = -141° (c = 0,789)

Es liegt das Tricarbonsäure-anhydrid VII vor.

Der Soda-Auszug (910 mg) wird gleich wie der Kaliumhydrogencarbonat-Auszug behandelt; man erhält jedoch dabei keine krystallinen Produkte. Der Natronlauge-Auszug (50 mg) wurde nicht untersucht.

Das Neutralprodukt (1,98 g) wird im Petroläther-Benzol-Gemisch (5:1) gelöst und durch eine Säule aus 70 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (4:1) werden 470 mg zwischen 220 und 235° schmelzender Krystalle erhalten. Durch mehrmaliges Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man konstant bei 251° schmelzende Prismen. Es wurden zwei verschiedene im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimierte Präparate analysiert.

3,700; 3,760 mg Subst. gaben 10,777 mg; 10,960 mg CO₂ und 3,273; 3,295 mg H₂O
 $C_{30}H_{44}O_3$ Ber. C 79,60 H 9,80%
 Gef. „ 79,49; 79,54 „ 9,89; 9,80%
 $[\alpha]_D = +115^\circ$ (c = 1,255)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung ist die Verbindung mit dem Produkte IX der Oxydation des α -Amyradienons-II mit Chromsäure bei Zimmertemperatur identisch.

Oxydation des α -Amyradienons-I (III) mit Chromsäure bei 85°.

Gearbeitet wird genau nach der oben für die Oxydation des α -Amyradienons-II (IVa) angegebenen Vorschrift. Bei einem Ansatz von 4 g Substanz erhält man 1,93 g Kaliumhydrogencarbonat-Auszug, 700 mg Soda-Auszug und 100 mg Natronlauge-Auszug; das Neutralprodukt der Oxydation (1,15 g) bleibt auch nach chromatographischer Reinigung amorph.

Die Säuren des Kaliumhydrogencarbonat-Auszuges werden durch Erhitzen mit Acetanhydrid in das Anhydrid VII übergeführt. Das aus Methylenchlorid-Äther umkrystallisierte Präparat schmilzt unter Zersetzung zwischen 228—232°. Es ist gegen Tetranitromethan gesättigt und gibt bei der Mischprobe mit dem bei der Oxydation des α -Amyradienons-II gewonnenen Anhydrid keine Schmelzpunktserniedrigung. Analysiert wurden zwei verschiedene im Hochvakuum bei 80° getrocknete Präparate.

3,740; 3,619 mg Subst. gaben 9,671; 9,324 mg CO₂ und 2,626; 2,541 mg H₂O
 21,680 mg Subst. verbr. bei 8-stünd. Kochen mit 0,5-n. alkohol. Kalilauge 1,491 cm³ 0,1-n. KOH

8,478 mg Subst. wurden in 20 cm³ Alkohol gelöst und kalt mit 0,01-n. Kalilauge titriert.
 Verbraucht wurden 2,078 cm³ 0,01-n. KOH

$C_{26}H_{36}O_6$ Ber. C 70,24 H 8,16%
 Gef. „ 70,57; 70,31 „ 7,86; 7,86%
 Ber. Mol.-Gew. (Tit.) 444,5 Äqu.-Gew. (Versfg.) 148,2
 Gef. „ „ „ 408 „ „ „ 145
 $[\alpha]_D = -139^\circ$ (c = 0,790)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

208. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(66. Mitteilung¹⁾).Über den Einfluss der Substitution auf die Farbe der Azulene;
2-Äthyl-azulen

von Pl. A. Plattner und A. Fürst.

(31. X. 45.)

2-Methyl-azulen ist im Zusammenhang mit Untersuchungen über Farbe und Konstitution der Azulene schon vor längerer Zeit hergestellt worden²⁾. Es erwies sich dabei, dass der Eintritt eines Substituenten in Stellung 2 des Azulen-Kernes eine besondere Beeinflussung der Absorptionsbanden des unsubstituierten Azulens mit sich bringt, die sich in einer starken Vermehrung der Banden und einer Verschiebung der Hauptabsorption nach kürzeren Wellenlängen äussert. 2-Methyl-azulen zeigt deshalb, im Gegensatz zum blauen Azulen $C_{10}H_8$, eine deutlich violette Farbe. Dieser Befund konnte später durch eine Untersuchung des 2-Isopropyl-azulens bestätigt werden³⁾, wobei sich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen in anderen Körperklassen ergab, dass nur die Stellung des Alkyl-Substituenten am Azulen-Kern, nicht aber dessen Grösse für die Absorption wesentlich ist.

Im Gegensatz dazu sind *Wagner-Jauregg, Arnold, Hüter und Schmidt*⁴⁾ bei der Untersuchung des 2-Äthyl-azulens ursprünglich zu der Schlussfolgerung gelangt, dass „die Verschiebung der Farbe des Azulens nach Rot durch Alkylierung in 2-Stellung durch die Äthyl-Gruppe in schwächerem Masse als durch die Methylgruppe erfolge“⁵⁾.

Die entsprechenden Messungen sind allerdings später durch *Wagner-Jauregg und Hippchen*⁶⁾ berichtet worden. Ohne Angabe neuer Zahlenwerte wurde mitgeteilt, dass die Absorption des 2-Äthyl-azulens praktisch mit der von uns für 2-Methyl-azulen angegebenen übereinstimme.

Um die Sachlage abzuklären, haben wir schon vor einiger Zeit das 2-Äthyl-azulen selbst hergestellt und direkt mit unseren Präparaten von 2-Methyl- und 2-Isopropyl-azulen verglichen. Die Resultate unserer Messungen sind in der Tabelle zusammengestellt. Alle Präparate zeigten innerhalb der Fehlergrenzen der visuellen Messung identische Absorption⁷⁾, wie es auf Grund unserer früheren Erfahrungen zu erwarten war.

¹⁾ 64. Mitt. Helv. **27**, 1010 (1944); 65. Mitt. Exper. **1**, 233 (1945).

²⁾ Pl. A. Plattner und J. Wyss, Helv. **24**, 483 (1941).

³⁾ Pl. A. Plattner, Helv. **24**, 292E (1941).

⁴⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, F. Hüter und J. Schmidt, B. **74**, 1522 (1941).

⁵⁾ Vgl. dazu Pl. A. Plattner, Helv. **24**, 289E (1941).

⁶⁾ Th. Wagner-Jauregg und H. Hippchen, B. **76**, 694 (1943).

⁷⁾ Über die Technik der Messungen und deren Genauigkeit vgl. Pl. A. Plattner, Helv. **24**, 294E (1941).

Tabelle¹⁾.

Nr.	2-Methyl-	2-Äthyl-	2-Isopropyl-
1 ²⁾	676 f ³⁾	676 f	677 f
2	—	661 s	664 s
3	650 m	651 s	651 s
4	634 s	637 m	637 s
5	623 s	625 m	624 m
6	613 f	615 f	614 ff
7	601 s	603 s	603 s
8	592 m	592 s	592 s
9	579 m	580 s	581 s
10	570 f	571 f	570 f
11	561 f	561 f	562 f
12	551 s	552 s	552 ss
13	543 s	542 s	543 ss
14	533 s	534 s	534 ss
15	525 s	524 s	525 ss
16	518 s	518 s	—

Experimenteller Teil^{4) 5)}.

2-Äthyl-indan.

2-Äthyl-inden wurde nach der Vorschrift von *Ruzicka* und *Peyer*⁶⁾ bereit. Die Umsetzung des β -Indanonens mit Äthyl-magnesium-jodid und die nachfolgende Wasser-
abspaltung mit Kaliumhydrogensulfat⁷⁾ lieferten, trotz mannigfacher Variation der
Reaktionsbedingungen, höchstens 27% des gewünschten 2-Äthyl-indens. Daneben ent-
stand in wechselnden Mengen β -Anhydro-bis-indanon, das nach Umkrystallisieren aus
Äther-Alkohol bei 175⁰ schmolz⁸⁾.

3,776; 3,770 mg Subst. gaben 12,117; 12,100 mg CO₂ und 1,984; 1,957 mg H₂O

C₁₈H₁₄O Ber. C 87,77 H 5,73%
Gef. „ 87,57; 87,59 „ 5,88; 5,81%

Hydrierung: 6,60 g frisch destilliertes 2-Äthyl-inden wurden mit *Raney-Nickel*
(aus 900 mg Legierung) in ca. 100 cm³ Feinsprit mit Wasserstoff geschüttelt. Nach
1 Stunde waren 90% des berechneten Volumens an Wasserstoff verbraucht; in weiteren
2 Stunden wurde die restliche Menge aufgenommen, worauf die Reaktion zum Stillstand
kam. Nach Beendigung der Hydrierung wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert
und eingedampft. Der farblose, flüssige Rückstand (5,92 g) war gegen Brom gesättigt.
Die Substanz wurde durch zweimalige Destillation [Sdp. 81,5—83⁰ (12 mm)] gereinigt.
Zwei Fraktionen wurden analysiert.

¹⁾ Für die Mitwirkung bei den Absorptionsmessungen danken wir Hrn. *E. Heilbronner*.

²⁾ Nach neueren Beobachtungen scheinen die in 2-Stellung substituierten Azulene auch noch einige schwache langwelligere Absorptionsbanden zu besitzen.

³⁾ f = stark, m = mittel, s = schwach.

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁵⁾ Experimentell mitbearbeitet von Frl. *T. Arpagaus*.

⁶⁾ *Helv.* 18, 676 (1935).

⁷⁾ *L. Ruzicka* und *E. Peyer* benützten Naphtalin- β -sulfosäure.

⁸⁾ *Beilstein*, Bd. 7, 513 (285).

3,886; 3,907 mg Subst. gaben 12,844; 12,918 mg CO₂ und 3,294; 3,365 mg H₂O

C₁₁H₁₄ Ber. C 90,35 H 9,65%
 Gef. „ 90,21; 90,23 „ 9,49; 9,63%

Ein zweiter Anteil 2-Äthyl-indan wurde über das Benzyl-äthyl-essigsäure-chlorid und das 2-Äthyl-indanon-(1) durch Reduktion nach *Clemmensen* hergestellt¹⁾.

2-Äthyl-azulen¹⁾.

Das Präparat wurde in bekannter Weise durch Anlagerung von Diazo-essigester an 2-Äthyl-indan und Dehydrierung des destillierten und verseiften Reaktionsproduktes hergestellt. Aus 6,5 g Rohsäuren konnten durch Dehydrierung und Destillation im Wasserstrahlvakuum 2,93 g farbige Fraktionen erhalten werden. Diese wurden mit 85-proz. Phosphorsäure gereinigt und ins Trinitro-benzolat übergeführt. Das durch Zerlegung des Trinitro-benzolates an Aluminiumoxyd gewonnene 2-Äthyl-azulen schmolz bei ca. 43—44°.

Das 2-Äthyl-azulen-trinitro-benzolat schmilzt bei 107°.

3,300 mg Subst. gaben 8,130 mg CO₂ und 1,370 mg H₂O
 2,612 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (22°, 726 mm)
 C₁₈H₁₅O₆N₃ Ber. C 58,53 H 4,09 N 11,38%
 Gef. „ 58,39 „ 4,03 „ 11,42%

Das 2-Äthyl-azulen-pikrat schmilzt bei 110—111°.

3,668 mg Subst. gaben 7,535 mg CO₂ und 1,308 mg H₂O
 2,632 mg Subst. gaben 0,264 cm³ N₂ (24°, 726 mm)
 C₁₅H₁₅O₇N₃ Ber. C 56,10 H 3,92 N 10,91%
 Gef. „ 56,06 „ 3,99 „ 11,01%

Absorptionsbanden: vgl. den theoretischen Teil²⁾.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von *Hrn. W. Manser* ausgeführt.

Organisch-Chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

209. Beiträge zur Kenntnis von Oxy- und Hydrocellulose III³⁾. Die quantitative Bestimmung der Carbonylgruppen in Hydrocellulosen von *Ernst Geiger* und *Alfred Wissler*.

(31. X. 45.)

Die physikalischen Molekulargewichtsbestimmungsmethoden hochmolekularer Stoffe (osmotischer Druck, spezifische Viskosität, Sedimentationsgleichgewicht) ergeben nur das Teilchengewicht der gelösten Substanz. Sie sagen aber nichts darüber aus, ob dieses auch mit dem Molekulargewicht der chemischen Verbindung übereinstimmt.

¹⁾ Vgl. *Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, F. Hüter* und *J. Schmidt*, *B.* **74**, 1522 (1941).

²⁾ Ein auf anderem Wege hergestelltes 2-Äthyl-azulen zeigte genau die gleichen Absorptionsbanden, worüber später berichtet werden wird.

³⁾ *2. Mitt. Helv.* **28**, 1159 (1945).

Es hat deshalb nicht an Vorschlägen gefehlt, die physikalischen Methoden durch rein chemische zu überprüfen. Dieselben basieren darauf, dass eine chemische Gruppe, die nur einmal in der Molekel vorhanden ist, mit chemischen Methoden quantitativ bestimmt wird. In der Cellulosechemie wurde verschiedentlich versucht, die Endgruppen zu erfassen. Die Bestimmungsmethoden beruhen

1. auf der von *W. N. Haworth* zuerst angewandten Bestimmung der durch Hydrolyse vollständig methylierter Cellulose entstehenden Tetramethylglucose¹⁾,

2. auf der Titration der Aldehydgruppen mit Oxydationsmitteln, z. B. Hypojodit²⁾ und

3. auf der Bestimmung der zu Carboxylgruppen oxydierten Aldehydgruppen durch direkte Titration oder mit anderen Methoden³⁾.

Allen diesen Bestimmungen haften mehr oder weniger grosse Mängel an, vor allem aber versagen sie, sobald bei hohen Polymerisationsgraden die Anzahl Endgruppen sehr klein wird. Eine eingehende Kritik der einzelnen $-\text{COOH}$ -Bestimmungsmethoden findet sich bei *O. H. Weber*⁴⁾, dessen Verdienst es ist, mit der „Reversibelmethylenblaumethode“ ein Verfahren entwickelt zu haben, das auch kleinste Mengen von Carboxylgruppen genau zu erfassen gestattet. Zur Bestimmung der Aldehydgruppen in Hydrocellulosen werden dieselben von *E. Husemann* und *O. H. Weber*⁵⁾ quantitativ zu Carboxylgruppen oxydiert und letztere mit der „Reversibelmethylenblaumethode“ bestimmt. Als günstigstes Oxydationsmittel wird stark verdünnte alkalische CuSO_4 -Lösung angegeben. Die Oxydation mit CuSO_4 und mit Hypojodit geht aber, wenn auch mit verminderter Geschwindigkeit, weiter, wenn alle $-\text{CHO}$ -Gruppen oxydiert sind, so dass der Endpunkt nicht genau erfasst werden kann.

Es hat sich gezeigt, dass das Prinzip der „Reversibelmethylenblaumethode“, Salzbildung mit Farbstoffen und Zerlegung des Farbstoffsalzes, direkt auf die Carbonylgruppen angewendet werden kann. In einer frühern Arbeit⁶⁾ wurde gefunden, dass das Kondensationsprodukt der Hydrocellulose mit Äthylendiamin mit sauren Farbstoffen Salze bildet. Diese sind leicht zerlegbar, und der gebundene Farbstoff kann mit kolorimetrischen Methoden quantitativ bestimmt werden. Zur Kondensation wurden ausser dem Äthylendiamin asym. Dimethyl-äthylendiamin, Trimethyl-acethydrazid-ammoniumchlorid und Acethydrazid-pyridiniumchlorid verwendet. Trotzdem es sich um topochemische Umsetzungen handelt, ist die Kondensation bei

1) *Soc.* **1932**, 2270; *Trans. Farad. Soc.* **29**, 14 (1933); *K. Hess* und *F. Neumann*, *B.* **70**, 710 (1937); *F. Neumann* und *K. Hess*, *B.* **70**, 721 (1937); *K. Hess* und *F. Neumann*, *B.* **70**, 728 (1937).

2) *M. Bergmann* und *H. Machemer*, *B.* **63**, 316, 2304 (1930).

3) *E. Schmidt* und Mitarbeiter, *B.* **67**, 2037 (1934); **68**, 542 (1935); **70**, 2345 (1937).

4) *J. pr.* [2] **158**, 33 (1941).

5) *J. pr.* [2] **159**, 334 (1942).

6) *E. Geiger*, *Helv.* **28**, 283 (1945).

gewöhnlicher Temperatur in verhältnismässig kurzer Zeit beendet, vor allem wenn das Reagens im grossen Überschuss angewandt wird. Da keine Nebenreaktionen vor sich gehen, entspricht die Anzahl basischer Gruppen den ursprünglich vorhandenen Carbonylgruppen. Beim Äthylendiamin konnte eine beidseitige Kondensation, wie sie beispielsweise bei der Glucose¹⁾ auftritt, nicht festgestellt werden. Der grosse Überschuss des Reagens und die grosse Entfernung zwischen 2 Endgruppen dürften eine Doppelkondensation ausschliessen. Die Salzbildung erfolgte mit sauren Farbstoffen. Für die quantitative Bestimmung hat sich die in reinstem Zustand zugängliche Pikrinsäure trotz ungünstiger kolorimetrischer Eigenschaften am besten bewährt. Ferner wurde noch Säureviolett 5 B²⁾ mit einem Salzgehalt von 0,4 % verwendet.

Wird Hydrocellulose nach *E. Husemann* und *O. H. Weber*³⁾ mit CuSO_4 partiell bzw. vollständig oxydiert, so bleibt die Summe der Carboxyl- und Carbonylgruppen praktisch konstant.

	Anzahl Endgruppen pro g			
	—COOH	—CHO	Total	
Hydrocellulose vor der Oxydation	0,196	1,440	1,636	$\times 10^{19}$
partiell oxydiert	1,105	0,515	1,620	$\times 10^{19}$
vollständig oxydiert	1,648	0,00	1,648	$\times 10^{19}$

Die Anwesenheit von Carboxylgruppen stört die Salzbildung nicht, wenn die Stärke der verwendeten Farbstoffsäure grösser ist als diejenige der Cellulose-Carbonsäure.

Die Verwendbarkeit der Carbonylgruppenmethode zur Molekulargewichtsbestimmung wurde an einer Reihe von Hydrocellulosen untersucht, deren Molekulargewichte viskosimetrisch ermittelt wurden. Gemessen wurden die Butylacetatlösungen der nitrierten Hydrocellulosen, K_m -Konstante = 1,4 bezogen auf g/cm^3 .

Abbaubedingungen Zeit in Stunden	0,1-n. HCl; T. 72°					0,5-n. HCl; T. 72°
	0	4	9	15	24	7
Durchschnittspolymerisationsgrad	2190	878	554	399	321	182,5
$\%$ Pikrinsäure	0,628	1,200	2,05	2,84	3,33	5,46
$\%$ Säureviolett 5 B	1,63	3,32	6,59	7,89	9,41	—
N_{CHO} -Aldehydgruppen/g						
Pikrinsäurebestimmung	0,166	0,317	0,541	0,750	0,879	$1,442 \times 10^{19}$
Säureviolett 5 B-Bestimmung	0,146	0,297	0,590	0,706	0,842	$— \times 10^{19}$
$\%$ Methyleneblau	1,622	1,439	1,385	1,295	1,147	1,035
N_{COOH} -Carboxylgruppen/g	0,308	0,273	0,263	0,246	0,218	$0,196 \times 10^{19}$

¹⁾ *A. E. Mitts*, C. 1944, II., 1063.

²⁾ Farbstofftabellen von *G. Schultz*, 7. Aufl., Nr. 809.

³⁾ loc. cit.

Bei der Hydrolyse spaltet sich ein Teil der Carboxylgruppen ab, wie es auch von *E. Husemann* und *O. H. Weber*¹⁾ beobachtet wurde. Ferner ist der Carboxylgruppengehalt des Ausgangsmaterials höher als dem viskosimetrisch bestimmten Molekulargewicht entspricht. Daraus geht hervor, dass auch nicht endständige Carboxylgruppen vorhanden sind. Möglicherweise stammt auch ein Teil von noch vorhandenen Verunreinigungen (Pektinstoffen). In der folgenden Tabelle wurden die Viskositätszahlen in Beziehung gesetzt zu dem aus den Aldehydgruppen berechneten Polymerisationsgrad P.

$$P = \frac{N_L}{162 \cdot N_{CHO}} = \frac{374 \cdot 10^{19}}{N_{CHO}}$$

Abbaubedingungen Zeit in Stunden	0,1-n. HCl; T. 72°					0,5-n. HCl; T. 72°
	0	4	9	15	24	7
Z _η viskosimetrisch	3070	1230	776	559	450	255
P	2250	1180	690	498	425	262
K _m = $\frac{Z_\eta}{P}$	1,364	1,042	1,125	1,122	1,059	0,973
					Mittelwert: 1,06	

Die Viskositätszahlen Z_η wurden mit Hilfe der Extrapolationsformel von *G. V. Schulz* und *F. Blaschke*²⁾ bestimmt.

Dividiert man Z_η durch P, so erhält man eine Grösse, die mit der *Staudinger*'schen K_m-Konstante identisch ist. Die Zahlen zeigen, wenn man vom Ausgangsmaterial absieht, eine bemerkenswerte Konstanz, Mittelwert: 1,06 ± 6%. Eine vollkommene Übereinstimmung der Werte ist auch theoretisch nicht zu erwarten, da diese nur bei monodispersen Substanzen, wo M_w = M_n ist, zutrifft³⁾⁴⁾.

M_w = Molekulargewicht aus dem mittleren Teilchengewicht berechnet,

M_n = Molekulargewicht aus den mittleren Anzahl Teilchen berechnet.

Ein Vergleich mit Messungen anderer Autoren zeigt, dass die Streuung dieser Konstante von der gleichen Grössenordnung ist, ob man osmotische oder ultrazentrifugale Messungen zu ihrer Berechnung heranzieht. *G. V. Schulz* und *E. Husemann*⁵⁾ haben eine Hydrocellulosereihe untersucht, welche sie durch KHSO₄-Abbau aus Baumwolle erhielten. Durch Vergleich der osmotisch bestimmten Polymerisationsgrade mit den Viskositätszahlen wurde für jedes einzelne Glied der Reihe die K_m-Konstante bestimmt. Die Messung erfolgte an Nitrocellulosen in Aceton.

¹⁾ loc. cit. ²⁾ J. pr. [2] **158**, 130 (1941).

³⁾ *H. Mosimann*, *Helv.* **26**, 369 (1943).

⁴⁾ *G. V. Schulz*, *J. makrom. Ch.* **1**, 131, 146 (1944).

⁵⁾ *Z. physikal. Ch.* [B] **52**, 1, 23 (1942).

Z_{η}	P osmotisch	K_m
2600	2550	1,02
1600	1250	1,28
1270	910	1,40
1020	770	1,32
790	610	1,30
590	467	1,26
445	363	1,23
350	268	1,31
	Mittelwert	1,265 \pm 9% ¹⁾

Die Autoren gaben die auf eine Konzentration in g/L berechneten Werte von Z_{η} und K_m an. In der obenstehenden Tabelle sind Z_{η} und K_m auf g/cm³ zurückgeführt, d. h. 1000 mal grösser.

H. Mosimann²⁾ hat eine Reihe von Nitrocellulosen, meist Fraktionen, die von W. Fivian³⁾ hergestellt worden sind, in der Ultrazentrifuge untersucht. Wenn wir die von Fivian bestimmten Viskositätszahlen durch die ultrazentrifugalen Molekulargewichte (M_w) dividieren, erhalten wir eine Reihe von K_m -Konstanten, die in der Grösse der Abweichungen ebenfalls mit denjenigen unserer Endgruppenbestimmung übereinstimmen.

Substanz	Z_{η}	M_w	K_m umgerechnet auf g/cm ³
I/6	70	80200	0,873
I/7	30	29900	1,003
III/6	53	65400	0,810
IV unfr.	20	20700	0,966
IV 3/1	37	37200	0,995
IV 3/3	31	29700	1,044
IV 5	16	18300	0,874
		Mittelwert:	0,938 \pm 9%

Die absolute Grösse der K_m -Konstante variiert in den Angaben der Literatur ziemlich stark, wie nachfolgende Tabelle S. 1643 zeigt.

Das Verhältnis der K_m -Konstante in Butylacetat zu der in Aceton beträgt nach eigenen Messungen und denjenigen von H. Staudinger und Mitarbeitern⁴⁾ 1,28:1. Die in der Tabelle mit * bezeichneten Werte wurden aus der K_m -Konstante in Aceton berechnet. Aus den von J. Jullander⁵⁾ verwendeten K_m -Konstanten wurde ein

¹⁾ Mittlerer Fehler der Einzelmessung. ²⁾ loc. cit.

³⁾ Diss. Universität Bern (1939).

⁴⁾ loc. cit. ⁵⁾ loc. cit S. 101.

Mittelwert für ca. 12,5% N berechnet (1. und 2. Wert in obenstehender Tabelle). Der dritte wurde aus Z_n und dem osmotisch bestimmten Polymerisationsgrad bestimmt.

Autor	Abbau	Nitrocellulose	N-Gehalt	K_m Aceton	K_m Butylacetat
<i>H. Staudinger</i> ¹⁾	—	unfraktioniert	—	1,0	1,3
<i>H. Staudinger</i> und <i>M. Sorkin</i> ²⁾	—	unfraktioniert	—	1,1	1,4
<i>H. Staudinger</i> und <i>R. Mohr</i> ³⁾	—	unfraktioniert	—	1,1	1,4
<i>G. V. Schulz</i> u. <i>E. Husemann</i> ⁴⁾	hydrolytisch	fraktioniert	ca. 13	0,82	1,05
	oxydativ	fraktioniert	ca. 13	1,02	1,31*
	hydrolytisch	unfraktioniert	ca. 13	1,25	1,60*
	oxydativ	unfraktioniert	ca. 13	1,65	2,11*
<i>H. A. Wannow</i> ⁵⁾	—	unfraktioniert	10–14	0,9–1,7	—
<i>J. Jullander</i> ⁶⁾	hydrolytisch	unfraktioniert	ca. 12,5	0,69	0,88*
	oxydativ	unfraktioniert	ca. 12,5	0,85	1,09*
	hydrolytisch	unfraktioniert	ca. 12,5	0,88	1,13*
<i>H. Mosimann</i> ⁷⁾ Ultrazentrifuge eigene Messungen	—	fraktioniert	ca. 12	—	0,93
Endgruppenmethode	hydrolytisch	unfraktioniert	ca. 12,5	—	1,06
aus Zunahme der Aldehydgruppen	hydrolytisch	unfraktioniert	ca. 12,5	—	0,98

Dieser Zusammenstellung können wir folgendes entnehmen:

- a) Die K_m -Konstante ist abhängig vom N-Gehalt.
- b) Fraktionierte Nitrocellulosen haben niedrigere K_m -Konstanten als unfraktionierte (Einfluss der Polydispersität, $M_v > M_n$).
- c) Oxydativ abgebaute Cellulosen haben höhere K_m -Konstanten als hydrolytisch abgebaute.
- d) Die K_m -Konstante in Butylacetat ist 1,28-mal grösser als in Aceton.

Die eingehende Arbeit von *J. Jullander*⁸⁾ zeigt, dass osmotische, viskosimetrische und ultrazentrifugale Molekulargewichtsbestimmung übereinstimmen. Unsere Endgruppenmethode koordiniert sich ebenfalls ausgezeichnet mit den andern Methoden, so dass ihre Brauchbarkeit erwiesen ist. Andererseits haben wir damit den quantitativen Beweis geleistet, dass bei der sauren Hydrolyse von Cellulosen pro aufgespaltene Bindung eine reaktionsfähige Aldehydgruppe in Halbacetalbindung gebildet wird.

1) Die hochmolekularen organischen Verbindungen Kautschuk und Cellulose, S. 505 (1932).

2) B. 70, 1993 (1937).

5) Koll. Z. 102, 29 (1943).

3) B. 70, 2296 (1937).

6) Ark. Kem. 21, No. 8 (1945).

4) loc. cit.

7) loc. cit.

8) loc. cit.

Die mit der Endgruppenmethode bestimmten Molekulargewichte sind grösser als diejenigen, welche aus viskosimetrischen Messungen unter Verwendung einer K_m -Konstante von 1,4 berechnet worden sind. Nach den neuesten Messungen¹⁾ sollte die K_m -Konstante für Hydrocellulosen auf 1,0—1,1 reduziert werden.

Da unser Ausgangsmaterial noch Carboxylgruppen enthält, könnte vermutet werden, dass diese zu den Aldehydgruppen hinzu-gezählt werden müssen, um die totale Anzahl Endgruppen und daher den wahren Polymerisationsgrad zu erhalten, wie dies in der Arbeit von *E. Husemann* und *O. H. Weber*²⁾ auch gemacht wird. Wir haben daher 3 unserer Hydrocellulosen nach der Vorschrift dieser Autoren oxydiert und die Carboxylgruppenzahl bestimmt. Diese stimmt, wie zu erwarten war, überein mit der Summe der Endgruppen des Ausgangsmaterials. Die aus der totalen Anzahl Endgruppen berechneten Polymerisationsgrade können aber in keiner Weise mit den viskosimetrisch ermittelten verglichen werden.

Abbau Zeit in Stunden	0,1-n. HCl, T. 72°		0,5-n. HCl, T. 72°
	0	9	7
Ausgangsmaterial			
N_{CHO} Aldehydgruppen/g	0,166	0,541	$1,442 \times 10^{19}$
N_{COOH} Carboxylgruppen/g	0,308	0,263	$0,196 \times 10^{19}$
Endgruppen Total . . .	0,474	0,804	$1,638 \times 10^{19}$
oxydiert			
N_{COOH} Carboxylgruppen/g	0,426	0,845	$1,648 \times 10^{19}$
P berechnet	878	443	227

Soll unsere Methode allgemein gültig sein, so muss sie auch für das Beispiel von *E. Husemann* und *O. H. Weber* zutreffen. Wenn wir aus ihren Angaben die Differenz der Carboxylgruppen vor und nach der Oxydation bilden, erhalten wir die Anzahl oxydierter Aldehydgruppen. Die daraus berechneten Polymerisationsgrade stimmen aber keinesfalls mit den viskosimetrischen überein, s. folgende Tabelle.

Abbauzeit in Stunden	0	8	24	70	165	305
P viskos.	1900	1320	837	506	366	266
P_{COOH}	1775	1230	820	538	366	269
N_{COOH} vor der Oxydation	0,187	0,187	0,170	0,178	ca. 0,148	$0,136 \times 10^{19}$
N_{COOH} nach der Oxydation	0,211	0,304	0,456	0,695	1,022	$1,390 \times 10^{19}$
N_{CHO}	0,024	0,117	0,286	0,517	0,874	$1,254 \times 10^{19}$
P_{CHO}	15600	3200	1310	723	428	298

¹⁾ Ark. Kem. 21, No. 8 (1945).

²⁾ loc. cit.

Wird aber die Zunahme der Aldehydgruppen von einer Hydrolysenstufe zur nächsten in Vergleich gesetzt zur Differenz der reziproken Viskositätszahlen (siehe folgende Tabelle), so erhalten wir mit genügender Genauigkeit eine K_m -Konstante von 0,515 in ausgezeichnete Übereinstimmung mit der für die Cellulose in Kupfer(II)-tetramminhydroxyd bisher verwendeten Konstante von 0,5.

Abbauzeit in Stunden	0	8	24	70	165	305
N_{CHO} . . .	0,024	0,117	0,286	0,517	0,874	$1,254 \times 10^{19}$
Diff. N_{CHO} . . .	0,093	0,169	0,231	0,357	0,380	$\times 10^{19}$
Z_{η_1}	950	660	418	253	183	133
$\frac{1}{Z_{\eta_{n+1}}}$ $\frac{1}{Z_{\eta_n}}$	0,462	0,877	1,56	1,51	2,06	$\times 10^{19}$
K_m	0,538	0,515	0,396	0,632	0,493	Mittel: 0,515

Berechnung von K_m

$$K_m = \frac{N_{\text{CHO}_{n+1}} - N_{\text{CHO}_n}}{\left(\frac{1}{Z_{\eta_{n+1}}} - \frac{1}{Z_{\eta_n}} \right) \times 374 \times 10^{19}}$$

Berechnen wir nun aus der Viskositätszahl die Anzahl Endgruppen

$$N_v = \frac{K_m \times 374 \times 10^{19}}{Z_v}$$

und vergleichen sie mit der Anzahl Aldehydgruppen, so finden wir eine mittlere Differenz von $0,172 \times 10^{19}$ Endgruppen. Diese muss der Anzahl endständiger Carboxyl-Gruppen im Ausgangsmaterial entsprechen.

Abbauzeit in Stunden	0	8	24	70	165	305
N_v	0,197	0,283	0,456	0,739	1,022	$1,406 \times 10^{19}$
N_{CHO}	0,024	0,117	0,286	0,517	0,874	$1,254 \times 10^{19}$
endständige N_{COOH}	0,173	0,166	0,170	0,222	0,148	$0,152 \times 10^{19}$
						Mittel: $0,172 \times 10^{19}$

Wird die gleiche Berechnung bei unserer Hydrocellulosereihe durchgeführt, so stimmt die aus der Zunahme der Aldehydgruppen bestimmte K_m -Konstante von 0,978 genügend gut mit der direkt berechneten von 1,06 überein, ein Beweis, dass unser Ausgangsmaterial höchstens eine verschwindend kleine Zahl endständiger COOH-Gruppen enthielt. Die im Ausgangsmaterial bestimmten Carboxylgruppen stammen also, wie schon früher vermutet wurde,

aus Verunreinigungen (Pektine), oder sind als Seitengruppen in der Cellulose vorhanden gewesen.

Wie in einer früheren Arbeit¹⁾ gezeigt wurde, können die Carboxylgruppen auch mit Phenylhydrazin-p-sulfosäure umgesetzt werden. Pro Carbonylgruppe tritt eine Sulfogruppe in die Molekel ein. Die Methylenblauaufnahme ergibt dann die Summe der Carboxyl- und Sulfogruppen, die mit der früher bestimmten Summe von Carbonyl- und Carboxylgruppen gut übereinstimmt.

Abbaubedingungen Zeit in Stunden	0,1-n. HCl; T. 72°		0,5-n. HCl; T. 72°
	0	9	7
-COOH- und -SO ₃ H- Gruppen pro g	0,450	0,774	1,58 × 10 ¹⁹
-COOH und -CHO- Gruppen pro g	0,474	0,804	1,638 × 10 ¹⁹

Experimenteller Teil.

A. Bestimmung saurer Gruppen (-COOH, -SO₃H).

Die Methodik der „Reversibelmethylenblaumethode“ von O. H. Weber wurde mit folgenden Abänderungen übernommen: Zum Anfärben wird eine Methylenblaulösung von 0,4 g pro Liter verwendet. Die reversibel aufgenommenen Methylenblauengen werden mit dem Lange-Kolorimeter bestimmt. Aus einer Eichkurve, die mit einer nach E. Kern²⁾ mit TiCl₃ titrierten Methylenblaulösung aufgezeichnet wurde, wird die der prozentualen Lichtabsorption entsprechende Methylenblaukonzentration abgelesen.

$$\%_{00} \text{Methylenblau} = \frac{\text{g Methylenblau}}{\text{g Cellulose}} \times 1000$$

$$N_{\text{COOH}}/\text{g} = \%_{00} \text{Methylenblau} \times 0,1898 \times 10^{19}$$

B. Bestimmung der -CHO-Gruppen.

0,1—0,2 g gereinigte Cellulose oder Hydrocellulose werden während 48—72^b bei 20—30° mit 50 cm³ einer 5-proz. Lösung von Girard-Reagens, d. h. Acetylhydrazid-pyridinium-chlorid oder Trimethyl-acetylhydrazid-ammoniumchlorid in Boratpufferlösung von p_H 8,5 behandelt. Das umgesetzte Material wird in ein G₃-Glasklapperröhrchen gebracht, die Reagenslösung abgesogen und sogleich 10 cm³ Pikrinsäurelösung (0,4 g/l) zum Auswaschen zugegeben und wieder abgesogen. Dann werden 10—15 cm³ Pikrinsäurelösung beigefügt und das Material im Glasklapperröhrchen mit einem Glasstab gut aufgerührt. Nach 2—3 Minuten wird die Lösung wieder abgesogen. Mit weiteren Anteilen Pikrinsäure, im ganzen 100 cm³, wird auf die gleiche Art verfahren. Das gefärbte Material wird zwischen Filtrierpapier gut ausgepresst und in einem zweiten Klapperröhrchen mit 80 cm³ 0,01-n. NaOH ebenfalls in Anteilen von 10—15 cm³ entfärbt. Die alkalische Pikratlösung wird mit 10 cm³ 0,1-n. HCl angesäuert, in einem Messkolben auf 100 cm³ aufgefüllt und kolorimetriert. Ihr Gehalt wird auf einer Eichkurve abgelesen

$$\%_{00} \text{Pikrinsäure} = \frac{\text{g Pikrinsäure}}{\text{g Cellulose}} \times 1000$$

$$N_{\text{CHO}}/\text{g} = \%_{00} \text{Pikrinsäure} \times 0,264 \times 10^{19}$$

¹⁾ Helv. 28, 283 (1945).

²⁾ H. E. Fierz-David, L. Blangey, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, IV. Aufl., S. 326 (1938).

Auf die gleiche Art und Weise verfährt man, wenn man Säureviolett 5 B verwendet.

$$N_{\text{CHO/g}} = \text{‰ Säureviolett} \times 0,0895 \times 10^{19}$$

Zusammenfassung.

1. Durch Kondensation von primären Aminen, Hydrazinen und Hydraziden mit den Aldehydgruppen in Halbacetalbindung der Hydrocellulose lassen sich basische oder saure Gruppen in die Molekel einführen. Diese geben durch Ionenaustausch mit Farbstoffionen Salze, aus denen der Farbstoff leicht wieder abspaltbar ist und quantitativ bestimmt werden kann. Einer Aldehydgruppe entspricht ein Farbstoffion.

2. Diese Bestimmungsmethode der endständigen Carbonylgruppen wurde zur Molekulargewichtsbestimmung verwendet. Die erhaltenen Werte stimmen im Bereich der Anwendbarkeit osmotischer, ultrazentrifugaler und viskosimetrischer Messungen mit diesen überein.

3. Es konnte gezeigt werden, dass bei der sauren Hydrolyse der Cellulose pro aufgespaltene Bindung eine Aldehydgruppe in Halbacetalbindung gebildet wird.

Chem. Laboratorium der
Société de la Viscose Suisse, Emmenbrücke, 30. X. 45.

210. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(67. Mitteilung¹⁾)

Über den Einfluss der Substitution auf die Farbe der Azulene; 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen

von Pl. A. Plattner, A. Fürst und H. Schmid.

(31. X. 45.)

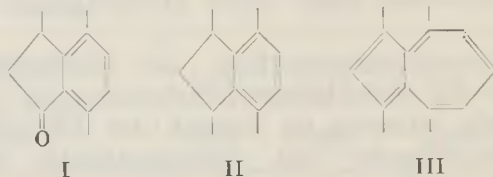
Im Rahmen der Untersuchungen über den Einfluss der Substitution auf die Farbe der Azulene²⁾ wurde erstmals versucht, ein vierfach alkyliertes Azulen herzustellen. Wir wählten als Beispiel das 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen (III), das aus 1,3,4,7-Tetramethylindan (II) nach der Diazoessigester-Methode erhalten werden kann, weil erfahrungsgemäss diese Azulen-Synthesen mit 4,7-disubstituierten Indanen relativ glatt und eindeutig verlaufen.

3,4,7-Trimethylindanon (I) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *von Auwers* und *Risse* aus p-Xylol und Crotonsäure-

¹⁾ 66. Mitt., *Helv.* **28**, 1636 (1945).

²⁾ *Pl. A. Plattner*, *Helv.* **24**, 283 E (1941).

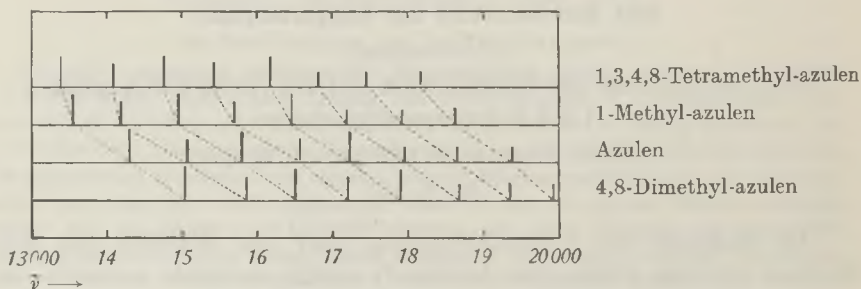
chlorid in guter Ausbeute erhalten. Die Umsetzung mit Methylmagnesium-bromid ergab das krystallisierte 1,3,4,7-Tetramethylinden, das mit *Raney*-Nickel zum 1,3,4,7-Tetramethyl-indan (II) hydriert wurde. Das von uns erhaltene Präparat, möglicherweise ein Gemisch der cis- und trans-Verbindung, zeigte auch bei -10° noch keine Neigung zur Krystallisation. Die Anlagerung von Diazessigester und die Dehydrierung erfolgten nach den bewährten Vorschriften¹⁾. Das 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen schmilzt, seinem symmetrischen Aufbau entsprechend, relativ hoch, bei $88-89^{\circ}$. Sein Trinitro-benzolat zeigt einen Schmelzpunkt von 194° . Das Azulen



weist in Lösung eine rein blaue Farbe auf.

Die Absorptionsbanden des 1,3,4,8-Tetramethyl-azulens (III) im sichtbaren Bereich sind in der Figur A mit denjenigen einer Anzahl von Vertretern der Spektralgruppe I²⁾ verglichen. Es zeigt sich dabei, dass das neue, tetrasubstituierte Azulene, sowohl was die Zahl der Banden, als auch die Reihenfolge der Intensitäten derselben betrifft, sich gut in diese Gruppe einreihen lässt.

Fig. A.
Absorptionsbanden einiger Azulene der Spektralgruppe I.



Die Höhe der einzelnen Banden entspricht den beobachteten Intensitäten.

Erwähnenswert ist auch, dass die Lage der ganzen Bandenserie annähernd den früher abgeleiteten Gesetzmässigkeiten entspricht. Vergleicht man nämlich die Banden des 1,3,4,8-Tetramethyl-azulens mit denjenigen des Azulens (vgl. Tabelle), so lässt sich eine Totalverschiebung nach längeren Wellen von durchschnittlich etwa

¹⁾ Pl. A. Plattner und J. Wyss, *Helv.* **24**, 487 (1941).

²⁾ Pl. A. Plattner, *Helv.* **24**, 290E (1941).

$\Delta\lambda + 45$ bzw. $\Delta\bar{\nu} - 1000$ feststellen. Dies ist aber die Summe der früher¹⁾ an einfacheren Azulenen gefundenen Verschiebungen. Für den Übergang Azulen \rightarrow 4,8-Dimethyl-azulen wurde gefunden: $\Delta\lambda - 30$ bzw. $\Delta\bar{\nu} + 700$, während der Umwandlung Azulen \rightarrow 1-Methyl-azulen die Werte $\Delta\lambda + 40$, $\Delta\bar{\nu} - 800$ entsprachen. Da letztere Werte wegen der doppelten Substitution in 1- und der gleichwertigen 3-Stellung beim neuen Azulen offenbar doppelt gezählt werden müssen, so errechnet sich die Totalverschiebung für den Übergang Azulen \rightarrow 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen zu $\Delta\lambda = -30 + (2 \times 40) = +50$ und $\Delta\bar{\nu} = +700 - (2 \times 800) = -900$, was mit den experimentell gefundenen befriedigend übereinstimmt.

Tabelle.

Azulen		1,3,4,8-Tetramethyl-azulen		Differenzen	
λ	$\bar{\nu}$	λ	$\bar{\nu}$	$\Delta\lambda$	$\Delta\bar{\nu}$
697	14350 f	746	13400 f	+ 49	- 950
662	15110 s	710	14090 m	+ 48	- 1020
633	15780 f	678	14760 f	+ 45	- 1020
603	16580 s	648	15430 m	+ 45	- 1150
579	17270 f	618	16190 f	+ 39	- 1080
554	18050 s	595	16810 s	+ 41	- 1240
533	18760 s	573	17450 s	+ 40	- 1310
513	19490 s	550	18190 s	+ 37	- 1300

λ in $m\mu$

Bewertung der Intensitäten:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} \text{ in cm}^{-1}$$

f = stark, m = mittel, s = schwach.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung von 3,4,7-Trimethyl-indanon-(1)³⁾.

80 g p-Xylol, 90 g Crotonsäurechlorid⁴⁾ und 160 g $AlCl_3$ wurden in 1200 cm^3 Schwefelkohlenstoff während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach erneuter Zugabe von 160 g $AlCl_3$ und 800 cm^3 Schwefelkohlenstoff wurde 3 Stunden erhitzt. Das mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzte und mit Wasserdampf abgetriebene Reaktionsprodukt wurde einer fraktionierten Destillation unterworfen. Bei 144—145° (10 mm) destillierten 100 g Trimethyl-indanon über, die durch Umkrystallisieren weiter gereinigt wurden. Smp. 32°.

1,3,4,7-Tetramethyl-inden.

Die Umsetzung des 3,4,7-Trimethyl-indanons-(1) mit Methyl-magnesium-bromid (1 Mol) in Äther führte nach Aufarbeitung zum entsprechenden Tetramethyl-carbinol. Letzteres spaltet bereits während der Destillation (120—150°; 12 mm) Wasser ab. Die Hauptmenge des aus 100 g Ausgangsmaterial erhaltenen Reaktionsproduktes wurde mit

¹⁾ *Pl. A. Plattner*, *Helv.* **24**, 290 E (1941).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Vgl. *F. Mayer* und *Ph. Müller*, *B.* **60**, 2278 (1927) und *K. von Auwers* und *E. Risse*, *A.* **502**, 282 (1933).

⁴⁾ Aus Crotonsäure und Thionylchlorid, *Helv.* **8**, 863 (1925).

Kaliumhydrogensulfat behandelt und anschliessend im Wasserstrahlvakuum destilliert. Dabei wurden folgende Fraktionen erhalten: Frakt. 1) 134—137° (11 mm), 65 g, Krystallbrei; Frakt. 2) 138—148° (11 mm), 14 g, flüssig; Rückstand, 20 g.

Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol konnte aus der ersten Fraktion reines 1,3,4,7-Tetramethyl-inden vom Smp. 33,5° erhalten werden. Die Substanz wurde vor dem Verbrennen kurz geschmolzen.

3,721 mg Subst. gaben 12,358 mg CO₂ und 3,126 mg H₂O

C₁₃H₁₆ Ber. C 90,64 H 9,36%
Gef. „ 90,63 „ 9,40%

Die Mutterlaugen und die höher siedende Fraktion enthielten noch unverändertes Keton, das sich mit einem 50-proz. Überschuss an CH₃MgBr praktisch quantitativ zum Inden umsetzen liess.

1,3,4,7-Tetramethyl-indan.

50 g 1,3,4,7-Tetramethyl-inden, gelöst in 500 cm³ Feinsprit, wurden mit Raney-Nickel (aus 5 g Legierung) hydriert. Nach 4 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Da die Substanz mit Alkoholdämpfen ziemlich stark flüchtig ist, wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Petroläther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 49,5 g rohes Tetramethyl-indan, welches durch Destillation gereinigt wurde. Sdp. 112—113° (12 mm); Ausbeute 47,5 g. Der Kohlenwasserstoff erstarrt bei -10° noch nicht und ist möglicherweise ein Gemisch von cis- und trans-Verbindung.

$d_4^{20} = 0,942$; $n_D^{18} = 1,5260$; M_D Ber. für C₁₃H₁₈ $\sqrt[3]{56,43}$ Gef. 56,79

3,580 mg Subst. gaben 11,744 mg CO₂ und 3,331 mg H₂O

C₁₃H₁₈ Ber. C 89,59 H 10,41%
Gef. „ 89,52 „ 10,41%

1,3,4,8-Tetramethyl-azulen.

In einem mit Tropftrichter, Rührer und Steigrohr versehenen 100 cm³ Dreihalskolben wurden jeweils zu 10 Teilen Indan bei 130—135° Ölbadtemperatur im Verlaufe von 55—65 Minuten 1 Teil Diazoessigester zutropft. Dann wurde die Temperatur innert 3—4 Stunden auf 160—165° erhöht. Während der ganzen Reaktionsdauer fand schwache Stickstoffentwicklung statt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das unveränderte Tetramethyl-indan im Vigreux-Kolben abdestilliert. Als Rückstand verblieb ein braunes, viskoses Öl, das unter CO₂-Abschluss in der Kälte aufbewahrt wurde. Das zurückgewonnene Tetramethyl-indan wurde erneut mit Diazoessigester umgesetzt. Nach zwölffacher Umsetzung wurden die vereinigten Rückstände im Hochvakuum destilliert. Der Hauptteil des Kondensationsproduktes destillierte bei 105—125° (0,1 mm) als gelbrotes, noch sehr unreines Öl, das direkt verseift wurde.

21,3 g ergaben nach der üblichen Aufarbeitung 11 g Säuren (Krystallbrei) und 4 g Neutralprodukte. Aus den sauren Anteilen konnte durch Auskochen mit Petroläther in geringer Menge eine nach 4-maligem Umkrystallisieren konstant bei 184,5° schmelzende Säure abgetrennt werden, deren Analyse auf die Formel C₁₅H₂₀O₂ stimmende Werte ergab; diese wurde nicht näher untersucht.

3,802 mg Subst. gaben 10,811 mg CO₂ und 2,917 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₂ Ber. C 77,54 H 8,68%
Gef. „ 77,60 „ 8,59%

Zur Dehydrierung wurde das rohe Säuregemisch direkt verwendet. 3,5 g davon gaben 440 mg über Phosphorsäure gereinigte blaue Fraktion. Das violett-schwarze Trinitro-benzolat schmolz nach Umkrystallisieren konstant bei 194°. Zur Analyse wurde 30 Stunden bei Zimmertemperatur über CaCl₂ getrocknet.

3,818 mg Subst. gaben 8,456 mg CO₂ und 1,642 mg H₂O

C₂₀H₁₉O₆N₃ Ber. C 60,45 H 4,82%
Gef. „ 60,44 „ 4,81%

Es liegt das Trinitro-benzolat des 1,3,4,8-Tetramethyl-azulens vor.

Zur Herstellung des freien Azulens wurde das Trinitro-benzolat an Aluminiumoxyd chromatographisch zerlegt, wobei das Azulen mit Petroläther eluiert wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erstarrte die Substanz zu blauen, schuppigen Krystallen, die aus 80-proz. Methanol 2-mal umkrystallisiert und anschliessend bei 15 mm Druck sublimiert wurden. Smp. 88—89°. Vor dem Verbrennen musste das 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen kurz im Vakuum geschmolzen werden.

2,942 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 2,308 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₆	Ber. C 91,25	H 8,75%
	Gef. „ 91,28	„ 8,78%

Für die Absorptionsbanden vgl. den theoretischen Teil.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

211. Steroide und Sexualhormone.

(120. Mitteilung¹).

Weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Geruch bei Steroiden

von L. Ruzicka, V. Prelog und P. Meister.

(31. X. 45.)

Die vorliegenden Untersuchungen sind durch die überraschende Tatsache angeregt worden, dass gewisse Steroide der Androstan-Reihe intensiv riechen²). So zeigt z. B. das Androstan-ol-(3 α) einen intensiven moschusähnlichen Geruch, während das Androstan-ol-(3 β) sehr schwach aber ähnlich riecht. Das entsprechende Keton, das Androstan-on-(3) zeigt dagegen einen durchdringenden „Harngeruch“.

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich die Gerüche der drei erwähnten Verbindungen ändern, wenn man im Androstan-Gerüst den Ring A verengert, oder den Ring D erweitert. Es wurden zu diesem Zwecke die entsprechenden A-Nor-androstan-Derivate³) IV, V und VI und die entsprechenden D-Homo-androstan-Derivate³) XIV, XV und XVI hergestellt und auf ihren Geruch geprüft. Von den Verbindungen mit verengertem Ring A des Perhydro-cyclopenteno-phenanthren-Gerüsts prüften wir noch das A-Nor-ätio-cholan-on-(3) (VIII). Es konnte dabei die interessante

¹) 119. Mitt., Helv. 28, 1609 (1945).

²) Helv. 27, 66 (1944); 28, 618 (1945).

³) Über die Nomenklatur A-Nor- und D-Homo- vgl. L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. 23, 364 (1940).

Feststellung gemacht werden, dass von den untersuchten Verbindungen nur die eigentlichen Androstan-Derivate, welche mit den in der Natur vorkommenden riechenden Δ^{16} -Androsten-Derivaten¹⁾ am nächsten verwandt sind, besonders ausgeprägte Riechstoffeigenschaften besitzen. Weder durch Ringverengung, noch durch Ringerweiterung daraus abgeleitete Verbindungen besaßen bei Zimmertemperatur irgendwelche erwähnenswerte Riechstoffeigenschaften. Immerhin zeigen einige von den neu hergestellten Verbindungen, die im folgenden einzeln erwähnt werden, in der Wärme doch einen deutlichen Geruch. Der Geruch des A-Nor-androstan-ons-(2) (IV) ist ausgesprochen zedernölartig, ähnlich wie der Geruch von Cyclotridecanon²⁾. Das D-Homo-Keton (XV) riecht schwach, aber deutlich „nach Harn“, wie das entsprechende Androstan-on-(3), während das A-Nor-ätiocholan-on-(3) (VIII) praktisch geruchlos ist. Von den beiden A-Nor-androstan-olen-(2) zeigt das 2 α -Epimere (V) einen deutlich „moschusartigen“ Geruch, während die 2 β -Verbindung (VI) schwach zedernölartig riecht. D-Homo-androstan-ol-(3 α) (XVI) besitzt einen schwachen „moschusartigen“ Geruch; die epimere 3 β -Verbindung ist geruchlos.

Präparatives. Zur Herstellung der A-Nor-androstan-Derivate diente als Ausgangsprodukt das Androstan-ol-(3 β)-on-(17), aus welchem durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* das Androstan-ol-(3 β) (I)³⁾ erhalten wurde. Mit Chromsäure in Eisessig bei 60° entsteht aus I ein Gemisch von Androstan-on-(3) (II) und 2||3-Androstan-2,3-disäure (III). Die Dicarbonsäure (III) gibt dann durch Erhitzen mit Acetanhydrid und nachfolgender Pyrolyse des entstandenen Anhydrids das A-Nor-androstan-on-(2) (IV). Die Reduktion der letzteren Verbindung nach *Meerwein-Ponndorf* oder mit Natrium und Alkohol führt zu zwei stereoisomeren A-Nor-androstan-olen-(2) V und VI. Die beiden Epimeren liessen sich durch Fällung mit Digitonin trennen. Wir schreiben der Oxy-Gruppe der mit Digitonin fällbaren Verbindung mit Vorbehalt die Konfiguration 2 β zu⁴⁾.

Das A-Nor-ätiocholanon-(3) (VIII) konnte auf mehreren Wegen hergestellt werden. Zuerst wurde es aus Androstan-on-(3) (II) erhalten. Dieses gibt mit Benzopersäure ein schon beschriebenes Lacton⁵⁾, aus welchem nach Verseifung und Oxydation der gebildeten Oxysäure mit Chromsäure die mit III isomere 3||4-Androstan-3,4-disäure (VII) hergestellt wurde. Durch Pyrolyse ihres Anhydrids ent-

¹⁾ V. Prelog und L. Ruzicka, *Helv.* **27**, 61 (1944).

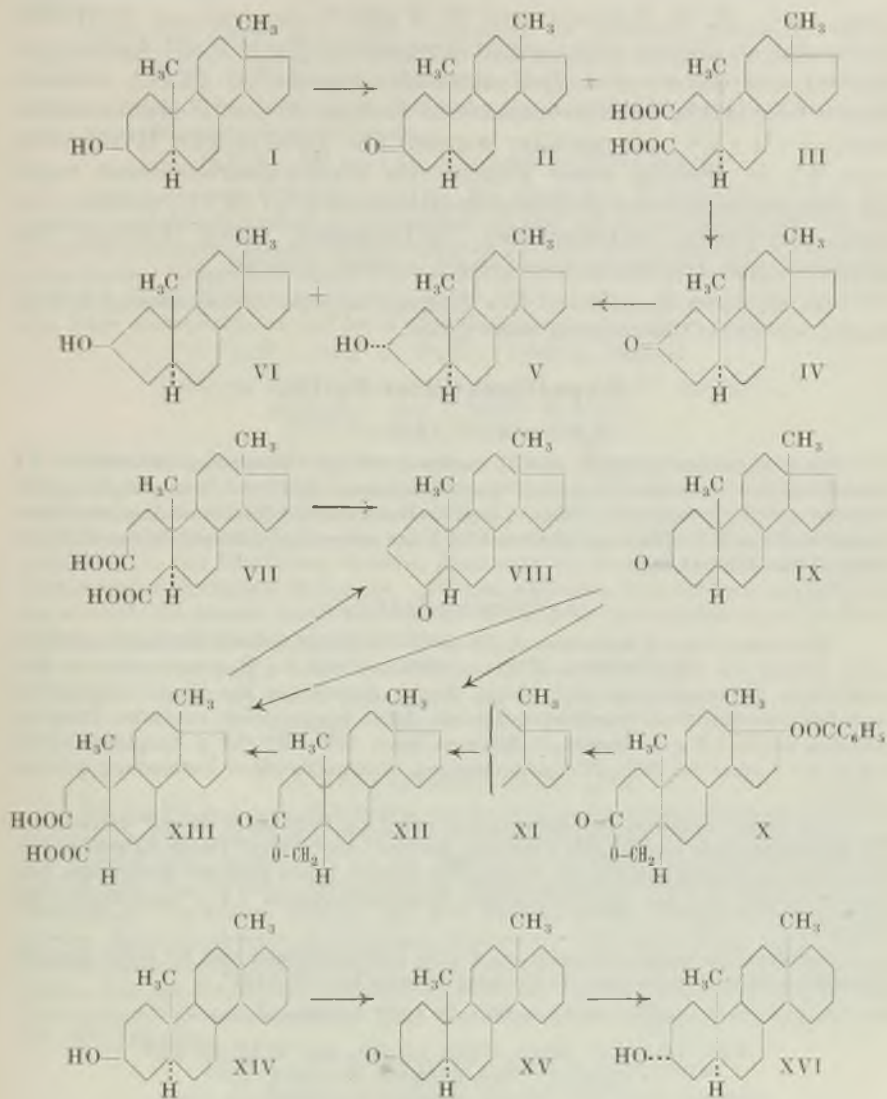
²⁾ Vgl. L. Ruzicka, M. Stoll und H. Schinz, *Helv.* **9**, 249 (1926).

³⁾ Das Androstan-ol-(3 β) wurde früher von V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, *Helv.* **27**, 66 (1944) durch katalytische Hydrierung von Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) gewonnen.

⁴⁾ Vgl. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, *Helv.* **27**, 524 (1944).

⁵⁾ *Helv.* **28**, 626 (1945).

steht, ähnlich wie aus der sog. Dihydro-*Diels*-säure¹⁾, nicht das entsprechende A-Nor-androstan-on-(3), sondern das am Kohlenstoffatom 5 epimere A-Nor-ätio-cholan-on-(3) (VIII). Das erhaltene Keton war nämlich identisch mit einem aus 3||4-Ätio-cholan-3,4-disäure (XIII) erhaltenen Produkt.



Die 3||4-Ätio-cholan-3,4-disäure (XIII) liess sich sowohl durch direkte Oxydation des früher beschriebenen Ätio-cholan-ons-(3)

¹⁾ A. Windaus, B. 52, 170 (1919); Z. physiol. Ch. 213, 184 (1932).

(IX)¹⁾, als auch über das Lacton XII erhalten, welches daraus durch Oxydation mit Benzopersäure entsteht. Das Lacton XII kann man auch aus dem Lacton X über das ungesättigte Lacton XI herstellen, doch bietet dieser Weg keine Vorteile.

Die untersuchten *D*-Homo-androstan-Derivate wurden aus dem nach *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*²⁾ gewonnenen *D*-Homo-androstan-ol-(3 β)-on-(17a)-acetat hergestellt. Nach *Wolff-Kishner* erhielten wir daraus das *D*-Homo-androstan-ol-(3 β) (XIV), welches durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig in das *D*-Homo-androstan-on-(3) (XV) übergeführt wurde. Die katalytische Hydrierung von XV in Eisessig unter Zusatz von Bromwasserstoffsäure ergab als Hauptprodukt das *D*-Homo-androstan-ol-(3 α) (XVI), welches von dem gleichzeitig entstandenen 3 β -Epimeren durch Fällung des letzteren mit Digitonin abgetrennt werden konnte.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Androstan-ol-(3 β)-on-(17).

10 g Δ^5 -Androsten-ol-(3 β)-on-(17) wurden in 150 cm³ Feinsprit gelöst und mit 8 g vorreduziertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 748 cm³ (0°, 760 mm; ber. 779 cm³) kam die Reaktion zum Stillstand. Aus dem Filtrat liessen sich durch Umlösen aus Methanol 9,0 g des reinen Androstan-ol-(3 β)-on-(17) vom Smp. 173,5—175° erhalten.

Androstan-ol-(3 β) (I).

Die Lösung von 5 g Androstan-ol-(3 β)-on-(17) in 30 cm³ heissem Methanol wurde mit einer Lösung von 2,5 g Natrium in 15 cm³ Methanol und 5 g Hydrazinhydrat im Einschussrohr 4 Stunden auf 180° erhitzt. Durch Aufarbeiten des Reaktionsgemisches und fraktioniertes Umkrystallisieren der mit Äther ausgezogenen neutralen Produkte konnten neben 1,6 g Androstan-ol-(3 β) vom Smp. 148—150° 0,9 g Ausgangsmaterial sowie 2,7 g einer bei 265—275° schmelzenden, stickstoffhaltigen Verbindung erhalten werden.

Die beiden letzteren Produkte wurden mit 2,5 g Natrium in 20 cm³ Alkohol und 5 g Hydrazinhydrat versetzt und 6 Stunden auf 200—220° erhitzt. Durch die gleiche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches liessen sich diesmal neben geringen Mengen des Ausgangsmaterials und des stickstoffhaltigen Zwischenproduktes 2,3 g Androstan-ol-(3 β) isolieren.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Aceton umkrystallisiert und bei 0,005 mm und 98—100° sublimiert; die reine Verbindung schmolz bei 151—152°.

$$[\alpha]_D^{22} = 0^\circ (\pm 1,5^\circ) \quad (c = 1,207 \text{ in Chloroform})$$

3,787 mg Subst. gaben 11,448 mg CO₂ und 3,913 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₂ O	Ber. C 82,54	H 11,67%
	Gef. „ 82,50	„ 11,56%

¹⁾ Helv. **28**, 623 (1945).

²⁾ Helv. **26**, 1149 (1943); vgl. *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 376 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

2||3-Androstan-2,3-disäure (III).

2,62 g Androstan-ol-(3β) wurden in 70 cm³ Eisessig in der Wärme gelöst und tropfenweise bei 60° mit einem Gemisch von 3,0 g Chromtrioxyd in 3 cm³ Wasser und 25 cm³ Eisessig versetzt. Nachdem man noch eine Stunde auf dieselbe Temperatur erwärmt hatte, wurde mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt und mit 1-n. Natronlauge ausgezogen, bis sich die alkalischen Auszüge beim Ansäuern nicht mehr trübten.

Androstan-on-(3) (II). Beim Abdampfen der neutralen ätherischen Lösung blieben 0,92 g des in farblosen Nadeln kristallisierenden Androstan-ons-(3) zurück. Nachdem man die Verbindung aus Petroläther ungelöst und bei 0,005 mm und 85° sublimiert hatte, schmolz sie bei 98—99° und zeigte mit einem früher hergestellten Präparat keine Schmelzpunkterniedrigung.

$$[\alpha]_D^{20} = +25^{\circ} (\pm 1,5^{\circ}) \quad (c = 1,403 \text{ in Chloroform})^1$$

2||3-Androstan-2,3-disäure (III). Die alkalischen Auszüge wurden nach dem Ansäuern auf dem Dampfbad so lang erhitzt, bis aller Äther ausgetrieben war und sich die kristalline Säure zusammenballte, worauf sie abfiltriert wurde. Aus dem bei 215—220° schmelzenden Rohprodukt liessen sich durch Umlösen aus Äther-Petroläther 1,13 g der farblosen, reinen Dicarbonsäure vom Smp. 237—238° gewinnen, die zur Analyse nochmals aus Äther umkristallisiert und bei 80° im Hochvakuum getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{21} = -8,3^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,089 \text{ in Alkohol})$$

3,640 mg Subst. gaben 9,422 mg CO₂ und 3,077 mg H₂O

C₁₉H₃₀O₄ Ber. C 70,77 H 9,38%
Gef. „ 70,64 „ 9,46%

Dimethylester. 500 mg der unreinen, durch Chromkomplexe grün gefärbten Dicarbonsäure aus den Mutterlaugen wurden in 7,5 cm³ Methanol und 0,3 cm³ konz. Salzsäure gelöst und 10 Stunden am Rückfluss verestert. Die öligen, grünen, neutralen Reaktionsprodukte (540 mg) wurden an 16 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen im Gewicht von 120 mg kristallisierten nach mehrtägigem Stehen bei -10° und schmolzen nach Umlösen aus Methanol bei 44—45°. Zur Analyse wurde nochmals aus Petroläther umkristallisiert und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -8,8^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 1,077 \text{ in Chloroform})$$

3,718 mg Subst. gaben 9,768 mg CO₂ und 3,167 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ Ber. C 71,96 H 9,78%
Gef. „ 71,69 „ 9,53%

A-Nor-androstan-on-(2) (IV).

850 mg 2||3-Androstan-2,3-disäure wurden in 2 cm³ Acetanhydrid suspendiert und in einem Destillationskölbchen 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des Acetanhydrids destillierten wir den Rückstand im Graphitbad bei 220—230° und 15—20 mm. Das in Äther aufgenommene Destillat konnte durch Schütteln mit 1-n. Natronlauge von sauren Anteilen und dem nicht zersetzten Säure-anhydrid gereinigt werden. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 640 mg des öligen rohen Ketons, welches durch Chromatographieren an 19 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) gereinigt wurde. Die mit Petroläther eluierten, kristallinen Anteile wurden aus dem gleichen Lösungsmittel bis zum konstanten Smp. 75—76° umkristallisiert und bei 0,01 mm und 65—70° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{23} = +177,8^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,835 \text{ in Chloroform})$$

3,807 mg Subst. gaben 11,582 mg CO₂ und 3,715 mg H₂O

C₁₈H₂₈O Ber. C 83,02 H 10,84%
Gef. „ 83,03 „ 10,92%

¹) V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland, Helv. 28, 625 (1945), geben den Smp. 105° und ein $[\alpha]_D^{20} = +25,4^{\circ}$ an.

A-Nor-androstan-ol-(2 α) (V) und A-Nor-androstan-ol-(2 β) (VI).

a) Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf*. 300 mg Keton wurden in 10 cm³ absolutem Isopropyl-alkohol gelöst und mit 20 cm³ Aluminium-isopropylat-Lösung wie üblich reduziert¹). Nachdem im Destillat kein Aceton mehr nachgewiesen werden konnte, wurde noch weitere zwei Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde darauf mit Eis und wenig konz. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgezogen. Das bei 120—126° schmelzende Reduktionsprodukt wurde in Petroläther gelöst und an 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert.

Die ersten mit Petroläther erhaltenen Eluate schmolzen bei 108—111°, während die Schmelzpunkte der folgenden Fraktionen ständig stiegen, bis die letzten Anteile, die mit Benzol-Petroläther 1 : 10 herausgelöst wurden, konstant bei 134—144° schmolzen. Daraus liess sich durch Umlösen aus Äther-Petroläther eine bei 148—150° schmelzende Verbindung isolieren, die zur Analyse bei 0,005 mm und 80—85° sublimiert wurde, und der wir die Konstitution eines A-Nor-androstan-ol-(2 α) zuschreiben.

$$[\alpha]_D^{17} = +1,8^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1,13 \text{ in Chloroform})$$

3,690 mg Subst. gaben 11,143 mg CO₂ und 3,812 mg H₂O

C₁₈H₃₀O Ber. C 82,38 H 11,52%

Gef. „ 82,42 „ 11,56%

Da sich aus den tieferschmelzenden Anteilen das andere Epimere durch Umlösen nicht rein herstellen liess, trennten wir das Gemisch durch Fällen mit Digitonin. Dazu wurden 80 mg Substanz in 15 cm³ Feinsprit gelöst und mit einer Lösung von 400 mg Digitonin in 20 cm³ 70-proz. Feinsprit tropfenweise vermischt.

Nach Stehen über Nacht wurde die Fällung von der alkoholischen Mutterlauge abzentrifugiert und dreimal mit 10 cm³ 80-proz. Alkohol gewaschen. Aus dem getrockneten Digitonid (310 mg) wurde durch Zersetzen mit 6 cm³ Pyridin in 100 cm³ absolutem Äther 60 mg einer farblosen Verbindung erhalten, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. 119—120° besass. Durch Sublimation bei 0,01 mm und 75—80° stieg der Smp. auf 121—122°.

$$[\alpha]_D^{17} = +2,8^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1,035 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 11,098 mg CO₂ und 3,826 mg H₂O

C₁₈H₃₀O Ber. C 82,38 H 11,52%

Gef. „ 82,21 „ 11,62%

Nach der Abtrennung des Digitonids liess sich aus den alkoholischen Mutterlauge durch Eindampfen und Zersetzen mit Pyridin und absolutem Äther das A-Nor-androstan-ol-(2 α) gewinnen, das nach einmaligem Umlösen aus Aceton bei 147—149° schmolz.

b) Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol. 110 mg A-Nor-androstan-on-(2) (aus Mutterlauge) wurden in 40 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 2 g Natrium versetzt. Aus dem auf übliche Weise erhaltenen, rohen Reaktionsprodukt, das bei 120 bis 125° schmolz, liess sich durch Umlösen aus Petroläther eine Fraktion im Gewicht von 30 mg abtrennen, die bei 143—145° schmolz und ein

$$[\alpha]_D^{17} = +2,2^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,898 \text{ in Chloroform})$$

zeigte. Es liegt demnach das A-Nor-androstan-ol-(2 α) vor. Durch chromatographische Analyse der Mutterlauge erhielten wir 30 mg des unveränderten A-Nor-androstan-ons-(2) zurück, sowie 25 mg einer Verbindung, die bei 108—112° schmolz und mit A-Nor-androstan-ol-(2 β) identisch war.

3|| 4-Androstan-3,4-disäure (VII).

600 mg des Lactons vom Smp. 182—183°, das man nach einer früher angegebenen Vorschrift²) aus Androstan-on-(3) hergestellt hatte, wurden zur entsprechenden Oxy-säure verseift, indem man die Verbindung zwei Stunden in 50 cm³ 0,5-n. methanolischer

¹) *Helv.* **27**, 70 (1944).

²) *Helv.* **28**, 626 (1945).

Kalilauge am Rückfluss kochte. Nachdem der Hauptteil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert worden war, isolierten wir auf übliche Weise die sauren Anteile im Gewicht von 580 mg und oxydierten diese in 30 cm³ Eisessig mit einer Lösung von 500 mg Chromsäure in 5 cm³ 90-proz. Eisessig.

Nach dem Stehen über Nacht erhielt man 520 mg saure Oxydationsprodukte vom Smp. 205—220° welche bis zum konstanten Smp. 242—244° aus Äther umkrystallisiert wurden. Zur Analyse wurde nochmals umgelöst und bei 0,01 mm und 85° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -29,1^0 (\pm 1,5^0) \quad (c = 1,101 \text{ in Alkohol})$$

3,728 mg Subst. gaben 9,662 mg CO₂ und 3,121 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₄	Ber. C 70,77	H 9,38%
	Gef. ,, 70,73	,, 9,37%

Lacton X.

1 g Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3)-benzoat¹⁾ wurde während einer Woche mit einer Lösung von 557 mg Benzopersäure in 20 cm³ Chloroform bei -10° oxydiert. Aus dem mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschenen Reaktionsprodukt erhielten wir 1,1 g farblose Krystalle, die wir bis zum konstanten Smp. 208,5—209,5° aus Methylen-dichlorid-Petroläther umlöstten.

Das nochmals aus Aceton umkrystallisierte Analysenpräparat wurde bei 0,02 mm und 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -20,8^0 (\pm 2^0) \quad (c = 1,103 \text{ in Chloroform})$$

3,752 mg Subst. gaben 10,428 mg CO₂ und 2,763 mg H₂O

C ₂₆ H ₃₄ O ₄	Ber. C 76,06	H 8,35%
	Gef. ,, 75,85	,, 8,24%

Lacton XI.

600 mg Lacton X wurden im Stickstoffstrom durch ein auf 300° erhitztes Rohr destilliert. Das neutrale, krystalline Reaktionsprodukt wurde zuerst durch Umlösen aus Petroläther, dann durch chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd (Aktivität I) und durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt. Auf diese Weise liessen sich 310 mg einer Verbindung vom Smp. 127—128° gewinnen, die mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und nach *Kägi* und *Miescher* eine blau-violette Farbreaktion gab. Zur Analyse wurde bei 0,05 mm und 90—95° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{22} = +43,8^0 (\pm 2^0) \quad (c = 1,098 \text{ in Chloroform})$$

3,736 mg Subst. gaben 10,812 mg CO₂ und 3,261 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₈ O ₂	Ber. C 79,12	H 9,79%
	Gef. ,, 78,98	,, 9,77%

Lacton XII.

a) Aus Lacton XI. 45 mg des ungesättigten Lactons XI wurden in 3 cm³ Feinsprit mit 5 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert, wobei 3,48 cm³ Wasserstoff aufgenommen wurden (0°, 760 mm; ber. 3,51 cm³). Nach Umlösen aus Petroläther schmolz das Hydrierungsprodukt bei 142—143° und gab weder mit Tetranitromethan noch nach *Kägi* und *Miescher* eine Farbenreaktion. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 100—105° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = +33,4^0 (\pm 2^0) \quad (c = 1,165 \text{ in Chloroform})$$

3,668 mg Subst. gaben 10,543 mg CO₂ und 3,397 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,57	H 10,41%
	Gef. ,, 78,44	,, 10,37%

¹⁾ Helv. 28, 622 (1945).

b) Aus Ätio-cholan-on-(3) (IX). Dieselbe Verbindung wurde aus Ätio-cholan-on-(3) hergestellt, indem man 400 mg dieser Substanz mit 250 mg Benzopersäure in 15 cm³ Chloroform während einer Woche bei -10° stehen liess. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches liessen sich durch Umkrystallisieren aus Petroläther 160 mg reines Lacton vom Smp. 139—140° abtrennen. Die restlichen Mutterlaugen wurden chromatographisch an 9 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) gereinigt. Durch Eluieren mit Petroläther konnten weitere 130 mg derselben Verbindung vom Smp. 136—139° erhalten werden, die sich nach Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittel als identisch mit dem aus Lacton XI hergestellten Produkt erwies.

3||4-Ätio-cholan-3,4-disäure (XIII).

a) Aus Ätio-cholan-on-(3). 1,05 g Ätio-cholan-on-(3) wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit 800 mg Chromtrioxyd in 1,5 cm³ Wasser und 10 cm³ Eisessig tropfenweise versetzt und eine Stunde auf 60° erwärmt. Durch die übliche Auftrennung in neutrale und saure Anteile erhielten wir 470 mg Ätio-cholan-on-(3) und 560 mg Dicarbonsäure. Die neutralen Produkte wurden auf gleiche Art mit 400 mg Chromtrioxyd nochmals oxydiert. Aus den beiden Oxydationen liessen sich insgesamt 810 mg rohe Säure gewinnen, welche bei 215—225° schmolz. Durch Umlösen aus Äther erhielten wir 610 mg reine Verbindung vom Smp. 253—255°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 90° getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{20} = +31,8^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1,0 \text{ in Alkohol})$$

3,652 mg Subst. gaben 9,449 mg CO₂ und 3,105 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₄	Ber. C 70,77	H 9,38%
	Gef. „ 70,61	„ 9,51%

b) Aus Lacton XII. 260 mg Lacton wurden in 25 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge gelöst und durch zweistündiges Kochen am Rückfluss verseift. Die Trennung in saure und neutrale Anteile ergab neben 100 mg Oxysäure 160 mg Ausgangsmaterial, welches nochmals verseift wurde. Aus beiden Versuchen erhielten wir insgesamt 240 mg Oxysäure.

Die rohe Säure wurde ohne weitere Aufarbeitung in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 200 mg Chromtrioxyd in 3 cm³ 70-proz. Eisessig oxydiert. Die Aufarbeitung lieferte neben 60 mg Lacton 170 mg Dicarbonsäure, die durch Umlösen aus Äther-Petroläther gereinigt wurde, bis sie konstant bei 252—254° schmolz. Zur Bestimmung der Drehung wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Die Säure gab mit dem aus Ätio-cholan-on-(3) gewonnenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{20} = +29,8^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,978 \text{ in Alkohol})$$

A-Nor-ätio-cholan-on-(3) (VIII).

a) Aus 3||4-Androstan-3,4-disäure. 250 mg 3||4-Androstan-3,4-disäure wurden zuerst mit 2 cm³ Acetanhydrid am Rückfluss gekocht und dann bei 15 mm über freier, russender Flamme destilliert. Aus dem Destillat liessen sich durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge 140 mg Dicarbonsäure zurückgewinnen, die wir nochmals auf gleiche Art behandelten.

Durch chromatographische Reinigung der gelben, öligen, neutralen Anteile an 5,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) wurden 100 mg farblose Krystalle vom Smp. 70—85° erhalten. Durch mehrmaliges Umlösen und Sublimieren konnte daraus eine bei 89—91° schmelzende Verbindung isoliert werden, welche mit dem aus 3||4-Ätio-cholan-3,4-disäure hergestellten Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

$$[\alpha]_D^{17} = +148,6^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,408 \text{ in Chloroform})$$

3,740 mg Subst. gaben 11,345 mg CO₂ und 3,688 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₈ O	Ber. C 83,02	H, 10,84%
	Gef. „ 82,78	„ 11,03%

b) Aus 3||4-Ätio-cholan-3,4-disäure. 300 mg der Dicarbonsäure (XIII) gaben nach zweimaliger thermischer Zersetzung 140 mg gelbe neutrale Anteile. 200 mg einer weniger reinen Säure, die der gleichen Operation unterworfen wurden, lieferten weitere 60 mg davon. Die beiden Produkte wurden vereinigt und an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. Mit Petroläther konnten wir daraus 115 mg farblose Krystalle eluieren, die nach zweimaligem Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittel bei 90—91° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 60—65° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = +150^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 1,054 \text{ in Chloroform})$$

3,714 mg Subst. gaben 11,283 mg CO₂ und 3,593 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₈ O	Ber. C 83,02	H 10,84%
	Gef. ,, 82,91	,, 10,82%

D-Homo-androstan-ol-(3β) (XIV).

Das Gemisch von 250 mg D-Homo-androstan-ol-(3β)-on-(17a)-acetat¹⁾, 0,5 g Hydrazinhydrat und 0,5 g Natrium in 7 cm³ absolutem Alkohol wurde im Einschlussrohr 5 Stunden auf 180—200° erhitzt. Durch Behandeln mit Benzol konnten wir aus dem rohen Reaktionsprodukt eine schwerlösliche, stickstoffhaltige Fraktion im Gewicht von 90 mg abtrennen. Die restlichen 110 mg Substanz zeigten einen Smp. von 135—140°.

Die 90 mg Zwischenprodukt sowie weitere 100 mg D-Homo-androstan-ol-(3β)-on-(17a)-acetat wurden auf die gleiche Art behandelt und aufgearbeitet, wobei sich 120 mg der krystallinen Verbindung vom Smp. 135—140° gewinnen liessen. Die Produkte aus beiden Ansätzen wurden gemeinsam an 7,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographisch gereinigt. Die Benzol-eluate im Gewicht von 210 mg wurden aus Aceton bis zum konstanten Smp. 143—143,5° umkrystallisiert und zur Analyse bei 0,01 mm und 100° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{17} = +3,4^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,588 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 11,329 mg CO₂ und 3,930 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₄ O	Ber. C 82,69	H 11,80%
	Gef. ,, 82,62	,, 11,75%

D-Homo-androstan-on-(3) (XV).

150 mg D-Homo-androstan-ol-(3β) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 35 mg Chromsäure in 1,5 cm³ 90-proz. Eisessig oxydiert. Aus dem Reaktionsgemisch erhielten wir 140 mg farblose Nadeln vom Smp. 164—167°, die nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 168,5—170° schmolzen.

Durch Sublimieren bei 0,01 mm und 105—110° wurde die Verbindung zur Analyse gereinigt.

$$[\alpha]_D^{17} = +24,8^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,12 \text{ in Chloroform})$$

3,740 mg Subst. gaben 11,395 mg CO₂ und 3,743 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₂ O	Ber. C 83,27	H 11,18%
	Gef. ,, 83,15	,, 11,20%

D-Homo-androstan-ol-(3α) (XVI).

70 mg D-Homo-androstan-on-(3) wurden in 2 cm³ Eisessig und 5 Tropfen 48-proz. Bromwasserstoffsäure mit 20 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von 5,30 cm³ (0°, 760 mm; ber. 5,44 cm³) wurde vom Katalysator abfiltriert und zur Trockne verdampft.

Der farblose Rückstand wurde mit 20 cm³ 0,5-n. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Das aus dem Verseifungsprodukt erhaltene Gemisch der Epimeren wurde in 30 cm³ Feinsprit gelöst und mit einer Lösung von 300 mg Digitonin in 20 cm³ 70-proz. Feinsprit stehen gelassen, wobei sich ein unlösliches Digitonid abschied.

¹⁾ Hergestellt nach M. W. Goldberg und E. Wydler, Helv. 26, 1149 (1943).

Die durch Zentrifugieren von der Fällung befreite Mutterlauge wurde im Vakuum eingetrocknet, in 6 cm³ absolutem Pyridin gelöst und mit 100 cm³ absolutem Äther zersetzt. Aus der vom Digitonin befreiten ätherischen Lösung schieden sich beim Eindampfen farblose Nadeln (30 mg) vom Smp. 155—160° aus. Zur Analyse lösten wir die Verbindung aus Aceton um und sublimierten sie bei 0,01 mm und 105—110°. Das Präparat schmolz bei 168—169° und zeigte mit D-Homo-androstan-on-(3) eine starke Schmelzpunkts-erniedrigung.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +6,4^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,72 \text{ in Chloroform})$$

3,779 mg Subst. gaben 11,440 mg CO₂ und 3,970 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₄ O	Ber. C 82,69	H 11,80%
	Gef. „ 82,61	„ 11,77%

Durch Zersetzen des unlöslichen Digitonids erhielten wir 20 mg D-Homo-androstan-ol-(3β).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

212. Über Steroide und Sexualhormone.

(121. Mitteilung¹⁾).

Über die Hydrierung der Oxyde von Apocholsäure und Δ^{14,15}-Dioxy-cholensäure

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und S. Holtermann.

(31. X. 45.)

Die katalytische Hydrierung von Epoxyden ist in neuester Zeit häufig zur Einführung von Oxy-Gruppen in bestimmte Stellen des Sterin-Gerüsts verwendet worden. So gelingt nach Reichstein und Mitarbeitern²⁾ die Überführung von 12β-Oxy-Verbindungen der Gallensäure-Reihe in die 11α-Oxy-Derivate durch Wasserabspaltung, Herstellung der 11α,12α-Epoxyde und Hydrierung derselben. Andererseits ist für die Einführung einer tertiären Oxy-Gruppe in Stellung 5 des Sterin-Skelettes die Hydrierung der 5α,6α-Epoxyde³⁾ bis heute der einzige praktisch gangbare Weg.

Da im Zusammenhang mit Synthesen in der Reihe der digitaloiden Aglykone ein Verfahren zur Einführung einer Oxy-Gruppe in Stellung 14 des Steroid-Kernes wertvoll wäre, versuchten wir die obige Methodik auf geeignete Oxyde anzuwenden. Die als Ausgangsmaterial in Frage kommenden Δ^{8,14}- bzw. Δ^{14,15}-Verbindungen

¹⁾ 120. Mitt., Helv. **28**, 1651 (1945).

²⁾ Vgl. G. H. Ott und T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).

³⁾ L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

der Sterin-Reihe sind alle recht schwierig zugänglich. Eine relativ einfach in etwas grösserer Menge erhältliche $\Delta^{8,14}$ -Verbindung schien dagegen, die nach dem Verfahren von *Boedecker*¹⁾ aus Cholsäure herstellbare Apocholsäure (I).

Die Konstitution der Apocholsäure (I) als $\Delta^{8,14}$ -Verbindung scheint durch die Untersuchungen von *Callow*²⁾, sowie von *Wieland* und Mitarbeitern³⁾, weitgehend gesichert. Für diese Struktur spricht erstens die Resistenz der Apocholsäure gegen die Hydrierung und ferner die Verschiebbarkeit der Doppelbindung zur Stellung 14,15 unter Entstehung der Dioxy-cholensäure (II). Diese Reaktionen stellen die beiden Säuren in Parallele zu α -($=\Delta^{8,14}$)- bzw. β -($=\Delta^{14,15}$)-Ergostenol bzw. den entsprechenden Cholestenolen. Die Analogien lassen sich auch durch Vergleich der spez. Drehung entsprechender Derivate stützen.

Wir haben in diesem Zusammenhang auf die Herstellung vollständig einheitlicher Präparate zur Bestimmung der spez. Drehungen besonderen Wert gelegt und insbesondere auch die Chromatographie zur Reinigung der untersuchten Verbindungen beigezogen. Da die Angaben der Literatur über die Konstanten dieser Substanzen ziemliche Schwankungen aufweisen, geben wir im experimentellen Teil etwas ausführlicher die von uns festgestellten Werte an. Ausser der Apocholsäure und der $\Delta^{14,15}$ -Dioxy-cholensäure (II) wurden auch die beiden Dioxy-choladiensäuren (V und VI), die im Gemisch bei der Oxydation der Apocholsäure mit verschiedenen Oxydationsmitteln gebildet werden, in diese Untersuchung einbezogen. Im wesentlichen konnten wir dabei die Angaben von *R. K. Callow*²⁾ bestätigen.

Das Oxyd (III) der Apocholsäure ist bereits von *Borsche* und *Todd*⁴⁾, allerdings in sehr schlechter Ausbeute, erhalten worden. Die Verbindung ist gegen Säuren recht unbeständig und geht leicht in ein Gemisch der beiden Dioxy-choladiensäuren (V und VI) über. Um einerseits den möglichen Einfluss des molekel-eigenen Carboxyls auf diese Umwandlung auszuschalten und andererseits die chromatographische Reinigung der Reaktionsprodukte zu erleichtern, haben wir nicht die Apocholsäure (I) selbst, sondern deren Diacetyl-methylester (Ia) der Oxydation mit Persäure unterworfen. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen von *Wieland* und Mitarbeitern⁵⁾ erhielten wir dabei ein nicht krystallisiertes Oxyd, das bei der Verseifung α -Dioxy-choladiensäure (V) lieferte. Da das ölige Oxyd richtige Analysenwerte zeigte, so entschlossen wir uns, Hydrierungsversuche mit demselben durchzuführen. Hydrierung mit Platin in Eisessig lieferte ausschliesslich Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia)⁴⁾. Bei der Verwendung von Platin in Alkohol konnte neben

1) *Fr. Boedecker*, B. **53**, 1852 (1920); *Fr. Boedecker* und *H. Volk*, B. **54**, 2489 (1921).

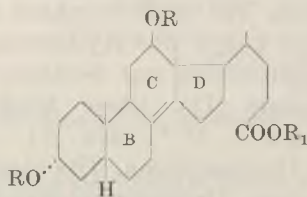
2) *R. K. Callow*, Soc. **1936**, 462.

3) *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

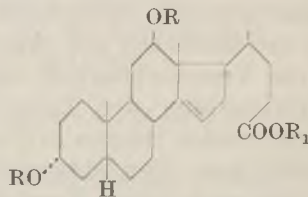
4) *W. Borsche* und *A. R. Todd*, Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931); vgl. auch *R. K. Callow*, Soc. **1936**, 462.

5) *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

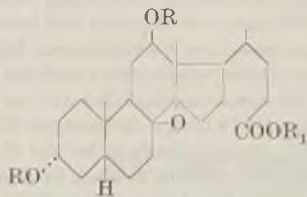
dem Apocholsäure-Derivat in geringer Menge eine krystallisierte Verbindung (Smp. 191,5°) isoliert werden, deren Analyse auf die erwartete Zusammensetzung eines Diacetoxy-oxy-cholensäure-methylesters stimmende Werte ergab. Infolge der äusserst geringen Ausbeute und da der Versuch sich als nicht reproduzierbar erwies, konnte die neue Verbindung nicht näher untersucht werden.



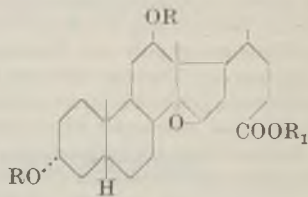
I ; R = R₁ = H
Ia; R = Ac; R₁ = CH₃



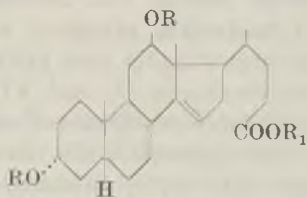
II ; R = R₁ = H
IIa; R = Ac; R₁ = CH₃



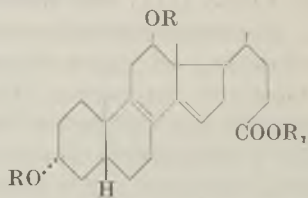
III ; R = R₁ = H
IIIa; R = Ac; R₁ = CH₃



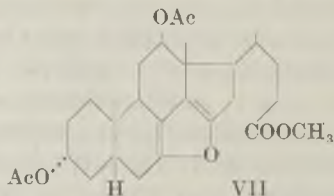
IV ; R = R₁ = H
IVa; R = Ac; R₁ = CH₃



V ; R = R₁ = H
Va; R = Ac; R₁ = CH₃



VI ; R = R₁ = H
VIa; R = Ac; R₁ = CH₃



Bessere Resultate wurden bei den Versuchen mit $\Delta^{14,15}$ -Diacetoxy-cholensäure-methylester (IIa) erzielt. Hier liess sich in befriedigender Ausbeute eine krystallisierte Oxido-Verbindung (IVa) isolieren¹⁾. Die Hydrierung derselben mit Platin in Feinsprit lieferte

¹⁾ Vgl. dazu W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch. 197, 188 (1931).

neben Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia) in etwa 30-proz. Ausbeute ein Oxy-Derivat (Smp. 129⁰), das vom oben erwähnten Hydrierungsprodukt des Apocholsäure-oxyds verschieden war. Die freie Oxy-Gruppe der Verbindung vom Smp. 129⁰ liess sich nicht acetylieren. Während diese Beobachtung für eine tertiäre Natur der Oxy-Gruppe (Stellung 14) spricht, lässt der Umstand, dass bei der Behandlung mit Chromsäure eine neue Verbindung (Smp. 141⁰) entstand, deren Analyse auf einen Minus-Gehalt von zwei Wasserstoffatomen hinweist, eher an eine sekundäre Oxy-Verbindung (Stellung 15) denken. Wir müssen deshalb die Frage nach der Konstitution dieses Hydrierungsproduktes vorläufig offen lassen. Da die $\Delta^{14,15}$ -Dioxy-cholensäure aus Apocholsäure nur in schlechter Ausbeute herstellbar ist, haben wir auf eine Nacharbeitung der Versuche verzichtet.

Zum Schlusse wurde noch die Einwirkung von Benzopersäure auf den $\Delta^{7,8;14,15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester (Va) und die Hydrierung des erhaltenen Produktes untersucht. Auch hier liess sich kein krystallisiertes Oxyd isolieren. Nach der Hydrierung des rohen Oxydationsproduktes mit Platin und Feinsprit konnte neben wenig Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia) eine Verbindung erhalten werden, deren Analyse auf einen Diacetoxy-oxido-choladiensäure-methylester hindeutet. Wir sind geneigt, dem Präparat die Formel eines Furan-Derivates (vgl. VII) zuzuschreiben. Da die Verbindung keine freie Hydroxyl-Gruppe (*Zerewitinoff*) aufweist, so bot sie im Rahmen des vorliegenden Problems wenig Interesse und wurde deshalb nicht weiter untersucht.

Eine Fortsetzung der Versuche, durch Hydrierung des Apocholsäure-oxyds oder seiner Derivate zu 14-Oxy-Verbindungen zu gelangen, scheint auf Grund der bisherigen Erfahrungen wenig aussichtsreich, da hier eine ausserordentlich grosse Tendenz zur Rückbildung der stabilen Apocholsäure besteht.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Apocholsäure (I).

31,8 g Cholsäure wurden nach dem Verfahren von *Boedecker*²⁾ in einer Lösung von 5,0 g Zinkchlorid in 100 cm³ Eisessig der Wasserabspaltung unterworfen. Die über das Xylol- und Alkohol-Addukt gereinigte Säure schmolz bei 176—177⁰. Ausbeute: 7,12 g = 23,6%.

$$[\alpha]_D^{13} = +50,2^0 \quad (c = 3,808 \text{ in Feinsprit})$$

3,792 mg Subst. gaben 10,251 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,80	H 9,81%
	Gef. „ 73,77	„ 9,84%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ B. 53, 1852 (1920).

Methylester¹⁾: Hergestellt mit Diazomethan. Smp. 84—85°. Zur Analyse wurde das Präparat zwei Stunden im Hochvakuum bei 135° geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{17} = +46,9^0 \quad (c = 1,523 \text{ in Chloroform})$$

3,660 mg Subst. gaben 9,904 mg CO₂ und 3,234 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₄	Ber. C 74,21	H 9,97%
	Gef. „ 73,85	„ 9,89%

Diacetyl-methylester (Ia)²⁾: Der durch kurzes Kochen von Apocholsäure-methylester in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin bereitete Diacetyl-methylester schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 137—137,5°. Zur Analyse wurde das Präparat 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14} = +86,1^0 \quad (c = 2,512 \text{ in Chloroform})$$

3,768 mg Subst. gaben 9,839 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₆	Ber. C 71,28	H 9,08%
	Gef. „ 71,26	„ 9,18%

A^{14,15}-3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure (II).

Bei der Herstellung von Apocholsäure wurde die *A*^{14,15}-3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure als Nebenprodukt in Ausbeuten von 1—3% erhalten³⁾. Auch bei der Herstellung nach K. Yamasaki⁴⁾ durch Behandeln von Apocholsäure-methylester mit Salzsäure-Gas in Chloroform waren die Ausbeuten gering (ca. 10%). Die aus Methanol umkrystallisierte Säure schmolz bei 259—260°. Das Analysenpräparat wurde bei 100° 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +67,8^0 \quad (c = 0,258 \text{ in Feinsprit})$$

3,796 mg Subst. gaben 10,243 mg CO₂ und 3,356 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,81	H 9,81%
	Gef. „ 73,64	„ 9,89%

Methylester³⁾: Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 88,5—90°. Das Analysenpräparat wurde zwei Stunden im Hochvakuum bei 135° geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{16} = +60,4^0 \quad (c = 0,867 \text{ in Chloroform})$$

3,737 mg Subst. gaben 10,130 mg CO₂ und 3,289 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₄	Ber. C 74,21	H 9,97%
	Gef. „ 73,98	„ 9,85%

Diacetyl-methylester (IIa): 3,15 g *A*^{14,15}-3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure-methylester wurden in einem Gemisch von 12 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin 2½ Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen und anschließend in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung und Umlösen aus Methanol wurden 2,82 g des krystallisierten Diacetats erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkrystallisiert und 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15,5} = +102,5^0 \quad (c = 1,168 \text{ in Chloroform})$$

3,790 mg Subst. gaben 9,900 mg CO₂ und 3,084 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₆	Ber. C 71,28	H 9,08%
	Gef. „ 71,29	„ 9,11%

1) R. K. Callow, Soc. 1936, 462; K. Yamasaki, Z. physiol. Ch. 233, 10 (1935).

2) H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. 244, 194 (1936).

3) F. Boedecker und H. Volk, B. 54, 2489 (1921).

4) K. Yamasaki, Z. physiol. Ch. 233, 10 (1935).

α -Dioxy-choladiensäure (V).

(17, 8; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure.)

Diese Säure wurde nach dem schon öfters beschriebenen Verfahren¹⁾ durch Oxydation von Apocholsäure mit Benzopersäure bereitet. Die rohe kristallisierte Säure zeigte eine spez. Drehung von $-40,1^{\circ}$ ($c = 0,645$ in Feinsprit). Die Reinigung der Säure gelang über den Diacetyl-methylester (vgl. weiter unten) und nachträgliche Verseifung desselben in 5-proz. methanolischer Kalilauge. Die so gereinigte Säure zeigte einen Smp. von $247-248^{\circ}$. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei $210-220^{\circ}$ sublimiert.

$$[\alpha]_D = -60,0^{\circ} \quad (c = 0,382 \text{ in Feinsprit})$$

3,932 mg Subst. gaben 10,679 mg CO₂ und 3,252 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34%
Gef. „ 74,12 „ 9,25%

Diacetyl-methylester (Va). Der nicht kristallisierte, mit Diazomethan bereitete 17, 8; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure-methylester wurde in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in Benzol gelöst und durch Aluminiumoxyd filtriert. Der aus Methanol umkristallisierte Rückstand lieferte feine Nadeln vom Smp. $92-94^{\circ}$. Aus 3,34 g Dioxy-säure wurden 2,29 g Diacetyl-methylester erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und 9 Stunden im Hochvakuum bei 50° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. $98-98,5^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{20,5} = +6,3^{\circ} \quad (c = 1,032 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 242 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 4,08.$$

3,660 mg Subst. gaben 9,618 mg CO₂ und 2,852 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₆ Ber. C 71,57 H 8,70%
Gef. „ 71,71 „ 8,72%

Die Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig gab in Übereinstimmung mit den von Wieland und Mitarbeitern²⁾ gemachten Erfahrungen Diacetyl-apocholsäure-methylester vom Smp. $137-138^{\circ}$; $[\alpha]_D^{23} = +87,9^{\circ}$ ($c = 1,980$ in Chloroform).

β -Dioxy-choladiensäure (VI).

(18, 9; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure.)

Apocholsäure wurde nach der Vorschrift von R. K. Callow³⁾ in Feinsprit mit Selenoxyd behandelt. Nach der Veresterung des rohen Säuregemisches mit Diazomethan wurde es in der mehrfach beschriebenen Weise in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin acetyliert und aufgearbeitet. Die rohen Diacetyl-methylester wurden an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Petroläther-Benzol-Eluate lieferten Diacetyl-apocholsäure-methylester. Die späteren Petroläther-Benzol-, Benzol- und Benzol-Äther-Eluate lieferten den gesuchten β -Diacetyl-choladiensäure-methylester (VIa). Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Methanol umkristallisiert und bei 75° 36 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. $121-121,5^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{14,5} = +165,2^{\circ} \quad (c = 0,230 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 244 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 4,25.$$

3,734 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 2,876 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₆ Ber. C 71,57 H 8,70%
Gef. „ 71,59 „ 8,62%

¹⁾ W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931); H. Wieland und V. Deulofeu, Z. physiol. Ch. **198**, 127 (1931); R. K. Callow, Soc. **1936**, 462; H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

²⁾ H. Wieland und V. Deulofeu, Z. physiol. Ch. **198**, 127 (1931); H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

³⁾ R. K. Callow, Soc. **1936**, 462.

Freie Säure: Die durch Verseifung von 1,22 g ihres Diacetyl-methylesters in 80 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge erhaltene rohe Säure wurde in einem Gemisch von 10 cm³ Methanol und 1 cm³ 25-proz. wässrigem Ammoniak gelöst und durch Zutropfen von 8—10 cm³ 40-proz. Essigsäure als feine Nadeln gefällt. Ausbeute 910 mg. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 215—220° sublimiert. Smp. 250,5 bis 251°.

$$[\alpha]_D^{17} = +71,6^{\circ} \quad (c = 0,318 \text{ in Feinsprit})$$

3,872 mg Subst. gaben 10,540 mg CO₂ und 3,276 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₆ O ₄	Ber. C 74,19	H 9,34%
	Gef. ,, 74,29	,, 9,47%

Oxydation von 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester mit Benzopersäure.

10,39 g reiner 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester wurden in 244 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und mit einer Lösung von 91,50 Millimol Benzopersäure in Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde 2 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde der Lösung eine Probe (1 cm³) entnommen und in dieser der Gehalt an Benzopersäure durch Titration bestimmt; es waren 23,43 Millimol verbraucht (ber. 23,10 Millimol).

Die Chloroform-Lösung wurde mit Äther stark verdünnt und die überschüssige Benzopersäure durch Reduktion mit 0,1-n. Kaliumjodid-Lösung zerstört. Dann wurde die ätherische Lösung im Scheidetrichter unter Eiskühlung zuerst mit 0,1-n. Natriumthiosulfat, dann mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 10,70 g, war ein Öl, aus dem auch nach sorgfältiger chromatographischer Reinigung keine Krystalle isoliert werden konnten. Die Analyse weist jedoch darauf hin, dass das gesuchte Oxyd (IIIa) oder ein Oxyd-Gemisch vorliegt. Zur Analyse wurde in Benzol gelöst, filtriert und das Benzol anschliessend im Vakuum entfernt. Dann wurde das Öl 140 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +83,3^{\circ} \quad (c = 0,658 \text{ in Chloroform})$$

3,728 mg Subst. gaben 9,444 mg CO₂ und 2,882 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ C ₇	Ber. C 69,02	H 8,79%
	Gef. ,, 69,13	,, 8,65%

In Übereinstimmung mit den Versuchen von *W. Borsche*¹⁾ und *H. Wieland*²⁾ lieferte die alkalische Verseifung des obigen Präparates α -Dioxy-choladiensäure (V).

Hydrierung von 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester-oxyd (IIIa).

a) mit Platinoxyd in Feinsprit. 250 mg Platinoxyd wurden in 4 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurde eine Lösung von 820 mg öligem Oxyd in 15 cm³ Feinsprit hinzugefügt und bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Minuten waren 6,6 cm³ aufgenommen worden. Die Hydrierung kam nach 28 Stunden zum Stillstand; die Gesamtaufnahme betrug 23,4 cm³. Es wurden erneut 100 mg un-reduziertes Platinoxyd zugefügt und die Hydrierung fortgesetzt. Nach weiteren 45 Stunden hatte die Substanz insgesamt 34,6 cm³ Wasserstoff verbraucht. Die Hydrierung kam wieder zum Stillstand, obwohl 41,2 cm³ (korr.) für die Aufnahme eines Mols Wasserstoff berechnet waren.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 800 mg farbloses Öl, wurde in 50 cm³ Benzol-Petroläther 1:9 gelöst und an 60 g Aluminiumoxyd (Akt.-Kl. IV) chromatographiert.

Die Petroläther-Benzol-Eluate lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 290 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester. Die Benzol-Eluate ergaben nach Umkrystalli-

¹⁾ *W. Borsche* und *A. R. Todd*, *Z. physiol. Ch.* **197**, 173 (1931).

²⁾ *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, *Z. physiol. Ch.* **244**, 194 (1936).

sieren aus Methanol 15 mg einer Verbindung vom Smp. 191—191,5°. Zur ersten Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° 12 Stunden getrocknet, zur zweiten im Hochvakuum bei 170—180° sublimiert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +101,0^{\circ} \quad (c = 1,481 \text{ in Chloroform})$$

3,681; 3,568 mg Subst. gaben 9,246; 8,972 mg CO₂ und 2,958; 2,885 mg H₂O
 6,892 mg Subst. gaben 0,294 cm³ Methan (0°, 760 mm)

C ₂₉ H ₄₆ O ₇	Ber. C 68,74	H 9,15	1 akt. H 0,20%
	Gef. „ 68,55; 68,62	„ 8,99; 9,06	„ 0,19%

Es scheint demnach ein Diacetoxy-oxy-cholansäure-methylester vorzuliegen. Wegen der geringen Ausbeute konnte die Verbindung nicht näher untersucht werden.

b) Weitere Hydrierungsversuche. Bei der Hydrierung des Diacetyl-apocholensäure-methylester-oxyds mit Platinoyd in Eisessig wurde in Übereinstimmung mit den Versuchen von *W. Borsche* und *R. A. Todd*¹⁾ nur Diacetyl-apocholensäure-methylester (Ia) gebildet.

Hydrierungen mit *Raney-Nickel* in Feinsprit bei Zimmertemperatur und bei 100—110° und 40—50 Atmosphären Überdruck lieferten ausser Diacetyl-apocholensäure-methylester (Ia) keine kristallisierten Verbindungen.

3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (IVa).

2,30 g (4,70 Millimol) reiner $\Delta^{14,15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-cholensäure-methylester (IIa) (Smp. 132,5°) wurden in 50 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und mit 24,5 cm³ einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt, die 18,74 Millimol Benzopersäure enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur im Dunkeln belassen. Der Verbrauch an Persäure betrug nach 2 Stunden 4,73 Millimol.

Nun wurde die Lösung mit Äther stark verdünnt und die nicht verbrauchte Persäure durch einen Überschuss von 0,1-n. Kaliumjodid-Lösung zerstört. Das Ganze wurde dann bis zur Entfernung des ausgeschiedenen Jods mit 0,1-n. Natriumthiosulfat, dann zweimal mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser gewaschen, 1 Stunde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 2,28 g.

Dieses Öl wurde in 50 cm³ eines Gemisches von 10% Benzol und 90% Petroläther gelöst und an 100 g aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol-Eluate lieferten insgesamt 1230 mg des gesuchten Oxyds (IVa). Das Präparat wurde zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 16 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Smp. 102,5—103°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +102,6^{\circ} \quad (c = 1,252 \text{ in Chloroform})$$

3,850 mg Subst. gaben 9,730 mg CO₂ und 2,934 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₇	Ber. C 69,02	H 8,79%
	Gef. „ 68,97	„ 8,53%

Hydrierung von 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (IVa).

130 mg Platinoyd wurden in 5 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurden 385 mg 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (Smp. 103°), in 12 cm³ Feinsprit gelöst, hinzugefügt. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 23 Stunden waren 22,0 cm³ Wasserstoff (ber. 19,8 cm³, korr.) aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 385 mg farbloses Öl, wurde in 20 cm³ Benzol-Petroläther 1:4 gelöst und an einer mit Petroläther bereiteten Säule von 28 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromatographiert.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931).

Die Petroläther-Benzol-Eluate gaben 115 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia). Die Benzol-Fractionen lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 120 mg einer Oxy-Verbindung vom Smp. 128—129°. Zur Analyse wurde das Präparat nochmals aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = +128,3^{\circ} \quad (c = 0,553 \text{ in Chloroform})$$

3,824 mg Subst. gaben 9,658 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O

6,810 mg Subst. gaben 0,361 cm³ Methan (0°, 760 mm)

C₂₉H₄₆O₇ Ber. C 68,74 H 9,15 1 akt. H 0,20%

Gef. „ 68,92 „ 9,06 „ 0,24%

Bei Hydrierungsversuchen, die in Eisessig, oder Feinsprit mit Eisessig-Zusatz, oder mit dem rohen öligen 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester durchgeführt wurden, konnte als krystallisiertes Reaktionsprodukt nur Diacetyl-apocholsäure-methylester gefasst werden.

Versuche zur Acetylierung des 3 α ,12 β -Diacetoxy-x-oxy-cholansäure-methylesters.

a) 7,5 mg der Verbindung vom Smp. 129° wurden in einem Gemisch von 0,4 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ Pyridin gelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurden die Lösungsmittel bei 80° Wasserbadtemperatur im Vakuum entfernt. Der Rückstand, 7,5 mg, krystallisierte leicht aus Methanol und schmolz dann zwischen 127—128°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung.

b) 16 mg wurden in einem Gemisch von 0,8 cm³ reinem Eisessig und 0,2 cm³ Acetylchlorid gelöst. Das Gemisch wurde verschlossen 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Äther und Wasser verdünnt, die ätherische Lösung zweimal mit 10 cm³ 2-n.Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand, der 14 mg wog, konnten keine krystallisierten Anteile isoliert werden.

Einwirkung von Chromsäure auf den 3 α ,12 β -Diacetoxy-x-oxy-cholansäure-methylester.

14 mg des Esters wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 3 mg (= 1,5 Mol) Chromtrioxyd in 1,1 cm³ Eisessig tropfenweise versetzt und stehen gelassen. Trotzdem kein Verbrauch an Chromsäure beobachtet werden konnte, wurde nach Zerstören derselben mit Methanol und üblichem Aufarbeiten ein neuer Körper isoliert. Die Analysenwerte stimmen auf einen Diacetoxy-x-keto-cholansäure-methylester. Aus Methanol oder Methanol-Wasser krystallisiert er in Nadeln vom Smp. 139—141°. Ausbeute 9—10 mg. Im Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial ist eine Erniedrigung von 30—40° zu beobachten. Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 60° über Phosphorperoxyd im Hochvakuum getrocknet.

2,856 mg Subst. gaben 7,214 mg CO₂ und 2,257 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₇ Ber. C 69,02 H 8,79%

Gef. „ 68,93 „ 8,84%

Oxydation von $\Delta^{7,8,14,15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester (Va) mit Benzopersäure und Hydrierung des Oxydationsproduktes.

2,13 g (4,38 Millimol) reiner „ α “-3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester wurden in 10 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und bei -10° mit einer Lösung von 4,92 Millimol Benzopersäure in 5 cm³ absolutem Chloroform versetzt. Das Gemisch erwärmte sich dabei deutlich. Es wurde 10 Minuten bei -10° im Dunkeln stehen gelassen. Der Verbrauch an Persäure wurde durch Titration festgestellt. Er betrug 4,34 Millimol.

Das Reaktionsgemisch wurde dann in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung unter Eiskühlung zuerst mit 2-n.Soda und dann mit Wasser gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 2,12 g. Er wurde sofort in 17 cm³ Feinsprit gelöst und bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre mit 300 mg vorhydriertem Platinoyd geschüttelt. Nach 65 Minuten waren 108,1 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 Mol 107,7 cm³). Obwohl die Wasserstoffaufnahme nicht zum Stillstand gekommen war, wurde die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 2,13 g eines schwach gelben Öls, krystallisierte nicht. Er wurde in 40 cm³ Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und an einer Säule von 110 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert. Die ersten Benzol-Fractionen lieferten nach einer zweiten Reinigung durch Adsorption an Aluminiumoxyd 40 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester vom Smp. 136—136,5°; $[\alpha]_D = +89,2$ ($c = 0,762$ in Chloroform). Die späteren Benzol-Eluate gaben nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 109,5—110°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet und gab Werte, die auf einen Diacetoxy-oxido-choladiensäure-methylester stimmen.

$$[\alpha]_D = +52,2^0 \quad (c = 0,838 \text{ in Chloroform})$$

3,688; 3,727 mg Subst. gaben 9,380; 9,498 mg CO₂ und 2,654; 2,728 mg H₂O

C₂₃H₄₀O₇ Ber. C 69,57 H 8,05%

Gef. „ 69,41; 69,54 „ 8,05; 8,19%

Die Substanz gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Sie nahm beim Schütteln mit Platinoyd in Eisessig keinen Wasserstoff auf und veränderte sich nicht beim Erwärmen mit Eisessig. Nach *Zerewitinoff* liegt kein aktiver Wasserstoff vor. Beim Erwärmen mit Alkali wird die Substanz verändert. Die nachfolgende Methylierung und Acetylierung des Verseifungsproduktes lieferte keine krystallisierten Präparate.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

213. Strychnos-Alkaloide.

(2. Mitteilung)¹⁾.

Abbauversuche im Ringe E des Strychnins

von *V. Prelog* und *S. Szpilfogel*.

(31. X. 45.)

In einer vorläufigen Mitteilung haben wir für das Strychnin statt der von *R. Robinson* aufgestellten Formel I die Formel II vorgeschlagen. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Abbauversuche im Ringe E, welche uns zu einer Änderung der Formel I veranlassten. Als Ausgangspunkt für unsere Untersuchung diente das sog. Strychninolon a, welches bei einem von *H. Leuchs* und Mitarbeitern durchgeführten Abbau des Strychnins entsteht²⁾.

¹⁾ 1. Mitt. *Exper.* **1**, 197 (1945).

²⁾ *B.* **42**, 2494 (1909); **43**, 2417 (1910); **47**, 1552 (1914); **48**, 1009 (1915); **52**, 1443 (1919); **55**, 3738 (1922); **68**, 106 (1935); **70**, 2031 (1937); vgl. *M. Kotake* und *T. Mitsuwa*, *Bl. Chem. Soc. Japan* **11**, 231 (1936); *C.* **1936**, II. 3547; *J. Chem. Soc. Japan* **59**, 146. (1938).

Bei der Oxydation von Strychnin $C_{21}H_{22}O_2N_2$ mit Kaliumpermanganat bildet sich eine Säure $C_{21}H_{20}O_6N_2$, die Strychninon-säure, welche die durch die Teilformel III wiedergegebene Konstitution besitzt. Die Strychninonsäure kann mit Natriumamalgam oder katalytisch zu der entsprechenden Oxy-säure $C_{21}H_{22}O_6N_2$ (IV), der Strychninol-säure, reduziert werden. Die letztere Verbindung spaltet in alkalischem Milieu überraschend leicht ein Mol Glykol-säure ab und geht in eine ungesättigte, neutrale Verbindung $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (V) über, welche Strychninolon a genannt wurde.

Es hat sich für die weitere Arbeit als sehr nützlich erwiesen, die Absorptionsspektren der Strychnin-Abbauprodukte kennen zu lernen¹⁾. Das Strychnin selbst besitzt ein charakteristisches Absorptionsspektrum, welches in Fig. 1, Kurve 1, dargestellt ist²⁾. Dieselbe Absorption zeigen alle Derivate des Strychnins mit dem chromophoren System A oder sogar einfache Verbindungen wie z. B. das N-Acetyl-carbazolin. Solche Abbauprodukte des Strychnins, welche neben dem chromophoren System A noch die Gruppierung $>CO-CO-N<$ im Ringe E enthalten, wie z. B. die Strychninon-säure, besitzen ein ähnliches Spektrum wie Strychnin, bei längeren Wellenlängen kann man jedoch noch eine zusätzliche flache Bande mit kleiner Extinktion beobachten (vgl. Kurve 1a).

Ein von Strychnin stark verschiedenes Absorptionsspektrum zeigen solche Strychnin-Abbauprodukte, in welchen eine Doppelbindung in α,β -Stellung zur Amid-Gruppe im Ringe C steht. Das durch die Kurve 2 dargestellte Absorptionsspektrum des Strychninolons a ist charakteristisch für das chromophore System B, welches in solchen Verbindungen enthalten ist.

Einen anderen Charakter des Absorptionsspektrums besitzen diejenigen Derivate des Strychnins, in welchen die Amid-Gruppe im Ringe C nicht mehr vorhanden ist, wie z. B. das Strychnin-säure-N-oxyd mit dem chromophoren System C (Kurve 3) oder das Strychnidin mit dem chromophoren System D (Kurve 4).

Wie diese wenigen Beispiele zeigen, kann man durch die Messung der Absorptionsspektren gewisse Änderungen in der Strychnin-Molekel leicht feststellen, welche auf chemischem Wege nur mühevoll feststellbar sind³⁾⁴⁾.

1) Die Absorptionsspektren des Strychnins und vieler seiner Abbauprodukte wurden qualitativ von *M. Kotake, K. Mori* und *T. Mitsuwa*, *Scient. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **31**, 333 (1937), aufgenommen.

2) Quantitativ haben das Absorptionsspektrum des Strychnins *M. M. Janot* und *A. Berton*, *C. r.* **216**, 564 (1943), gemessen. Die Extinktionen dieser Autoren sind jedoch viel zu klein; bei 2550 Å wurde von ihnen z. B. $\log \epsilon = 3,4$ statt 4,2 gefunden.

3) Über die Verwendung der Absorptionsspektren bei Untersuchungen der isomeren Strychninolone und Iso-strychnine, sowie in der Brucin-Reihe wollen wir in einer späteren Mitteilung berichten.

4) Wir danken *Hrn. E. Heilbronner* für die Hilfe bei der Auswertung der Absorptionsspektren.

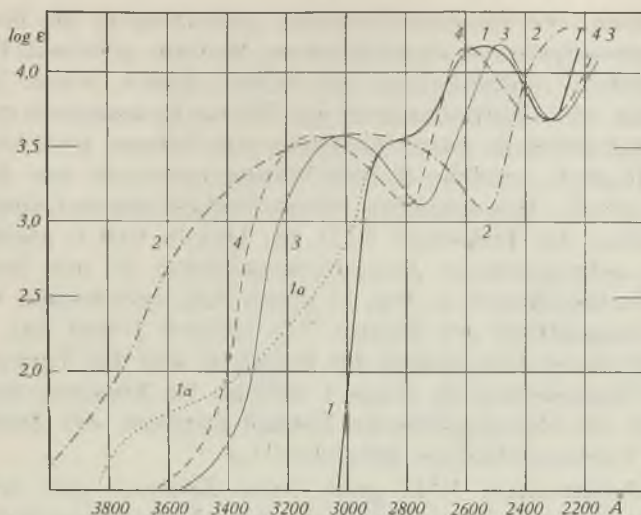


Fig. 1.

Kurve 1 Chromophor A (N-Acetyl-carbazolin¹), Strychnin, Strychninol-säure IV, Dihydro-strychninolon a VI, Verbindungen VIII⁺, X, XI, XII).

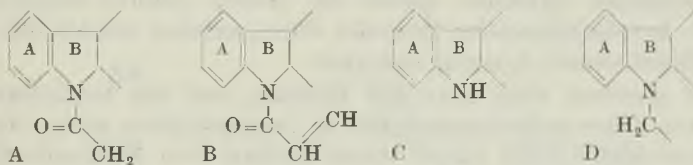
Kurve 1a >CO—CO—N< (Strychninon-säure III, Keton VII).

Kurve 2 Chromophor B (Strychninolon a V).

Kurve 3 Chromophor C (Strychnin-säure-N-oxyd²).

Kurve 4 Chromophor D (Strychnidin³).

Die Absorptionsspektren wurden in Feinsprit, diejenigen der mit + bezeichneten Verbindungen in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge aufgenommen.



Abbau des Dihydro-strychninolons a.

Durch Hydrierung von Strychninolon a entsteht ein Dihydro-Derivat C₁₉H₂₀O₃N₂ VI, welches schon von *Leuchs* erhalten worden war. Mit Chromsäure in Eisessig liess sich daraus das entsprechende Keton C₁₉H₁₈O₃N₂ VII darstellen⁴). Dieses besitzt erwartungsgemäss ein Absorptionsspektrum, das demjenigen der Strychninon-säure ähnlich ist (Kurve 1, 1a, Fig. 1).

¹) Hergestellt nach *C. Graebe*, *A.* **202**, 25 (1880).

²) Hergestellt nach *M. Oesterlin*, *B.* **76**, 224 (1943).

³) Hergestellt nach *Soc.* **1927**, 1599.

⁴) Dieselbe Verbindung wurde wahrscheinlich schon von *M. Kotake* und *T. Mitsuwa*, *Bl. Chem. Soc. Japan* **11**, 283 (1936), erhalten.

Nachdem verschiedene Versuche, den Ring E im Keton VII mit Wasserstoffperoxyd in alkalischem Medium oder mit Bleitetraacetat oxydativ aufzuspalten, gescheitert waren, wurde die Verbindung mit verd. Natronlauge in der Wärme hydrolytisch gespalten. Es entstand dabei in guter Ausbeute eine schwer lösliche Aminosäure $C_{19}H_{22}O_5N_2$, welche 2 Mol Wasser mehr als das Ausgangsprodukt enthält. Wir schreiben dieser Verbindung auf Grund ihrer Eigenschaften die Teilformel VIII zu. Das in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge aufgenommene Absorptionsspektrum ist mit demjenigen des Strychnins (Kurve 1, Fig. 1) gleich und verschieden von dem Absorptionsspektrum des Ketons VII (Kurve 1 und 1a), was für die hydrolytische Aufspaltung des Ringes E und das Vorhandensein der Amid-Gruppierung im Ringe C spricht. Im Einklang damit liess sich durch die elektrometrische Formol-Titration die Anwesenheit nur einer Carboxyl-Gruppe feststellen¹⁾.

Die Amino-säure VIII geht beim Erhitzen mit trockenem Pyridin in eine nicht krystallisiert erhaltene Verbindung über, welche die alkalische Silberdiammin-Lösung reduziert. Durch Erwärmen mit Methyl- und Äthyl-alkohol liessen sich daraus schön krystallisierende Derivate der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}O_2N_2$ bzw. $C_{20}H_{24}O_2N_2$ erhalten. Diese besitzen einen basischen Charakter und enthalten eine Alkoxy-Gruppe; sie reduzieren nicht mehr die alkalische Silberdiammin-Lösung und lassen sich nicht mit Platinoxid-Katalysator in alkoholischer Lösung hydrieren. Ihr Absorptionsspektrum ist demjenigen des Strychnins gleich (Kurve 1, Fig. 1). Durch Stehenlassen mit verdünnter Salzsäure gehen die beiden Alkoxy-Basen in ein schlecht krystallisierendes Produkt über, welches wieder die alkalische Silberdiammin-Lösung reduziert.

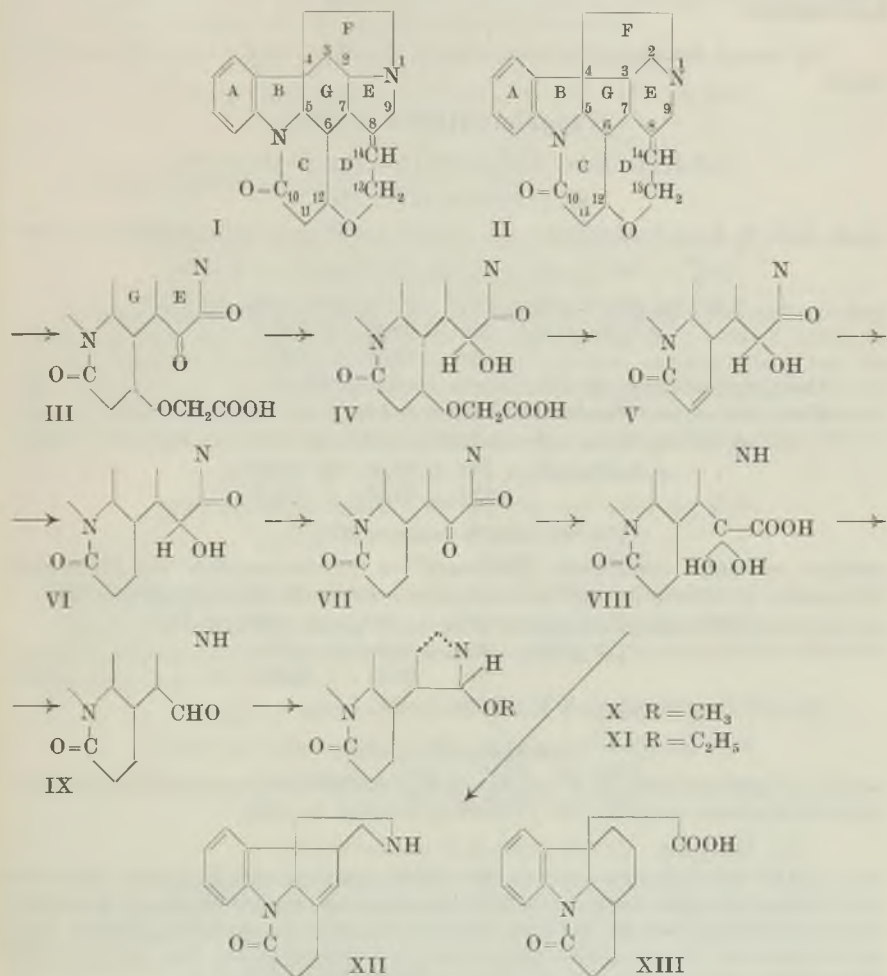
Wir glauben, dass man die Bildung und die Reaktionen der erwähnten Umwandlungsprodukte so interpretieren muss, dass aus der Amino-säure VIII zuerst unter Verlust von Kohlendioxyd ein Aldehyd IX entsteht, welcher mit Alkoholen die Verbindungen X und XI gibt. Ähnlich leicht geht z. B. das Pseudo-strychnin in seine Alkyl-äther über.

Die Methoxy-Base X gibt mit Methyljodid eine Verbindung $C_{20}H_{27}O_3N_2J$. Es handelt sich aber sehr wahrscheinlich um kein quaternäres Ammonium-Salz, da mit wässrigem Ammoniak daraus eine unlösliche Base ausfällt. Diese Reaktion erinnert auch an das Verhalten der Pseudo-strychnin-äther, welche mit Methyljodid ebenfalls keine quaternären Ammoniumjodide bilden²⁾.

¹⁾ Wir haben nicht die Möglichkeit übersehen, dass nach der Formel I von *Robinson* bei der Bildung der Amino-säure VIII ausser dem Ringe E auch noch der Ring F zwischen dem Stickstoff 1 und dem Kohlenstoff 2 hydrolytisch aufgespalten werden könnte; dies scheint uns aber wenig wahrscheinlich.

²⁾ Vgl. *H. Leuchs*, B. 70, 2455 (1937).

Wenn die Formulierung der erwähnten Reaktionen der Aminosäure VIII richtig ist, so spricht die glatte Bildung der Alkoxy-Basen X und XI dafür, dass der ursprüngliche Ring E im Strychnin mehr als 5 Ringglieder besitzt, da er sich nach der Entfernung eines Kohlenstoffatoms noch immer leicht schliesst. Dies hat uns auch veranlasst, statt der Formel I des Strychnins arbeitshypothetisch die Formel II vorzuschlagen¹⁾.



Die Aminosäure VIII gibt durch Pyrolyse im Hochvakuum eine basische, krystalline Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$, welche dem Absorptionsspektrum nach noch das unveränderte Chromophor A des Strychnins besitzt. Wir teilen ihr mit Vorbehalt die Struktur XII

¹⁾ Exper. I, 197 (1945).

zu, obwohl es uns nicht gelungen ist, die Doppelbindung durch Hydrieren mit Platinoxid in Eisessig nachzuweisen. Die Verbindung XII ist deshalb interessant, weil sie mit der von *H. T. Openshaw* und *R. Robinson*¹⁾ synthetisch hergestellten Verbindung XIII verwandt ist, und es ist denkbar, dass sie mit dieser oder mit der analogen Verbindung, welche der Formel II entspricht, experimentell verknüpfbar wäre. Wir sind mit den Versuchen in dieser Richtung beschäftigt.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Abbau des Strychnins nach *Leuchs*.

Strychninon-säure (III)

wurde nach *H. Leuchs*³⁾ hergestellt. Sie schmolz aus Wasser umkrystallisiert bei 256°.

$[\alpha]_D^{17} = -46^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c = 0,81$; Natriumsalz in Wasser)

3,834 mg Subst. gaben 8,928 mg CO₂ und 1,688 mg H₂O

C₂₁H₂₀O₆N₂ Ber. C 63,63 H 5,09%

Gef. „ 63,55 „ 4,93%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1 und 1a, Fig. 1.

Methylester der Säure⁴⁾ krystallisierte aus Methanol Smp. 224—225°.

3,784 mg Subst. gaben 8,916 mg CO₂ und 1,805 mg H₂O

C₂₂H₂₂O₆N₂ Ber. C 64,38 H 5,40%

Gef. „ 64,30 „ 5,34%

Strychninol-säure (IV)

erhielten wir durch katalytische Hydrierung von Strychninon-säure mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig⁵⁾. Aus Wasser umgelöst schmolz die Säure bei 223,5—226°.

3,858 mg Subst. gaben 8,978 mg CO₂ und 1,929 mg H₂O

C₂₁H₂₂O₆N₂ Ber. C 63,31 H 5,57%

Gef. „ 63,51 „ 5,60%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1, Fig. 1.

Strychninolon a (V)

wurde nach der Vorschrift von *H. Leuchs* und *W. Schneider*⁶⁾ hergestellt und aus Methylendichlorid-Methanol umgelöst. Die Verbindung schmilzt bei 226°.

¹⁾ Soc. 1937, 941.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind im *Berl.*-Block bestimmt und korrigiert. Wie schon *Leuchs* bemerkt hatte, können sich die Schmelzpunkte der verschiedenen Strychnin-Abbauprodukte je nach Art der Smp.-Bestimmung stark unterscheiden. Bessere Reinheitskriterien sind die spez. Drehungen und die Absorptionsspektren. Zur Analyse wurde, wenn nichts anderes vermerkt, bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

³⁾ B 41, 1720 (1908): Smp. 265—267°, $[\alpha]_D^{20} = -43,3$ ($c = 3,63$; Natriumsalz in Wasser).

⁴⁾ *H. Leuchs* und *W. Schneider*, B. 42, 2495 (1909): Smp. 205—206°.

⁵⁾ *H. Leuchs* und *W. Schneider*, B. 42, 2497 (1909), reduzierten mit Natriumamalgam und Salzsäure, Smp. 238°.

⁶⁾ B. 42, 2499 (1909): $[\alpha]_D^{20} = -112,4^\circ$ ($c = 2,66$ in Eisessig), Smp. 236°.

$$[\alpha]_D^{18} = -111^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,854 \text{ in Eisessig})$$

3,770 mg Subst. gaben 9,762 mg CO₂ und 1,857 mg H₂O

C₁₉H₁₈O₃N₂ Ber. C 70,79 H 5,63%
Gef. „ 70,66 „ 5,51%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 2, Fig. 1.

Dihydro-strychninolon a (VI).

Die nach *H. Leuchs* und Mitarbeitern¹⁾ hergestellte Verbindung schmolz bei 266⁰) und wurde zur Analyse bei 130⁰ im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -17^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,899 \text{ in Eisessig})$$

3,794 mg Subst. gaben 9,777 mg CO₂ und 2,079 mg H₂O

C₁₉H₂₀O₃N₂ Ber. C 70,35 H 6,22%
Gef. „ 70,33 „ 6,13%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1, Fig. 1.

Abbau des Dihydro-strychninolons a.

Keton C₁₉H₁₈O₃N₂ (VII).

100 mg Dihydro-strychninolon a wurden in 4,5 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 21,5 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Eisessig versetzt. Nach 3 Tagen verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 50 cm³ Wasser und schüttelte mit Chloroform aus. Die Chloroform-Auszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (80 mg) ergab nach mehrmaligem Umlösen aus Methylen-dichlorid-Essigester farblose Krystalle vom Smp. 318⁰ 2).

$$[\alpha]_D^{25} = -49^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 1,23 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 9,638 mg CO₂ und 1,859 mg H₂O

C₁₉H₁₈O₃N₂ Ber. C 70,79 H 5,63%
Gef. „ 70,90 „ 5,61%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1 und 1a, Fig. 1.

Das Oxim wurde auf übliche Weise durch 3-stündiges Kochen mit Hydroxylaminacetat in Alkohol erhalten. Aus Alkohol umgelöst bildet das Produkt farblose Krystallkörner vom Smp. 278⁰ (Zers.).

$$[\alpha]_D^{17} = +197^\circ (\pm 4^\circ) \quad (c = 0,55 \text{ in Chloroform}^3))$$

3,741 mg Subst. gaben 9,279 mg CO₂ und 1,893 mg H₂O

C₁₉H₁₉O₃N₃ Ber. C 67,64 H 5,68%
Gef. „ 67,69 „ 5,66%

Amino-säure C₁₉H₂₂O₅N₂ (VIII).

200 mg des Ketons VII wurden in 1,5 cm³ 2-n. Natronlauge in der Wärme gelöst und dann weitere 30 Minuten auf 80⁰ erwärmt. Aus der mit verdünnter Essigsäure auf p_H = 5 eingestellten Lösung krystallisierte nach kurzem Stehen die farblose Amino-säure. Zur Reinigung wurde das Produkt möglichst rasch in wenig Pyridin gelöst (vgl. weiter unten) und mit Methanol gefällt. Die krystalline Amino-säure zersetzte sich oberhalb

¹⁾ *H. Leuchs, W. Diels und A. Dornow*, B. **68**, 109 (1935), Smp. 268—270⁰, $[\alpha]_D^{20} = -12,2^\circ$ (c = 3,7 in Eisessig).

²⁾ *M. Kotake und T. Mitsuwa*, Bl. Chem. Soc. Japan **11**, 283 (1936) geben Smp. 314⁰ an.

³⁾ Die hohe Rechtsdrehung deutet event. darauf hin, dass neben der Oxim-Bildung noch weitere Änderungen eingetreten sind.

315° ohne richtig zu schmelzen. Ein 5 Tage bei Zimmertemperatur getrocknetes Präparat enthielt ungefähr ein Mol Kristallwasser.

3,777 mg Subst. gaben 8,298 mg CO₂ und 2,150 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_5N_2 \cdot H_2O$ Ber. C 60,62 H 6,43%
 Gef. „ 59,96 „ 6,37%

Erst nach Trocknen im Hochvakuum bei 90° wurden die richtigen Analysenwerte erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = +14^0 (\pm 4^0)$ ($c = 0,439$ in 0,1-n. Natronlauge)
 3,846 mg Subst. gaben 8,963 mg CO₂ und 2,115 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_5N_2$ Ber. C 63,67 H 6,19%
 Gef. „ 63,59 „ 6,15%

4,026 mg Subst. (wasserhaltig) verbr. 1,11 cm³ 0,1-n. NaOH (elektrometrische Formol-Titration¹⁾); Ber. für 1 COOH 1,08 cm³ 0,1-n. NaOH.

Absorptionsspektrum im U.V.: (wasserhaltige Säure) Kurve 1, Fig. 1.

Methoxy-Base $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (X).

150 mg Amino-säure VIII wurden mit 5 cm³ Pyridin 45 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Pyridins im Vakuum versetzte man den Rückstand mit Methanol und kochte 10 Minuten unter Rückfluss. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Methanols wurde in Chloroform gelöst und über 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Die mit Chloroform eluierten kristallinen Fraktionen (75 mg) schmolzen nach Umlösen aus Essigester und Essigester-Petroläther bei 198°; im evakuierten Röhrechen war der Smp. 214°. Die Verbindung reduziert alkalische Silberdiammin-Lösung erst nach einigem Stehen mit verdünnter Salzsäure. Zur Analyse wurde das Präparat A bei 80° im Hochvakuum getrocknet, das Präparat B im Hochvakuum 150—160° sublimiert.

$[\alpha]_D^{23} = +34,3^0 (\pm 2^0)$ ($c = 0,89$ in Chloroform)
 A. 3,702 mg Subst. gaben 9,958 mg CO₂ und 2,421 mg H₂O
 B. 3,756 mg Subst. gaben 10,101 mg CO₂ und 2,470 mg H₂O
 2,889 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N₂ (18°, 728 mm)
 3,355 mg Subst. verbr. 3,249 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Mikro-Zeisel)
 $C_{19}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 73,52 H 7,14 N 9,03 OCH₃ 10,00%
 Gef. A „ 73,41 „ 7,32%
 Gef. B „ 73,39 „ 7,36 „ 9,34 „ 10,01%

Mikrohydrierung: 8,6 mg Substanz verbrauchten mit einem vorhydrierten Katalysator aus 10 mg Platinoxid in 3 cm³ Feinsprit keinen Wasserstoff.

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1, Fig. 1.

30 mg Subst. wurden in 0,5 cm³ Methanol mit 30 mg Methyljodid 3 Stunden im Einschlussrohr auf 90° erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte nach Umlösen aus Aceton-Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 204—206° (Zers. von 175° an im evakuierten Röhrechen), welche mit Ammoniak in wässriger Lösung eine weisse Fällung gaben. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,694 mg Subst. gaben 6,881 mg CO₂ und 1,976 mg H₂O
 $C_{20}H_{27}O_3N_2J$ Ber. C 51,07 H 5,79%
 Gef. „ 50,83 „ 5,98%

Äthoxy-Base $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (XI).

Die auf analoge Weise wie die Methoxy-Base hergestellte Verbindung, welche sich auch chemisch ähnlich verhält, schmolz nach Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 194—195° und wurde zur Analyse bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

¹⁾ Für die Ausführung danken wir Hrn. N. Clauson-Kaas.

$$[\alpha]_D^{20} = +28^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,28 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 10,182 mg CO₂ und 2,489 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber. C 74,04	H 7,46%
	Gef. „ 73,94	„ 7,41%

Pyro-Base C₁₇H₁₈ON₂ (XII).

800 mg der Amino-säure VIII wurden in Portionen von je 100 mg bei 0,02 mm auf 240° erhitzt. Das Vakuum fällt zuerst auf 0,1—0,2 mm, um nach 5 Minuten wieder die ursprüngliche Höhe zu erreichen, wonach das Erhitzen abgebrochen wurde. Das Produkt, welches teilweise sublimierte, wurde in Chloroform gelöst und in basische und neutrale Anteile getrennt. Die in Chloroform gelösten basischen Anteile (770 mg) gaben nach chromatographischer Reinigung über 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) zuerst eine Reihe krystalliner Fraktionen (185 mg), aus welchen durch Umlösen aus Essigester eine Verbindung vom konstanten Smp. 195—198°, im evakuierten Röhrchen 206°, erhalten wurde. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,602; 2,630 mg Subst. gaben 10,080; 7,383 mg CO₂ und 2,215; 1,610 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₈ ON ₂	Ber. C 76,66	H 6,81%
	Gef. „ 76,37; 76,61	„ 6,88; 6,85%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve 1, Fig. 1.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

214. Cycloalkeno-pyridine.

(2. Mitteilung¹⁾).

Cyclopentadeceno-2, 3-pyridin

von V. Prelog und U. Geyer.

(31. X. 45.)

Zur Herstellung eines bisher unbekanntenen Cycloalkeno-2,3-pyridins mit einer grösseren Ringgliederzahl im alicyclischen Ringe versuchten wir zuerst das vor kurzem zur Herstellung von Cyclohepteno-2,3-pyridin¹⁾ ausgearbeitete Verfahren anzuwenden.

Durch Behandlung von Cyclopentadecanon (Exalton) mit Triphenyl-methyl-natrium²⁾ und Kohlendioxyd erhielten wir die Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1) (Ia), die mit Diazomethan in den Methylester (Ib) übergeführt wurde³⁾. Der Methylester ging durch Einwirkung von Ammoniak in guter Ausbeute in den 2-Amino-cyclo-

¹⁾ 1. Mitt. Helv. **27**, 1854 (1944).

²⁾ W. B. Renfrow, jr., und C. R. Hauser, Organic Syntheses **19**, 83 (1939).

³⁾ E. Baumgarten, R. Levine und C. R. Hauser, Am. Soc. **66**, 862 (1944).

pentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (IIa) über. Die letztere Verbindung erwies sich jedoch als sehr reaktionsträge und gab mit Malonsäure-diäthylester und Natrium-äthylat eine so geringe Ausbeute an gewünschtem Kondensationsprodukt III, dass wir auf weitere Versuche in dieser Richtung verzichteten. Als Hauptreaktionsprodukt konnte der 2-Amino-cyclopentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (IIb) isoliert werden, welcher durch Umesterung aus dem Methylester entstanden war.

Zum Ziel führte dagegen die Anwendung eines von *J. v. Braun* und *G. Lemke*¹⁾ zur Synthese von Bz-Tetrahydro-chinolin angegebenen Verfahrens. Cyclopentadecanon wurde mit Ameisensäure-äthylester und Natrium umgesetzt und das erhaltene α -Oxymethylen-cyclopentadecanon (IV) mit Cyan-acetamid kondensiert. Ähnlich wie bei der Kondensation von Oxymethylen-cyclohexanon mit Cyan-acetamid²⁾ bildeten sich auch hierbei zwei Kondensationsprodukte. Neben der als Hauptprodukt entstandenen Verbindung V wurde auch eine geringere Menge der Verbindung VI erhalten. Durch energische Verseifung mit Salzsäure bei 160° gingen die beiden Verbindungen V und VI in dasselbe 6-Oxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (VII) über. Das letztere wurde mit Phosphoroxchlorid bei 180° in das 6-Chlor-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (VIII) übergeführt, aus welchem schliesslich durch Reduktion mit *Raney*-Nickel in alkalischem Medium das Cyclopentadeceno-2,3-pyridin (IX) erhalten wurde.

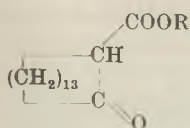
Die von *v. Braun* und *Lemke* empfohlene Reduktion des 6-Chlor-Derivates mit Zink und Salzsäure ergab ein Gemisch von Cyclopentadeceno-2,3-pyridin und cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidin (X) (vgl. weiter unten).

Durch katalytische Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig erhielten wir aus dem Cyclopentadeceno-2,3-pyridin ein Cyclopentadecano-2,3-piperidin, durch Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol als Hauptprodukt eine zweite stereoisomere Verbindung. Nach der *Skita*'schen Regel³⁾ und in Übereinstimmung mit den Erfahrungen in der Bz-Tetrahydro-chinolin-Reihe schreiben wir der Base, welche in saurem Medium in überwiegender Menge entsteht, die cis-Konfiguration (X) und derjenigen, welche sich hauptsächlich in alkalischem Medium bildet, die trans-Konfiguration (XI) zu. Sowohl das Cyclopentadeceno-2,3-pyridin, als auch die beiden stereoisomeren Cyclopentadecano-2,3-piperidine bilden farblose Öle mit einem in der Kälte kaum wahrnehmbaren spezifischen Geruch.

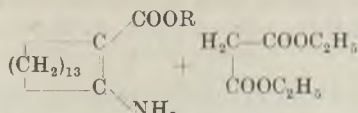
¹⁾ A. 478, 182, 191 (1930).

²⁾ Die Kondensation von α -Oxymethylen-cyclohexanon mit Cyan-acetamid wurde zuerst von *H. K. Sen-Gupta*, Soc. 107, 1347 (1915) beschrieben.

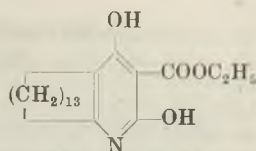
³⁾ Vgl. *A. Skita*, A. 427, 255 (1922); 431, 1 (1923).



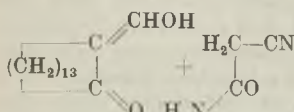
Ia R = H
b R = CH₃



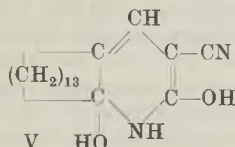
IIa R = CH₃
b R = C₂H₅



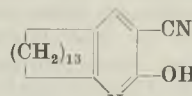
III



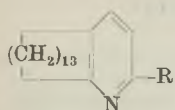
IV



V

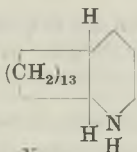


VI

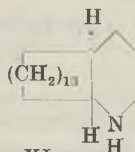


VII R = OH

VIII R = Cl IX R = H



X



XI

Experimenteller Teil¹⁾.

Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1) (Ia).

In einen Dreihalskolben mit Rührwerk wurden 150 cm³ einer frisch bereiteten Lösung von Triphenyl-methyl-natrium (hergestellt aus 10,0 g Triphenyl-chlor-methan und 333 g 1-proz. Natriumamalgam in 240 cm³ absolutem Äther)²⁾ mit reinem Stickstoff überpresst. Zu der in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° gekühlten Lösung tropfte man unter Rühren 5,0 g Cyclopentadecanon in 50 cm³ absolutem Äther. Das entfärbte Reaktionsprodukt wurde unter fortwährendem peinlichem Luftausschluss in einen zweiten Reaktionskolben, in welchem 20 g Trockeneis vorgelegt waren, übergeführt. Nachdem die lebhafte Reaktion zu Ende gegangen war, wurde die gebildete β-Ketocarbonsäure aus der noch kühlen, ätherischen Lösung mit kalter verdünnter Natronlauge ausgezogen. Die mit verdünnter Salzsäure unter Eiskühlung in Freiheit gesetzte β-Ketocarbonsäure bildete einen farblosen, krystallinen Niederschlag, der sich mit Äther ausschütteln liess.

Zu der ätherischen Lösung der freien Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1) tropfte man sofort eine ätherische Diazomethan-Lösung (etwa 20% Überschuss). Nach einer halben Stunde wurde das überschüssige Diazomethan durch Zugabe von Eisessig entfernt, die ätherische Lösung dreimal mit eiskalter 0,5-n. Sodalösung und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem zurückgebliebenen Öl erhielten wir durch Destillation in einem Kragenkolben 4,15 g (66% der Theorie) des farblosen, öligen Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylesters (Ib), welcher bei 0,03—0,04 mm und einer Ölbadtemperatur von 140—148° überging.

Zur Charakterisierung wurden 50 mg des β-Ketocarbonsäure-esters mit einer Hydroxylamin-acetat-Lösung (aus 80 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 120 mg Natriumacetat in 5 cm³ Alkohol) stehen gelassen. Aus dem eingeeengten Reaktionsgemisch krystallisierte das Cyclopentadecano-3,4-isoxazolone-(5) in farblosen Blättchen vom Smp. 126,5—128°, die zur Analyse aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Organ'ic Syntheses 19, 83 (1939).

3,716 mg Subst. gaben 9,828 mg CO₂ und 3,381 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₇ O ₂ N	Ber. C 72,41	H 10,26%
	Gef. „ 72,18	„ 10,18%

2-Amino-cyclopentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (IIa).

In 3,16 g β -Keto-carbonsäure-ester, welchem 2,0 g Ammoniumnitrat zugegeben worden waren, wurde während 5 Tagen trockenes Ammoniak eingeleitet. Das fest gewordene farblose Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung dreimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers krystallisierte aus dem Rückstand (3,08 g) in wenig Petroläther bei -10° das Reaktionsprodukt aus. In die Mutterlaugen wurde von neuem Ammoniak eingeleitet. Durch mehrmaliges Wiederholen dieser Operation konnten schliesslich 2,40 g (76% der Theorie) eines krystallinen Produktes vom Smp. $54-56^{\circ}$ erhalten werden, das zur Analyse aus Petroläther umgelöst und bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet wurde.

3,640 mg Subst. gaben 9,676 mg CO₂ und 3,606 mg H₂O

C ₁₇ H ₃₁ O ₂ N	Ber. C 72,55	H 11,10%
	Gef. „ 72,54	„ 11,09%

4,6-Dioxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin-5-carbonsäure-äthylester (III).

2,32 g 2-Amino-cyclopentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester und 1,35 g Malonsäure-diäthylester wurde mit einer Natriumäthylat-Lösung aus 0,2 g Natrium in 4 cm³ absolutem Alkohol im Einschlussrohr 45 Stunden auf $110-120^{\circ}$ erhitzt. Das abfiltrierte feste Reaktionsprodukt schüttelte man in ätherischer Lösung bei 0° mit 5-proz. Natronlauge erschöpfend aus. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 1,62 g eines rötlichen, krystallinen Produktes zurück, welches durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd und Umlösen aus tiefsiedendem Petroläther gereinigt wurde. Die erhaltenen glänzenden, farblosen Blättchen schmolzen bei $45,5-46,5^{\circ}$ und gaben mit dem Ausgangsprodukt eine Schmelzpunkterniedrigung. Zur Analyse trocknete man im Hochvakuum bei Zimmertemperatur.

3,690 mg Subst. gaben 9,913 mg CO₂ und 3,706 mg H₂O

C ₁₈ H ₃₃ O ₂ N	Ber. C 73,17	H 11,26%
	Gef. „ 73,31	„ 11,24%

Es liegt demnach 2-Amino-cyclopentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (IIb) vor, der durch Umesterung aus dem Ausgangsprodukt entstanden war.

Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure schied sich aus den wässrigen basischen Auszügen ein voluminöser, bräunlicher Niederschlag aus, welcher mit Äther gewaschen und mit Aceton ausgekocht wurde. Aus den in Aceton löslichen Anteilen (180 mg) konnte der 4,6-Dioxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin-5-carbonsäure-äthylester in feinen, farblosen Nadeln erhalten werden, welche zur Analyse mehrmals aus Benzol-Petroläther umgelöst und im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden. Die Verbindung zersetzte sich zwischen $280-300^{\circ}$ ohne zu schmelzen.

3,690 mg Subst. gaben 9,340 mg CO₂ und 2,992 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₃ O ₄ N	Ber. C 69,39	H 9,15%
	Gef. „ 69,08	„ 9,07%

Bei einem zweiten Versuch zur Kondensation des 2-Amino-cyclopentadecen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylesters mit Malonsäure-diäthylester in alkoholischer Natriumäthylat-Lösung während 52 Stunden bei $140-150^{\circ}$ konnten keine besseren Resultate erhalten werden.

α -Oxymethylen-cyclopentadecanon (IV).

0,4 g Natrium-Staub in 5 cm³ absolutem Äther wurden durch Kochen mit 1,2 g absolutem Alkohol in Natriumäthylat übergeführt. Dazu gab man ein Gemisch von 3,5 g Cyclopentadecanon und 1,3 g Äthyl-formiat (über geglühter Potasche getrocknet und

frisch destilliert), wobei das Natriumäthylat in Lösung ging. Das Gemisch erhitzte man 5 Stunden gelinde unter Rückfluss, wobei ein dichter Krystallbrei ausfiel. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt mit etwas Eis versetzt und der farblose, krystalline Niederschlag in Wasser gelöst. Durch Ausschütteln mit Äther bei 0° konnten 1,24 g ölige, neutrale Produkte ausgezogen werden. Die alkalischen Auszüge wurden mit stark vorgekühlter, verdünnter Schwefelsäure angesäuert (Kongorot) und die ausgefallene α -Oxymethylen-Verbindung in Äther aufgenommen. Aus dem mit wenig Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszug erhielten wir durch Abdestillieren des Äthers 3,28 g eines Öls, aus dem nach Zusatz von 2,5 cm³ Petroläther und Kühlen mit Trockeneis 2,58 g (66% der Theorie) weisse α -Oxymethylen-Verbindung vom Smp. 45—46° auskrystallisierten.

Das Produkt ist schon in festem Zustand sehr unbeständig, da es sich in kurzer Zeit gelb färbt. Demgemäss wird es beim Umkrystallisieren aus tiefsiedendem Petroläther, in welchem es sehr leicht löslich ist, teilweise verharzt.

2,6-Dioxy-5-cyano-1,2-dihydro-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (V) und
6-Oxy-5-cyano-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (VI).

Zu einer Lösung von 1,0 g Cyan-acetamid in 3 cm³ Wasser wurden 2,8 g α -Oxymethylen-cyclopentadecanon, 10 cm³ Alkohol und 0,2 cm³ Piperidin als Kondensationsmittel zugegeben. Man liess das Gemisch 24 Stunden bei 35—45° stehen. Schon nach kurzer Zeit begann ein voluminöser, krystalliner Niederschlag auszufallen. Nach dem Erkalten wurde der Krystallbrei abgenutscht und durch dreimaliges Nachwaschen mit wenig Methanol von der dunkeln, klebrigen Mutterlauge befreit. Das rohe, gelbliche Reaktionsprodukt wog 2,83 g und schmolz bei 241—246°.

Durch Umlösen aus Dioxan und Sublimation im Hochvakuum erhielten wir daraus farblose Prismen vom Smp. 247—248°.

3,769 mg Subst. gaben 9,892 mg CO₂ und 3,185 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₂ N ₂	Ber. C	71,66	H	9,50%
	Gef. „	71,63	„	9,46%

Es liegt demnach 2,6-Dioxy-5-cyano-1,2-dihydro-cyclopentadeceno-2,3-pyridin vor.

Das in den Mutterlauen angereicherte 6-Oxy-5-cyano-cyclopentadeceno-2,3-pyridin konnte durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd und Umkrystallisieren aus Aceton in kleiner Menge abgetrennt und rein erhalten werden. Die farblosen Prismen schmolzen bei 210—211° und gaben mit dem vorherigen Produkt eine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,705 mg Subst. gaben 10,305 mg CO₂ und 3,082 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₈ ON ₂	Ber. C	75,95	H	9,39%
	Gef. „	75,90	„	9,30%

6-Oxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (VII).

1,98 g 2,6-Dioxy-5-cyano-1,2-dihydro-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (Smp. 242 bis 248°) wurde im Einschlussrohr 24 Stunden mit 35 cm³ konz. Salzsäure auf 150—170° erhitzt. Durch Ausschütteln mit Äther und Benzol erhielten wir aus dem Reaktionsgemisch 1,62 g (94% der Theorie) des krystallinen Produktes, das bei 185—187° schmolz. Dasselbe Reaktionsprodukt mit dem Smp. 185—186° konnte auch durch die Verseifung des unscharf schmelzenden Gemisches (Smp. 170—230°), welches bei der Kondensation von α -Oxymethylen-cyclopentadecanon mit Cyan-acetamid aus den Mutterlauen erhalten wurde, in fast quantitativer Ausbeute hergestellt werden. Das zur Analyse aus wässrigem Aceton umkrystallisierte und im Hochvakuum sublimierte Produkt schmolz bei 189—190°.

3,790 mg Subst. gaben 10,878 mg CO₂ und 3,639 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₈ ON	Ber. C	78,49	H	10,61%
	Gef. „	78,33	„	10,74%

6-Chlor-cyclopentadeceno-2,3-pyridin (VIII).

2,64 g 6-Oxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin erhitzte man im Einschlussrohr mit 20,0 g Phosphoroxchlorid 8½ Stunden auf 180—190°. Der Rohrinhalt wurde auf Eis gegossen, mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Durch einmalige Destillation im Kragenkolben bei 0,1 mm und einer Ölbadtemperatur von 140—160° erhielt man 2,39 g (85% der Theorie) des farblosen, öligen Produktes.

Das Pikrat bildete aus Methanol tiefgelbe Nadeln vom Smp. 130—131°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,682 mg Subst. gaben 7,439 mg CO₂ und 1,966 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₁ O ₇ N ₄ Cl	Ber. C 55,12	H 5,98%
	Gef. „ 55,14	„ 5,97%

Cyclopentadeceno-2,3-pyridin (IX).

a) Reduktion mit Zink und Salzsäure:

1,16 g 6-Chlor-cyclopentadeceno-2,3-pyridin kochte man mit 7,0 g Zinkstaub und 30 cm³ konz. Salzsäure am Rückfluss bis alles Zink in Lösung gegangen war (8 Stunden). Das Reaktionsprodukt wurde mit festem Natriumhydroxyd stark alkalisch gemacht, bis sich das ausgefallene Zinkhydroxyd wieder löste. Die ausgeschiedenen Basen wurden dann durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Sie destillierten im Kragenkolben bei 0,05 mm und einer Ölbadtemperatur von 130—135°.

Das erhaltene farblose Öl (0,9 g) wurde in ein Pikrat-Gemisch übergeführt, aus dem sich zwei verschiedene Verbindungen isolieren liessen.

Ungefähr ¼ des ursprünglichen Gemisches konnte infolge geringerer Löslichkeit in Benzol von der Hauptmenge abgetrennt werden und als cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidin-pikrat identifiziert werden. Dieses bildete aus Alkohol hellgelbe Prismen vom Smp. 194—195°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 65° getrocknet wurden.

3,780 mg Subst. gaben 8,069 mg CO₂ und 2,609 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₇ N ₄	Ber. C 58,28	H 7,74%
	Gef. „ 58,25	„ 7,72%

Das Cyclopentadeceno-2,3-pyridin-pikrat erhielt man durch Umkrystallisieren des in Benzol löslicheren Anteiles aus Alkohol-Äther. Es bildete ein tiefgelbes Krystallpulver vom Smp. 134,5—136°, das zur Analyse im Hochvakuum bei 40° getrocknet wurde.

3,682 mg Subst. gaben 7,929 mg CO₂ und 2,211 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₂ O ₇ N ₄	Ber. C 59,00	H 6,60%
	Gef. „ 58,77	„ 6,72%

b) Reduktion mit Raney-Nickel:

2,39 g 6-Chlor-cyclopentadeceno-2,3-pyridin wurden mit Raney-Nickel-Katalysator aus 5,0 g Legierung in 70 cm³ Feinsprit, in welchem 2,0 g Natrium gelöst worden waren, in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff (Ber. 186 cm³ (0°, 760 mm); Gef. 212 cm³ einschliesslich der vom Katalysator aufgenommenen Menge) filtrierte man die Lösung vom Nickel ab und schüttelte die Base nach Abdestillieren des Alkohols mit Wasserdampf auf übliche Weise mit Äther aus. Das erhaltene fast farblose Öl (2,15 g) gab mit 2,0 g Pikrinsäure in 15 cm³ Methanol sofort ein Pikrat, welches schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus 125 cm³ absolutem Alkohol rein war. Die Ausbeute betrug 3,65 g eines Produktes vom Smp. 137—138°. Durch das Zersetzen des Pikrates erhielten wir 1,96 g (93% der Theorie) des reinen freien Cyclopentadeceno-2,3-pyridins als farbloses Öl von sehr schwachem spezifischem Geruch. Zur Analyse und zur Bestimmung der physikalischen Konstanten wurde zweimal in einem Kragenkolben fraktioniert destilliert, wobei die Base bei 0,007 mm und 125—127° Ölbadtemperatur übergang. Sie zeigte folgende Eigenschaften:

$d_4^{20} = 0,9726$; $n_D^{20} = 1,5246$; $n_D^{20} = 1,5282$; $n_D^{20} = 1,5373$; $n_D^{20} = 1,5447$

Über die Molekularrefraktion und das Absorptionsspektrum im U.V. vergleiche nachstehende 3. Mitteilung¹⁾.

3,656 mg Subst. gaben 11,165 mg CO₂ und 3,723 mg H₂O

4,255 mg Subst. gaben 0,208 cm³ N₂ (17°, 731 mm)

C ₁₈ H ₂₉ N	Ber. C 83,33	H 11,27	N 5,40%
	Gef. ,, 83,34	,, 11,40	,, 5,53%

Das Pikrolonat der Base krystallisierte aus Alkohol-Äther in gelben Prismen vom Smp. 158—159°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 60° getrocknet wurden.

3,853 mg Subst. gaben 9,062 mg CO₂ und 2,452 mg H₂O

C ₂₈ H ₃₇ O ₅ N ₅	Ber. C 64,22	H 7,12%
	Gef. ,, 64,18	,, 7,12%

cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidin (X).

300 mg Cyclopentadecano-2,3-pyridin schüttelte man in 4 cm³ Eisessig in Wasserstoffatmosphäre mit einem Katalysator aus 100 mg vorhydriertem Platinoxid. Nachdem 3 Mol Wasserstoff (Ber. 78 cm³ (0°, 760 mm); Gef. 80 cm³) aufgenommen worden waren, wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Natriumhydroxyd gesättigt. Die mit Äther ausgeschüttelten, kaum riechenden Basen wogen 300 mg.

Aus 50 mg des öligen Produktes konnten mit 50 mg Pikrolonsäure in 3 cm³ Alkohol 85 mg des Pikrolonates des cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidins erhalten werden, welches bei 172—173° schmolz. Die gelben Prismen wurden zur Analyse aus Methanol umgelöst und im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,756 mg Subst. gaben 8,737 mg CO₂ und 2,746 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₃ O ₅ N ₅	Ber. C 63,49	H 8,18%
	Gef. ,, 63,48	,, 8,18%

Aus 50 mg der öligen Base und 45 mg Pikrinsäure wurden in 1 cm³ Methanol 80 mg des Pikrates des cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidins vom Smp. 193,5—195° erhalten. Nach Umlösen aus Methanol bildete die Verbindung grosse, gelbe Prismen vom Smp. 194—195°, die mit dem früher durch Reduktion mit Zink und Salzsäure erhaltenen Pikrat der cis-Base keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

trans-Cyclopentadecano-2,3-piperidin (XI).

850 mg Cyclopentadecano-2,3-pyridin wurden in 110 cm³ siedendem, absolutem Alkohol mit 8,0 g Natrium reduziert. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen war, destillierte man aus der angesäuerten Lösung den Alkohol mit Wasserdampf ab und isolierte die Basen auf übliche Weise. Das erhaltene farblose Öl (850 mg), welches ein Gemisch des cis- und trans-Cyclopentadecano-2,3-piperidins darstellte, zeigte einen schwachen spezifischen Geruch.

Aus 800 mg des Öles konnten mit 800 mg Pikrolonsäure in 40 cm³ Methanol 1040 mg eines bei 190—197° schmelzenden Pikrolonates erhalten werden, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus demselben Lösungsmittel bei 200—201° schmolz (920 mg). Die orangegelben Prismen wurden zur Analyse noch einmal aus Benzol und zweimal aus Methanol umgelöst und bei 50° im Hochvakuum getrocknet, wobei der Schmelzpunkt auf 202—203° stieg. Das so erhaltene Pikrolonat des trans-Cyclopentadecano-2,3-piperidins gab mit dem Pikrolonat der cis-Base eine Schmelzpunktserniedrigung.

3,728 mg Subst. gaben 8,672 mg CO₂ und 2,716 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₃ O ₅ N ₅	Ber. C 63,49	H 8,18%
	Gef. ,, 63,48	,, 8,15%

50 mg des öligen Basengemisches gaben mit 45 mg Pikrinsäure in 1 cm³ Alkohol nach längerem Stehen 45 mg eines Pikrates, das sehr unscharf bei 174—188° schmolz. Nach dreimaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther erhielt man ein bei 193—194° schmel-

¹⁾ Helv. 28, 1684 (1945).

zendes Pikrat des cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidins, welches mit dem früher beschriebenen Pikrat der cis-Base keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Das Pikrat des trans-Cyclopentadecano-2,3-piperidins ist sehr löslich und konnte erst aus der über das Pikrolonat gereinigten trans-Base erhalten werden. 100 mg des gereinigten Produktes gaben mit 90 mg Pikrinsäure in einem Gemisch von 2 cm³ Methanol und zwei Tropfen Wasser 150 mg eines bei 130—132° schmelzenden Pikrates. Nach einmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser zeigten die langen, tiefgelben Nadeln einen konstanten Smp. von 136—137° und gaben eine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Pikrat des cis-Cyclopentadecano-2,3-piperidins. Zur Analyse wurde noch einmal aus Methanol umkrystallisiert und bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,788 mg Subst. gaben 8,092 mg CO₂ und 2,636 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₇N₄ Ber. C 58,28 H 7,74%
Gef. „ 58,30 „ 7,77%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

215. Cycloalkeno-pyridine.

(3. Mitteilung¹⁾)

Pyrindan und Bz-Tetrahydro-chinolin

von V. Prelog und S. Szpilfogel.

(31. X. 45.)

Während das Cyclopentadeceno-2,3-pyridin nach dem zur Synthese des Cyclohepteno-2,3-pyridins²⁾ verwendeten Verfahren nicht vorteilhaft erhalten werden konnte¹⁾, liessen sich die beiden niedrigeren Homologen der letztgenannten Verbindung — das Pyrindan (Cyclopenteno-2,3-pyridin Va) und das Bz-Tetrahydro-chinolin (Cyclohexeno-2,3-pyridin Vb) — nach dem gleichen Verfahren in guter Ausbeute herstellen.

Die als Ausgangsprodukte benötigten 2-Amino-cycloalken-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (Ia und b) wurden durch Einwirkung von Ammoniak auf die entsprechenden Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester erhalten³⁾.

In Fig. 1 sind die Absorptionsspektren der homologen 2-Amino-cycloalken-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (Ia—c) in alkoholischer Lösung dargestellt, welche mit der diesen Verbindungen zugesprochenen Enamin-Struktur im Einklang stehen⁴⁾.

¹⁾ 2. Mitt. Helv. **28**, 1677 (1945).

²⁾ V. Prelog und W. Hinden, Helv. **27**, 1854 (1944).

³⁾ W. Dieckmann, A. **317**, 58, 100 (1901); vgl. auch Soc. **1938**, 1183.

⁴⁾ Vgl. z. B. die von Buu-Hoï und P. Cagniant gemessenen Absorptionsspektren der Enolate von Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester, Bl. [5] **10**, 255 (1943). Über die Ketimid-Enamid-Tautomerie vgl. W. Hüchel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 5. Aufl., Leipzig 1944, Bd. I, 236.

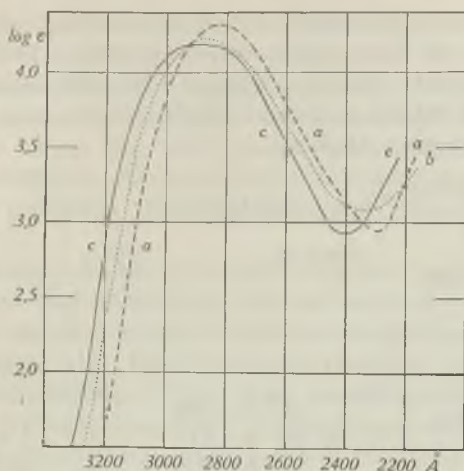


Fig. 1.

- a - - - - 2-Amino-cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester Ia
- b 2-Amino-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester Ib
- c ——— 2-Amino-cyclohepten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester Ic

Durch die Umsetzung der Verbindungen Ia und Ib mit Malonsäure-diäthylester und nachfolgende Hydrolyse und Decarboxylierung der erhaltenen Kondensationsprodukte IIa und IIb wurden die beiden 4,6-Dioxy-cycloalkeno-2,3-pyridine (IIIa und IIIb) hergestellt¹⁾.

Die durch die Formeln II und III dargestellten Verbindungen können selbstverständlich ebenso wie andere α - und γ -Oxy-pyridin-Derivate verschiedene andere mesomere und tautomere Strukturen besitzen. Die Absorptionsspektren der homologen Verbindungen IIIa—c in alkoholischer Lösung sind in Fig. 2 wiedergegeben. Die Rot-Verschiebung des Absorptionsmaximums und seine höhere Extinktion beim Cyclopenteno-Derivat kann man wahrscheinlich auf eine durch den *Mills-Nixon*-Effekt bedingte Bevorzugung bestimmter Strukturen zurückführen²⁾.

Zur Herstellung der Cycloalkeno-2,3-pyridine Va und Vb wurden die Verbindungen IIIa und IIIb mit Phosphoroxychlorid bei 180° in die Dichlor-Derivate IVa und IVb übergeführt, in welchen dann die beiden Chlor-Atome durch katalytische Hydrierung mit *Raney-Nickel* in alkalischem Medium mit Wasserstoff ersetzt wurden.

Die beiden Endprodukte der Synthese, Va und Vb, waren schon bekannt. Das Pyridan (Va) wurde zuerst von *T. Eguchi*³⁾ aus Schieferteer isoliert und später von *W. C. Thompson*⁴⁾ synthetisiert.

¹⁾ Es ist erwähnenswert, dass der 2-Amino-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester mit Cyan-acetamid auf andere Weise reagiert als mit Malonsäure-diäthylester, indem er 2,6-Dioxy-5-cyano-cyclohexeno-3,4-pyridin gibt; vgl. *U. Basu*, *J. Indian Chem. Soc.* **8**, 319 (1931); *C.* **1931**, II, 2329; *G. A. R. Kon* und *H. R. Nanji*, *Soc.* **1932**, 2426.

²⁾ Über die Lactam-Lactim-Tautomerie vgl. *W. Hüchel*, *Theoretische Grundlagen der organischen Chemie*, 5. Aufl., Leipzig 1944, Bd. I, 237. Über Absorptionsspektren der α - und γ -Oxy-pyridine, vgl. *H. Specker* und *H. Gawrosch*, *B.* **75**, 1338 (1942).

³⁾ *C.* **1929**, I, 331.

⁴⁾ *Am. Soc.* **53**, 3160 (1931).

Das Bz-Tetrahydro-chinolin stellten synthetisch *J. v. Braun* und *G. Lemke*¹⁾ her; es kann auch durch partielle Dehydrierung von Dekahydro-chinolin²⁾ erhalten werden. Die Eigenschaften der von uns hergestellten Basen und ihrer Derivate stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

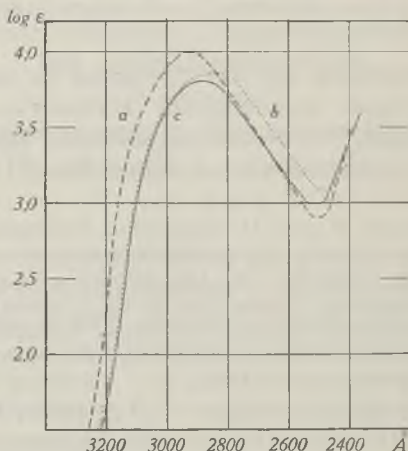
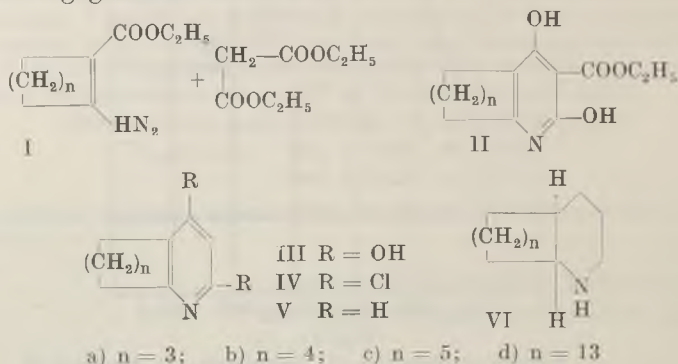


Fig. 2.

- a - - - - 4,6-Dioxy-cyclopenteno-2,3-pyridin IIIa
- b ······ 2,4-Dioxy-Bz-tetrahydro-chinolin IIIb
- c ——— 4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin IIIc

Im Zusammenhang mit den Dehydrierungsversuchen, welche zur Konstitutionsaufklärung in der Alkaloid-Reihe durchgeführt werden, war es für uns von Interesse, das Verhalten der Cycloalkeno-2,3-pyridine beim Dehydrieren kennen zu lernen.

Das Bz-Tetrahydro-chinolin wird sehr leicht durch Erhitzen mit Palladium-Kohle auf 300° zu Chinolin dehydriert³⁾. Zusammen mit

¹⁾ A. 478, 182 (1930).

²⁾ M. Ehrenstein und W. Bunge, B. 67, 1715 (1934).

³⁾ Vgl. M. Ehrenstein und W. Bunge, B. 67, 1715 (1934).

der beschriebenen, glatt verlaufenden Herstellung des Bz-Tetrahydro-chinolins bildet diese Reaktion eine neue Chinolin-Synthese¹⁾.

Das Pyrindan liess sich dagegen, ähnlich wie das früher untersuchte Cyclohepteno-2,3-pyridin, weder mit Palladium-Kohle bis 350° noch mit Selen bis 400° dehydrieren. Die Cycloalkeno-2,3-pyridine verhalten sich demnach bei Dehydrierungsversuchen gleich wie die analog gebauten Benzol-Derivate: Hydrinden, Tetralin und Benzosuberan²⁾.

Bei der Reduktion des Pyrindans und des Bz-Tetrahydro-chinolins mit Natrium und absolutem Alkohol entstand in überwiegender Menge nur eine von den beiden theoretisch möglichen diastereomeren, hydrierten Basen. Aus Bz-Tetrahydro-chinolin erhielten wir das trans-Dekahydro-chinolin (VIb). Sehr wahrscheinlich besitzen auch andere durch Reduktion der Cycloalkeno-2,3-pyridine mit Natrium und absolutem Alkohol als Hauptprodukte erhaltene Basen – das Cyclopentano-, Cycloheptano³⁾- und Cyclopentadecano-2,3-piperidin⁴⁾ – in Übereinstimmung mit der Regel von A. Skita⁵⁾ die trans-Konfiguration.

Bei dieser Gelegenheit wurde auch die Angabe von G. R. Clemo, J. G. Cook und R. Raper⁶⁾ überprüft, nach der sich das cis-Dekahydro-chinolin schon durch Kochen mit konz. Salzsäure in das trans-Isomere umlagern soll. Wir konnten diese Befunde nicht bestätigen, indem sich das cis-Dekahydro-chinolin nach unseren Erfahrungen auch bei weit energischeren Bedingungen nicht umlagern lässt⁷⁾.

Tabelle 1.

Verbindung	d _D ²⁰	n _D ²⁰	M _D		EΣ _D	M _β —M _α		E(Σ _β —Σ _α)
			ber. ⁸⁾	gef.		ber.	gef.	
Pyrindan	1,036	1,5445	36,81	36,31	−0,43	0,840	0,455	+ 14%
Bz-Tetrahydro- chinolin ⁹⁾ . . .	1,030	1,5426	41,43	40,69	−0,55	0,911	1,005	+ 10%
Cyclohepteno-2,3- pyridin ¹⁰⁾ . . .	1,013	1,5404	46,04	45,68	−0,26	0,981	1,078	+ 10%
Cyclopentadeceno- 2,3-pyridin ¹¹⁾ .	0,973	1,5282	82,99	82,16	−0,32	1,544	1,646	+ 7%

¹⁾ Man kann annehmen, dass sich die Synthese zur Herstellung gewisser substituierter Chinoline eignen wird. ²⁾ Vgl. *Buu-Hoï* und *P. Cagniant*, Bl. [5] 10, 255 (1943).

³⁾ *Helv.* 27, 1856 (1944).

⁵⁾ *A.* 427, 255 (1922); 431, 1 (1923).

⁴⁾ *Helv.* 28, 1677 (1945).

⁶⁾ *Soc.* 1938, 1183, 1185.

⁷⁾ Vgl. dazu *W. Hüchel* und *F. Stepf*, *A.* 453, 176 (1927).

⁸⁾ Zur Berechnung wurden die von *K. von Auwers* und *B. Ottens*, *B.* 57, 457 (1924) angegebenen Atom-Refraktionen für =N— benützt.

⁹⁾ Die Molekular-Refraktion des Bz-Tetrahydro-chinolins und seiner Alkyl-Derivate wurde schon von *K. v. Auwers* und Mitarb., *Z. physikal. Ch.* 116, 464 (1925); 148, 137 (1930) und von *S. Yamaguchi*, *C.* 1926, II, 2722, bestimmt.

¹⁰⁾ *Helv.* 27, 1856 (1944).

¹¹⁾ *Helv.* 28, 1677, (1945).

Molekular-Refraktionen und Absorptionsspektren der Cycloalkeno-2,3-pyridine.

In Tabelle 1 sind die von uns gemessenen Dichten, Brechungskoeffizienten, Molekular-Refraktionen und Dispersionen der vier bekannten Cycloalkeno-2,3-pyridine angegeben.

Die Absorptionskurven¹⁾ der vier Cycloalkeno-2,3-pyridine in alkoholischer Lösung sind in Fig. 3 dargestellt.

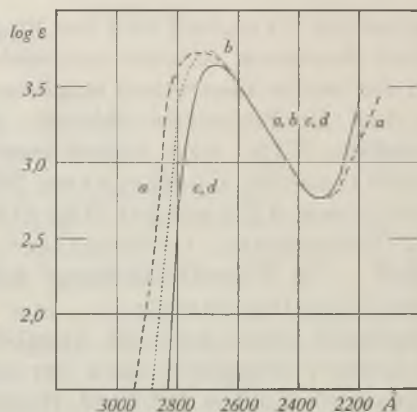


Fig. 3.

- a - - - - - Pyrindan (Cyclopenteno-2,3-pyridin) Va
 b Bz-Tetrahydro-chinolin (Cyclohexeno-2,3-pyridin) Vb
 c = d ——— Cyclohepteno- und Cyclopentadeceno-2,3-pyridin Vc und Vd

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung von Pyrindan (Cyclopenteno-2,3-pyridin)³⁾.

2-Amino-cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (Ia).

In eine Suspension aus 60 g Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester⁴⁾ und 33 g Ammoniumnitrat wurde während 48 Stunden trockenes Ammoniak eingeleitet. Durch Ausschütteln mit Äther und Umlösen des Rückstandes nach dem Eindampfen der ätherischen Auszüge aus Petroläther konnten 42 g (70% der Theorie) des in farblosen Blättchen kristallisierenden Produktes vom Smp. 57—58^o⁵⁾ erhalten werden. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Petroläther umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert.

3,578 mg Subst. gaben 8,099 mg CO₂ und 2,712 mg H₂O

C₈H₁₃O₂N Ber. C 61,91 H 8,44%
 Gef. „ 61,77 „ 8,48%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve a, Fig. 1.

4,6-Dioxy-cyclopenteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylester (IIa).

Das Gemisch aus 10 g 2-Amino-cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester, 10,35 g Malonsäure-diäthylester und einer Natrium-äthylat-Lösung aus 1,6 g Natrium in 32 cm³

¹⁾ Wir danken Hrn. E. Heilbronner für die Hilfe bei der Auswertung der Absorptionsspektren. ²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Mitbearbeitet von Herrn P. Ochsner.

⁴⁾ P. S. Pinkney, Organic Syntheses, 17, 30 (1937).

⁵⁾ W. Dieckmann, A. 317, 58 (1901), gibt den Smp. 60^o (unscharf) an.

absolutem Alkohol wurde gut durchgerührt und dann im Einschlußrohr 30 Stunden auf 110° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert (Kongorot) und der ausgeschiedene farblose Niederschlag abgesaugt. Man erhielt so 11 g (76,5% der Theorie) eines Produktes, welches nach Umkrystallisieren aus Alkohol und Sublimation im Hochvakuum bei 221° (Zers.) schmolz.

3,715 mg Subst. gaben 8,044 mg CO₂ und 1,913 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N	Ber. C 59,18	H 5,86%
	Gef. „ 59,08	„ 5,76%

4,6-Dioxy-cyclopenteno-2,3-pyridin (IIIa).

Der 4,6-Dioxy-cyclopenteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylester wurde 24 Stunden unter Rückfluß mit einem Überschuss an verdünnter Salzsäure gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum krystallisierten wir zur Analyse dreimal aus Alkohol um und sublimierten im Hochvakuum. Das Produkt verkohlte oberhalb 305°.

3,808 mg Subst. gaben 8,866 mg CO₂ und 2,063 mg H₂O

C ₈ H ₅ O ₂ N	Ber. C 63,56	H 6,00%
	Gef. „ 63,54	„ 6,06%

Die Verseifung und Decarboxylierung verliefen praktisch quantitativ. Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve a, Fig. 2.

4,6-Dichlor-cyclopenteno-2,3-pyridin (IVa).

7,9 g 4,6-Dioxy-cyclopenteno-2,3-pyridin wurden mit 30 g Phosphoroxchlorid 6 Stunden im Einschlußrohr auf 180° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt erhielten wir nach Versetzen mit Eis und Kaliumcarbonat und Ausschütteln mit Äther 8 g eines farblosen Öls vom Sdp._{-11 mm} 126—128°. Zur Analyse wurde noch zweimal im Vakuum rektifiziert.

3,986 mg Subst. gaben 7,455 mg CO₂ und 1,295 mg H₂O

C ₈ H ₇ NCl ₂	Ber. C 51,09	H 3,75%
	Gef. „ 51,05	„ 3,63%

Cyclopenteno-2,3-pyridin (Va).

7,9 g des Dichlor-Derivates wurden in einer Lösung von 8 g Natrium in 200 cm³ Methanol mit einem Katalysator aus 16 g Raney-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Die auf übliche Weise aus dem Hydrierungsgemisch isolierte Base wurde in das Pikrat übergeführt, welches aus Methanol umkrystallisiert gelbe Prismen vom Smp. 181—182°¹⁾ bildete. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 6,731 mg CO₂ und 1,217 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₂ O ₇ N ₄	Ber. C 48,28	H 3,47%
	Gef. „ 48,21	„ 3,57%

Die freie Base wurde aus dem reinen Pikrat regeneriert und im Vakuum destilliert. Sdp._{-11 mm} 90° (Huckman-Kolben). Zur Analyse wurde noch zweimal rektifiziert.

$d_4^{20} = 1,0359$; $n_D^{20} = 1,53962$; $n_D^{20} = 1,54446^2$; $n_D^{20} = 1,55692$

3,606 mg Subst. gaben 10,667 mg CO₂ und 2,460 mg H₂O

C ₈ H ₉ N	Ber. C 80,63	H 7,61%
	Gef. „ 80,73	„ 7,45%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve a, Fig. 3.

1) W. C. Thompson, Am. Soc. 53, 3163 (1931) gibt den Smp. 181—182°, T. Eguchi, C. 1929, I, 331, den Smp. 181° an.

2) Nach Thompson (l. c.) ist $n_D^{25} = 1,5407$, nach Eguchi (l. c.) $d_4^{25} = 1,029$; $n_D^{25} = 1,541$.

Das Styphnat krystallisierte aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 178—179° (Zers.).

3,724 mg Subst. gaben 6,297 mg CO₂ und 1,075 mg H₂O

C₁₄H₁₂O₈N₄ Ber. C 46,16 H 3,32%

Gef. „ 46,15 „ 3,23%

Das Pikrolonat bildete aus Methanol orangefarbige Prismen, Smp. 235—236° (Zers.).

3,798 mg Subst. gaben 7,836 mg CO₂ und 1,541 mg H₂O

C₁₈H₁₇O₅N₅ Ber. C 56,39 H 4,47%

Gef. „ 56,30 „ 4,54%

Dehydrierungsversuche.

a) Mit Palladium-Kohle. 200 mg Base wurden mit 200 mg 18-proz. Palladium-Kohle 4 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Aus dem Dehydrierungsprodukt konnten 470 mg (80% der Theorie) Pikrat des Ausgangsproduktes zurückgewonnen werden.

Aus 70 mg Cyclopenteno-2,3-pyridin wurden nach 3-stündigem Erhitzen mit 140 mg 18-proz. Palladium-Kohle auf 350° noch 115 mg (75% der Theorie) des Pikrates vom Ausgangsmaterial zurückerhalten.

b) Mit Selen. 300 mg Cyclopenteno-2,3-pyridin wurden mit 1,5 g Selen im Einschlussrohr 14 Stunden auf 400° erhitzt. Aus dem Dehydrierungsprodukt wurden 580 mg (70% der Theorie) des Pikrates vom Smp. 181° erhalten, welches mit dem Pikrat des Cyclopenteno-2,3-pyridins keine Schmelzpunkterniedrigung gab.

trans(?) -Cyclopentano-2,3-piperidin (VIa).

Eine Lösung von 3,8 g Cyclopenteno-2,3-pyridin in 200 cm³ absolutem Alkohol wurde zum Sieden erhitzt und in der Siedehitze mit 15 g Natrium versetzt. Nachdem sich das Natrium gelöst hatte, wurde die hydrierte Base wie üblich isoliert. Ausbeute 2,91 g (76% der Theorie) eines farblosen Öles vom Sdp._{13 mm} 64—66°, aus welchem in Methanol ein einheitliches Pikrolonat vom Smp. 241° hergestellt werden konnte. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,735 mg Subst. gaben 7,564 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O

C₁₈H₂₃O₅N₅ Ber. C 55,52 H 5,95%

Gef. „ 55,27 „ 5,85%

Herstellung von Bz-Tetrahydro-chinolin (Cyclohexeno-2,3-pyridin)¹⁾.

2-Amino-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (Ib).

Aus 39 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 17,5 g Ammonium-nitrat erhielten wir nach Sättigung mit gasförmigem, trockenem Ammoniak und Aufarbeitung 28,8 g (77% der Theorie) eines farblosen krystallinen Produktes, welches nach Umlösen aus Petroläther bei 72—73,5° schmolz²⁾. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,884 mg Subst. gaben 9,114 mg CO₂ und 3,042 mg H₂O

C₉H₁₅O₂N Ber. C 63,88 H 8,94%

Gef. „ 64,04 „ 8,77%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve b, Fig. 1.

2,4-Dioxy-Bz-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (IIb).

27 g 2-Amino-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester, 25,6 g Malonsäure-di-äthylester und eine Natrium-äthylat-Lösung aus 3,7 g Natrium in 74 cm³ absolutem Alkohol wurden 30 Stunden auf 110° erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch erhielt man nach

¹⁾ Mitbearbeitet von den HH. H. Ernè und K. Stockar.

²⁾ W. Dieckmann, A. 317, 101 (1901) gibt den Smp. 74° an.

Ansäuern mit verdünnter Salzsäure 27,1 g (71,5% der Theorie) einer farblosen, kristallinen Verbindung, welche zur Analyse aus Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 234° (unter Verkohlung).

3.614 mg Subst. gaben 8,027 mg CO₂ und 2,036 mg H₂O
 $C_{12}H_{15}O_4N$ Ber. C 60,75 H 6,37%
 Gef. .. 60,61 .. 6,30%

2,4-Dioxy-Bz-tetrahydro-chinolin¹⁾ (IIIb).

25 g des Esters wurden mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure 42 Stunden unter Rückfluss verseift und decarboxyliert. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wurde zur Analyse mehrmals aus Alkohol umgelöst und dann im Hochvakuum sublimiert. Die Verbindung zersetzte sich langsam oberhalb 310°, ohne zu schmelzen.

3.750 mg Subst. gaben 8,988 mg CO₂ und 2,280 mg H₂O
 $C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,44 H 6,71%
 Gef. .. 65,41 .. 6,80%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve b, Fig. 2.

2,4-Dichlor-Bz-tetrahydro-chinolin (IVb).

Aus 9 g trockenem 2,4-Dioxy-Bz-tetrahydro-chinolin konnten nach dem Erhitzen mit 30 g Phosphoroxychlorid im Einschlussrohr auf 180° und Aufarbeiten des Reaktionsproduktes 9,46 g (86% der Theorie) eines farblosen Öles vom Sdp._{14 mm} 149—150° erhalten werden. Zur Analyse wurde noch zweimal rektifiziert.

3,867 mg Subst. gaben 7,546 mg CO₂ und 1,520 mg H₂O
 $C_9H_9NCl_2$ Ber. C 53,49 H 4,49%
 Gef. .. 53,25 .. 4,40%

Bz-Tetrahydro-chinolin (Vb).

8,45 g 2,4-Dichlor-Bz-tetrahydro-chinolin wurden mit einer Lösung von 8 g Natrium in 300 cm³ Methanol und einem Katalysator aus 20 g Raney-Nickel-Legierung hydriert. Die erhaltene Base wurde über das Pikrat gereinigt. Die aus Methanol umkristallisierte Verbindung schmolz bei 158°²⁾. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3.692 mg Subst. gaben 6,734 mg CO₂ und 1,297 mg H₂O
 $C_{15}H_{14}O_2N_4$ Ber. C 49,72 H 3,90%
 Gef. .. 49,78 .. 3,92%

Die aus dem Pikrat in Freiheit gesetzte Base bildete ein farbloses Öl. Sdp._{12 mm} 92—95° (Hickman-Kolben).

$d_4^{20} = 1,0304^3)$; $n_D^{20} = 1,53887$; $n_D^{20} = 1,54257^3)$; $n_D^{20} = 1,55503$; $n_D^{20} = 1,56481$.

3.926 mg Subst. gaben 11,701 mg CO₂ und 2,926 mg H₂O
 $C_9H_{11}N$ Ber. C 81,16 H 8,33%
 Gef. .. 81,33 .. 8,34%

Absorptionsspektrum im U.V.: Kurve b, Fig. 3.

Chinolin.

150 mg Bz-Tetrahydro-chinolin wurde mit 300 mg 18-proz. Palladium-Kohle 3 Stunden auf 300° im Einschlussrohr erhitzt. Aus dem mit Äther ausgezogenen De-

¹⁾ Die Verbindung ist in F. P. 814169. C. 1938. I. 435. erwähnt.

²⁾ J. v. Braun und G. Lemke, A. 478, 191 (1930), geben den Smp. 157°, M. Ehrenstein und W. Bunge, B. 67, 1727 (1934) den Smp. 158° an.

³⁾ v. Braun und Lemke, l. c., $d_4^{22} = 1,0250$; K. v. Auwers und R. Kraul, Z. physikal. Ch. 116, 456 (1925): $d_4^{20} = 1,032$, $n_{He}^{20} = 1,547$.

Hydrierungsprodukt erhielten wir 265 mg (85% der Theorie) eines Pikrates vom Smp. 197°, welches mit dem Chinolin-pikrat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

trans-Dekahydro-chinolin (VIb).

600 mg Bz-Tetrahydro-chinolin wurden mit 5 g Natrium und 60 cm³ absolutem Alkohol in der Siedehitze reduziert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 630 mg (80% der Theorie) des Hydrochlorids der reduzierten Base. Das Hydrochlorid wurde in 2 cm³ Wasser und 10 cm³ Äther mit 500 mg Benzoylchlorid und 360 mg Kaliumhydroxyd benzoiliert. Aus dem N-Benzoyl-Derivat (650 mg) konnte durch chromatographische Analyse an 26 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) nur das niedrig schmelzende N-Benzoyl-Derivat der trans-Form erhalten werden. Dieses wurde mit 10 cm³ konz. Salzsäure 10 Stunden am Rückfluss verseift. Nach Entfernung der gebildeten Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther und Eindampfen der wässrigen Lösung im Vakuum blieb das Hydrochlorid des trans-Dekahydro-chinolins vom Smp. 286—287,5° zurück¹⁾. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umgelöst und bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,675 mg Subst. gaben 8,263 mg CO₂ und 3,343 mg H₂O

C₉H₁₈NCl Ber. C 61,52 H 10,33%

Gef. „ 61,36 „ 10,18%

Über die Beständigkeit von cis-Dekahydro-chinolin gegenüber Salzsäure.

a) 200 mg eines nach *W. Hückel* und *F. Stepf*²⁾ durch Verseifung des N-Benzoyl-Derivates bei 130° mit konz. Salzsäure hergestellten cis-Dekahydro-chinolins wurden benzoiliert. Das erhaltene rohe N-Benzoyl-Derivat schmolz bei 95—96°.

b) 500 mg desselben cis-Dekahydro-chinolins wurden 18 Stunden mit 5 cm³ konz. Salzsäure am Rückfluss gekocht und das Produkt wieder in das N-Benzoyl-Derivat übergeführt. Das rohe N-Benzoyl-Derivat besass einen Smp. von 94—95°.

c) 500 mg cis-Dekahydro-chinolin wurden 48 Stunden mit 5 cm³ konz. Salzsäure im Einschlussrohr auf 160° erhitzt. Auch hier konnte nur das N-Benzoyl-cis-dekahydro-chinolin mit dem Smp. 92—93° (ohne Umlösen) erhalten werden.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

216. Zur Krystallstruktur des p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan

von *H. Wild* und *E. Brandenberger*.

(31. X. 45.)

Eine kurze Notiz von *G. L. Clark* und *F. W. Cagle jr.*³⁾, welche uns erst jetzt bekannt wurde, veranlasst uns, heute bereits die Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen zur Krystallstruktur des p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthans mitzuteilen, um so mehr, als sich unsere Befunde mit denjenigen der amerikanischen Forscher nicht vollkommen decken.

¹⁾ *W. Hückel* und *F. Stepf*, *A.* **453**, 167 (1927) geben den Smp. 275° an.

²⁾ *A.* **453**, 163, 174, 176 (1927); das N-Benzoyl-Derivat der cis-Verbindung schmilzt bei 96°, dasjenige der trans-Verbindung bei 56°. ³⁾ *Sci.* **101**, 465 (1945).

Gute Krystalle des p, p' -Dichlordiphenyl-trichlor-äthans von ausgesprochen pseudohexagonalem Aussehen wurden durch Krystallisation aus Alkohol unter sehr langsamer Abkühlung erhalten (siehe Tafel I, Bild 1 und 2). Die goniometrische Vermessung der gut reflektierenden Krystalle, welche neben einem Pinakoid zwei Prismen und eine Pyramide erkennen lassen, ergab mit der Pyramide als Einheitsfläche das Achsenverhältnis $a:b:c = 1,91_{43}:1:0,79_{54}$. Die beobachteten Formen erhalten dann die Symbole $a(100)$, $n(110)$, $m(210)$ neben $p(111)$. Die folgende Tabelle enthält zum Vergleich die beobachteten und berechneten Winkelwerte.

Tabelle.

Form	Symbol	Positionen			
		gemessene Mittelwerte		berechnet	
		φ	ϱ	φ	ϱ
a	$\langle 100 \rangle$	90° 02'	90° 00'	90° 00'	90° 00'
m	$\langle 210 \rangle$	46° 20'	90° 00'	46° 15'	90° 00'
n	$\langle 110 \rangle$	27° 32'	90° 00'	27° 35'	90° 00'
p	$\langle 111 \rangle$	27° 30'	41° 53'	27° 35'	41° 53'

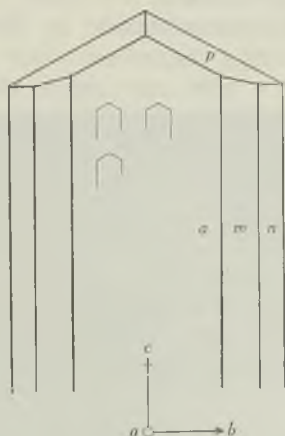


Fig. 1.

p, p' -Dichlordiphenyl-trichlor-äthan krystallisiert somit im orthorhombischen System. Ätzfiguren auf dem Pinakoid a, erhalten durch Anätzen mit Benzol oder Alkohol, haben ausgesprochen monosymmetrischen Charakter (siehe Fig. 1), was die polare Natur der c-Achse, wie sie bereits in der Morphologie der Krystalle zum Ausdruck kommt, bestätigt. p, p' -Dichlordiphenyl-trichlor-äthan ist somit der Krystallklasse C_{2v} (orthorhombische Hemimorphie) zuzuzählen. In Übereinstimmung mit diesen Feststellungen weisen die Krystalle

im Polarisationsmikroskop parallel c gerade Auslöschung auf; sie sind überdies durch eine beträchtliche Doppelbrechung gekennzeichnet¹⁾.

Für die kristallstrukturelle Untersuchung der Verbindung wurden die folgenden Röntgendiagramme angefertigt: Drehkristall-Aufnahmen um die Richtung der c -Achse (Nadelachse), der b - und der a -Achse, sodann Goniometer-Diagramme vom Äquator der drei Drehkristall-Aufnahmen, also von den Interferenzen $(hk0)$, $(h0l)$ und $(0kl)$, und schliesslich eine *Laue*-Aufnahme senkrecht zum Pinakoid a . Dabei zeigte sich, dass die Krystalle infolge innerer Verwachsungen, möglicherweise auch Zwillingbildungen, häufig nur scheinbare Einkristalle darstellen, so dass es einer besonderen Auswahl bedurfte, um für die Röntgenaufnahmen geeignete Krystalle auszulesen.

Die Vermessung der Röntgendiagramme führte auf die folgenden Werte der Gitterkonstanten:

$$a = 19,20 \text{ \AA. E.}, \quad b = 10,00 \text{ \AA. E.}, \quad c = 7,84 \text{ \AA. E.}$$

und damit auf das röntgenometrische Achsenverhältnis $a_0:b_0:c_0 = 1,92:1:0,78$ in guter Übereinstimmung mit dem goniometrisch ermittelten $a:b:c$ und den von *G. L. Clark* und *F. W. Cagle jr.* gefundenen Grössen der Gitterkonstanten (ihre Werte lauten:

$$a = 19,25 \text{ \AA. E.}, \quad b = 10,04 \text{ \AA. E.}, \quad c = 7,73 \text{ \AA. E.}).$$

Aus dem Elementarvolumen $V = 1504 \text{ \AA. E.}^3$, der Dichte 1,54 (bestimmt nach der Schwebemethode in ZnCl_2 -Lösung) und dem Molekulargewicht von 354,4 berechnet sich die Zahl der Molekel pro Elementarzelle zu $z = 3,96$, also gleich vier. Im Gegensatz dazu geben *G. L. Clark* und *F. W. Cagle jr.* an, es enthalte die Elementarzelle nur zwei Molekel, wobei sie sich auf einen offensichtlich unzutreffenden Dichtewert von ungefähr 1,0 stützen.

Die *Laue*-Aufnahme senkrecht zu (100) bestätigte zunächst die orthorhombische Symmetrie der Krystalle; desgleichen die Goniometraufnahmen der Reflexe $(hk0)$, $(h0l)$ und $(0kl)$, sowohl nach der symmetrischen Anordnung der Reflexe, als auch nach den Abständen der Symmetrielinien, die in jedem Falle einem Winkel von 90° entsprechen. Aus den Goniometer-Aufnahmen lassen sich an Auslöschungen feststellen:

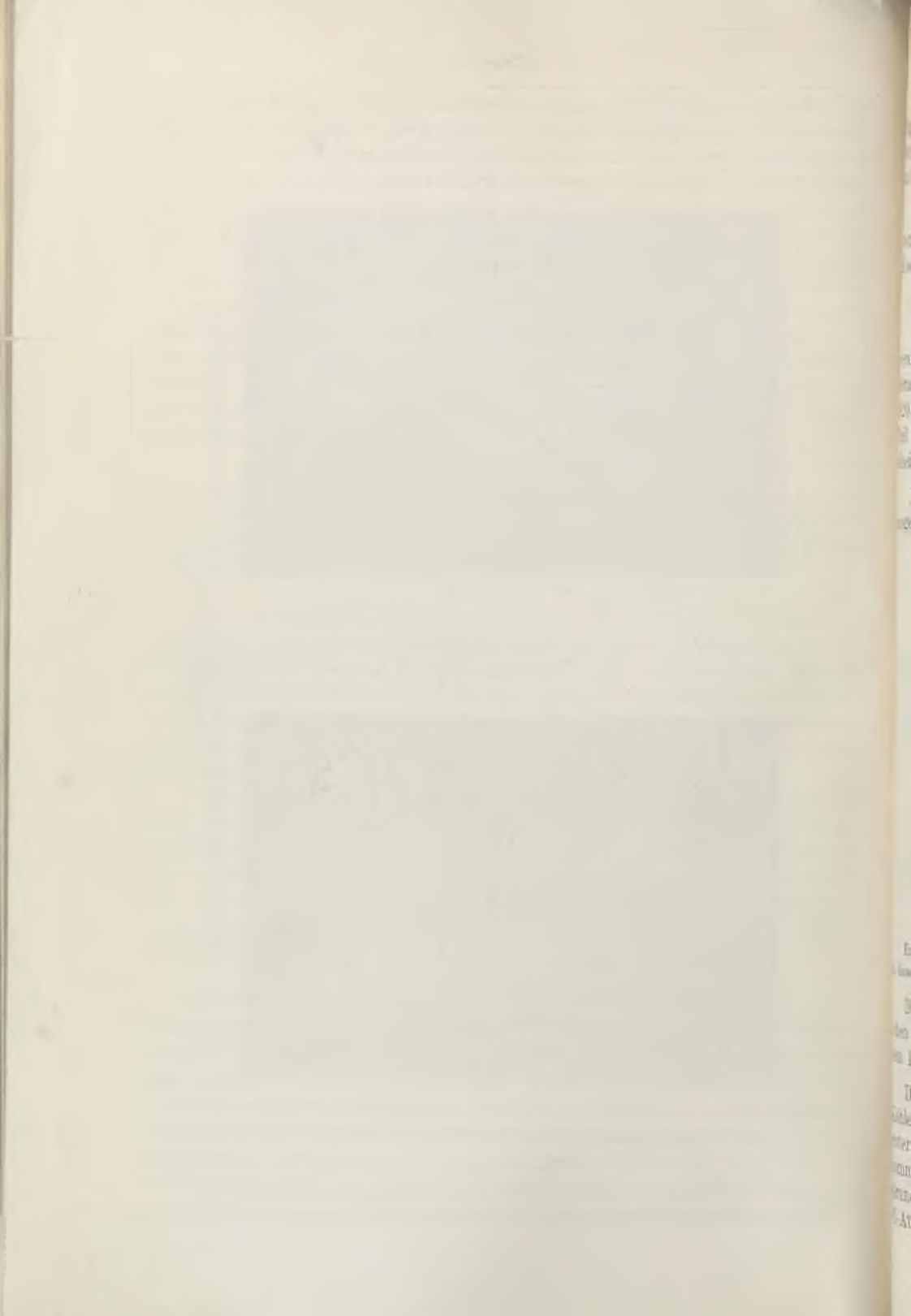
$$(h0l) \text{ nur mit } l = 2n \text{ und } (0kl) \text{ nur mit } k = 2n \text{ vorhanden.}$$

Die Zone $(hk0)$ lässt dagegen kein Auslöschungsgesetz wahrnehmen, wie auch integrale Auslöschungen nach (hkl) fehlen. Es liegt somit der Krystallstruktur des p, p' -Dichlordiphenyl-trichlor-äthan das orthorhombische Gitter P mit einfach primitiver Zelle und als wahrscheinliches Raumsystem die Raumgruppe C_{2v}^6 — Pbc zugrunde. Als mögliche Raumsysteme kommen die Raumgruppen C_{2v}^1 , C_{2v}^2 , C_{2v}^4 in Frage.

¹⁾ In Übereinstimmung damit findet *E. L. Gooden*, *Am. Soc.* **67**, 1616 (1945), für $n_\alpha = 1,618$, $n_\beta = 1,626$ und $n_\gamma = 1,755$ (D Linie) ($n_\beta \parallel$ unserer c -Achse), optisch positiv.



Bild 1 und 2: p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan-Krystalle aus Äthylalkohol.
Doppelte natürliche Grösse.



Der Krystall enthält also parallel zur c-Achse eine Schar 2-zähliger Schraubenachsen, senkrecht zur a-Achse Gleitspiegelebenen mit der Translation $\frac{1}{2}b$ und senkrecht zur b-Achse Gleitspiegelebenen mit der Translation gleich der halben c-Achse.

Die Raumgruppe C_{2v}^5 enthält lediglich allgemeine Punktlagen von der Zähligkeit vier, und zwar lauten die zusammengehörigen Koordinatenwerte bei der Aufstellung Pbc:

$$x, y, z; \bar{x}, \bar{y}, \frac{1}{2}+z; x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z; \bar{x}, \frac{1}{2}+y, z.$$

Da in der Elementarzelle eben 4 Molekel unterzubringen sind, werden von den Molekelschwerpunkten gerade die Lagen eines derartigen Gitterkomplexes besetzt. Die Tatsache, dass die Reflexe (020) und (700) zu den stärksten gehören, macht zunächst für einen Teil der Chloratome die Koordinaten $x = \frac{1}{7}, \frac{2}{7} \dots y = 0, \frac{1}{2}$ wahrscheinlich.

Eine Analyse der Struktur nach der Methode von *Patterson*, ausgeführt für die Basisebene (001), ergab das Bild der Fig. 2.

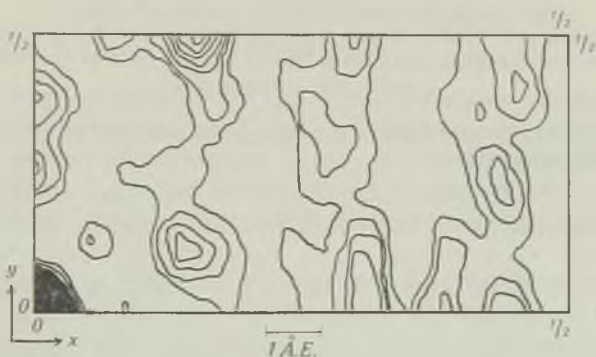


Fig. 2.

Patterson-Analyse proj. auf (001).

Entsprechende Projektionen auf die Ebenen (100) oder (010) sind nicht berechenbar, da diesen das Symmetriezentrum fehlt.

Die Intensitäten aller Reflexe (hk0) wurden mit einem *Moll*-schen Mikrophotometer vermessen und daraus durch Korrektur mit dem *Lorentz*-Faktor die F^2 (hk0)-Werte abgeschätzt.

Da die Chloratome ungefähr dreimal so stark streuen wie die Kohlenstoffatome, ist zu erwarten, dass in der *Patterson*-Analyse in erster Linie die Abstände unter den Chloratomen zum Ausdruck kommen. In Berücksichtigung dieses Umstandes halten wir auf Grund der *Patterson*-Analyse die in Fig. 3 dargestellte Anordnung der Cl-Atome für wahrscheinlich.

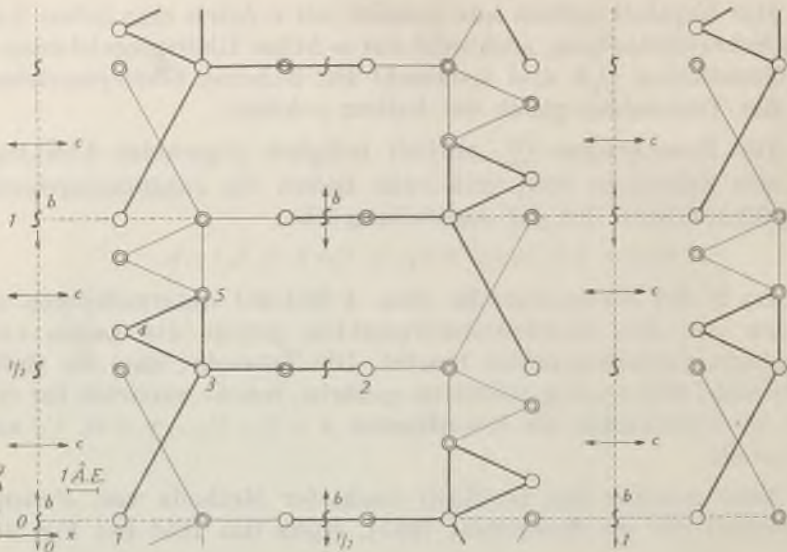


Fig. 3.

Proj. der Cl-Atome auf (001). Cl-Atome derselben Molekel sind durch Striche verbunden. Die dünn ausgezogenen Molekel liegen in einer Schicht $\frac{1}{2} c$ höher als die dick ausgezogenen.

Die (x, y)-Koordinaten der 20 Chlor-Atome, die sich auf fünf verschiedene Punktlagen verteilen, lauten dann:

$\frac{1}{7}, 0, z_1$	$\frac{4}{7}, \frac{1}{2}, z_2$	$\frac{2}{7}, \frac{1}{2}, z_3$	$\frac{1}{7}, \frac{5}{8}, z_4$	$\frac{2}{7}, \frac{3}{4}, z_5$
$\frac{1}{7}, 0, \frac{1}{2} + z_1$	$\frac{4}{7}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2} + z_2$	$\frac{2}{7}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2} + z_3$	$\frac{1}{7}, \frac{5}{8}, \frac{1}{2} + z_4$	$\frac{2}{7}, \frac{3}{4}, \frac{1}{2} + z_5$
$\frac{1}{7}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2} + z_1$	$\frac{4}{7}, 0, \frac{1}{2} + z_2$	$\frac{2}{7}, 0, \frac{1}{2} + z_3$	$\frac{1}{7}, \frac{1}{8}, \frac{1}{2} + z_4$	$\frac{2}{7}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2} + z_5$
$\frac{1}{7}, \frac{1}{2}, z_1$	$\frac{4}{7}, 0, z_2$	$\frac{2}{7}, 0, z_3$	$\frac{1}{7}, \frac{1}{8}, z_4$	$\frac{2}{7}, \frac{1}{4}, z_5$
Atome 1.	2.	3.	4.	5.

Die Projektionen der Atome 1, 2, 3 bilden ein pseudo-hexagonales Netz; seine Elementarrichtungen erscheinen im Bild der Patterson-Analyse als die beiden Vektoren mit dem grössten Gewicht.

Über die Koordinaten z_1, z_2, z_3, z_4, z_5 können nähere Angaben noch nicht gemacht werden; es ist jedoch wahrscheinlich, dass sie unter sich mehr oder weniger verschieden sein werden.

Die Lage der Kohlenstoffatome wird naturgemäss durch die auf chemischem Weg erschlossene Struktur der Molekel weitgehend festgelegt. Die röntgenographische Untersuchung vermag nicht ohne weiteres eine genauere Lokalisierung auch der C-Atome zu treffen; so sind im besondern für die Stellung der Ebenen der Benzolkerne nach wie vor verschiedene Lagen möglich.

Wir danken Herrn Prof. Dr. R. L. Parker (Zürich) für die makroskopische Vermessung der Krystalle und Herrn Prof. Dr. E. Miescher (Basel) für die Erlaubnis zur Benützung seines Mikrophotometers.

Zusammenfassung.

1. p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan krystallisiert in der orthorhombisch-hemimorphen Klasse C_{2v} und zwar mit C_{2v}^5 — Pbc als wahrscheinlichem Raumsystem.

2. Die Elementarzelle mit den Dimensionen $a = 19,2$ Ä.E., $b = 10,00$ Ä.E. und $c = 7,84$ Ä.E., enthält vier Molekel (Dichte der Verbindung: 1,54).

3. Auf Grund einer *Patterson*-Analyse nach (001) lässt sich für die x - und y -Koordinaten der Chloratome ein Vorschlag machen.

Wissenschaftliche Laboratorien der Firma *J. R. Geigy A.G.*,
Basel, Laboratorium für technische Röntgenographie und
Feinstrukturuntersuchung an der E.M.P.A. und am Mineralog. Institut der E.T.H., Zürich.

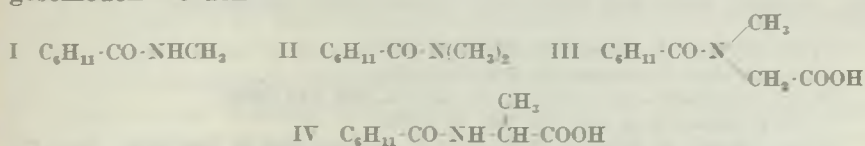
217. Zur Dehydrierung der Hexahydro-benzoesäure im Tierkörper

von Karl Bernhard und Henriette Cafilisch-Weill.

(31. X. 45.)

Die nahen chemischen Beziehungen zwischen Sterinen, Gallensäuren, Sexualhormonen und gewissen cancerogen wirkenden polycyclischen Kohlenwasserstoffen lassen an die Möglichkeit des Überganges hydrierter in dehydrierte Ringsysteme *in vivo* denken. Im Tierkörper stattfindende Dehydrierungen des Sterans sind sehr wahrscheinlich.

Wir haben in früheren Versuchen¹⁾ das Schicksal einer Reihe einfacher hydrocyclischer Verbindungen im tierischen Organismus (Hund) geprüft. Eine Aromatisierung des Cyclohexanringes konnte für die Hexahydro-benzoe- und für die Hexahydro-m-toluylsäure gezeigt werden. Diese Dehydrierung erwies sich abhängig vom Vorhandensein oder von der Entstehung einer am Ring befindlichen freien Carboxylgruppe und von deren Stellung zu gewissen anderen Substituenten. N-Methyl-hexahydro-benzamid (I); N-Dimethyl-hexahydro-benzamid (II) und Hexahydro-hippursäure gehen in Benzoesäure über, während Hexahydro-benzoyl-sarkosin (III) und Hexahydro-benzoylalanin (IV) nach subcutanen Gaben unverändert ausgeschieden werden.



¹⁾ K Bernhard, Z. physiol. Ch. 248, 256 (1937).

Aus dem Verhalten der Cyclohexyl-propion- und Cyclohexyl-valeriansäure geht hervor, daß ω -Cyclohexyl-substituierte Fettsäuren mit ungerader C-Zahl der Kette durch β -Oxydation intermediär Hexahydro-benzoesäure und damit Benzoesäure ergeben¹⁾²⁾. Hexahydro-o-toluylsäure wird nicht dehydriert, sondern unverändert ausgeschieden zum Unterschied der Hexahydro-m-toluylsäure, welche verfüttert in guter Ausbeute in m-Toluylsäure übergeht. Hexahydro-p-toluylsäure verbrennt weitgehend.

Grundmann und Löw³⁾ prüften das Verhalten partiell ungesättigter Derivate des Cyclohexans und fütterten an Kaninchen teilweise hydrierte o-Toluylsäure. Die $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-o-toluylsäure und das $\Delta^{4,6}$ -Dihydro-o-toluylsäure-amid wurden zu o-Toluylsäure bzw. o-Toluylsäure-amid dehydriert, die cis- Δ^5 -Tetrahydro-o-toluylsäure gelangte zum Teil unverändert in den Harn, welcher daneben aber auch Δ^6 -Tetrahydro-o-toluylsäure enthielt.

Von Verbindungen mit heterocyclischen Ringen führte das 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin nach subcutaner Injektion an Hunden zur Ausscheidung von 2-Oxy-chinolin⁴⁾. Der Hund kann also im Pyridinring hydriertes Chinolin dehydrieren, ein im Hinblick auf die Tatsache, dass das Nicotinsäure-amid Wirkungsgruppe wasserstoffübertragender Fermente ist, interessanter Befund. Nach H. v. Euler, P. Karrer und Mitarbeitern⁵⁾ beeinflussen das Guvacin, d. h. die 1,2,5,6-Tetrahydro-nicotinsäure und die Hexahydro-nicotinsäure das Wachstum von Staphylococcus aureus und Bacillus Proteus vulgaris in analoger Weise wie Nicotinsäure, diese Mikroorganismen sind also offenbar zur Dehydrierung der beiden hydrierten Säuren leicht befähigt.

Die Dehydrierung der Hexahydro-benzoesäure im Tierkörper bietet eine erwünschte Möglichkeit, das Verhalten des Wasserstoffes und seines schweren Isotopen den Fermenten gegenüber zu vergleichen, indem eine Bevorzugung von H oder D das Verhältnis der beiden in der ausgeschiedenen Benzoesäure verschieben müsste. Eine Cyclohexan-carbonsäure, die durch Hydrierung von Benzol-carbonsäure mit Deuterium erhalten wurde und demnach die Hälfte ihres Wasserstoffes als H^2 enthält, muss eine Benzoesäure mit dem gleichen Verhältnis H:D ergeben (vorausgesetzt, dass letztere nicht gleichzeitig aus anderen Quellen gebildet wird) oder aber im Falle, dass der leichte Wasserstoff sich anders verhält als der schwere, den ersteren oder den letzteren angereichert enthalten.

¹⁾ K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **248**, 256 (1937).

²⁾ K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **256**, 49 (1938).

³⁾ Ch. Grundmann und I. Löw, Z. physiol. Ch. **256**, 141 (1938).

⁴⁾ K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **258**, 96 (1939).

⁵⁾ H. v. Euler, B. Högberg, P. Karrer, H. Salomon und H. Ruckstuhl, Helv. **27**, 382 (1944).

Zudem erlaubt uns die Anwendung von Deuterium als Indikator, die Dehydrierung der Hexahydro-benzoesäure auch beim Menschen und bei Tieren zu studieren, welche Benzoesäure bzw. Hippursäure als normales Stoffwechselprodukt in wechselnden Mengen ausscheiden und eine Vermehrung der letzteren nach Gaben von Cyclohexan-carbonsäure kein sicherer Beweis für stattfindende Dehydrierung wäre.

Es galt indessen zuerst festzustellen, ob der Wasserstoff der Hexahydro-benzoesäure nicht leicht austauscht und damit die Signierung dieser Verbindung fragwürdig wird. Durch Erhitzen von Hexahydro-benzoesäure in Deuterium-haltigem Wasser, dem Schwefelsäure oder Kaliumhydroxyd entsprechend der Konzentration einfachnormaler Lösungen zugefügt wurde, ergab sich ein gleichmässiger Austausch in saurem oder alkalischem Milieu. Die so behandelte, über das Alkalisalz zurückgewonnene Cyclohexan-carbonsäure wies einen D-Gehalt auf, der 11,5% desjenigen des verwendeten Wassers betrug. Es ist demnach neben dem Wasserstoff der polaren Gruppe mindestens ein „semilabiles“ H-Atom vorhanden, wahrscheinlich in α -Stellung zur COOH-Gruppe. Unter biologischen Voraussetzungen ist ein Wasserstoffaustausch nicht zu erwarten. Benzoesäure nahm unter analogen Bedingungen in schwerem Wasser in Gegenwart von Säure oder Alkali erhitzt, praktisch kein Deuterium auf.

Da Hunde, wie wir erneut feststellten, bei geeigneter Nahrung nur wenig, nach Fütterung von Hexahydro-benzoesäure aber viel Benzoesäure ausscheiden, haben wir an zwei verschiedene Tiere während 4 Tagen je 1 g einer Deuterio-hexahydro-benzoesäure verabreicht, die $36.05 \pm 0,15$ Atom-% D enthielt. Die aus dem Harne isolierte Benzoesäure wies $33.52 \pm 0,25$ und $34,57 \pm 0,25$ Atom-% D bzw. 93% und 96% der theoretisch möglichen D-Menge auf. Es darf daher angenommen werden, diese geringe Verdünnung werde durch gleichzeitig endogen aus anderen Quellen gebildete Benzoesäure bewirkt, und es bestehe im Verhalten des schweren und des leichten Wasserstoffes bei dieser Dehydrierung in vivo kein Unterschied.

Bei der Hydrierung von Benzoesäure mit Deuterium und Platin als Katalysator findet bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel ein weitgehender Austausch des Deuteriums wahrscheinlich mit dem Wasserstoff der Carboxylgruppe der Essigsäure statt. Wir hydrierten z. B. 5 g Benzoesäure in 50 oder 80 cm³ Eisessig mit einem Deuterium-Wasserstoffgemisch aus 87 Atom-% D-haltigem Wasser und erhielten eine Hexahydro-benzoesäure mit nur 7,09 bzw. 4,40 Atom-% D. Der vereinigte Eisessig von beiden Hydrierungen wies 1,58 Atom-% D auf. In der Folge wurde dieser D-haltige Eisessig zur Gewinnung deuterierter Hexahydro-benzoesäure verwendet, indem er zur Lösung der Benzoesäure diente, welche mit Wasserstoff hydriert wurde. Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, dass sich auf diese Weise Hexahydro-benzoesäuren mit für unsere Zwecke

ausreichenden, unter biologischen Bedingungen nicht austauschenden Deuterium-Gehalten ergaben.

Tabelle 1.

Hydrierung von je 5 g Benzoesäure in D-haltigem Eisessig mit Wasserstoff

Vol. cm ³	Deuterio-Eisessig		Deuterio-Hexa- hydro-benzoesäure	
	Atom-% D		Atom- % D	D-Wert*)
	vor Hydrierung	nach		
50	1,58	1,36	1,16	74
50	1,58	1,35	1,15	73
35	1,58	1,20	1,12	71
35	1,58		1,08	69
50	1,41	1,27	0,95	67
43	1,35	1,14	0,89	65
50	1,15	1,00	0,83	72
50	1,15	1,05	0,77	67
50	1,15	0,94	0,62	54
50	1,15	0,95	0,64	56
50	0,97	0,83	0,68	70

*) $\frac{\text{D-Gehalt der Hexahydro-benzoesäure}}{\text{D-Gehalt des Eisessigs}} \cdot 100$

Wir haben an gesunde Versuchspersonen verschiedenen Alters und Geschlechts, die sich normal ernährten, im Verlaufe von 36 Stunden je 4 g D-haltige Hexahydro-benzoesäure verabreicht. In zwei Fällen (Versuchspersonen 1 und 2) wurde der Harn während 3 Tagen und einer anschliessenden zweitägigen Nachperiode, im übrigen während 2 Tagen und einem Tag Nachperiode gesammelt. Es zeigte sich nämlich, dass die Ausscheidung der D-haltigen Benzoesäure im Verlaufe von 48 Stunden, vom Zeitpunkt der Aufnahme der Hexahydro-benzoesäure an gerechnet, in der Hauptsache beendet ist. Die Benzoesäure aus dem Harn der Nachperiode weist nur geringe D-Werte auf. Aus Tabelle 2 ergibt sich, dass die Hexahydro-benzoesäure von allen Versuchspersonen dehydriert wird, wobei der Deuterium-Gehalt der isolierten Benzoesäure bei den Versuchen 3–6 etwa 70–78% desjenigen der verabreichten Cyclohexan-carbonsäure betrug. Etwa 3/4 der ausgeschiedenen Benzoesäure sind demnach durch Dehydrierung entstanden. Die tieferen Werte der Versuche 1 und 2 sind wohl dadurch bedingt, dass hier der Harn von 3 Tagen aufgearbeitet wurde, womit die Verdünnung durch anderweitig entstandene Benzoesäure stärker in Erscheinung trat. Ferner sind bei diesen Versuchen die Ausbeuten an Benzoesäure aus Hexahydro-benzoesäure geringer.

Tabelle 2.

Aufnahme von D-haltiger Hexahydro-benzoesäure durch Versuchspersonen bei üblicher Ernährung.

Versuchsperson			aufgenommene Deuterio-hexahydro-benzoesäure		Benzoessäure		
Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	mg/kg/die	Atom-% D	der Hauptperiode*)		der Nachperiode
					Atom-% D	D-Wert	Atom-% D
1	m	18	45,8	1,14	0,68	60	0,06
2	w	24	50,1	0,89	0,51	57	0,03
3	m	16	47,5	0,88	0,61	70	0,03
4	m	41	45,8	1,16	0,90	78	0,03
5	w	47	44,3	0,68	0,53	78	0,07
6	m	52	40,0	0,68	0,49	72	0,06

*) Versuche 1—2: Benzoessäure aus Harn von 3 Tagen.

Versuche 3—6: Benzoessäure aus Harn von 2 Tagen.

Aus dem Harn eines Kaninchens, dessen Benzoe- bzw. Hippursäure-Ausscheidung bei gleichbleibender Nahrung während vier und anschliessend sechs Tagen sich als nur geringfügig erwies, isolierten wir nach Gaben von 2mal 1 g Hexahydro-benzoesäure 1,86 g oder 97% der Theorie reine Benzoessäure. Grundmann und Löw¹⁾ beobachteten nach Verfütterung gewisser Substanzen an Kaninchen eine stark vermehrte Benzoessäureausscheidung, die mit dem verabreichten Produkt in keinem direkten Zusammenhang stand. Als Ursache nehmen sie eine von der applizierten Verbindung ausgehende „Reiz- oder Giftwirkung an, welche Benzoessäure aus unbekanntem Quellen im Organismus mobilisiert oder aber normale Stoffwechselvorgänge an irgendeiner Stelle derart pathologisch verändert, dass gewisse Zwischenprodukte, die sonst weiter verbrennen, in Form von Benzoessäure stabilisiert werden“.

Fischer und Bielig²⁾ bestätigen diese gesteigerte Benzoessäurebildung bei Kaninchen und vermuten gleichfalls irgendwelche Beeinflussungen des normalen Stoffwechsels durch den zugeführten Fremdstoff.

Wir fanden in während 4 Tagen gesammeltem Harn eines Kaninchens, das per os täglich 1 g, im ganzen 4,00 g deuterierte Hexahydro-benzoesäure enthaltend 1,14 Atom-% D bekam, 2,03 g oder 53,4% d. Th. reine Benzoessäure mit 1,08 Atom-% D bzw. einen D-Wert von 95%. Aus dem Harn der viertägigen Nachperiode konnte präparativ keine Benzoessäure erhalten werden. Das Tier hatte demnach während der Fütterung von Hexahydro-benzoesäure nur minimale Benzoessäure-Mengen aus anderen Quellen gebildet und erstere rund zur Hälfte zu Benzoessäure dehydriert. Ein anderes

¹⁾ Ch. Grundmann und I. Löw, Z. physiol. Ch. 256, 141 (1938).

²⁾ F. G. Fischer und H.-J. Bielig, Z. physiol. Ch. 266, 73 (1940).

Kaninchen, das während 3 Tagen 3,00 g Hexahydro-benzoesäure mit 4,40 Atom-% D erhielt, lieferte mit dem Harn von 4 Tagen nur 0,76 g oder 26,72% d. Th. reine Benzoesäure, welche einen D-Gehalt von 0,99 Atom-% und damit einen D-Wert von nur 22,5% aufwies. Hier fand die Dehydrierung offenbar nur in einem mässigen Ausmasse statt, wobei anderweitig gebildete Benzoesäure stark zur Verdünnung der kleinen Menge D-haltiger beitrug. Die beiden Versuche dürften indessen genügen, um zu zeigen, dass auch das Kaninchen zur Dehydrierung der Cyclohexan-carbonsäure befähigt ist. Eine stark gesteigerte Benzoesäure-Ausschüttung im Sinne von *Grundmann* und *Löw* oder *Fischer* und *Bielig* konnten wir nicht beobachten, indessen dürften, insofern diese drei Versuche überhaupt zu einer solchen Beurteilung ausreichend sind, hinsichtlich der Dehydrierungsfähigkeit beim Kaninchen grosse individuelle Schwankungen bestehen.

Unsere früheren Befunde über die Dehydrierung der Cyclohexan-carbonsäure durch den Hund wurden am selben, jetzt nunmehr 12 Jahre alten Tier bestätigt, das nach täglichen Gaben von 1 g Hexahydro-benzoesäure während 8 Tagen 4,83 g oder 63,4% d. Th., nach Verabreichung von 4 g während 4 Tagen 2,309 g oder 60,6% d. Th. Benzoesäure ausschied.

Ferner verabreichten wir an junge Zwillingshunde, einer Nahrung bestehend aus je 1 kg gekochter Kartoffeln und 50 g Fleisch beigemischt, deuterierte Hexahydro-benzoesäure, und zwar an die Zwillinge A, AA täglich 1 g, im ganzen 8 g, an die Zwillinge B, BB während vier Tagen je 1 g. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, beträgt der D-Wert der ausgeschiedenen Benzoesäure bei den ersten über 90%, bei den zweiten Zwillingen rund 80%. Die nach Gaben von Cyclohexan-carbonsäure auftretende Benzol-carbonsäure verdankt ihre Bildung zum weitaus grössten Teil stattfindender Dehydrierung.

Tabelle 3.

Fütterung von D-haltiger Hexahydro-benzoesäure an männliche junge Hunde.

Hunde		aufgenommene D-Hexahydro- benzoesäure		ausgeschiedene Benzoesäure	
Bezeichnung	Alter Monate	mg/kg/die	Atom-% D	Atom-% D	D-Wert
A	6	77	1,10	1,05	96
AA	6	72	0,95	0,88	93
B	10	69	0,82	0,67	82
BB	10	68	0,82	0,66	81

Der Einwand von *Grundmann* und *Löw*, man müsste auch beim Hund, ähnlich wie beim Kaninchen, mit spontanen Benzoesäureausschüt-

tungen rechnen, und die Bemerkung, es wäre deshalb bei der Auswertung unserer früheren Versuchsergebnisse, zum mindesten was die quantitative Seite anbelangt, eine gewisse Zurückhaltung geboten, sind daher völlig unbegründet.

Bei diesen jungen Tieren sind die Ausbeuten an Benzoesäure nach Cyclohexan-carbonsäure-Fütterung etwas geringer als im oben genannten Falle des 12-jährigen Tieres. In Anbetracht der hohen D-Werte folgt, dass die angebotene Hexahydro-benzoesäure bei diesen jungen Hunden in einem geringen Ausmasse dehydriert wird. Durch ätherische Extraktion der sauren Harn- und anschließende Destillation der Extrakte mit Wasserdampf wurden Gemische gewonnen, die neben Benzoesäure offenbar unverändert ausgeschiedene Hexahydro-benzoesäure enthielten. Die Isolierung und Rein-Darstellung der Benzoesäure musste durch wiederholte Vakuum-Sublimation und anschließendes Umkrystallisieren aus Wasser erfolgen, um D-haltige Hexahydro-benzoesäure völlig zu entfernen. Das verlustreiche Verfahren führte bei den Tieren A und AA zu Ausbeuten von 19,5 und 24,3, bei den Hunden B und BB zu solchen von 33,2 und 24,7 % d. Th. Die wirklich ausgeschiedenen Mengen dürften aber höher liegen.

Schliesslich haben wir D-haltige Hexahydro-benzoesäure auch parenteral appliziert, um erneut zu zeigen, dass die Dehydrierung nicht auf die Tätigkeit der Darmbakterien zurückzuführen ist. Den beiden Hunden A und AA wurden im Verlaufe von 6 Tagen 6 g deuterierte Cyclohexan-carbonsäure subcutan injiziert; aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, dass die D-Werte etwas niedriger sind als nach Verfütterung. Indessen betragen auch die Ausbeuten an reiner Benzoesäure nur 7,3 und 11,5 %, womit der Verdünnungseffekt durch nicht im Zusammenhang mit der verabreichten Hexahydro-benzoesäure sich bildende Benzoesäuremengen sich stärker bemerkbar macht.

Tabelle 4.

Subcutane Injektion D-haltiger Hexahydro-benzoesäure an 6 Monate alte, männliche Hunde.

Hund	D-Hexahydro-benzoesäure		ausgeschiedene Benzoesäure	
	mg/kg/die	Atom-% D	Atom-% D	D-Wert
A	77	0,72	0,56	78
AA	73	0,72	0,53	74

Mit Nieren-, Leber- und Muskelbrei von Hunden und Pferden gelang es uns bis jetzt noch nicht, Hexahydro-benzoesäure zu dehydrieren.

Experimentelles.

Austauschreaktionen: Chemisch reine Hexahydro-benzoesäure oder Benzoesäure wurden in 4 Atom-% D-haltigem Wasser, dem bis zu einer Konzentration einfach normaler Lösungen Kaliumhydroxyd oder konz. Schwefelsäure zugefügt wurde, während 24 Stunden auf freier Flamme erhitzt. Anschliessend haben wir mit Wasser verdünnt, gegebenenfalls mit Kalilauge versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Rückstände wurden in wenig Kalilauge aufgenommen, wieder mit HCl angesäuert und erneut ausgeäthert. Gewinnung der reinen Säuren durch Umkrystallisieren aus Äther nach Trocknen des Äther-Extraktes im Exsikkator.

Tabelle 5.

Austausch von	mg	D-haltige Lauge cm ³	D-haltige Säure cm ³	Atom-% D der Hexa- hydro-benzoesäure, bzw. Benzoesäure nach Austausch
Hexahydro-benzoesäure	300	25	—	0,44
„ „	1000	50	—	0,46
„ „	300	—	25	0,47
Benzoesäure	1000	50	—	0,02
„	500	—	25	0,05

Herstellung von D-haltiger Hexahydro-benzoesäure.

5 g chemisch reine Benzoesäure wurden in 40 cm³ Äther gelöst und in Gegenwart von 4,1 g Platinoyd (Katalyt hergestellt nach Adams) mit Deuterium hydriert. Nach Abdunsten des Äthers destillierten wir den Rückstand im Vakuum.

D-Bestimmung: Einwage: 25,53 mg Deuterio-hexahydro-benzoesäure
482,78 mg Stearinsäure

D-Gehalt: 51,4 ± 0,6%

C, H-Bestimmung: Gef. C 62,67; 62,82 H 9,02; 9,34%

C₆H₆D₆O₂ Ber. „ 62,69

Das Präparat ging leider verloren. Die folgenden Hydrierungen mussten mit einem Deuterium-Wasserstoff-Gemisch aus ca. 88 Atom-% D-haltigem schwerem Wasser durchgeführt werden. Je zweimal 5 g Benzoesäure in ca. 50 cm³ Äther damit hydriert, ergaben nach Reinigung über das Natriumsalz eine D-Hexahydro-benzoesäure von folgendem D-Gehalt:

Einwage: 25,8 mg D-Hexahydro-benzoesäure + 554,9 mg gew. Hexahydro-benzoesäure
D-Gehalt der Säure: 35,91 Atom-%

Einwage: 21,8 mg D-Hexahydro-benzoesäure + 591,0 mg gew. Hexahydro-benzoesäure
D-Gehalt der Säure: 36,20 Atom-%
Mittelwert: 36,05 ± 0,15 Atom-% D.

Die Herstellung von Cyclohexan-carbonsäure mit niederen D-Gehalten wurde bereits angegeben. Als Deuteriumquelle und Lösungsmittel diente Eisessig, dessen Carboxylgruppe wohl das Deuterium enthielt. Nach beendeter Hydrierung mit Wasserstoff haben wir den Katalyten abgetrennt und die Essigsäure im Vakuum abdestilliert. Gewinnung der Hexahydro-benzoesäure über das Alkalisalz.

Stoffwechselversuche.

Die verabreichten Präparate von D-Hexahydro-benzoesäure waren analysenrein und verursachten, als Natriumsalze in wässriger Lösung aufgenommen, keine Störungen. Den während der Versuchsperiode ausgeschiedenen Harn haben wir in der Regel nach Filtration über Kieselgur bei leicht alkalischer Reaktion im Vakuum auf ein kleineres

Volumen eingengt und diese Konzentrate nach Ansäuern erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Extrakte wurden zur Gewichtskonstanz gebracht und anschließend in Mengen von ca. 3 g mit Schwefelsäure (entsprechend einer Konzentration von ca. 30% H_2SO_4) im Wasserdampf destilliert. Modellversuche ergaben, dass dem Harn zugesetzte Hippursäure (z. B. 50 cm³ Harn + 206, 227 oder 103 mg) sich zu rund 94% wieder auffinden liess. Aus den Wasserdampf-flüchtigen Anteilen erhielten wir durch Sublimation im Vakuum im allgemeinen leicht reine Benzoesäure. Lagen indessen Gemische von Benzoe- mit Hexahydro-benzoesäure vor, so führte die Vakuum-Sublimation nicht zum Ziel. Hier war eine Abtrennung reiner Benzoesäure nur durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser zu erreichen. Die zur D-Analyse gelangende Benzoesäure war analysenrein.

a) Versuche an Menschen.

Die Aufarbeitung der nach Aufnahme von je 4 g Hexahydro-benzoesäure während 2 bzw. in 2 Fällen (Nr. 1 und 2) während 3 Tagen gesammelten Harne führte zu den in Tabelle 6 angegebenen Mengen an Äther-Extrakt, Wasserdampf-flüchtigem und reiner Benzoesäure. Die Tabelle enthält gleichzeitig die für die 24-stündige Nachperiode gefundenen Werte. Bei den Versuchen 1, 2 und 3 haben wir den Harn an zwei aufeinander folgenden Tagen nach Abschluss der Hauptperiode gesammelt; die für diese Versuche angegebenen Daten stellen das Mittel von 2 Tagen dar.

Tabelle 6.

Äther-Extrakte, Wasserdampf-flüchtiges und reine Benzoesäure aus den Harnen der Haupt- und Nachperiode.

Versuchs-Person Nr.	Äther-Extrakt g	Wasserdampf-flüchtiges g	reine Benzoesäure g
A. Harne der Hauptperiode (2 Tage)			
1	16,240	5,421	4,820*)
2	11,183	5,232	4,594*)
3	14,502	4,980	4,460
4	15,858	4,834	4,424
5	9,295	4,828	4,364
6	13,706	4,178	3,683
B. Harne der Nachperiode (1 Tag)			
1	3,429	1,286	0,913
2	2,566	0,925	0,783
3	2,146	0,691	0,500
4	3,043	0,833	0,713
5	1,849	0,903	0,705
6	1,356	0,425	0,332

*) pro 3 Tage.

Auf Grund dieses Zahlenmaterials besteht die Möglichkeit, die prozentualen Ausbeuten an Hexahydro-benzoesäure zu berechnen. Es ist von der nach Hexahydro-benzoesäure-Gaben aufgefundenen Benzoesäure die von den entsprechenden Individuen unter normalen Bedingungen gebildete Benzoesäure in Abzug zu bringen, die sich aus der Untersuchung der Nachperiode ergibt. Wir erhalten somit:

für Versuch 1:	4,820	—	3·0,913	=	2,081 g	oder	54,6%	der Theorie	Benzoessäure
„ „ 2:	4,594	—	3·0,783	=	2,245 g	„	58,9%	„	„
„ „ 3:	4,460	—	2·0,500	=	3,460 g	„	90,8%	„	„
„ „ 4:	4,424	—	2·0,713	=	2,998 g	„	78,6%	„	„
„ „ 5:	4,364	—	2·0,705	=	2,954 g	„	77,5%	„	„
„ „ 6:	3,683	—	2·0,332	=	3,019 g	„	79,2%	„	„

b) Versuche an Kaninchen.

Die drei Tiere Nr. 1, 2 und 3 im Gewicht von 1,95, 2,40 und 4,50 kg wurden in Stoffwechselläufigen mit Runkelrüben (Nr. 1) bzw. mit gekochten Kartoffeln (Nr. 2 und 3) gefüttert. Die Hexahydro-benzoessäure wurde mit der Schlundsonde verabreicht. Dosen per kg/die: 513, 418 und 223 mg. Tier Nr. 1 schied während der Vorperiode im Verlaufe von 4 Tagen täglich 15,5, während 6 Tagen täglich 14,8 mg Benzoessäure aus. Unter Berücksichtigung dieser normalen Benzoessäure-Bildung reduziert sich die nach Hexahydro-benzoessäure-Fütterung erhaltene Menge entsprechend 1,857—5 × 15 mg auf 1,782 g und die prozentuale Ausbeute damit auf 93,5%. Bei Tier Nr. 2 führte die Aufarbeitung der Harnе von 2 je 2 Tage dauernden Nachperiode zu 161 und 201 mg Wasserdampf-flüchtigen, braun-gelb gefärbten, schmierigen Anteilen, aus denen keine Krystalle von Benzoessäure zu erhalten waren. Beim Versuch mit Tier Nr. 3 ging bei der Aufarbeitung ein Teil des Äther-Extraktes verloren, weshalb mengenmässige Angaben nicht mehr möglich sind.

c) Versuche an Hunden.

Der 12 Jahre alte, weibliche Hund M bekam mit der Fütterung pro kg/die 87 und 93 mg Hexahydro-benzoessäure. Bei der gewählten Nahrung von 150—200 g Reis und 50 g magerem Pferdefleisch enthielt der Harn normalerweise weder Hippur- noch Benzoessäure in merklichen Mengen.

Fütterung der 36,05 Atom-% D-haltigen Präparate:

Hund M erhielt pro kg/die 95 mg schwere Hexahydro-benzoessäure dem oben genannten Futter beigemischt. Menge des Äther-Extraktes 5,381 g des Wasserdampf-flüchtigen 2,757 g und der reinen Benzoessäure 0,913 g oder 24,0% der Theorie.

D-Analyse: Einwage: 28,7 mg D-Benzoessäure + 499,4 mg gew. Benzoessäure
 Atom-% D der Säure: 33,76
 Einwage: 34,0 mg D-Benzoessäure + 597,0 mg gew. Benzoessäure
 Atom-% D der Säure: 33,28
 Mittel: 33,52 ± 0,25 Atom-% D

Hund A erhielt pro kg/die 69 mg schwere Hexahydro-benzoessäure. Menge des Äther-Extraktes 4,189 g, des Wasserdampf-flüchtigen 1,853 und der reinen Benzoessäure 0,447 g oder 11,7% der Theorie.

D-Analyse: Einwage: 25,6 mg D-Benzoessäure + 612,5 mg gew. Benzoessäure
 Atom-% D: 34,57 ± 0,25

Versuche mit den Zwillingshunden.

Die Resultate der Harnaufarbeitungen (Hauptperiode) nach Fütterung der Cyclohexan-carbonsäure sind wieder tabellarisch dargestellt.

Hund	Äther-Extrakt g	Wasserdampf-flüchtiges g	reine Benzoessäure g	Bemerkungen
A	8,528	4,262	1,484	{ Harn von 8 Tagen
AA	15,351	4,993	1,854	
B	4,595	1,955	1,266	{ Harn von 7 Tagen
BB	4,752	1,303	0,942	

Die subcutanen Injektionen der exakt neutralisierten D-Hexahydro-benzoesäure verursachten keinerlei Schädigungen. Der Harn wurde während 7 und als Nachperiode während 3 Tagen gesammelt.

Bei Tier A erhielten wir aus dem Harn der Nachperiode 8,814 g Äther-Extrakt, 3,288 g Wasserdampf-flüchtiges und 0,419 g oder 7,33% der Theorie reine Benzoesäure. Aus dem Harn der Nachperiode ergab sich präparativ keine reine Benzoesäure.

Für das Tier AA betrug diese Werte in gleicher Reihenfolge 8,647, 3,779 und 0,660 g oder 11,5% der Theorie reine Benzoesäure.

Hrn. *Karl Schmid* danken wir für geschickte experimentelle Hilfe.

Zusammenfassung.

Frühere Befunde über die Umwandlung der Hexahydro-benzoesäure zu Benzoesäure im Tierkörper erfuhren eine Erweiterung. Da der Mensch und z. B. das Kaninchen in wechselnden Mengen Benzoe- bzw. Hippursäure als normales Stoffwechselprodukt ausscheiden, ist ein vermehrtes Auftreten derselben nach Gaben von Cyclohexan-carbonsäure kein sicherer Beweis für stattfindende Dehydrierung. Mit Hilfe von Deuterium als Indikator, d. h. durch Herstellung und Verabreichung D-haltiger Hexahydro-benzoesäure konnte gezeigt werden, daß Mensch, Hund und Kaninchen zu dieser Dehydrierung befähigt sind. Die Aromatisierung des Cyclohexanringes ist im Tierkörper in vielen Fällen leicht möglich.

Die Dehydrierung der Deuterio-hexahydro-benzoesäure führt beim Hund zu einer Benzoesäure, die – abgesehen von geringen, durch aus anderen Quellen gebildete Benzoesäure bedingten Verdünnungen – das gleiche Verhältnis von H:D aufweist. In diesen Versuchen konnte somit kein Unterschied im Verhalten des leichten und des schweren Wasserstoffes den dehydrierenden Fermenten gegenüber beobachtet werden.

Die Hydrierung der Benzoesäure mit Deuterium in Eisessig führt zu einem weitgehenden Austausch des Carboxyl-Wasserstoffes der Essigsäure mit dem Deuterium. So entstandener D-haltiger Eisessig überträgt bei der Hydrierung mit Wasserstoff sein Deuterium auf die Benzoesäure.

Für diese Arbeit standen Mittel aus einer Schenkung der „*Vita-Lebensversicherungs-Aktiengesellschaft in Zürich*“ an die medizinische Fakultät zur Verfügung. Wir danken für diese Unterstützung bestens.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

