

212. Zur Kenntnis des 3,3'-Dimethyl-naphthidins¹⁾

von Hans Eduard Fierz-David, Louis Blangey und Hans Dübendorfer.

(4. IX. 46.)

2-Methyl-naphthalin wurde seit einiger Zeit, und besonders seit es in reiner Form erhältlich ist, von verschiedener Seite wissenschaftlich und auf seine technische Verwendbarkeit hin untersucht, ohne dass es unseres Wissens gelungen wäre, die Verbindung im Maße ihrer Zugänglichkeit zu verwerten. Wir haben nun versucht, 2-Methyl-naphthalin zur Darstellung von Direktfarbstoffen zu verwenden, und zwar beabsichtigten wir, aus dieser Verbindung 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyl-dinaphthyl herzustellen, um daraus durch Tetrazotierung und Kupplung mit verschiedenen Komponenten Farbstoffe vom Typus der Benzidinfarben zu erhalten.

Leider zeigte es sich, dass diese Farbstoffe kaum mehr direktziehende Eigenschaften haben. Wir möchten uns daher an dieser Stelle darauf beschränken, das Verfahren zur Herstellung des oben erwähnten Dimethyl-naphthidins anzugeben, welches auf eine verhältnismässig einfache Art erhalten werden kann.

Während verschiedene Diamino-dinaphthyle schon längere Zeit bekannt sind, wurde das einzige bis heute bekannte methyldisubstituierte Diamino-dinaphthyl, das 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyl-dinaphthyl, nur einmal und erst im Jahre 1921 von *Fries* und *Lohmann*²⁾ beschrieben.

Diese Autoren erhielten die Verbindung aber durch eine äusserst umständliche, für die Herstellung des Produktes in grösserer Menge absolut ungeeignete Methode, und zwar durch Oxydation des Sulfats von 1-Amino-2-methyl-naphthalin in Eisessig mittels Perhydrol. Das gewünschte Produkt wird dabei nur in ziemlich mässiger Ausbeute und nur dann erhalten, wenn die Zugabe des Wasserstoffperoxyds in ganz kleinen Portionen erfolgt, während sonst 2-Methyl-1,4-naphthochinon gebildet wird.

Vor allem musste deshalb ein anderes Verfahren zur Herstellung des Dimethyl-naphthidins gesucht werden. Am nächstliegenden wäre wohl, nach der klassischen Methode der Benzidinherstellung vorzugehen, d. h. also durch Reduktion von 1-Nitro-2-methyl-naphthalin Hydrazo-methyl-naphthalin herzustellen und dieses der „Benzidinumlagerung“ zu unterwerfen. *Mannhart*³⁾ hat jedoch gezeigt, dass dieser Weg nicht gangbar ist, da er bei seinen Reduktionsversuchen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur 1-Amino-2-methyl-

¹⁾ Die vorliegende Abhandlung bildet einen Teil der Diss. von *Hans Dübendorfer*, Zürich 1945. Für verschiedene Einzelheiten verweisen wir auf diese Arbeit.

²⁾ B. 54, 2912 (1921).

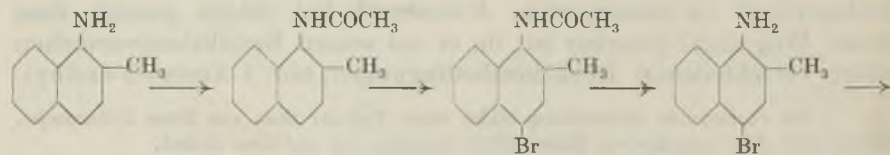
³⁾ Diss. ETH., Zürich 1938; s. a. Helv. 20, 1024 (1937).

naphthalin als einziges Reduktionsprodukt erhielt. Immerhin sei erwähnt, dass wir bei einigen orientierenden Versuchen doch ganz geringe Mengen Dimethyl-naphthidin gewinnen konnten, dann nämlich, wenn das ganze Reaktionsgemisch nach der Reduktion mit Zink und Ammoniumchlorid ohne weitere Aufarbeitung der „Benzidinumlagerung“ unterworfen wurde. Diese Versuche wurden aber nicht weiter verfolgt, so dass ein abschliessendes Ergebnis nicht mitgeteilt werden kann.

Hingegen gelang es, Dimethyl-naphthidin durch direkte oxydative Verknüpfung zweier Amino-methyl-naphthalinmolekel herzustellen. *Blangey*¹⁾ hatte festgestellt, dass sich beim Kochen von 1-Naphthylamin mit mässig konz. Schwefelsäure unter Schwefeldioxydentwicklung Naphthidin bildet, allerdings nur ziemlich langsam und mit nicht sehr guter Ausbeute. Überraschend ist nun, dass sich nach dieser Methode Amino-methyl-naphthalin verhältnismässig leicht und mit guter Ausbeute in Dimethyl-naphthidin überführen lässt. Die Methylgruppe muss also auf eine bisher nicht zu erkennende Weise die Kernkondensation ausserordentlich erleichtern. (So gelang es *Fries* und *Lohmann*²⁾ z. B. nicht, aus 1-Naphthylamin durch Oxydation mit Perhydrol Naphthidin herzustellen.)

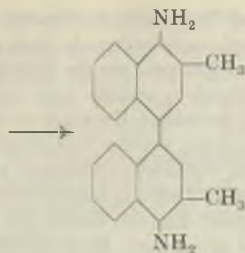
Obschon die Ausbeute an Dimethyl-naphthidin nach der obigen Oxydationsmethode ziemlich gut ist, bleibt das Verfahren doch sehr zeitraubend. Es gelang jedoch durch Zugabe geeigneter Oxydationsmittel, wie Eisen(III)-sulfat oder Quecksilber(II)-sulfat, die Reaktionszeit bei praktisch gleichbleibender Ausbeute ganz wesentlich herabzusetzen.

Fries und *Lohmann*²⁾ haben nachgewiesen, dass beide Aminogruppen des von ihnen hergestellten Diamino-dimethyl-dinaphthyls, welches sie als 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyl-1,1'-dinaphthyl ansprechen, und das, wie wir festgestellt haben, mit unserem Oxydationsprodukt aus 1-Amino-2-methyl-naphthalin identisch ist, primär sind (d. h. dass also nicht 4-Amino-(3,2-dimethyl-1-dinaphthyl)amin vorliegt). Auch wir haben verschiedene Beobachtungen gemacht, die kaum noch Zweifel an der Konstitution der obigen Verbindung liessen. Trotzdem hielten wir es für angezeigt, beim einzigen unseres Wissens bis heute bekannten Diamino-dimethyl-dinaphthyl die Konstitution durch eine durchsichtige Synthese festzulegen. Es wurde folgender Weg gewählt:



¹⁾ Helv. 21, 1590 (1938).

²⁾ loc. cit.



1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin ist bereits von *Shoemith* und *Rubli*¹⁾ auf diesem Wege hergestellt worden. Hierbei machte einzig die Verseifung der Acetylverbindung Schwierigkeiten, da sie sehr langsam vor sich geht und nur eine sehr schlechte Ausbeute gab. Durch Verlängerung der Verseifungszeit und eine andere Aufarbeitungsmethode gelang es uns jedoch, die Ausbeute auf eine annehmbare Höhe zu bringen.

Über die Kondensation von 1-Acetylamino- oder 1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin mit Kupfer nach der Methode von *Ullmann* waren hingegen keine Angaben zu finden. Immerhin sei erwähnt, dass *Cumming* und *Howie*²⁾ Versuche unternommen haben, 1-Amino-4-bromnaphthalin bzw. die Acetylverbindung durch Kondensation in das entsprechende Dinaphthylderivat überzuführen. Die Kondensation gelang ihnen jedoch unter keinen Bedingungen. Einzig aus 1-Nitro-4-jodnaphthalin konnte *Schoepfle*³⁾ nach der *Ullmann*-schen Methode Dinitro-dinaphthyl erhalten.

Auch uns gelang die Kondensation von 1-Acetylamino-2-methyl-4-bromnaphthalin mit Kupfer unter keinen Bedingungen. Hingegen tritt die Reaktion bei Verwendung der freien Base (ohne Verdünnungsmittel) mit solcher Heftigkeit ein, dass sie nicht mehr zu kontrollieren ist. Dabei wird der grösste Teil des Amins zerstört und man ist deshalb gezwungen, die Kondensation in einem Lösungsmittel durchzuführen.

Das so erhaltene 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyl-dinaphthyl zeigt in seinen Eigenschaften Übereinstimmung mit dem durch Oxydation aus 1-Amino-2-methyl-naphthalin dargestellten Dimethyl-naphthidin, ebenso fehlt eine Schmelzpunktserniedrigung bei der Mischschmelzprobe ihrer Diacetylderivate, so dass die Identität der beiden Verbindungen sichergestellt ist.

Experimenteller Teil.

Oxydation von 1-Amino-2-methyl-naphthalin zu 4,4'-Diamino-3,3'-dimethyl-dinaphthyl.

a. Oxydation mit 66-proz. Schwefelsäure. In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Rührwerk werden 20 g 1-Amino-2-methyl-naphthalin (Smp. 32°)

¹⁾ Soc. 119, 3098 (1927).

²⁾ Soc. 1932, 528.

³⁾ Am. Soc. 45, 1566 (1923).

mit 164 g konz. Schwefelsäure und 76 g Wasser versetzt. In der Kälte scheidet sich das farblose Sulfat des Amino-methyl-naphthalins ab, doch geht es beim Erwärmen vollständig in Lösung. Unter schwachem Röhren, um ein Zusammenbacken des ausgefallenden Dimethyl-naphthidinsulfats zu vermeiden, erhitzt man zum Sieden. Aus der anfangs klaren, weinroten Lösung, die nach beendeter Reaktion eine braune Farbe angenommen hat, beginnt nach ca. zwei Stunden unter starker Schwefeldioxydentwicklung das Sulfat des Dimethyl-naphthidins in feinen, farblosen Blättchen auszufallen. Man belässt nun beim Sieden, bis die Schwefeldioxydentwicklung aufgehört hat, was nach ca. 50 Stunden der Fall ist. Nach dem Erkalten giesst man die durch das ausgefallene Dimethyl-naphthidinsulfat zu einem dünnen Brei gewordene Reaktionsmasse in ca. 750 cm³ Wasser und saugt nach einigem Stehen ab. Das sehr schwer lösliche Sulfat wird mit Wasser gründlich ausgewaschen. Zur Überführung in die freie Base wird der Filterkuchen in 500 cm³ Wasser und 75 cm³ 2-n. Sodalösung suspendiert und unter kräftigem Röhren während einer halben Stunde bei Siedetemperatur zersetzt. Nach kurzem Stehen saugt man die Base ab und wäscht sie mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen erhält man im Maximum 18,4 g Dimethyl-naphthidin von grauer bis grauvioletter Farbe.

Die Reinigung dieses Rohproduktes, welche gewisse Schwierigkeiten bot, wird am besten wie folgt durchgeführt: Das rohe Dimethyl-naphthidin wird in Benzol gelöst, von unlöslichen Verunreinigungen abfiltriert und durch Einleiten von Salzsäuregas das Hydrochlorid der Base ausgefällt. Man saugt ab und wäscht mit Benzol. Nun zersetzt man das Hydrochlorid mit einem halben Liter Wasser und 75 cm³ 2-n. Sodalösung bei Siedehitze während einer halben Stunde unter heftigem Röhren. Nach kurzem Stehen saugt man ab und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen und einmaligem Umkrystallisieren aus 30 cm³ o-Dichlorbenzol werden 14,7 g Dimethyl-naphthidin erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 74% der Theorie. Die so gereinigte Verbindung vom Smp. 226—227° erwies sich zur Weiterverarbeitung genügend rein. Durch noch zweimaliges Umkrystallisieren aus demselben Lösungsmittel kann schliesslich die Base mit einem Schmelzpunkt von 228° erhalten werden.

b. Oxydation in schwefelsaurer Lösung unter Zusatz von Eisen(III)-oxyd. 20 g 1-Amino-2-methyl-naphthalin werden mit 240 g 66-proz. Schwefelsäure versetzt und so weit erwärmt, bis alles ausgeschiedene Sulfat in Lösung gegangen ist. Diese wird mit 10,6 g Eisen(III)-oxyd versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen; nach dieser Zeit hat sich das Oxyd in graues Eisen(III)-sulfat verwandelt. Nun erhitzt man während 8 Stunden unter Röhren am Rückflusskühler zum Sieden. Die Reaktion geht anfangs unter Schäumen und starker Schwefeldioxydentwicklung sehr heftig vor sich. Für die bei diesem Ansatz verwendeten Mengen muss die Reaktion in einem mindestens einen Liter fassenden Dreihalskolben durchgeführt werden, sonst ist ein Übersäumen nicht zu vermeiden. Nach dem Erkalten wird das Gemisch in zwei Liter Wasser gegossen, nach einigem Stehen filtriert und wie bei der unter a) beschriebenen Oxydation mit Schwefelsäure allein, aufgearbeitet. An roher Base werden maximal 19,1 g erhalten, doch enthält sie immer noch etwas Eisenoxyd. Das Rohprodukt wird, wie bekannt, durch Lösen in Benzol und Ausfällen des Hydrochlorids mit Salzsäuregas gereinigt. Nach dem Zersetzen des Hydrochlorids und Umkrystallisation aus o-Dichlorbenzol erhält man 13,5 g reines Dimethyl-naphthidin, entsprechend 68% der Theorie.

Eine gleiche Verkürzung der Reaktionszeit kann bei ungefähr gleichbleibender Ausbeute durch Zusatz von Quecksilber(II)-sulfat an Stelle des Eisen(III)-oxyds erzielt werden.

Eigenschaften: Das Dimethyl-naphthidin krystallisiert in zwei verschiedenen Modifikationen. So ist es, wie das *Fries* und *Lohmann*¹⁾ beschrieben haben, aus hochsiedendem Petroläther (Siedepunkt 100—150°) oder aus Alkohol in kleinen Prismen erhältlich, die bei 212—213° schmelzen.

17,92 mg gaben 55,55 mg CO₂ und 10,41 mg H₂O

20,64 mg gaben 1,65 cm³ N₂ (19°, 730 mm)

C₂₂H₂₀N₂ Ber. C 84,58 H 6,45 N 8,97%

Gef. „ 84,60 „ 6,50 „ 8,98%

¹⁾ B. 54, 2912 (1921).

Weiter wird es in Oktaedern vom Smp. 228° aus o-Dichlorbenzol erhalten.

19,20 mg gaben 59,48 mg CO₂ und 11,29 mg H₂O

24,61 mg gaben 2,01 cm³ N₂ (22°, 725 mm)

C₂₂H₂₀N₂ Ber. C 84,58 H 6,45 N 8,97%

Gef. „ 84,53 „ 6,58 „ 9,02%

In ganz reiner Form ist das Dimethyl-naphthidin vollständig farblos; meistens wird es aber ganz schwach braun gefärbt erhalten. Es ist gut löslich in Benzol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol und Aceton, etwas schlechter in Äther, Alkohol und Eisessig und ziemlich schwer löslich in Petroläther.

Verhalten gegen Oxydationsmittel: Durch Zusatz von Eisen(III)-chlorid oder andern Oxydationsmitteln geht Dimethyl-naphthidin mit intensiv rotvioletter Farbe in Lösung. Die gleiche Erscheinung tritt auf, wenn man eine Suspension der Base in Salzsäure diazotieren will, wohingegen sich eine schwefelsaure Suspension ohne diese Farberscheinung normal diazotieren lässt. Ebenso erfolgt diese Farbbildung schon bei nur schwachem Erwärmen mit 2-n. Salpetersäure.

Salze: Das Hydrochlorid ist in kaltem Wasser schwer löslich; etwas besser ist seine Löslichkeit in der Hitze. Ist nur die genau zur Bildung des Hydrochlorids nötige Menge Salzsäure vorhanden, so tritt Hydrolyse ein, welche sich durch das Auftreten einer Trübung anzeigt. Diese kann durch Zugabe von wenig überschüssiger Salzsäure zurückgedrängt werden: wird hingegen mehr konzentrierte Salzsäure zugegeben, so fällt das Hydrochlorid in Form von feinen Nadeln wieder aus. Das Sulfat ist sowohl in heissem als in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Aus einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids wird es durch Zugabe von Natriumsulfat oder Schwefelsäure in kleinen Nadeln ausgefällt.

Diacetylderivat des Dimethyl-naphthidins: 3,12 g (1/100 Mol) Dimethyl-naphthidin werden in 100 cm³ Benzol gelöst und mit 2,2 g Acetanhydrid versetzt. Die Lösung wird auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich plötzlich ein farbloser Niederschlag von Diacetyl-dimethyl-naphthidid ausscheidet. Man lässt nun noch eine Viertelstunde auf dem Wasserbad ausreagieren. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit etwas Benzol gewaschen. Die Ausbeute ist quantitativ. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen tief-siedenden Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Nitrobenzol zeigen die erhaltenen, farblosen Nadelchen einen Schmelzpunkt von 340°¹⁾.

20,03 mg gaben 57,77 mg CO₂ und 10,75 mg H₂O

20,57 mg gaben 1,34 cm³ N₂ (21°, 726 mm)

C₂₆H₂₄O₂N₂ Ber. C 78,76 H 6,10 N 7,07%

Gef. „ 78,73 „ 6,01 „ 7,22%

p-Toluolsulfoderivat des Dimethyl-naphthidins: 3,12 g Dimethyl-naphthidin werden mit einem Überschuss an frisch gereinigtem p-Toluolsulfochlorid (5 g) auf dem Wasserbad zusammengeschmolzen. Nun versetzt man mit 50 cm³ Wasser und gibt einen kleinen Überschuss 2-n. Natronlauge zu. Man belässt hierauf eine Stunde bei 70° und erhitzt zum Schluss noch während einer Viertelstunde zum Sieden. Nach Zusatz von Tierkohle und kurzem Aufkochen wird heiss filtriert und der Rückstand so lange mit heissem Wasser unter Zugabe von etwas verdünnter Natronlauge ausgezogen, als sich beim Versetzen mit Salzsäure noch ein Niederschlag bildet. Das Natriumsalz des p-Toluolsulfoderivates wird durch Einfließenlassen der vereinigten Filtrate in konz. Salzsäure zersetzt. Der entstandene, weisse Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, hierauf in wenig Aceton gelöst, filtriert und mit Wasser wieder aus der Lösung abgeschieden. Man krystallisiert zweimal aus Alkohol um und erhält die Verbindung in Form von farblosen Nadeln, die bei 295° schmelzen.

21,62 mg gaben 16,22 mg BaSO₄

C₃₆H₃₂O₄N₂S₂ Ber. S 10,33 Gef. S 10,30%

¹⁾ Fries und Lohmann (loc. cit.) erhielten die Diacetylverbindung, indem sie Dimethyl-naphthidin in Essigsäure-anhydrid lösten. Aus dieser Lösung krystallisierte direkt das gewünschte Produkt aus. Die Autoren geben nur an, dass der Schmelzpunkt der Verbindung über 300° liegt.

Konstitutionsermittlung des Dimethyl-naphthidins.

a. Bromierung von 1-Acetylamino-2-methyl-naphthalin: 10 g 1-Acetylamino-2-methyl-naphthalin (Smp. 188°) (Zur Herstellung vgl. u. a. *Fierz* und *Mannhart*, *Helv* 20, 1024 (1937)) wurden nach den Angaben von *Shoosmith* und *Rubli*¹⁾ bromiert. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 10,5 g an reinem 1-Acetylamino-2-methyl-4-bromnaphthalin (75% der Theorie), welches einen Schmelzpunkt von 222° besitzt. (Die obenerwähnten Autoren geben ihn mit 223° an.) Die Verbindung, die sich ausser aus Alkohol auch aus Aceton und Nitrobenzol umkrystallisieren lässt, wurde in Form von feinen, dicht verfilzten, farblosen Nadelchen erhalten.

b. Verseifung von 1-Acetylamino-2-methyl-4-bromnaphthalin: 10 g 1-Acetylamino-2-methyl-4-bromnaphthalin werden zur Verseifung während 30 Stunden mit einem Gemisch von 80 g konz. Salzsäure und 80 g Alkohol am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Aus der anfangs klaren Lösung scheidet sich mit zunehmender Reaktionsdauer immer mehr farbloses 1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin-hydrochlorid aus. Nach dem Erkalten wird dasselbe kräftig abgesaugt und mit wenig Alkohol gedeckt. Zur Trennung vom Unverseiften wird der Niederschlag mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure und einem Liter Wasser (das Hydrochlorid ist auch in siedendem Wasser ziemlich schwer löslich), dann nochmals mit der Hälfte dieser Mengen ausgekocht und heiss filtriert. Aus dem Filtrat wird durch Zusatz von konz. Salzsäure das Hydrochlorid ausgefällt. Nach Stehen über Nacht saugt man den aus silberglänzenden Blättchen bestehenden Niederschlag möglichst vollständig ab. Zur Überführung in die freie Base wird der Filterkuchen in etwa 100 cm³ Alkohol suspendiert und durch Zugabe von Ammoniak bis zur bleibenden, schwach alkalischen Reaktion auf dem Wasserbad zersetzt. (Beim Zersetzen in Wasser entstehen Schmierer.) Sobald alles in Lösung gegangen ist, setzt man wenig Tierkohle zu und belässt noch während einer weiteren Viertelstunde beim Sieden. Aus der filtrierten alkoholischen Lösung wird das Amin nach dem Erkalten durch vorsichtige Zugabe von Wasser in Form von schwach rötlichbraun gefärbten Flocken erhalten. Diese werden filtriert, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 6,2 g roher Base, entsprechend 73% der Theorie.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt in etwa 400 cm³ Petroläther vom Sdp. 30–50° auf dem Wasserbad gelöst. Man filtriert heiss von etwas Verunreinigung ab und dampft hierauf das Filtrat auf etwa 100 cm³ ein, bis sich das Amin abzuscheiden beginnt. Durch plötzliches Abkühlen in Eis wird es zur Krystallisation gebracht, während es bei langsamem Abkühlen teilweise ölig ausfällt. Diese Operation wird nochmals wiederholt, und so werden 4,8 g reines 1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 57% der Theorie. Die Verbindung, die in farblosen Nadeln ausfällt, färbt sich an der Luft rasch rosa. Sie ist leicht löslich in Aceton. Smp. 81,5–82,5°.

22,00 mg gaben 17,57 mg AgBr²⁾

C₁₁H₁₀NBr Ber. Br 33,85 Gef. Br 33,99%

c. Kondensation von 1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin mit Kupfer: Man löst 2 g 1-Amino-2-methyl-4-bromnaphthalin unter Zusatz eines kleinen Körnchens Jod in 10 cm³ Tetralin. Nun werden 2 g Naturkupfer zugefügt, und die Lösung wird während drei Stunden am Rückflusskühler gekocht. Dem Reaktionsgemisch setzt man hierauf zweimal 100 cm³ Benzol sowie etwas Tierkohle zu, erhitzt zum Sieden und filtriert. Die vereinigten Lösungen werden nun auf 40 cm³ eingengt, mit 1 g Essigsäure-anhydrid versetzt und das Reaktionsprodukt während einer halben Stunde auf dem Wasserbad acetyliert. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass die günstigste Aufarbeitungsmethode darin besteht, das Dimethyl-naphthidin direkt in sein Diacetylderivat überzuführen, welches dann infolge seiner Schwerlöslichkeit leicht von andern Reaktionsprodukten zu trennen ist. Trotz ihrer Schwerlöslichkeit scheidet sich die Acetylverbindung nur langsam aus.

¹⁾ Soc. 1927, 3098.

²⁾ *Shoosmith* und *Rubli* (loc. cit.) erhielten keine ganz genauen Analysenresultate. Sie fanden den Schmelzpunkt der Verbindung bei 82°.

Zu ihrer vollständigen Abscheidung lässt man deshalb über Nacht stehen, erwärmt hierauf nochmals zum Sieden, um eventuell ausgefallenes 1-Acetylamino-2-methyl-4-bromnaphthalin und andere Nebenprodukte wieder in Lösung zu bringen, saugt heiss ab und wäscht den bräunlichen Niederschlag mit Benzol. Man erhält so 0,65 g 4,4'-Diacetylamino-3,3'-dimethyl-dinaphthyl, entsprechend 39% d. Th. Nach zweimaligem Umkrystallisieren erhält man farblose Nadelchen, die bei 340° schmelzen. Die *Beilstein*-Probe zeigt die vollständige Abwesenheit von Brom.

20,01 mg gaben 57,66 mg CO₂ und 10,96 mg H₂O

19,70 mg gaben 1,25 cm³ N₂ (18°, 723 mm)

C₂₆H₂₄O₂N₂ Ber. C 78,76 H 6,10 N 7,07%

Gef. „ 78,64 „ 6,13 „ 7,08%

Der Mischschmelzpunkt mit dem Diacetylderivat der durch Oxydation von 1-Amino-2-methylnaphthalin erhaltenen Verbindung zeigt keine Erniedrigung.

Sämtliche Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. E. Pfanner) ausgeführt.

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

213. Nouvelle méthode de détermination de l'oxygène dans le fer et l'acier

par N. Vigna¹).

(8 IX 46)

Les méthodes actuelles de dosage de l'oxygène dans quelques qualités de fer et d'acier présentent des difficultés considérables, car les pourcentages d'oxygène sont très petits. Même la méthode de détermination en courant de H₂, outre les difficultés d'ordre pratique (technique), n'arrive pas toujours à donner des résultats tout à fait sûrs. C'est pourquoi j'ai voulu étudier la possibilité d'exécuter cette détermination à l'aide du principe habituel employé dans le dosage du carbone dans les aciers (méthode *Strohlein*), en vue aussi de simplifier l'ensemble des opérations analytiques.

Des recherches bibliographiques prouvent qu'il n'existe pas d'autres méthodes permettant un tel dosage.

Outillage nécessaire.

On fait passer l'azote industriel, qui contient plusieurs impuretés, dans un tube chauffé contenant du CuO pour retenir l'H₂ (1); ensuite dans une solution de pyrogallol, qui devrait retenir la quasi totalité de l'O₂ et les impuretés éventuelles qui peuvent être fixées en solution alcaline (2) (3); puis, par du H₂SO₄ et du P₂O₅ on fixe l'humidité éventuelle (4) (5).

¹) Communication présentée à l'assemblée d'été de la Société suisse de Chimie, le 8 septembre à Zurich; publiée avec l'autorisation du Comité de rédaction.

Enfin, les traces de O_2 , qui éventuellement auraient pu échapper à l'action du pyrogallol, peuvent être fixées à l'aide d'une spirale de Cu réduit chauffé à ce propos (6). Après un passage ultérieur de l'azote ainsi purifié à travers un filtre en laine de verre (7) qui a la fonction de retenir les vapeurs éventuelles d'oxyde de cuivre, le gaz arrive au fourneau de combustion (8), et d'ici à la burette de mesure (10) à travers le réfrigérant (9).

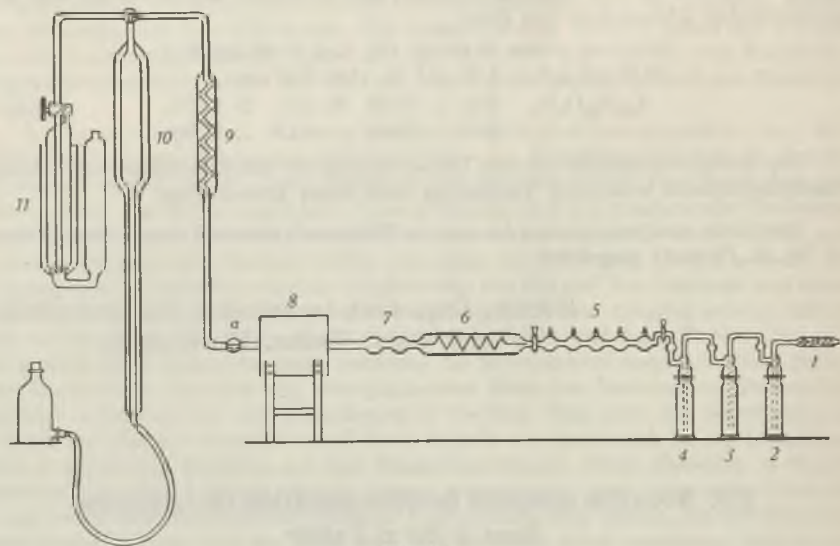


Fig. 1.

La particularité de l'appareil consiste précisément dans les dimensions de la burette, dont le diamètre, en considération des petites quantités d'oxygène, est réduit à 5 mm. Pour cette détermination, il faut avant tout laver l'appareil de mesure avec de l'azote, puis en excluant par le robinet (a) cette partie de l'appareil, on introduit dans le tuyau de combustion la nacelle, avec l'échantillon et l'on chauffe en courant d'azote pendant quelque temps à la température de $350^{\circ}C$ environ, pour pouvoir éliminer l'air éventuellement occlus dans les pores du matériel réfractaire et dans l'échantillon lui-même. On porte ensuite la température du fourneau jusqu'à 1200° et l'on procède à la détermination volumétrique du gaz.

Réactifs employés.

- 1^o Solution de pyrogallol à 15% pour le premier flacon de Drechsel (2), à 25% pour le deuxième (3).
- 2^o Une solution saturée de chlorure de potassium, colorée par du bleu de méthylène pour le remplissement de la burette.
- 3^o Solution ammoniacale de chlorure de cuivre(I) pour le tube d'absorption (11).

Observations.

Pour faciliter la formation de l'oxyde de carbone pour quelques aciers, il peut convenir de mélanger l'échantillon du métal avec de petites quantités de charbon purifié, au préalable.

Pour la mise au point de l'appareil, on pourrait employer un acier étalon. Une difficulté considérable peut se produire dans la préparation des copeaux, soit parce qu'au cours des procédés mécaniques il pourrait se former des oxydes du métal, soit encore à cause de l'occlusion naturelle d'air.

Tandis que ce deuxième inconvénient peut être aisément éliminé (comme il a été dit auparavant) par un chauffage préalable de l'échantillon en courant d'azote, il n'est pas aussi facile d'éliminer le premier.

Dans ce but, j'ai préparé un récipent en acier en forme de parallélépipède, ayant en son intérieur des pivots de façon à pouvoir fixer le morceau métallique à trépaner.

Avant cette opération, on placera dans la cuvette un morceau de CO_2 solide qui maintiendra le milieu froid et inerte. Il est aussi convenable, dans le but d'éliminer d'autres erreurs éventuelles, de saturer par l'azote, à la température ambiante, la solution de chlorure de potassium de même que la solution de chlorure de cuivre(I).

CONCLUSIONS

Par une série de déterminations, j'ai constaté que la méthode permet d'obtenir de bons résultats, par le fait que l'erreur moyenne se chiffre aux environs $\pm 0,01\%$.

Je tiens à remercier M. *Malossi*, Prof. ordinaire de Chimie dans l'Institut Industriel de Chimie à Turin, du concours qu'il m'a prêté dans ce travail.

Laboratoire de Chimie de *Ricerca Industriale*,
Turin, Février 1946.



214. Über die Struktur des Leucaenols (Leucaenin) aus *Leucaena glauca* Benth

von J. P. Wibaut¹⁾.

(8. IX. 46.)

Im Jahre 1937 isolierte *Mascre*²⁾ aus den Samen der *Leucaena glauca* eine weisse krystallisierte Substanz der empirischen Formel $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$, welche er Leucaenol nannte.

Leucaenol ist in Wasser und in organischen Lösungsmitteln sehr wenig löslich; daher konnte eine Bestimmung des Molekulargewichts nicht durchgeführt werden. Eine gesättigte wässrige Lösung des Leucaenols enthält etwa 0,2% der Substanz und zeigt $\text{p}_\text{H} = 4,7$. Leucaenol weist ein amphoters Verhalten auf. In verdünnten Säuren und Basen ist die Substanz viel leichter löslich als in reinem Wasser.

Mascre fand, dass eine wässrige Lösung von Leucaenol mit Eisen-(III)-chlorid eine sehr intensive Violettfärbung gibt. Eine alkalische Lösung des Leucaenols erzeugt mit Diazobenzolsulfosäure eine rote Farbe. Diese Reaktionen deuten auf die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe. Mit Ninhydrin entsteht eine dunkelblaue Farbe. Da das Leucaenol kein primäres Amin ist ($\text{p}_\text{H} = 4,7$), deutet die Ninhydrinreaktion auf die Gruppierung einer α -Aminosäure. Das Leucaenol von *Mascre* war optisch inaktiv; der Schmelzpunkt verschiedener Proben lag bei 283—287°.

¹⁾ Vorgetragen in der Sommerversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft am 8. September in Zürich, veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ *M. Mascre*, C. r. **204**, 890, (1937).

Ein Jahr vorher hatte *Jany Renz*¹⁾ aus den Blattstielen von *Mimosa pudica* oder von *Leucaena glauca* Benth eine Verbindung der empirischen Formel $C_4H_5O_2N$ isoliert, welche er Mimosin nannte. Das Mimosin gibt dieselben²⁾ Farbenreaktionen mit Eisen(III)-chlorid, Diazobenzolsulfosäure und³⁾ Ninhydrin, wie das Leucaenol.

Renz fand, dass die Hälfte des Stickstoffs in Mimosin als Amino-stickstoff (*van Slijke*) vorhanden ist.

Bald darauf beschrieben *Nienburg* und *Tauböck*²⁾ ebenfalls die Isolierung von Mimosin aus *Mimosa pudica*; sie konnten die Beobachtungen von *Renz* bestätigen. Aus der Analyse eines Kupfersalzes wurde die Molekularformel $C_8H_{10}O_4N_2$ abgeleitet.

Das Mimosin ist optisch aktiv ($\alpha_D = -21^\circ$ in Wasser) und unterscheidet sich ausserdem durch seinen Schmelzpunkt $227-228^\circ$ oder 231° vom Leucaenol *Mascré's*. In allen anderen Eigenschaften ist das Mimosin dem Leucaenol sehr ähnlich.

Auf Grund der Zusammensetzung und der Eigenschaften, insbesondere wegen der Stabilität gegenüber verdünnten Alkalien stellten *Nienburg* und *Tauböck* für das Mimosin die Struktur eines Dioxy-pyridyl-alanins zur Diskussion. Ein experimenteller Beleg dafür, dass die Molekel dieser Substanz einen Pyridinring enthält, wurde von ihnen nicht angegeben.

Der Nachweis eines Pyridinringes im Leucaenol ist von *Bickel*³⁾ und mir und unabhängig von uns und in anderer Weise von *R. Adams* und Mitarbeitern erbracht worden.

Als *Bickel* und ich im Jahre 1940 mit der Untersuchung des Leucaenols begannen, isolierten wir diese Substanz aus den Samen von *Leucaena glauca* Benth, welche aus Niederländisch Indien bezogen wurden. Unser Präparat war optisch aktiv ($\alpha_D = -9^\circ$ in Wasser) und zeigte einen Schmelzpunkt von $226-227^\circ$, also sehr verschieden von den Angaben *Mascré's*. Im übrigen konnten wir seine Beobachtungen in bezug auf Elementarzusammensetzung, Löslichkeitsverhältnisse und Farbenreaktionen bestätigen.

Wir haben das Leucaenol in wässriger Lösung elektrometrisch titriert. Die Kurve zeigte zwei Inflexionspunkte, welche zwei ionogenen H-Atomen pro $(C_4H_5O_2N)_2$ entsprechen (Phenolische OH-Gruppe und COOH-Gruppe). Deshalb ist die wahrscheinlichste Molekularformel des Leucaenols $C_8H_{10}O_4N_2$; diese Formel steht in Einklang mit der Zusammensetzung eines von uns hergestellten Kupfersalzes.

Die Hälfte des Stickstoffs im Leucaenol ist als Amino-Stickstoff (*van Slijke*) vorhanden, s. o. Durch Einwirkung von Methylalkohol-

¹⁾ *Jany Renz*, Z. physiol. Ch. **244**, 153 (1936).

²⁾ *H. Nienburg* und *K. Tauböck*, Z. physiol. Ch. **250**, 80 (1937).

³⁾ Diss. von *A. F. Bickel*, Amsterdam (1943); *A. F. Bickel* und *J. P. Wibaut*, R. **65**, 65 (1946).

Salzsäure auf Leucaenol erhielten wir das salzsaure Salz eines Methyl-esters, in welchem zwei Äquivalente HCl enthalten sind. Das Leucaenol selbst gibt ein Hydrochlorid mit einer Molekel Salzsäure. Diese Beobachtungen sind in Einklang mit der Annahme, dass Leucaenol eine α -Aminosäure vorstellt. Das freie Leucaenol kann nur ein Äquivalent HCl am Stickstoff des Pyridinrings binden; der Methylester dagegen enthält ausserdem eine basische NH_2 -Gruppe, an welche ein zweites Äquivalent HCl gebunden wird.

Unabhängig von uns haben *R. Adams*¹⁾ und Mitarbeiter ebenfalls ein Salz des Leucaenols mit einem Äquivalent HCl und ein Salz des Methylesters mit zwei Äquivalenten HCl dargestellt.

Diese Beobachtungen, zusammen mit der NH_2 -N-Bestimmung, Ninhydrin-Reaktion und optischen Aktivität sprechen eindeutig dafür, dass unser Leucaenol eine α -Aminosäure ist.

Obschon das Leucaenol durch alkalisches Permanganat oder Bromwasser leicht oxydiert wird, gelang es weder uns noch *Adams*, definierte Oxydationsprodukte zu gewinnen. Auch bei der Kalischmelze erhielten wir keine positiven Resultate; bei der Zinkstaubdestillation wurde nur Ammoniak gefunden.

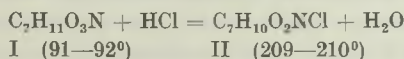
Interessante Ergebnisse wurden erhalten, als wir versuchten, das Leucaenol zu methylieren. Da eine ätherische Suspension von Leucaenol nicht mit Diazomethan reagierte, versuchten wir eine kräftigere Methylierungsmethode. Wir behandelten Leucaenol mit Dimethylsulfat und 35-proz. Natronlauge bei 70—100°. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir eine schön krystallisierende Substanz der Molekularformel $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ isolieren; die Ausbeute an dieser bei 91—92° schmelzenden Verbindung I beträgt 59—63% der Theorie.

Offenbar hat nicht nur eine Methylierung stattgefunden, sondern die Molekel des Leucaenols ist durch die Einwirkung der Lauge weitgehend abgebaut worden.

I ist ein Pyridinderivat, da durch Erhitzen mit Zinkstaub Pyridin entsteht, das in der Form des Pikrats und des Pikrolonats identifiziert wurde.

I gibt keine Farbenreaktion mit Eisen(III)-chlorid (Abwesenheit einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe), enthält dagegen eine OCH_3 -Gruppe (*Zeisel*) und liefert Methylamin bei der Oxydation mit alkalischem Permanganat.

Mit einbasischen Säuren entstehen Salze, unter Verlust von einer Molekel Wasser:



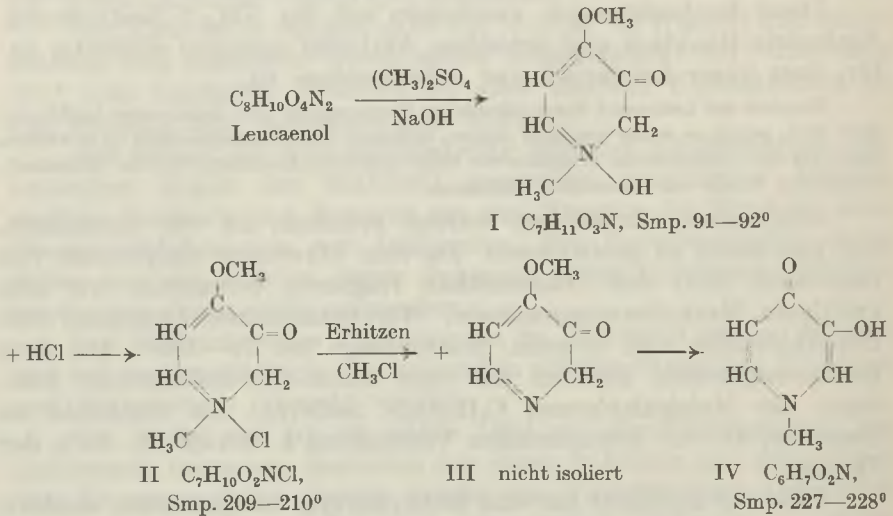
Das Chloratom ist ionogen gebunden. Deshalb muss I eine basische OH-Gruppe enthalten, welche nur am Pyridin-Stickstoff

¹⁾ *Roger Adams, S. J. Cristol, A. A. Anderson and A. A. Albert, Am. Soc. 67, 89 (1945).*

gebunden sein kann. Wird das Chlorid II im Vakuum oder in Nitrobenzol-Lösung erhitzt, so wird CH_3Cl abgespalten und entsteht eine schön krystallisierende Substanz IV, welche bei $227-228^\circ$ schmilzt.

Die Verbindung IV gibt eine intensive Farbenreaktion mit Eisen(III)-chlorid (Phenolische Hydroxylgruppe). Die Prüfung auf OCH_3 verlief negativ, dagegen liefert IV bei der Oxydation mit alkalischem Permanganat Methylamin, das als Platindoppelsalz identifiziert wurde.

Die Verbindung IV ist als ein N-Methyl-hydroxy-pyridon anzusprechen. Diese Beobachtungen werden durch die folgenden Formelbilder zum Ausdruck gebracht.



Das N-Methyl-hydroxy-pyridon IV ist offenbar entstanden durch Umlagerung des Zwischenproduktes III, welches nicht isoliert wurde. Bei der für die Abspaltung von CH_3Cl aus II erforderlichen hohen Temperatur lagert sich das γ -Methoxyderivat III in ein N-Methylpyridon IV um.

Das Reaktionsprodukt I, das beim methylierenden Abbau von Leucaenol entsteht, betrachten wir als das Hydroxymethylat eines Methoxy-oxo-dihydro-pyridins. Mit dieser Auffassung steht im Einklang, dass diese Verbindung keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt und zwei Atome Brom addiert. Die Formel I enthält eine Kohlenstoff-doppelbindung. Bekanntlich findet Addition von Brom an einer $\text{C}=\text{N}$ -Bindung meistens nicht statt. Bei der Einwirkung von Ozon auf I entsteht ein Körper, der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen enthält.

In der Strukturformel IV sollen nun die Haftstellen des Pyridon-Sauerstoffes und der Hydroxyl-Gruppe bewiesen werden.

A priori sind verschiedene isomere N-Methyl-hydroxy-pyridone in Betracht zu ziehen. Das N-Methyl-4-hydroxy-pyridon-2 ist von

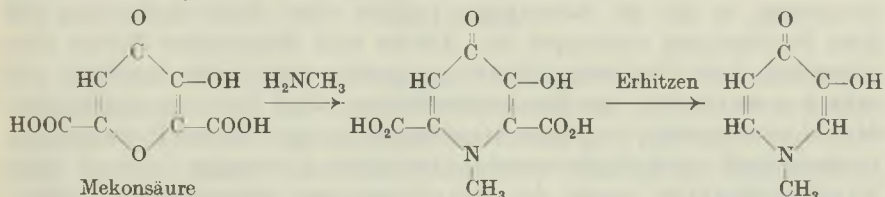
Späth und *Tschnelnitz* synthetisiert worden; diese Substanz schmilzt nach Angabe dieser Autoren bei 169–170° und kann deshalb nicht identisch sein mit IV.

Die Synthese des N-Methyl-3-hydroxy-pyridon-2 und des N-Methyl-6-hydroxy-pyridon-2 ist von Hrn. *Bickel* durchgeführt worden. Keine dieser Verbindungen ist identisch mit IV.

Für die Verbindung IV kommt daher nur die Struktur eines N-Methyl-3-hydroxy-pyridons-4 oder die Struktur eines N-Methyl-5-hydroxy-pyridons-2 in Betracht.

Da das bis jetzt unbekannte 2,5-Dihydroxy-pyridin wahrscheinlich sehr oxydabel sein wird, hielten *Bickel* und ich es für wenig wahrscheinlich, dass ein Derivat dieses 2,5-Dihydroxy-pyridins als Naturstoff vorkommen sollte. Wir vermuteten deshalb, dass der Verbindung IV die Struktur eines N-Methyl-3-hydroxy-pyridons-4 zukomme. Diese Annahme hat sich bestätigt.

Zusammen mit Hrn. *Kleipool*¹⁾ habe ich diese Verbindung aus Mekonsäure synthetisiert:



Das synthetische N-Methyl-3-hydroxy-pyridon-4 zeigte dieselben Eigenschaften wie das Abbauprodukt IV. Beide Präparate besaßen denselben Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt. Da der Schmelzpunkt wegen eintretender Zersetzung wenig charakteristisch ist, hat Frl. Dr. *Mac Gillavry* auf unsere Bitte von beiden Präparaten ein *Debye-Scherrer*-Diagramm aufgenommen. Die Röntgendiagramme wiesen auf Identität der beiden Präparate hin, auch die Ultra-Violett-Spektren sind identisch. Ausserdem haben wir sowohl aus dem Abbauprodukt IV als aus dem synthetischen Produkte ein Pikrat dargestellt. Beide Pikrate zeigten denselben Schmelzpunkt, 206–208° unter Zersetzung; der Mischschmelzpunkt zeigte keine Erniedrigung.

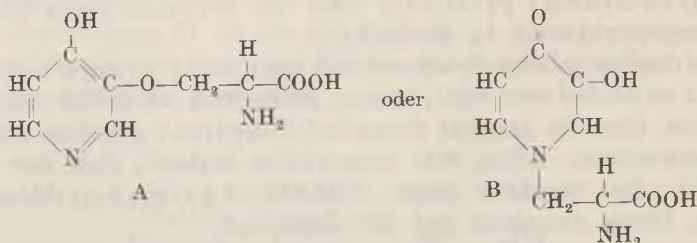
Adams und Mitarbeiter erhielten durch Erhitzen von *Leucaenol* auf 220–250° im Vakuumsublimations-Apparat eine Substanz der Molekularformel $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$; sie bereiteten verschiedene Salze und ein Diacetylderivat dieser Verbindung, welche sie auf Grund der Eigenschaften und Zusammensetzung als ein Dioxy-pyridin betrachten.

Da auf Grund der Literaturangaben dieses Dioxy-pyridin nicht identisch erschien mit einem der bekannten Dioxy-pyridine, betrachtet *Adams* diese Substanz als das bis jetzt unbekannte 2,5-Dioxy-pyridin.

¹⁾ Wird publiziert im *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*.

Da wir als Abbauprodukt des Leucaenols ein N-Methyl-3-hydroxy-pyridon-4 erhalten haben, erscheint die Annahme von *Adams* und Mitarbeitern nicht wahrscheinlich. Zur Klärung der Sachlage werden wir versuchen, das 2,5-Dioxy-pyridin zu synthetisieren.

Nach den jetzt bekannten Tatsachen kommen für das Leucaenol aus *Leucaena glauca* zwei Konstitutionsformeln in Betracht:



Bickel und ich haben in unserer ersten Mitteilung die Formel A bevorzugt, in der die Seitenkette mittels eines Sauerstoffatoms mit dem Pyridinkern verknüpft ist. *Adams* und Mitarbeiter haben aber gefunden, dass Leucaenol nicht angegriffen wird beim Erhitzen mit sehr konzentrierter Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure. Man darf erwarten, dass eine Ätherbindung unter diesen Bedingungen hydrolytisch gesprengt würde. Deshalb bevorzugt *Adams* eine Pyridon-Struktur, worin die Seitenkette am Ringstickstoff haftet. Wenn wir die von uns bewiesenen Haftstellen der Sauerstoffatome im Pyridin-Ring in Betracht ziehen und mit *Adams* annehmen, dass die Seitenkette am Ringstickstoff haftet, resultiert die Konstitutionsformel B. Mit dieser Konstitutionsformel ist der Verlauf des Abbaus des Leucaenols mittels Dimethylsulfat und Natronlauge weniger verständlich als mit der Ätherformel A.

Es sind weitere experimentelle Tatsachen nötig, um eine Entscheidung zu treffen zwischen beiden Konstitutionsformeln.

Die von uns aufgefundene Tatsache, dass Leucaenol ein Derivat von 3,4-Dioxy-pyridin ist, zeigt, dass Leucaenol strukturell verwandt ist mit der Komenaminsäure.

Neuerdings hat *Kostermans*¹⁾ eine kurze Mitteilung publiziert über Mimosin; er hat aus *Leucaena glauca* eine Verbindung isoliert, welche er auf Grund der Eigenschaften und Zusammensetzung als identisch mit Mimosin betrachtet. Sein Präparat zeigt optische Aktivität, $\alpha = -21^\circ$ (in Wasser), in guter Übereinstimmung mit der Beobachtung von *Renz*. Ein Schmelzpunkt des Präparats wird nicht erwähnt. Nach *Kostermans* zeigt das Ultraviolett-Spektrum seines Mimosins grosse Ähnlichkeit mit dem Spektrum der Komenaminsäure.

Es ist wahrscheinlich, dass unser Leucaenol-Präparat aus *Leucaena glauca* mit Mimosin aus *Mimosa pudica* identisch ist. Die

¹⁾ *D. Kostermans*, R. 65, 319 (1946).

Leucaenol-Präparate von *Mascre* und *Adams* sind laut der Beschreibung verschieden von unserem Präparat und vom Mimosin. *Adams* erwähnt, dass sein Präparat bei 291° schmilzt; aber andererseits sagt er, dass die Substanz in Vakuumröhrchen bei 240—245° schmilzt. Offenbar ist der Schmelzpunkt wenig charakteristisch.

Vielleicht haben *Mascre* und *Adams* racemische Formen des Leucaenols in Händen gehabt.

Da dem Leucaenol die Struktur einer α -Aminosäure zukommt, schlagen wir vor, diese Verbindung als Leucaenin zu bezeichnen.

Amsterdam, Organ.-chem. Institut der Universität.

215. Phtalimidsynthesen mit Hilfe von p-Toluolsulfosäure-estern

von Euklid J. Sakellarios¹⁾.

(8. IX. 46.)

Die am Stickstoff substituierten Phtalimide und insbesondere diejenigen, die am Stickstoffsubstituenten halogeniert sind, spielen seit ihrer Verwendung zur Synthese wichtiger aliphatischer Amine und Aminosäuren²⁾ immer noch eine bedeutende Rolle in der präparativen organischen Chemie³⁾.

Obwohl dieses Gebiet bis zu den letzten Zeiten vielfach bearbeitet worden ist, wird die Alkylierung des Phtalimids, von einem Vorschlag von *H. R. Ing* und *R. H. F. Manke*⁴⁾ abgesehen, fast ausschliesslich in der von *Gabriel* angegebenen Form, die bekanntlich in der Umsetzung eines Halogen- oder Dihalogen-Kohlenwasserstoffes mit Phtalimid-Kalium besteht, ausgeübt.

Das *Gabriel*'sche Verfahren weist, von seiner unbestreitbaren Durchsichtigkeit abgesehen, verschiedene Mängel auf, die wie folgt zusammengefasst werden können:

1. Bei Verwendung niedrig siedender Halogen- oder Dihalogen-Verbindungen ist das Arbeiten in geschlossenen Gefässen erforderlich. So findet die Umsetzung des Phtalimid-Kaliums mit Methyl- oder Äthyljodid erst bei 150° statt⁵⁾. Ausnahmsweise führte *Blacher*⁶⁾ die

¹⁾ Vorgetragen in der Sommersammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft am 8. September 1946 in Zürich; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ *S. Gabriel*, B. **21**, 2688 (1888); **22**, 426 (1889); **24**, 3104 (1891); *E. Fischer*, B. **34**, 454 (1901); *S. P. L. Sörensen*, C. **1908**, II, 681.

³⁾ *A. Müller* und *P. Kraus*, M. **61**, 219—228 (1928); B. **65**, 1354 (1932).

⁴⁾ Soc. **1926**, 2348; C. **1926**, II, 2968.

⁵⁾ *Graebe*, *Pictet*, B. **17**, 1174 (1884); A. **247**, 302 (1887).

⁶⁾ *Blacher*, B. **28**, 2358 (1895).

Äthylierung des Phtalimids durch Zusammenschmelzen von Phtalimid-Kalium mit äthylschwefelsaurem Kalium bei 190° aus. Reaktionsdauer und Ausbeute sind nicht angegeben.

n-Propylbromid reagiert mit Phtalimid-Kalium bei 150—160°¹⁾, während iso-Propylbromid erst bei 190° in Reaktion tritt²⁾, p-Methylbutylbromid³⁾ und iso-Amylbromid⁴⁾ setzen sich mit Phtalimid-Kalium erst bei 200° um.

2. Lange Reaktionsdauer. So ist z. B. zur Darstellung des ω -Bromäthyl-phtalimids das Kochen von Phtalimid-Kalium mit einem grossen Überschuss von Äthylenbromid (auf 0,81 Mol Phtalimid-Kalium 2,4 Mol Äthylenbromid) während 12—15 Stunden erforderlich⁵⁾. Ebenfalls gelingt es erst Phtalimid-Kalium mit Dibrom-dodecan einigermaßen befriedigend zur Reaktion zu bringen, wenn man ersteres mit dem vierfachen Überschuss an Dibrom-dodecan während 4 Stunden auf 155—160° erhitzt, dann aufarbeitet und das zurückgewonnene, nicht in Reaktion getretene Dibrom-dodecan von neuem mit Phtalimid-Kalium umsetzt. Nur durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation gelingt es, einen grossen Teil des Dihalogenparaffins umzusetzen⁶⁾.

Für die Darstellung des β -Chloräthyl-phtalimids ist, wegen des niedrigen Siedepunktes des 1,2-Dichloräthans und der geringen Reaktionsfähigkeit des Chlors, das Arbeiten im geschlossenen Gefäss bei 180—190° erforderlich⁷⁾.

3. Die Synthese wird undurchführbar in den Fällen, wo die verwendete Halogenverbindung nicht zugänglich ist oder sich infolge der hohen Umsetzungs-Temperatur verändert und infolgedessen die Reaktion einen anderen Verlauf nimmt. In solchen Fällen ist man genötigt, zu anderen synthetischen Methoden zu greifen. So z. B. wurde von *Gabriel* und *Posner*⁸⁾ aus 1,3-Dichlor-2-oxypropan und Phtalimid-Kalium und nachfolgender Oxydation des entstandenen 2-Oxy-trimethylen-diphtalimids Diphtalimido-aceton erhalten, während die Umsetzung des Dichloracetons mit Phtalimid-Kalium nur Phtalimid lieferte⁹⁾.

Ebensowenig gelingt die Umsetzung des α -Brom-iso-buttersäure-äthylesters mit Phtalimid-Kalium¹⁰⁾. Die Darstellung der gesuchten α -Phtalimido-iso-buttersäure gelang *Gabriel*¹¹⁾ erst später beim Zusammenschmelzen der α -Amino-iso-buttersäure mit Phtalsäureanhydrid bei 180°.

¹⁾ *Gabriel*, B. 24, 3105 (1891).

³⁾ *Marckwald*, B. 37, 1047 (1904).

²⁾ *Gabriel*, B. 24, 3106 (1891).

⁴⁾ *Neumann*, B. 23, 998 (1890).

⁵⁾ *Gabriel*, B. 20, 2225 (1887); 21, 556 (1888); 22, 1137 (1889); Org. Synth., Coll.

Vol. 1 (New-York 1932), S. 115.

⁶⁾ *Müller, Kraus*, B. 65, 1356 (1932).

⁹⁾ *Posner und Rhode*, B. 42, 3241 (1909).

⁷⁾ *Seitz*, B. 24, 2696 (1891).

¹⁰⁾ *Gabriel, Colman*, B. 33, 981 (1900).

⁸⁾ B. 27, 1042 (1894).

¹¹⁾ *Gabriel*, B. 44, 59 (1911).

4. Das Verfahren ist teuer, besonders in Fällen, wo die Reaktionsträgheit des Chlors die Verwendung von Brom- oder sogar Jodverbindungen, meistens in grossem Überschuss, notwendig macht.

Zu berücksichtigen ist noch, dass es nicht möglich ist, die nicht umgesetzte Halogenverbindung quantitativ zurückzugewinnen.

Obwohl die Arylsulfonsäure-ester in vielen Fällen leichter zugänglich sind als die entsprechenden Halogenverbindungen¹⁾ und ob schon sie meistens mit gutem Erfolg zur Alkylierung von Aminen und Phenolen vielfach verwendet worden sind²⁾, sind sie bisher — soweit wir aus der uns zugänglichen Literatur³⁾ feststellen konnten — auf ihre Eignung zu Phtalimid-Synthesen nur in einem Falle geprüft worden. So erhielten *Clemo* und *Walton*⁴⁾ das β -Chloräthyl-phtalimid in einer Rohausbeute von 86% der Theorie beim Erwärmen von Phtalimid-Kalium⁵⁾ mit p-Toluolsulfonsäure- β -chloräthylester während 3 Stunden auf 200°. Wie im experimentellen Teil gezeigt wird, ist eine so hohe Temperatur gar nicht notwendig, denn schon bei 150° setzen sich alle von uns untersuchten Toluolsulfonsäure-ester der primären Alkohole — mit Ausnahme des p-Toluolsulfonsäure- β -cyanäthylesters, der mit Phtalimid-Kalium in anderer Richtung reagiert — mit Phtalimid-Kalium unter Bildung des entsprechenden Alkyl-phtalimids nahezu quantitativ um. Besonders im Falle des Chloräthylesters ist eine so hohe Reaktionstemperatur sogar schädlich, denn es bilden sich in stürmischer Reaktion neben β -Chloräthyl-phtalimid beträchtliche Mengen Diphtalimino-äthan. So liefert der p-Toluolsulfonsäure-methylester mit Phtalimid-Kalium in Xylol erhitzt reines Methyl-phtalimid in einer Ausbeute von 90% d. Th., unter den gleichen Bedingungen bei Verwendung des Äthylesters N-Äthyl-phtalimid in einer Ausbeute von 93% d. Th. und der n-Butylester, N-n-Butyl-phtalimid, in einer Ausbeute von 74% d. Th., nach der Reinigung durch Hochvakuumdestillation.

¹⁾ *D. H. Peacock, Po Tha, Soc. 1928, 2303.*

²⁾ *D. R. P. 112 177, Frdl. 6, 79 (1900); Ullmann und Wenner, A. 327, 120 (1903); Claisen und Eisleb, A. 401, 30 (1911); Földi, B. 53, 1836 (1920); 55, 1535 (1922); Clemo, Perkin Jr., Soc. 121, 642 (1922); 125, 1804 (1924); Stevens, Tucker, Soc. 123, 2141 (1923); Magidson, Corbatschow, B. 56, 1810 (1923); H. Gilman und Beaber, Am. Soc. 47, 1449 (1925); C. Finzi, Ann. chim. appl. 15, 41; C. 1925 I, 2490; Freudenberg, Hess, A. 448, 121 (1926); Tschitschibabin, Kirsanoff, Bl. [4] 41, 1649 (1927); Rodionow, Wwedenski, C. 1929, I, 1939; 1939, II, 562; K. H. Slotta, W. Franke, B. 63, 678 (1930); Sekera, Marvel, Am. Soc. 55, 345 (1933); Tabern, Volwiler, Am. Soc. 56, 1139 (1934).*

³⁾ Infolge der Kriegsereignisse sind uns das Zentralblatt und die übrigen Zeitschriften seit 1940 nur unregelmässig zugekommen und seit 1942 überhaupt nicht mehr. Erst im April d. J. erhielten wir die ersten amerik. Zeitschriften.

⁴⁾ *Soc. 1928, 723.*

⁵⁾ Im Referate des Zentralblattes — das Original ist uns nicht zugänglich — ist Phtalimid erwähnt. Da wir eine Umsetzung mit demselben nicht erzielen konnten, verwendeten wir Phtalimid-Kalium für unsere Versuche mit Erfolg. Als wir, erst nach Abschluss vorliegender Arbeit, mit Herrn Prof. *Clemo* in Verbindung treten konnten, erfuhren wir von ihm, dass es sich in der Tat um Phtalimid-Kalium handelt.

N-n-Butyl-phtalimid wurde bisher nach den Angaben der Literatur¹⁾ bei der Umsetzung von 1 Mol Phtalsäure-anhydrid mit 1 Mol n-Butylamin und anschliessender Destillation des entstandenen sauren phtalsauren Butylamins als ein Öl vom Sdp._{758 mm} 311,8⁰ (korr.) erhalten. Wir stellten fest, dass das reine N-n-Butyl-phtalimid eine bei Zimmertemperatur feste, bei 36,5⁰ schmelzende Substanz darstellt.

Die Spaltung durch Eisessig-Bromwasserstoffsäure ergab n-Butylamin-hydrobromid und Phtalsäure. Zwecks Identifizierung des Butylamins führten wir dasselbe in das bereits von *L. Demeny*²⁾ dargestellte p-Toluolsulfonsäure-n-butylamid, für welches der Schmelzpunkt mit 43⁰ angegeben wird, über. Bei sorgfältiger Reinigung der Substanz durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Normalbenzin erhielten wir diese mit dem scharfen Smp. 48,5⁰.

Ebenfalls reagiert der p-Toluolsulfonsäure- β -chloräthylester, wie bereits erwähnt, mit Phtalimid-Kalium bei 150⁰ nur mit der tosylierten Oxygruppe und liefert in fast quantitativer Ausbeute und befriedigendem Reinheitsgrad das bekannte β -Chloräthyl-phtalimid³⁾.

Es gelingt, den p-Toluolsulfonsäure- β -chloräthylester auch mit 2 Mol Phtalimid-Kalium umzusetzen und so zum Diphtaliminoäthan zu gelangen, wenn man eine Umsetzungstemperatur von gegen 200⁰ während mehrerer Stunden aufrecht erhält. Man gewinnt das Diphtaliminoäthan in einer Ausbeute von ca. 60% d. Th. mit dem richtigen Smp. 233⁰, in Übereinstimmung mit den Angaben von *Gabriel*⁴⁾ und von *Bistrzycki* und *Schmütz*⁵⁾. Trotz sorgfältiger Reinigung durch wiederholtes Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln blieb der Schmelzpunkt bei 233⁰ konstant. Der von *Anderlini*⁶⁾ angegebene Schmelzpunkt von 243–244⁰ beruht sicher auf einem Irrtum.

Wenn auch nicht so glatt, reagiert auch der von *Freudenberg* und *Hess*⁷⁾ dargestellte Toluolsulfonsäure-ester des Aceton-glycerins mit Phtalimid-Kalium bei etwas höherer Temperatur als sonst unter Bildung der bisher nicht beschriebenen, aus Benzin oder Methanol prächtig krystallisierenden Acetonverbindung des 1-Phtalimido-2,3-dioxypropans, Smp. 106,5⁰. Diese liefert bei der Entacetonierung durch verdünnte Essigsäure bei Wasserbadtemperatur das bereits von *Gabriel* und *Ohle*⁸⁾ aus Glycid und Phtalimid erhaltene Dioxypropyl-phtalimid, Smp. 111,5–112,5⁰, für welches wir einen etwas höheren Schmelzpunkt beobachteten (112,5–113⁰).

¹⁾ *Sachs*, B. 31, 1228 (1898).

²⁾ R. 50, 51–59 (1931); C. 1931, I, 1907.

³⁾ *O. Seitz*, B. 24, 2626 (1891); *S. Gabriel*, B. 38, 2400 (1905).

⁴⁾ B. 20, 2225 (1887).

⁵⁾ G. 24, I, 406.

⁶⁾ A. 415, 22 (1918).

⁷⁾ A. 448, 126 (1926).

⁸⁾ B. 50, 824 (1917).

Einen ganz anderen Verlauf nimmt die Reaktion zwischen dem Toluolsulfonsäure- β -cyanäthylester und Phtalimid. Beim Erwärmen von je 1 Mol Ester und Phtalimid-Kalium in trockenem Xylol macht sich bei einer Innentemperatur von 120° eine Reaktion bemerkbar, wobei eine leichtflüchtige Substanz herausdestilliert; diese wurde als Acrylsäure-nitril, Sdp. $77-79^{\circ}$, identifiziert. Bei der Aufarbeitung des Kolbenrückstandes konnten wir Phtalimid und toluolsulfonsaures Kalium isolieren.

Clemo und Walton¹⁾ erhielten den Toluolsulfonsäure- β -cyanäthylester aus Toluolsulfochlorid und Äthylen-cyanhydrin in siedendem Xylol neben p-toluolsulfonsaurem Ammonium. Wir erhielten den Ester in reinem Zustande beim Tosylieren des Cyanäthanol in Pyridin in einer Ausbeute von ca. 70% d. Th. mit dem Smp. 65° .

Noch interessanter scheint die Reaktion zwischen dem im D.R.P. 451 122²⁾ erwähnten Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester und Phtalimid-Kalium zu verlaufen. Kocht man unter Rückfluss je 1 Mol Phtalimid-Kalium und Diester in Xylol während 12 Stunden, so erhält man in einer Ausbeute von ca. 76% d. Th. den bisher nicht dargestellten, schön krystallisierenden Toluolsulfonsäure-ester des β -Oxyäthyl-phtalimids vom Smp. $144,5^{\circ}$. Zum Vergleich wurde auf das Gabriel'sche β -Oxäthyl-phtalimid³⁾ Toluolsulfochlorid in Pyridin einwirken gelassen. Das gebildete Reaktionsprodukt schmolz ebenfalls bei $144,5^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt der beiden Präparate ergab keine Erniedrigung. Auch Löslichkeit, Krystallisation und sonstige Eigenschaften bewiesen die Identität beider auf verschiedenen Wegen dargestellten Substanzen.

Zu bemerken ist, dass der Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester im Patent mit einem Smp. 118° angeführt ist. Den Schmelzpunkt des reinen Diesters fanden wir bei 128° . Auch bei mehrfachem Umkrystallisieren blieb dieser konstant.

Kocht man den Toluolsulfonsäure-ester des Oxäthyl-phtalimids mit Natriumjodid in Alkohol während 3 Stunden und destilliert den Alkohol ab, so erhält man in 90-proz. Ausbeute das bekannte Jodäthyl-phtalimid⁴⁾, welches nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den richtigen Schmelzpunkt von $99,5-100^{\circ}$ besitzt.

Wird der Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester mit 2 Mol Phtalimid-Kalium bei 200° umgesetzt, so erhält man Diphtalimino-äthan in einer Rohausbeute von 87% und ca. 70% d. Th. an aus Eisessig umkrystallisiertem, bei $233-234^{\circ}$ schmelzendem Produkt.

Weitere Versuche, die im Gange sind, sollen beweisen, ob die Di-p-toluolsulfonsäure-ester der homologen ω, ω' -Glykole mit Phtalimid-Kalium in gleicher Weise reagieren und damit einen neuen, zu

¹⁾ Soc. 1928, 723—729.

²⁾ Frdl. 15, 769.

³⁾ B. 21, 571 (1888).

⁴⁾ D. R. P. 164 510, Frdl. 8, 922; Gabriel, B. 53, Anm. S. 1989 (1920).

den aliphatischen Aminen und Diaminen führenden Weg über die leicht zugänglichen Di-p-toluolsulfonsäure-ester der ω, ω' -Glykole eröffnen.

Experimenteller Teil.

1. N-Methyl-phtalimid.

3,7 g reines Phtalimid-Kalium und 3,8 g p-Toluolsulfonsäure-methylester werden in einem mit Steigrohr versehenen Kölbchen gemischt, mit 10 cm³ über Na frisch destilliertem m-Xylol versetzt und während 3 Stunden im Ölbad unter zeitweisem Umrühren auf 150° (Öltemperatur) erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit richtet man den Kolben zur Destillation ein und erhitzt weiter, wobei unter gleichzeitigem Abdestillieren des Xylols die Innentemperatur allmählich auf 150° steigt. Man hält eine Stunde bei dieser Temperatur. Nach dem Erkalten gibt man 50 cm³ Aceton zu, erwärmt auf dem Dampfbade unter Rückfluss, saugt ab und wäscht den Rückstand von toluolsulfonsaurem Kalium zweimal mit Aceton. Man destilliert das Aceton unter gewöhnlichem Druck und das Xylol im Vakuum ab und löst den Rückstand in reinstem CS₂, wobei etwas Phtalimid ungelöst bleibt, von welchem abfiltriert wird. Nach dem Abdampfen des Schwefelkohlenstoffs hinterbleiben 2,92 g ziemlich reines Methyl-phtalimid, welches nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Entfärbungskohle bei 133,5–134° schmilzt. Ausbeute 90% der Theorie. Das zurückbleibende toluolsulfosaure Kalium wiegt 4,15 g.

2. N-Äthylphtalimid.

7,4 g Phtalimid-Kalium, 8 g Toluolsulfonsäure-äthylester und 10 cm³ Xylol werden wie bei der Darstellung des Methyl-phtalimids im Kölbchen mit Steigrohr im Ölbad auf den Siedepunkt des Xylols erhitzt, wobei die Innentemperatur bei einer Ölbadtemperatur von 138° auf 145° steigt. Man erhitzt weiter während 3 Stunden auf 150° (Ölbadtemperatur) und nach Ablauf dieser Zeit richtet man den Kolben zur Destillation ein und steigert unter gleichzeitigem Abdestillieren des Xylols die Innentemperatur auf 150°. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 50 cm³ Aceton, saugt ab, wäscht mit heißem Aceton gut aus und destilliert aus dem Filtrat das Aceton unter gewöhnlichem und das Xylol unter vermindertem Druck ab. Den Rückstand nimmt man in CS₂ auf, filtriert von etwas abgeschiedenem Phtalimid ab und dampft zur Trockne ein. Es hinterbleiben 6,5 g rohes Äthyl-phtalimid (d. i. 93% d. Th.), die aus 20 cm³ Methanol unter Zusatz von Entfärbungskohle umkrystallisiert 5,2 g reines Äthylphtalimid vom Smp. 79° geben, entsprechend einer Ausbeute von ca. 75% d. Th.

3. N-n-Butyl-phtalimid.

7,4 g Phtalimid-Kalium, 9,2 g Toluolsulfonsäure-n-butylester und 10 cm³ m-Xylol werden zunächst am Steigrohr während 1 Stunde auf den Siedepunkt des Xylols erhitzt, worauf man den Kolben zur Destillation einrichtet. Unter Abdestillieren des Xylols steigert man die Temperatur in der Reaktionsmasse auf 148–150° (Ölbad 160–165°) und unter Aufsetzen des Steigrohrs hält man diese während weiteren 2 Stunden ein. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmasse mit 50 cm³ Normalbenzin, erwärmt kurz unter Rückflußkühler und saugt ab. Man wäscht den Niederschlag von p-toluolsulfonsaurem Kalium mit noch 30 cm³ Normalbenzin nach. Die vereinigten Filtrate schüttelt man zwecks Entfernung einer Beimengung von Phtalimid 3mal mit 2-proz. Natronlauge und dann mit Wasser aus, trocknet mit geglühtem Natriumsulfat und kocht $\frac{1}{2}$ Stunde mit Entfärbungskohle unter Rückflusskühler. Man destilliert das Benzin unter gewöhnlichem Druck und wenig Xylol im Vakuum der Wasserstrahlpumpe ab. Den Rückstand destilliert man im Hochvakuum. Bei 133–134° destillieren, nach einem geringen Vorlauf, ca. 6 g eines farblosen Öls, welches beim Reiben schnell, oder beim Stehen langsamer krystallinisch erstarrt. Smp. 36,5°. Ausbeute 74% d. Th.

Spaltung des Butylphthalimids. 2,92 g n-Butyl-phthalimid, 10 cm³ Eisessig und 10 cm³ 64-proz. Bromwasserstoffsäure werden in einem Kolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler zunächst auf einem schwach erwärmten Wasserbade während 1 Stunde und dann 4 Stunden im Ölbad bei 130° und 6 Stunden bei 160° (Öltemp.) erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit hatte sich das am Anfang auf der Eisessig-Bromwasserstoffsäure-Mischung schwimmende Butyl-phthalimid gelöst. Man destilliert Eisessig und Bromwasserstoffsäure im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und saugt von der abgeschiedenen Phtalsäure ab (1,96 g). Das Filtrat dampft man zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit wenig Wasser auf und filtriert noch weitere 0,23 g Phtalsäure ab, welche ungelöst bleiben. Das Filtrat im Vakuum eingedampft, hinterlässt ca. 2,15 g bromwasserstoffsäures n-Butylamin.

Die Phtalsäure schmolz nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser bei 202°. Sie wurde nach *Boswell*¹⁾ identifiziert.

p-Toluolsulfonsäure-n-butylamid. Zwecks Identifizierung des n-Butylamins führten wir dieses in die bereits von *Laslo Demeny* (loc. cit.) dargestellte Toluolsulfonylverbindung über.

2,15 g n-Butylamin-hydrobromid werden in 20 cm³ Wasser gelöst, die Lösung stark gekühlt und mit 5,8 cm³ 20-proz. Natronlauge versetzt. Man gibt portionenweise 2,65 g p-Toluolsulfochlorid am Anfang bei 10–20°, später bei 35–40° und zum Schluss bei 50–55° hinzu. Sobald man etwa die Hälfte des Sulfochlorids zugesetzt hat, gibt man noch 2,7 cm³ 20-proz. Natronlauge hinzu, um die alkalische Reaktion aufrecht zu erhalten. Nach dem Verschwinden des Sulfochloridgeruchs kühlt man ab, wobei das p-Toluolsulfonsäure-n-butylamid als eine krümelige Masse erstarrt. Man zerreibt sie unter Wasser, saugt ab und wäscht mit kaltem Wasser nach. Man trocknet auf Ton. Ausbeute ca. 2,5 g oder 79% d. Th.

1,71 g werden in 30 cm³ Normalbenzin bei Siedehitze gelöst und der Krystallisation überlassen. Beim Abkühlen schiessen aus der Lösung zentimeterlange Nadeln an. Erhalten 1,45 g, Smp. 48–48,5°. Nach einer zweiten Krystallisation aus Äther-Benzin (1:5) erhält man die Substanz mit einem scharfen Smp. von 48,5°.

0,5445 g Subst. verbrauchten 24 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ = 0,0408 NH₃ = 0,0336 N

C₁₁H₁₇O₂NS Ber. N 6,17 Gef. N 6,17%.

4. β-Chloräthyl-phthalimid.

7,4 g Phtalimid-Kalium, 9,6 g Toluolsulfonsäure-β-chloräthylester und 10 cm³ Xylol werden innerhalb 1 Stunde langsam ansteigend auf 138–140° unter öfterem Umschwenken des Kölbchens erhitzt. Man richtet den Kolben zur Destillation ein, und unter Abdestillieren des Xylols steigert man die Temperatur in der Reaktionsmasse auf 150° bis 155° (Ölbad 170–175°). Die Masse wird vorübergehend teigartig, um nach einiger Zeit wieder dünnflüssig zu werden. Nach Erreichung der Temperatur von 150° setzt man das Steigrohr wieder auf und erhitzt noch 1,5 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen gibt man 25–30 cm³ Aceton zu, kocht kurz auf und saugt das p-toluolsulfonsäure Kalium ab. Man wäscht mit Aceton (2 × 10 cm³) nach. Aus dem Filtrat entfernt man das Aceton und das Xylol durch Destillation. Den honigfarbenen Rückstand, der beim Abkühlen kristallinisch erstarrt, pulverisiert man fein, verrührt mit 10 cm³ eiskaltem abs. Äther, saugt ab und wäscht den Niederschlag mit noch 10 cm³ Äther auf der Nutsche nach. Der Presskuchen wiegt nach dem Trocknen im Vakuum ca. 7,14 g. Smp. 79–80°.

Zwecks Reinigung löst man die 7,14 g in 30 cm³ Schwefelkohlenstoff und filtriert von einer geringen Menge unlöslicher Substanz (0,15 g) ab. Diese 0,15 g zeigten, aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, den Smp. 233°. Durch Schmelzpunkt und sonstige Eigenschaften wurde sie als Diphtalimido-äthan identifiziert.

Die Schwefelkohlenstofflösung hinterlässt nach Entfernung des Lösungsmittels 6,5 g β-Chloräthyl-phthalimid mit dem in der Literatur²⁾ angegebenen Schmelzpunkt von 79,5–81°, welches für alle weiteren Umsetzungen genügend rein ist. Es enthält jedoch

¹⁾ Am. Soc. 29, 235 (1907).

²⁾ *Seitz*, B. 24, 2626 (1891).

eine Verunreinigung, die durch Umkrystallisieren aus wenig Benzol entfernt werden kann. Beim langsamen Abkühlen der Lösung erhält man die Substanz in Form grosser, gut ausgebildeter Prismen. Smp. 84,5—85° (scharf).

1, 2-Diphtalimido-äthan.

4,8 g p-Toluolsulfonsäure- β -chloräthylester, 7,4 g fein pulverisiertes Phtalimid-Kalium und 5 cm³ trockenes Xylol werden innig gemischt und unter Abdestillieren des Xylols 3 Stunden auf 200° im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verreibt man die harte Masse mit 30 cm³ Wasser von 80°, wobei sie zerfällt, während der unlösliche Teil unter Wasser schmilzt. Man kühlt ab, wobei die Masse wieder erstarrt, filtriert, zerreibt die krümelige Masse unter kaltem Wasser, saugt ab und trocknet den Rückstand auf Ton; 5,8 g. Die trockene Masse verrührt man mit 10 cm³ Methanol, saugt ab und wäscht auf der Nutsche mit insgesamt 10 cm³ Methanol. Der Rückstand wiegt getrocknet 3,8 g und schmilzt bei 228—229°. Einmal aus Eisessig unter Zusatz von Entfärbungskohle umkrystallisiert, Smp. 233°. Ausbeute ca. 60% d. Th.

Bei Aufarbeitung der methanolischen Filtrate gewinnt man 0,32 g β -Chloräthylphtalimid vom Smp. 79,5—81°.

1-Phtalimido-(isopropyliden-2, 3-dioxy)propan.

1,85 g Phtalimid-Kalium und 2,9 g Tosyl-aceton-glycerin werden in einem Kölbchen mit 1 cm³ über Na getrocknetem m-Xylol gemischt und unter öfterem Umrühren mit dem Thermometer im Ölbad erhitzt. Bei 160° (Innentemperatur) macht sich eine Reaktion bemerkbar, wobei das in der Schmelze befindliche Thermometer, bei einer Ölbadtemperatur von 160°, auf 166° steigt. Man hält die Schmelze bei 160—165° (Innentemperatur) unter öfterem Umrühren und Durchmischen mit dem Thermometer während 6 Stunden, lässt abkühlen, verdünnt mit 25 cm³ Aceton, kocht kurz auf und saugt vom Unlöslichen ab. Aus dem Filtrat destilliert man Aceton und Xylol ab. Der hinterbleibende gelbbraune Sirup erstarrt beim Abkühlen und Reiben mit dem Glasstab. Er wird in 5 cm³ Methanol heiss gelöst und der Krystallisation überlassen. Die Krystallisation setzt sofort ein und ist nach 5—6 Stunden beendet. Die Krystalle werden abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol auf dem Filtertrichter gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 1,35 g, d. i. 51,7% der Theorie. Zwecks Reinigung werden die 1,35 g Substanz aus 3,5 cm³ abs. Methanol unter Zusatz von Entfärbungskohle umkrystallisiert. Smp. 106° bis 106,3°. Nach einer zweiten Krystallisation aus abs. Alkohol erhält man die Substanz rein; Smp. 106,5° (scharf).

1-Phtalimido-2, 3-dioxypropan.

0,2 g der wie oben gewonnenen Acetonverbindung des 2,3-Dioxypropylphtalimids werden in 1 cm³ Eisessig heiss gelöst, einige Tropfen Wasser zugesetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Ablauf dieser Zeit dampft man die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Es hinterbleibt ein dicker Sirup, der beim Reiben erstarrt. Ausbeute ca. 0,168 g. Aus Alkohol umkrystallisiert; Smp. 112—113° (*Gabriel, Ohle*, 111,5° bis 112,5°).

p-Toluolsulfonsäure- β -cyanäthylester.

In eine Lösung von 7,1 g Äthylencyanhydrin in 24 cm³ Pyridin werden bei -5 bis 0° 19 g reines p-Toluolsulfoclorid in kleinen Portionen unter gutem Rühren eingetragen. Man lässt das Reaktionsgemisch unter Ausschluss von Feuchtigkeit 20 Stunden im Eisschrank stehen und giesst dann in 200 cm³ Eiswasser. Es fällt zunächst ein Öl, welches beim Reiben rasch krystallisiert. Man saugt ab, trocknet auf Ton und dann im Vakuum über Schwefelsäure. Ausbeute 16 g, d. i. ca. 70% d. Th. Einmal aus Alkohol umkrystallisiert; Smp. 65,5°.

Umsetzung des p-Toluolsulfonsäure- β -cyanäthylesters mit
Phtalimid-Kalium.

4,5 g des Cyanesters und 3,7 g Phtalimid-Kalium werden in einem Fraktionierkolben mit hochangesetztem Seitenrohr mit 10 cm³ Xylol versetzt und im Öbade auf 120—130° erhitzt. Bei 77—79° geht eine leichtflüchtige Substanz über, die als Acrylsäurenitril identifiziert wurde. Man erwärmt weiter, bis bei dieser Temperatur nichts mehr übergeht. Den Kolbeninhalt saugt man ab und aus dem Filtrat destilliert man das Xylol vollständig ab. Es hinterbleiben 3,1 g einer kristallisierten Substanz, die als Phtalimid identifiziert werden konnte. Der xylolunlösliche Nutschenrückstand bestand aus p-toluolsulfonsaurem Kalium neben wenig unverändertem Phtalimid-Kalium.

Äthylenglykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester.

In eine Lösung von 6,2 g frisch destillierten Glykol in 64 cm³ Pyridin werden bei 0° 38 g reines p-Toluolsulfochlorid innerhalb 35 Minuten eingetragen. Man rührt noch eine Stunde bei 0°, und nach 20stündigem Stehen im Eisschrank giesst man die halbfeste Masse in 400 cm³ Eiswasser, wobei der Diester sich kristallinisch abscheidet. Man saugt ab, wäscht bis zum Verschwinden des Pyridingeruchs mit Eiswasser nach und trocknet bei 60°. Ausbeute 31,3 g, d. i. 84,5% d. Th. Beim Umkrystallisieren aus 400 cm³ Alkohol von 96° erhält man den Diester sofort rein; Smp. 128°. Beim Umkrystallisieren aus der 4fachen Menge Benzol ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

Der Diester ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Essigester in der Wärme, sehr wenig löslich in Benzin.

β -Oxäthyl-phtalimid-p-toluolsulfonsäure-ester aus Phtalimid-Kalium und
Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester.

3,7 g Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester und 1,85 g Phtalimid-Kalium in 20 cm³ Xylol werden 9 Stunden unter Rückflusskühler gekocht. Nach dieser Zeit wird vom Unlöslichen heiss abgesaugt und je einmal mit 10 und 5 cm³ heissem Xylol auf der Nutsche gewaschen. Beim Abkühlen scheiden sich aus der Xyllösung glasklare Krystalle ab. Nach 12-stündigem Stehen saugt man die Krystalle ab und trocknet bei 100°. Ausbeute 2,63 g = 76% d. Th.

Aus dem Filtrat konnten 0,2 g Diphtalimino-äthan Smp. 233—234° isoliert werden.

Beim einmaligen Umkrystallisieren der 2,63 g aus abs. Alkohol erhält man den p-Toluolsulfonsäure-ester des Oxäthyl-phtalimids sofort rein. Er schmilzt bei 144,5° (scharf). Er ist in Benzol, Toluol, Xylol, Essigester und Alkohol in der Wärme löslich und kann daraus umkrystallisiert werden.

0,4059 g Subst. verbrauchten 11,8 cm³ 0,1-n. HCl = 0,02006 NH₃ = 0,016532 N
C₁₇H₁₅O₅NS Ber. N 4,06 Gef. N 4,07 %.

β -Oxäthylphtalimid-p-toluolsulfonsäure-ester aus Oxäthylphtalimid
und Toluolsulfochlorid.

1,33 g aus β -Chloräthyl-phtalimid dargestelltes β -Oxäthyl-phtalimid werden in 5 cm³ Pyridin gelöst und bei -5 bis 0° mit 1,33 g p-Toluolsulfochlorid versetzt. 15 Minuten nach beendetem Eintragen das Sulfochlorids scheiden sich reichliche Krystalle aus der Pyridinlösung ab. Nach einstündigem Stehen in der Kältemischung giesst man in Eiswasser, saugt die abgeschiedene feste Substanz ab, wäscht bis zum Verschwinden des Pyridingeruchs mit Wasser nach und trocknet bei 100°. Ausbeute 1,75 g = 73% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol schmilzt die Substanz bei 144,5° (scharf). Mischschmelzpunkt der auf diesem Wege dargestellten Substanz mit der aus Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester und Phtalimid-Kalium erhaltenen ergab keine Erniedrigung. Ebenso konnten wir beim Kochen mit Natriumjodid in äthylalkoholischer Lösung aus beiden Substanzen sehr reines β -Jodäthyl-phtalimid gewinnen. Es ist somit an der Identität beider Substanzen nicht zu zweifeln.

β -Jodäthyl-phtalimid.

2 g Tosyl- β -oxäthyl-phtalimid, 4 g wasserfreies Natriumjodid und 60 cm³ abs. Alkohol werden 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und nach Ablauf dieser Zeit der Alkohol vollständig abdestilliert. Man nimmt den Rückstand in Wasser auf, wobei p-toluolsulfonsaures Natrium und überschüssiges Natriumjodid in Lösung gehen. Das ungelöst gebliebene β -Jodäthyl-phtalimid, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet, wiegt 1,6 g = 89,8% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol Smp. 99,5—100°.

1, 2-Diphtalimino-äthan, aus Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester und Phtalimid-Kalium.

3,70 g Glykol-di-p-toluolsulfonsäure-ester und 3,70 g fein gepulvertes Phtalimid-Kalium werden innig gemischt und in einem Kölbchen eine Stunde bei 170° und eine weitere Stunde auf 185—190° (Innentemperatur) zusammengeschmolzen. Nach Ablauf dieser Zeit lässt man erkalten, nimmt mit Wasser auf und saugt ab. Der Rückstand wiegt getrocknet 3,2 g und ist nahezu reines 1,2-Diphtalimino-äthan; aus Eisessig umkrystallisiert, besitzt es den richtigen Smp. 233—234°.

Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium
der *Farbwerke vorm. S. A. Oekonomides & Co.*,
Neu-Phaleron bei Athen, den 18. Febr. 1946.

216. Über einige Derivate der m-Phenylen-diessigsäure

(57. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen)

von Paul Ruggli† und Bernhard Prijs.

(9. IX. 46.)

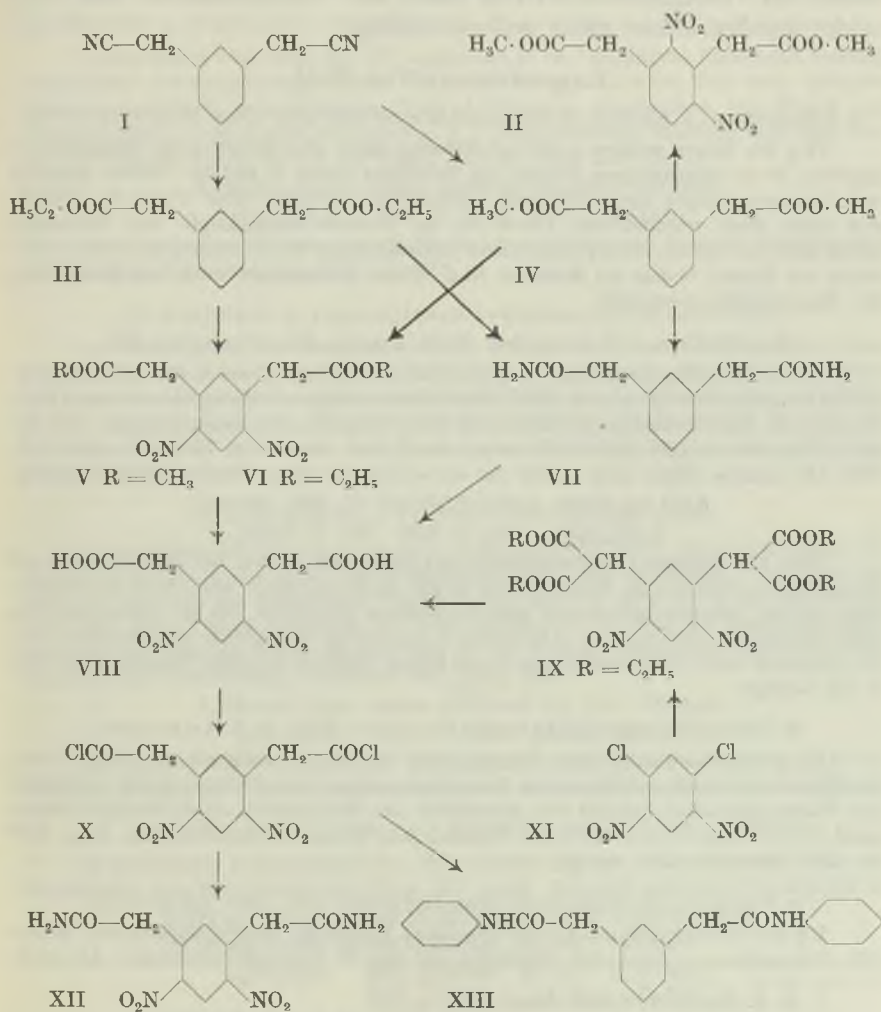
Im Jahre 1911 beschrieb *Pschorr*¹⁾ eine Indolsynthese, die vom o-Nitro-phenacetamid ausging. Da wir beabsichtigten, diese Synthese zum Zweck der Darstellung des lin. m-Benzo-dipyrrols²⁾ doppelseitig in der m-Reihe durchzuführen, stellten wir zunächst als Ausgangsmaterial hierfür das 2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäurediamid (XII) dar.

Borsche und *Bahr*³⁾, die die 2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure (VIII) als erste darstellten, gingen vom m-Dichlorbenzol aus, das seinerseits wieder aus m-Chloranilin, 2,4-Dichloranilin oder m-Phenylendiamin⁴⁾ erhältlich ist. Durch Nitrierung erhielten sie das 2,4-Dinitro-1,5-dichlorbenzol (XI), dessen durch die beiden Nitrogruppen aktivierten Chloratome mit Natriummalonester reagieren; der hierbei entstehende Dimalonester (IX) liefert bei der Verseifung direkt die gewünschte Säure (VIII). *Ruggli* und Mitarbeiter⁵⁾ gingen bei der Darstellung der gleichen Säure vom m-Phenylendiacetonitril (I) aus, dessen direkte Nitrierung übrigens nicht zum gewünschten 2,4-Dinitrokörper, sondern lediglich zu einem Mononitroderivat führt⁶⁾. Sie behandeln das

1) *R. Pschorr* und *G. Hope*, B. **43**, 2543 (1911).2) Vgl. *P. Ruggli* und *B. Prijs*, Helv. **28**, 674 (1945).3) *W. Borsche* und *H. Bahr*, A. **402**, 81 (1914).4) *H. H. Hodgson* und *J. Walker*, Soc. **1935**, 530.5) *P. Ruggli*, *B. B. Bussemaker* und *W. Müller*, Helv. **18**, 613 (1935).6) *B. B. Bussemaker*, Diss. Basel 1937.

Nitril mit alkoholischer Salzsäure und erhalten den *m*-Phenylen-diessigsäure-diäthylester (III), der durch Nitrierung in den 2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-diäthylester (VI) übergeführt und dann zur freien Säure (VIII)¹⁾ verseift wird.

Wir versuchten, den Äthylester (VI) oder den auf analogem Wege durch Nitrierung des *m*-Phenylen-diessigsäure-dimethylesters (IV) dargestellten Methylester (V) durch Behandeln mit wässrigem konz. Ammoniak direkt in das entsprechende Säureamid überzuführen. Während dies in der nicht nitrierten Reihe ohne weiteres gelang unter Bildung des bisher nicht beschriebenen *m*-Phenylen-diacetamids (VII), setzte sich in der nitrierten Reihe nur der Methylester (V) teilweise mit Ammoniak um, während der Äthylester (VI) überhaupt



¹⁾ B. B. Bussemaker, Diss. Basel 1937.

nicht reagierte. Da wir den Methyl ester jedoch nur in schlechter Ausbeute erhielten — bei der Nitrierung von IV entstanden erhebliche Mengen des isomeren 2,6-Dinitro Körpers (II) —, stellten wir aus der freien Säure nach *Bussemaker*¹⁾ das Säurechlorid (X) und daraus mit wässrigem Ammoniak das gewünschte Amid (XII) dar, das aus kochendem Nitrobenzol in reiner, krystallisierter Form erhältlich ist. *Bussemaker*¹⁾ hatte aus dem Säurechlorid noch das Anilid (XIII) dargestellt.

Die Wasserabspaltung aus dem Amid zur Darstellung des entsprechenden Nitrils gelang wegen der Schwerlöslichkeit des Amids weder mit Essigsäure-anhydrid noch mit Thionylchlorid. Die Versuche wurden daher nicht weiter verfolgt.

Experimenteller Teil.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure (VIII) aus dem Diäthylester¹⁾.

12 g des Esters wurden in 60 cm³ Eisessig gelöst und 20 cm³ konz. Salzsäure zugegeben. Nach vierstündigem Kochen am Rückfluss wurde in 400 cm³ Wasser gegossen und Verunreinigungen durch Filtrieren (Faltenfilter) entfernt. Dann wurde die Flüssigkeit unter stark vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 cm³ kaltem Wasser suspendiert und abgesaugt. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser betrug die Ausbeute 10 g. Dieses Rohprodukt wurde zur Darstellung des Säurechlorids verwendet.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-dimethylester (V).

Der m-Phenylen-diessigsäure-dimethylester (IV) entstand aus m-Phenylen-diacetonitril (I) analog dem Äthylester (III)²⁾ durch Behandlung mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff. Die Nitrierung des Esters ergab ein Produkt, das zwar, entgegen den Angaben von *Borsche* und *Bahr*³⁾, rein weiss war, jedoch einen Smp. 79—81° aufwies (Lit. 96°). Die Analyse zeigte, dass es sich um ein annähernd reines Dinitroprodukt handelte.

3,721 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N₂ (22°, 738 mm)

C₁₂H₁₂O₆N₂ Ber. N 8,96 Gef. N 8,52%

Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol war der Schmelzpunkt auf 93° gestiegen, während die Menge um die Hälfte zurückgegangen war. Die in der Mutterlauge gelöste Substanz schied sich beim Verdunsten allmählich ölig ab. Allem Anschein nach handelt es sich um den 2,6-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-dimethylester (II). Die Ausbeute an 2,4-Dinitro Körper war nur gering, während sie beim Äthylester ca. 60% d. Th. beträgt.

m-Phenylen-diessigsäure-diäthylester (III) und Ammoniak.

1 g des Esters wurde einige Wochen unter öfterem Umschütteln mit 15 cm³ konz. wässrigem Ammoniak stengelassen. Der abgeschiedene weisse Körper wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Die Rohausbeute an m-Phenylen-diacetamid (VII) betrug 0,5 g = 65% der Theorie. Aus Wasser schöne Stäbchen, Smp. 210° bis 211°. (Analyse siehe unten.)

m-Phenylen-diessigsäure-dimethylester (IV) und Ammoniak.

1 g des Esters wurde mit 15 cm³ wässrigem Ammoniak unter gelegentlichem Schütteln stengelassen, wobei sich allmählich aus dem Öl Krystalle abschieden. Am näch-

¹⁾ *B. B. Bussemaker*, Diss. Basel 1937.

²⁾ *P. Ruggli, B. B. Bussemaker und W. Müller*, Helv. **18**, 613 (1935).

³⁾ *W. Borsche und H. Bahr*, A. **402**, 81 (1914).

sten Tag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Die Rohausbeute betrug 0,5 g (57,8% d. Th.). Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz die Substanz bei 207—212°.

2,459 mg Subst. gaben 0,319 cm³ N₂ (23°, 734 mm)

C₁₀H₁₂O₂N₂ Ber. N 14,58 Gef. N 14,45%

Bei Nitrierungsversuchen mit rauchender Salpetersäure bei 0° ergab das Amid nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur und Eintragen in Eiswasser einen Körper vom Smp. 155°, nach 3 Stunden einen Körper vom Smp. 185°. Es war neben der Nitrierung Verseifung des Amids eingetreten. Der Schmelzpunkt der reinen Dinitrosäure liegt bei 185—186°, der des Dinitroamids bei 235°.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-diäthylester (VI) und Ammoniak reagierten nicht.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-dimethylester (V) und Ammoniak.

1 g des Esters vom Smp. 92—93° wurde mit 15 cm³ wässrigem Ammoniak versetzt, wobei sofort Schwarzfärbung eintrat. Es wurde bis zum nächsten Tag unter gelegentlichem Umschütteln stehengelassen. Nach Abfiltrieren, Auswaschen mit Wasser und Trocknen blieben 0,85 g einer hellviolettten, z. T. krystallisierten Substanz vom Smp. 215° bis 218° (Zers.). Aus Wasser 0,4 g weisse Nadeln, Smp. 223° (Zers.).

2,465 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₀H₁₀O₆N₄ Ber. N 19,85 Gef. N 16,41%

Betrachtet man die Substanz als Mischung von Ester und Amid, so folgt aus dem Stickstoffgehalt ein Diamidgehalt von 75%.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-dichlorid¹⁾ (X).

5 g Dinitro-phenylen-diessigsäure (VIII) wurden mit 22 cm³ Thionylchlorid übergossen, wobei eine lebhaftere Reaktion einsetzte. Nach einstündigem Kochen am Rückfluss war eine klare Lösung entstanden, aus der sich nach Stehen über Nacht 3,6 g (63,7% d. Th.) schöne durchsichtige Krystalle des Säurechlorids gebildet hatten, die nach Abfiltrieren, Waschen mit Benzol und Trocknen auf Filtrierpapier den Smp. 139° (Verpuffen) zeigten.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diacetamid (XII).

3 g des Säurechlorids wurden in einer Reibschale mit 20 cm³ konz. wässrigem Ammoniak verrieben, wobei sofort Dunkelfärbung eintrat. Die abfiltrierte, mit Wasser gewaschene und auf Ton getrocknete Substanz wog 1,9 g (= 72% d. Th. an Säureamid), Smp. 233° (Zers.). Nach Ausziehen mit 5 cm³ Alkohol bei 50° stieg der Zersetzungspunkt auf 235°. Zur Analyse wurde zweimal aus 20 cm³ heissem Nitrobenzol umkrystallisiert. Beigefarbene, nadelförmige Krystalle vom Zersp. 236°.

2,720 mg Subst. gaben 0,473 cm³ N₂ (14°, 726 mm)

C₁₀H₁₀O₆N₄ Ber. N 19,85 Gef. N 19,76%

Der Körper lässt sich auch aus Essigsäure-anhydrid umkrystallisieren. Er ist unlöslich in Benzol und Xylol, nahezu unlöslich in heissem Wasser und heissem Alkohol.

2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diessigsäure-dianilid (XIII)¹⁾.

In ätherischer Lösung bildet das Säurechlorid (X) mit Anilin ein Anilid, das umkrystallisiert aus Nitrobenzol den Smp. 267° zeigt. Schwach gelbliches Krystallpulver.

4,979 mg Subst. gaben 11,080 mg CO₂ und 1,860 mg H₂O

3,175 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (24°, 746 mm)

C₂₂H₁₈O₆N₄ Ber. C 60,84 H 4,17 N 12,93%

Gef. „ 60,56 „ 4,15 „ 12,90%

¹⁾ B. B. Bussemaker, Diss. Basel 1937.

Versuche zur Wasserabspaltung aus dem Amid XII.

Weder Thionylchlorid, noch Phosphoroxypentoxid, noch Essigsäure-anhydrid bewirken allein oder bei Gegenwart von Lösungsmitteln oder kombiniert miteinander die gewünschte Wasserabspaltung; entweder blieb das 2,4-Dinitro-1,5-phenylen-diacetamid unverändert oder es trat Verkohlung oder Verschmierung ein.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

217. Zur Kenntnis der Chlorstärke

von Robert Haller.

(9. IX. 46.)

Einwirkung von Hypochloriten auf Stärke führt, je nach der Konzentration der Chlorlauge, zu mehr oder weniger weit abgebauten Produkten.

Ich habe seinerzeit bei der Einwirkung von Hypochloritlauge von 23° Bé auf Kartoffelstärke eine ausserordentlich stürmische, stark exothermische Reaktion beobachtet¹⁾, welche zu weit abgebauten Substanzen führte, welche *Fehling'sche* Lösung reduzierten und sich mit Kaliumtrijodid nicht indigoblau, sondern violett färbten. Einwirkung von verdünnteren Chlorlauge auf Stärkekleister ergibt eine bemerkenswerte Viskositätsverminderung und führt zu Produkten, welche den löslichen Stärken nahe stehen und technisch Verwendung gefunden haben.

Ich habe vor kurzem hier über meine Versuche mit der Bromstärke²⁾ berichtet und will nun die analoge Verbindung mit Chlor einer näheren Untersuchung unterziehen.

Schüttelt man in der Kälte Kartoffelstärke mit gesättigtem Chlorwasser einige Stunden, lässt absitzen, giesst die geruchlos gewordene Flüssigkeit ab, ersetzt dieselbe durch frisches Chlorwasser und wiederholt das Schütteln bis zur Geruchlosigkeit, so erhält man ein weisses Pulver, das morphologisch durchaus den Charakter der Stärkekörner beibehalten hat. Die chemische Untersuchung ergibt zwar kein Reduktionsvermögen *Fehling'scher* Lösung gegenüber, wohl aber gegenüber Cibanon-Gelb GN in alkalischem Medium³⁾. Die Reaktion mit Kaliumtrijodid ist indigoblau und die Kleisterbildung im Vergleich mit nativer Stärke nur sehr mässig reduziert. Suspendiert man etwas von diesem Produkt in destilliertem Wasser und versetzt mit Kaliumjodid-Lösung, so wird man eine kräftige Blaufärbung der sich absetzenden Körner feststellen, wobei aber das Wasser dieser Körner mit Kaliumjodid keinerlei Reaktion zeigt. Versetzt man eine Suspension dieser mit Chlorwasser behandelten Stärke, nach dem Auswaschen bis zur Chlorfreiheit des Waschwassers, mit Silbernitratlösung und belichtet, so erhält man nach einiger Zeit einen dunkelgrauen Bodensatz.

Während bei der Bromstärke unter den soeben geschilderten Bedingungen bei Zimmertemperatur kein Abbau der Stärke nachweisbar ist, hat bei der Einwirkung von Chlor, neben deutlicher Adsorption dieses Halogens, auch schon ein gewisser Abbau der Stärkesubstanz eingesetzt.

¹⁾ Koll. Z. 41, 81 (1927).

²⁾ Helv. 29, 1156 (1946).

³⁾ Helv., loc. cit.

Wenn man die Einwirkung von Chlorwasser bei erhöhter Temperatur, bei 40—50° C, wobei eine Verkleisterung der Stärke noch nicht eintritt, vor sich gehen lässt, so wird das Chlor rasch aufgenommen. Die Stärkekörner verändern sich morphologisch kaum, dagegen hat nun diese modifizierte Stärke ihr Verkleisterungsvermögen nahezu vollständig eingebüsst. Eine Reduktion von *Fehling'scher* Lösung tritt auch jetzt nicht ein; Kaliumtrijodid färbt blauviolett und Cibanongelb GN in alkalischem Medium wird rasch und intensiv beim Erwärmen im Wasserbad reduziert. Trotzdem besteht auch unter diesen Bedingungen eine Adsorptionsverbindung Chlor-Stärke, denn eine Suspension des nach dieser Methode erhaltenen Produktes in Wasser färbt sich mit Kaliumtrijodid immer noch blau, obwohl die Untersuchung des Waschwassers keinerlei Anwesenheit von freiem Chlor mehr ergeben hatte.

Wir haben nun nach diesen Feststellungen an der Chlorstärke ein Bild von der Einwirkung von Halogenen auf Stärke bekommen, das zwar insofern nicht ganz vollkommen ist, als das Fluor der experimentellen Schwierigkeiten wegen einstweilen nicht in den Rahmen einbezogen werden konnte.

Das Gemeinsame aller Einwirkungsprodukte der Halogene ist, dass alle diese Verbindungen zu den Adsorptionsverbindungen zu rechnen sind. Ferner zeigt sich, dass die Halogene zwar einen gewissen Abbau zur Folge haben, der beim Brom und dann in stärkerem Masse beim Chlor einsetzt, der aber niemals über die Stufe der unter dem Namen „löslicher Stärken“ bekannten Verbindungen hinausgeht, die *Fehling'sche* Lösung nicht reduzieren und mit Kaliumtrijodid noch eine blaue, höchstens blauviolette Färbung ergeben, während mit Ausnahme der Jodstärke eine kräftige Reduktionswirkung mit Cibanongelb GN in alkalischem Medium festzustellen ist. Zwar zeigt auch die Jodstärke schon in geringem Grade Abbauerscheinungen; wenn nämlich Jodstärke, hergestellt mit Kaliumtrijodid, mit Thiosulfat entfärbt wird und die regenerierte Stärke nach gründlichem Auswaschen nun in wässriger Suspension mit Cibanongelb GN und etwas Ätznatron versetzt und dann auf dem Wasserbade erwärmt wird, so findet unter starker Verkleisterung eine Blaufärbung der Masse statt, die aber beim längeren Schütteln wieder verschwindet.

Riehen, im Juli 1946.

218. Mikrochemischer Arsennachweis für toxikologische Untersuchungen

von S. Wehrli.

(13. IX. 46.)

Einleitung.

Die vorliegende Arbeit ist entstanden, weil bei der forensischen Untersuchung von Material auf Arsen die spurenweisen Verunreinigungen der Reagenzien mit dem gesuchten Stoff selbst sehr häufig sind und deshalb von jeher besonders beachtet werden mussten. In der letzten Zeit waren überhaupt keine arsenfreien Chemikalien mehr käuflich und wir haben deshalb die früher schon bekannte elektrolytische Methode zur Bildung des Arsenwasserstoffes gewählt, weil damit die Verwendung von Salzsäure und Zink umgangen wird. Es war aber für die modernen Fragestellungen notwendig, das Verfahren zu einer Mikromethode auszubauen, ähnlich wie die Methode von *Marsh* z. B. im Verfahren nach *Billetter* abgeändert ist.

Aufschliessen der organischen Substanz.

Das Organmaterial wird in einer Porzellanschale am besten zunächst mit konz. Schwefelsäure vermischt und einige Zeit sich selbst überlassen. Dann setzt man unter Erwärmen vorsichtig rauchende Salpetersäure zu. Nach kurzer Zeit beginnt die Masse zu schäumen und es dürfen anfänglich nur kleine Portionen Salpetersäure zugegeben werden, sonst überläuft das Gefäss unweigerlich. Allmählich lässt der Schaum nach und man kann die Temperatur bis zum Sieden steigern, wobei man durch geeigneten Zusatz von Salpetersäure möglichst dafür sorgt, dass die Oxydationsmittel in der Masse vorherrschen. Dadurch wird ein Entweichen von nicht dissoziierten flüchtigen Arsenverbindungen der dreiwertigen Stufe vermieden. Allmählich wird der Schaleninhalt durchsichtig, indem sich alles löst. Bei weiterem Einkochen herrscht immer mehr die konz. Schwefelsäure vor, so dass die Siedetemperatur steigt und die organischen Verbindungen zersetzt werden. Die Masse färbt sich schliesslich dunkel, soll aber durch passendes Nachgiessen von rauchender Salpetersäure an der Ausscheidung von Kohlenstoff verhindert werden, damit kein Arsen reduziert wird. Die Prozedur dauert verschieden lange und kann je nach Beschaffenheit des Ausgangsmaterials (jede Leber verhält sich anders; sogar Blutproben sind nicht immer gleich) viele Stunden beanspruchen. Schliesslich bleibt die Masse beim Erhitzen hell und die Schwefelsäure kann vollständig abgeraucht werden. Im Moment wo der letzte Schwefelsäurerest verdampft ist, überhitzt sich der Rückstand und färbt sich wieder dunkel. Durch Befeuchten mit konz. Schwefelsäure und einigen Tropfen rauchender Salpetersäure wird erneut oxydiert und vorsichtig wieder bis fast zur Trockene abgedunstet. Es soll schliesslich eine kleine Menge einer nur wenig gefärbten, teigigen Masse übrigbleiben. Sie enthält immer noch Reste von sehr stabilen organischen Verbindungen und oft stark oxydierende Stoffe, wie Nitrosylschwefelsäure usw. Nach dem Erkalten versetzt man mit einigen Tropfen Wasser und kocht kurz auf, um die Stickoxyde zu entfernen. Jetzt wird mit schwefliger Säure behandelt, damit das Arsen in die dreiwertige Stufe übergeht. Das ist notwendig, weil fünfwertiges Arsen bei der Elektrolyse an der Kathode nicht oder nur zum geringen Teil Arsenwasserstoff bildet.

Reduktion mit schwefliger Säure.

Nachdem die Nitrosylschwefelsäure zerstört ist, wird die Masse in ein Rohr aus Jenaerglas von ca. 15 mm Durchmesser eingefüllt, mit etwa 5 cm³ gesättigter wässriger Schwefeldioxydlösung versetzt und das Rohr oben zugeschmolzen. Dann wird es in siedendes Wasser gestellt und während 2 Stunden darin belassen. Dadurch werden organische Oxydationsmittel zerstört und das Arseniat zu Arsenit reduziert. Der Abbau der Oxydationsmittel ist ebenfalls wesentlich (es dürfte sich um Salpetersäure-ester und Nitrokörper handeln), weil sonst bei der weiteren Verarbeitung der Arsenwasserstoff wieder abgefangen würde. Nach dem Erkalten wird das Rohr geöffnet und sein Inhalt im Vakuum eingengt.

Einengen der reduzierten Lösung.

Zu diesem Zweck wird die Lösung ohne zu filtrieren in ein mit Glasschliff versehenes Rundkölbchen gefüllt und in warmes Wasser gestellt. Mit der Wasserstrahlpumpe wird der Kolben dauernd evakuiert, so dass der Inhalt eindunstet. Es gelingt nicht immer, bis zur Trockene zu verdunsten, weil manchmal so viel Schwefelsäure zugegen ist, dass eine kleine Menge Wasser zurückgehalten wird. Immerhin muss sämtliche schweflige Säure entfernt sein, weil sonst bei der spätern Elektrolyse Spuren von Schwefelwasserstoff entstehen, die den Arsenspiegel stören und Schwefelabscheidungen bewirken. Wenn die Temperatur des warmen Wassers nicht über 50° steigt, dann sind auf Grund unserer Versuche keine Arsenverluste zu befürchten. Häufiges Schütteln beschleunigt den Vorgang.

Zuletzt wird der Rückstand mit etwa 2 cm³ 2-n. H₂SO₄ aufgenommen und elektrolysiert. Dabei geht das Arsen an der Kathode in Arsenwasserstoff über, der dann nach dem klassischen Prinzip von *Marsh* durch überschüssigen Wasserstoff in eine erhitzte Röhre geleitet wird.

Elektrolyse und Bildung des Arsenspiegels.

Nachdem das Diaphragma am Elektrolysiergefäß angebracht ist, wird das Trichterrohr mit dem Glashahn mit etwas Schwefelsäure (ca. 2-n.) gefüllt und auslaufen gelassen, bis der Trichter leer ist und nur das Vertikalrohr, sowie der Hahndurchgang mit Säure gefüllt bleibt. Dadurch soll vermieden werden, dass beim spätern Einfließen Luft eindringt. Dann wird das Gefäß mit dem gefetteten Schliff gasdicht aufgesetzt und die Apparatur vollständig zusammengebaut. Die Platinanode soll im Schwefelsäurebecher nicht so weit eintauchen wie das Elektrolysiergefäß mit dem Diaphragma reicht, sonst können feinste Sauerstoffblasen unter das Filtrierpapier gelangen, durch dieses emporsteigen und in den Kathodenraum wandern. Dadurch würde der Wasserstoff mit Sauerstoff vermischt und schwächere Arsenspiegel könnten infolge dieses Sauerstoffgehaltes zu in kleinen Mengen unsichtbarem Arsenioxyd verbrennen.

Zuerst lässt man aus dem Wasserstoffentwickler Wasserstoff während 15 Minuten hindurchströmen, um alle Luft aus dem Gefäß zu entfernen. Die Spirale am Quarzrohr ist vorerst nicht einzuschalten. Das Schwefelsäuregefäß für die Anode soll nur so weit gehoben werden, dass das Diaphragma aus Filtrierpapier knapp in die Säure eintaucht. Der kleine Überdruck des Wasserstoffes im Innern genügt, um allfällige Undichtigkeiten erkennen zu lassen, indem aus dem Diaphragma Blasen entweichen. Nach einer Viertelstunde wird die Verbrennungsspirale zur Reinigung des Wasserstoffes eingeschaltet und während einer weiteren Viertelstunde der Wasserstoff hindurchströmen gelassen, um die ganze Apparatur mit reinem Wasserstoff zu füllen. Jetzt erst wird die Heizspirale für die Zersetzung des Arsenwasserstoffes eingeschaltet. Erfolgt das zu früh, dann enthält der Wasserstoff noch Sauerstoffreste, die zur Bildung von Wassertropfen in der Kapillare führen. Solche Wassertropfen wirken als Verschluss, es entsteht ein Überdruck und die zu elektrolysierende Flüssigkeit wird durch das Diaphragma nach aussen gedrückt. Jetzt füllt man die zu prüfende Lösung in den kleinen Trichter am Elektrolysiergefäß,

schliesst die Wasserstoffzufuhr und lässt die Flüssigkeit sofort einlaufen. Das Elektrolysegefäss soll fast ganz gefüllt sein. Je kleiner der freie Raum im obren Teil ist, um so schneller erfolgt der Abtransport des AsH_3 .

Beim Einfüllen der Lösung wird das äussere Gefäss so hoch gestellt, dass die Schwefelsäure etwas über den inneren Flüssigkeitsspiegel zu stehen kommt, damit nichts von der Analysenlösung durch das Diaphragma nach aussen gedrückt wird. Die Elektrolyse beginnt, das Arsen wird als Arsenwasserstoff durch die Heizzone befördert und bildet an der gekühlten Stelle den Arsenspiegel. Nachdem die Elektrolyse $1\frac{1}{2}$ Stunden im Gang war, ist praktisch alles Arsen als Arsenspiegel niedergeschlagen.

Die Verbrennungsspirale vor dem Eintritt des Wasserstoffes aus dem Wasserstoffentwickler bleibt während der ganzen Elektrolyse eingeschaltet. Versuche haben gezeigt, dass das notwendig ist, weil sonst infolge der Abkühlung des Quarzrohres der darin enthaltene Wasserstoff sich zusammenzieht und einen Teil des Wasserstoffes im Elektrolysegefäss ansaugt. Dieser ist aber inzwischen mit Arsenwasserstoff vermischt worden und dadurch entzieht sich ein Teil des Arsenwasserstoffes der Erfassung.

Wenn der Arsenspiegel auf 0,5—1 mm Länge zusammengedrängt ist, dann kann noch eine Arsenspur von $1\ \gamma$ einwandfrei erkannt werden. (Sie ist in Wirklichkeit deutlicher zu sehen als in Figur 1.) Spiegel von 10 oder 20 γ imponieren bereits als kräftige bis schwarze Flecken. Selbstverständlich können darauf irgendwelche der bekannten Methoden zur quantitativen Bestimmung angewendet werden, wie etwa: Abschätzen durch Vergleich mit Arsenspiegeln aus bekannten Mengen oder Mikrotitration mit Jodlösungen.

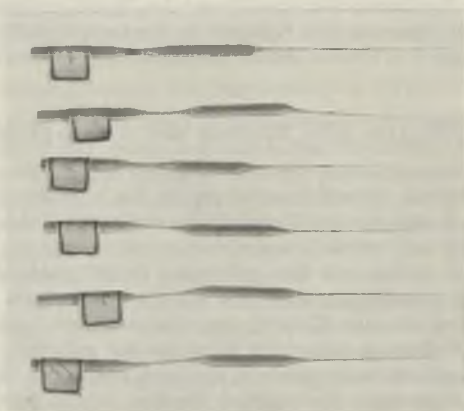


Fig. 1.

Kapillaren mit Arsenspiegel. Von unten nach oben: 1, 5, 10, 20, 50 γ Arsen.

Die oberste Kapillare wurde nur im rechten Teil erhitzt, so dass eine teilweise Arsenabscheidung in der links liegenden Verengung erfolgte. Das zeigt, dass die Glasröhre so weit in die Heizspirale eingeschoben werden muss, dass die verengte Stelle mit erhitzt wird.

Beschreibung der Apparatur.

Die Anordnung mit den zugehörigen Maßen geht zur Hauptsache aus der Zeichnung hervor. Für häufigere Untersuchungen lohnt es sich, eine ein für allemal festbleibende Montierung vorzunehmen. Bei der in der Photographie wiedergegebenen Ausführung ist alles auf einer Eternitplatte befestigt; diese hängt vertikal an der Wand. Zwischen dieser und der Platte ist durch Holzklötze ein Abstand von 5 cm ausgespart für die elektrischen Leitungen auf der Rückseite. Eternit lässt sich leicht bohren; die Apparateile werden mit hindurchgesteckten Schrauben und Gegenmuttern befestigt. Metallbänder von

10—15 mm Breite und 2—3 mm Dicke, in die gewünschte Form gebogen, dienen als Träger für die einzelnen Teile. Solche aus Eisen sind durch einen Lack- oder Bronzeüberzug vor dem Rosten zu schützen. Weniger empfindlich, aber brüchiger sind Messingbänder. Zur Befestigung von Glasteilen müssen die Metallträger durch Zwischenlagen aus Kork oder dünnem Filz gefüttert werden.

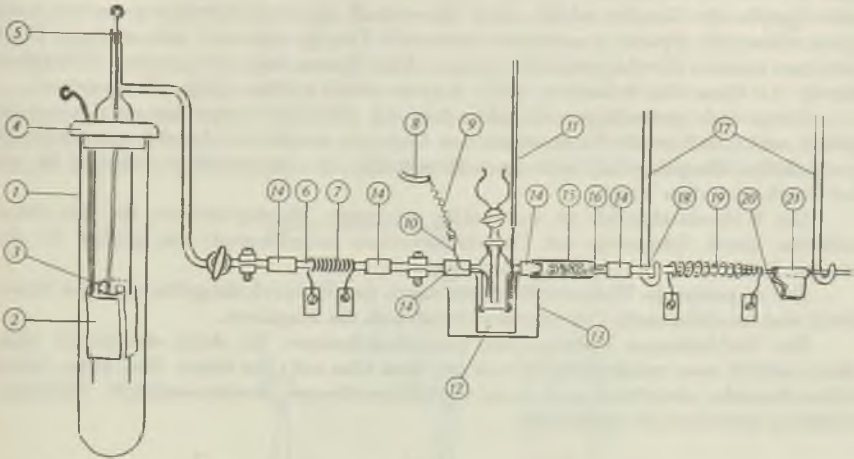


Fig. 2.

Schema der Gesamtapparatur.

1. Wasserstoffentwickler. 2. Nickelblechanode. 3. Nickelblechkathode. 4. Holzring.
5. Pizein. 6. Quarzrohr. 7. Verbrennungsspirale. 8. Nickelbügel. 9. Silberfeder. 10. Platindraht-Kathode. 11. Anode. 12. Anodengefäß mit Schwefelsäure. 13. Glasschale mit Kühlwasser. 14. Gummischlauch. 15. Trockenrohr mit Calciumchlorid. 16. Watte.
17. Glasträger. 18. Jenaer Glasrohr 5 mm. 19. Verengung. 20. Kapillare für den Arsen-
spiegel. 21. Aluminiumblatt zur Kühlung.

Der Wasserstoffentwickler¹⁾ besteht aus einem Gefäß mit starker Kalilauge, einer Anode aus Nickelblech, die inwendig an der Gefäßwandung anliegt, und einer Kathode, ebenfalls aus Nickelblech, die in einem zweiten Glaszylinder gasdicht eingekittet ist. Weitere Einzelheiten ergeben sich aus der Zeichnung. Wichtig ist, dass der innere Glaszylinder einige Zentimeter tiefer in die Lauge eintaucht, als die Anode reicht, weil sonst kleinste Sauerstoffblasen hineinwandern können und den Wasserstoff unnötig mit Sauerstoff verunreinigen.

Die Betriebsstromstärke beträgt 3 Ampère, was einer Wasserstoffproduktion von 20 cm³ in der Minute entspricht. Das Gerät arbeitet automatisch: wenn der Hahn geschlossen ist, sammelt sich das Gas im innern Glaszylinder an und drückt die Lauge nach unten, bis die Kathode nicht mehr eintaucht. Dadurch wird die Stromzufuhr unterbrochen, bis durch Benützung des Apparates der Spiegel der Flüssigkeit wieder emporsteigt und den Stromkreis schliesst. Selbstverständlich darf dieses Spiel erst erfolgen, wenn das Innere kein explosives Gasgemisch mehr enthält, der Unterbrechungsfunkte zwischen Nickel und Flüssigkeit würde zu einer Zündung ausreichen.

Der Apparat steckt in einem aus Bandeisen gebogenen Halter und kann nach Lösen der Schlauchverbindung, der Zuleitungsdrähte und der kleinen Klammer aus 10 mm breitem Flacheisen unterhalb des Hahns nach oben herausgehoben werden. Die Klammer wird durch eine einzige Schraube geschlossen, deren Muttergewinde (ein Viertelzoll) direkt

¹⁾ Nach Gaede, Ann. Phys. [4] 41, 289 (1913). Vgl. auch Müller, Phys. Z. 27, 778 (1926).

in das Gegenstück geschnitten ist. Diese einfache Fixierung hat sich auch sonst für den Zusammenbau von kleinen Apparaten sehr bewährt. Eine solche Klammer befindet sich kurz vor dem Elektrolyisiergefäss.

Zur Entfernung der letzten Sauerstoffspuren im Wasserstoff dient eine Verbrennungszone. Sie besteht aus einem 10 cm langen und 5 mm dicken Röhrchen aus Quarzglas, das mit einem Konstantendraht umwickelt ist. Durch geeignete Belastung wird diese Spirale zur Rotglut erhitzt. Der Wasserstoff, der hindurchströmt, verliert somit seinen Gehalt an Spuren von freiem Sauerstoff. Die Spirale aus 1 mm starkem Draht hat einen äusseren Durchmesser von 7 mm und ist 25 mm lang. Der gesamte Widerstand beträgt 0,7 Ohm. Bei Belastung mit 7 Ampère erhält er die richtige Temperatur¹⁾.

Es ist nicht unbedingt notwendig, dass das Rohr aus Quarz besteht; Jenaerglas genügt auch, doch ist die Verwendung von Quarz zu empfehlen. Anschliessend folgt ein gewöhnliches Glasrohr, das durch einen Metallträger in analoger Weise befestigt ist, wie das Stück nach dem Hahn.

Die Widerstandspirale ist an winklig gebogenen Messingbändern, die den Strom zuführen, durch Schrauben mit Unterlagsscheiben festgeklemmt; das genügt für den nötigen Halt.

Der so gereinigte Wasserstoff strömt durch das Elektrolyisiergefäss und aus diesem durch das anschliessende Calciumchloridrohr und die Kapillare.

Die Verbindungen bestehen aus Gummischläuchen; die darin steckenden Glasröhren schiebt man zweckmässig so weit ein, dass Glas auf Glas stösst. Eine kurze, blosse Schlauchstrecke absorbiert noch keine merklichen Mengen Arsenwasserstoff. Guttasynschläuche sind ebenfalls brauchbar.

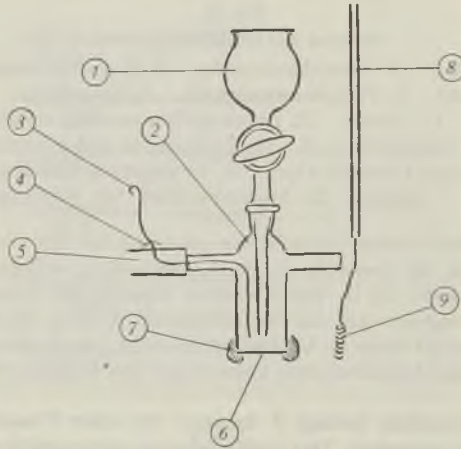


Fig. 3.

Elektrolyisiergefäss. Höhe des Gefässes vom Diaphragma bis zum Schliff 45 mm, Durchmesser 15 mm, Gesamthöhe 130 mm.

1. Einfülltrichter. 2. Elektrolyisiergefäss. 3. Platindraht als Kathode. 4. Balsamtropfen. 5. Schlauch. 6. Filtrierpapier. 7. Pizein. 8. Nickelstab 3 mm. 9. Platinspirale als Anode.

Nun folgt das Gefäss, in dem die zu untersuchende Lösung elektrolysiert wird, damit das Arsen in AsH_3 übergeht. Zahlreiche Versuche haben gezeigt, dass es nicht gelingt, alles Arsen zu erfassen, wenn beide Elektroden in die gleiche Lösung tauchen. Die Anode muss abseits und durch ein Diaphragma getrennt angebracht werden. Ein

¹⁾ Aus den genannten Daten ergibt sich die Betriebsspannung von 4 Volt. Die Leistung beträgt 28 Watt.

kleines Gefäß, entsprechend der Figur 3, dient zur Aufnahme der Arsenlösung. Es ist unten mit einem Stück Fließpapier als Diaphragma verschlossen. Dieses Papier wird in trockenem Zustande mit etwas Pizein am Rande des Glasgefäßes festgeklebt und ist für jede Elektrolyse zu erneuern. Das Gefäß steht in einem kleinen Becherglas, das als indifferenten Elektrolyten 2-n. H_2SO_4 enthält. Darin befindet sich die Anode, ein 0,5 mm dicker Platindraht, der ein Stück weit zu einer Spirale von 3 mm Durchmesser aufgewickelt ist. Er wird an das Ende eines 3 mm dicken Nickelstabes am Knallgasgebläse direkt angeschweisst. Der Stab sitzt zwischen den federnden Enden der Tragvorrichtung vertikal festgeklemmt und ist so eingestellt, dass die Platinspirale die richtige Lage einnimmt. Die Stromzufuhr erfolgt für die Anode durch ein aus zwei beweglichen Armen bestehendes System aus Nickelblech mit Gelenken, die zweckmässig aus sogenannten Bananensteckern mit Federung konstruiert werden. Diese Stecker sind in der Radiotechnik allgemein gebräuchlich. Einzelheiten sind aus der Zeichnung ersichtlich.

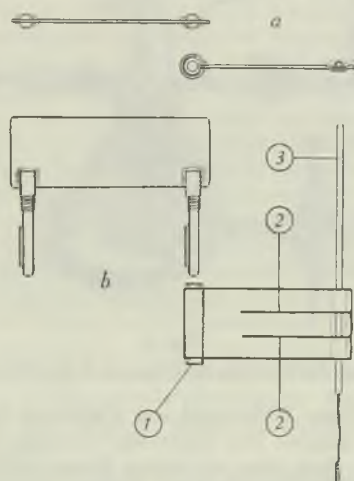


Fig. 4.

Nickelblechhalter mit angelöteten Bananensteckern, zum Befestigen der Anode.

- a) Grundriss. b) Aufriss. 1. Messingrohr 4 mm lichte Weite. 2. Einschnitte.
3. Nickelstab mit Platinspirale.

Die Kathode besteht ebenfalls aus einem Platindraht von 0,5 mm Durchmesser. In den Verbindungsschlauch zum Wasserstoffapparat wird mit einer Nadel senkrecht zur Achse ein Loch gestochen und der Draht hindurch und ins Elektrolyiergefäß geschoben. Zur Abdichtung dient ein kleiner Tropfen Kanadabalsam, den man von aussen auf die Einführungsstelle, auf den Gummischlauch und den Platindraht setzt. Ohne diesen Balsamtropfen neigt jene Stelle zu unliebsamen Störungen. Die Stromzufuhr geht durch einen 3 mm dicken Nickeldrahtbügel, an dessen einem Ende ein Bananenstecker angelötet ist. Dieser sitzt in einer Hülse mit vertikaler Achse, wodurch der Drahtbügel in horizontaler Richtung drehbar wird. An das freie Ende ist ein zur Spirale gewickelter Silberdraht von 0,4 mm Dicke angelötet, der nach der Spirale in einen Haken ausläuft. Auch der Platindraht ist umgebogen, so dass die beiden leicht ineinandergehängt werden können. Der Nickeldraht wird so eingestellt, dass durch die Silberfeder ein leichter Zug auf die beiden Haken ausgeübt wird. Man kann an das Ende des Silberdrahtes auch einen Haken aus Platin anschmelzen; das Silber ist aber allein schon genügend blank, um einen zuverlässigen Kontakt zu gewährleisten. Sollte es durch die Einwirkung von Schwefelwasserstoff einen dunklen Sulfidüberzug annehmen, so ist er durch vorsichtiges

Erwärmen mit einer Gasflamme leicht zu beseitigen. Leider ist der Leitungswiderstand der zu untersuchenden Lösung so gross, dass das Schwefelsäuregefäss von aussen gekühlt werden muss.



Fig. 5.

Ansicht des Elektrolysiergefässes und der Stromzufuhr.

Der Elektrolyt hat einen Widerstand von mindestens 30 Ohm und die günstigste Stromstärke beträgt 0,1 Ampère. Das ergibt eine Leistung von 0,3 Watt, oder 14 cal pro Minute. Zur Kühlung dient eine mit kaltem Wasser gefüllte Schale, in welcher sich das mit Schwefelsäure gefüllte Anodengefäss befindet. Sie steht auf einer Glasplatte, die auf einem einfachen Stativring aufgekittet ist. Ein am Ende flachgehämmerter Eisenstab, mit Schrauben an der Eternitplatte befestigt, dient als Stativstab dazu. So kann die Höhe des Anodengefässes bequem eingestellt werden.

Eine besondere Befestigung des Elektrolysiergefässes ist nicht notwendig; die beiden Schlauchverbindungen genügen durchaus. Das anschliessende Calciumchloridrohr wird durch das anstossende Kapillarstück getragen. Diese zur Kapillare ausgezogene Glasröhre hat schon dadurch einen ziemlichen Halt, dass sie in der Heizspirale steckt. Sie liegt ausserdem in zwei hakenförmig gebogenen Glasstäben, die von durchbohrten Korkstücken an einer Querstange gehalten sind. Durch Verschieben an den Korkstücken können diese Glashalter bequem eingestellt werden. Die beiden Korke sitzen auf einem 10 mm dicken Glasstab, der in die vorderen Enden von 2 Haltern aus Flacheisen eingekittet ist.

Das Trockenrohr enthält gekörntes Calciumchlorid wie es von der Mikroanalyse allgemein bekannt ist. Hinter dem Calciumchlorid wird etwas lockere Watte eingeführt, die kleine Flüssigkeitsspritzer zurückhält. Ohne diese Watte bilden sich manchmal neben dem Arsen Spiegel noch weisse Beläge aus mitgerissenen Spuren der Lösung. An das Calciumchloridrohr anschliessend folgt ein 5 mm dickes Röhrchen aus Jenaerglas, das zur Zersetzung des Arsenwasserstoffes dient. Es ist mit einer Heizspirale aus Chronindraht von 0,5 mm Durchmesser und etwa 150 cm Drahtlänge umgeben. Der Draht bildet zunächst 5—7 Windungen von 4 mm äusserem Durchmesser und anschliessend eine weitere Spirale von 65 mm Länge und 9 mm äusserem Durchmesser.

Die einzelnen Drahtwindungen haben untereinander einen Abstand von etwa einem Millimeter. Man kann dadurch den ganzen Heizkörper so einstellen, dass die Temperaturverteilung gleichmässig ist. Ebenso kann, je nach Wunsch, an einzelnen Zonen auch eine höhere Temperatur erzeugt werden, wenn man an diesen Stellen die Windungen enger zusammenschliesst. Die Temperatur im Innern der Spirale soll bis fast zum Weichwerden des Glases steigen. Dazu ist eine Leistung von 75 Watt notwendig. Der Widerstand des Drahtes beträgt 8 Ohm, die Betriebsspannung 25 Volt, die Stromstärke 3 Ampère. Das Jenaerglas-Rohr ist am Ende von etwa 1 mm dicken Kapillare ausgezogen und besitzt eine zweite Verengung von höchstens 2 mm äusserem Durchmesser, so dass eine Ampulle entsteht. Diese soll vollständig in der Heizspirale Platz haben. Auch die Verengung muss sich noch innerhalb der Heizzone befinden. Der arsenwasserstoffhaltige Wasserstoff strömt aus dem Calciumchloridrohr durch die Verengung, wird in der weitem Zone erhitzt und soll in der Kapillare abgekühlt werden. Die erste Verengung bezweckt eine Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit, um zu verhindern, dass durch Wirbelbewegungen Arsendämpfe rückwärts wandern und sich dort niederschlagen. Das ist notwendig, weil die Strömungsgeschwindigkeit des Wasserstoffs klein gehalten werden muss, sonst ist die Abscheidung des Arsenspiegels unvollständig.

Die Kühlung der Kapillare nach der Heizzone soll eine möglichst schroffe sein, damit der Arsenspiegel eng zusammengedrängt wird. Man kann unmittelbar hinter der Heizspirale nach der Methode von *Marsh* einen nassen Faden um die Kapillare legen. Es genügt aber, an Stelle dieses Fadens ein Stückchen Aluminiumfolie eng um die Kapillare zu legen. Die Endfläche des Aluminiumplättchens soll frei in der Luft abstehen und etwas von der Heizspirale weg umgelegt sein. Die Luftkühlung im Verein mit der guten Wärmeleitfähigkeit des Aluminiums genügt zur Abscheidung des Arsenspiegels. Versuche haben gezeigt, dass eine Kühlung genügt, auch wenn die gekühlte Stelle 100° warm wird.

Die zahlreichen in der Literatur verzeichneten Verfahren benützen Gasflammen zum Erhitzen der Glasröhren; die Heizung mit Widerstandsspiralen arbeitet aber viel gleichmässiger. Sie kann durch Ausprobieren ein für allemal richtig eingestellt werden. Überhitzung des Glases oder Störungen durch Luftzug mit Anbrennen von benachbarten Teilen usw. kommen nicht vor. Eine gewisse nachträgliche Regulierung ist auch auf der fest montierten Anordnung noch möglich, indem ein Stückchen Asbestpapier auf der Spirale die Temperatur steigert.

Als Stromquellen dienen am besten solche mit niedriger Spannung, für die Heizspiralen Wechselstrom aus passenden Transformatoren, die womöglich so bemessen sein sollen, dass die Heizspiralen aus ziemlich dickem Draht bestehen können; sie sind dann mechanisch stabiler. Die in der Beschreibung angegebenen Daten müssen selbstverständlich sinngemäss geändert werden, wenn die Spannungen der Stromquellen andere sind. Für die Elektrolyse dient in unserem Institut eine Gleichstrombatterie mit 70 Volt. Die

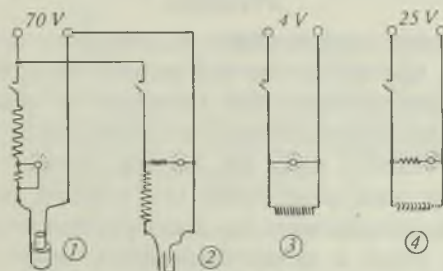


Fig. 6.

Schaltschema mit Signallampen und Widerständen.

1. Wasserstoffentwickler. 2. Analysengefäss. 3. Verbrennungsspirale. 4. Heizspirale für Arsenspiegel.

für die elektrolytischen Anlagen nötigen Vorschaltwiderstände befinden sich in der Mitte auf der Eternittafel oben, damit die von ihnen aufsteigende Wärme nicht stört. Zum Schutz sind sie mit einem in den Eisenhandlungen käuflichen Drahtgitter überdeckt.

Eine Betriebsspannung, die beträchtlich höher liegt als die für die Elektrolyse notwendige, bildet übrigens einen wichtigen Vorteil. Es muss, wie oben erwähnt, ein Widerstand vorgeschaltet werden. Dadurch ist die Stromstärke nicht allein vom Widerstand und den Potentialsprüngen im Elektrolysierapparat abhängig und man kann auch bei wechselnden innern Widerständen eine einigermaßen gleiche Stromstärke einstellen.

Sehr zu empfehlen ist der Einbau von kleinen Signallampen, wie sie in der Telephontechnik und auch sonst bei Schalttafeln üblich sind. An den verschiedenen elektrischen Leitungen werden Widerstände angebracht, die die einzelnen Einheiten im Nebenschluss überbrücken und so bemessen sind, dass eine mit dem Widerstand in Serie geschaltete kleine Glühlampe brennt. Die Lampe leuchtet dann auf, sobald die betreffende Einheit im Betrieb steht. Auf diese Weise wird es an Hand der Lampen jederzeit sofort ersichtlich, ob der Wasserstoffapparat arbeitet, die Verbrennungszone schon eingeschaltet ist, ob die Elektrolyse läuft und ob die Heizspirale für den Arsenspiegel unter Strom steht. Die Signallampe für den Wasserstoffapparat ist so angebracht, dass sie erst aufleuchtet, wenn der Wasserstoffapparat arbeitet. Er bleibt nämlich zweckmässig ständig eingeschaltet, für den Fall, dass durch Undichtheiten oder auch auf dem Weg durch die Kalilauge allmählich etwas Wasserstoff entweicht; er schaltet sich dann regelmässig für kurze Augenblicke ein und ergänzt den Wasserstoffverlust wieder. Dadurch ist er immer mit einem kleinen Wasserstoffüberdruck versehen, was die Gefahr, dass Sauerstoff eindringt, vermindert. Die Lampe soll daher auslöschen, sobald der Wasserstoffapparat maximal gefüllt ist und sich selbst ausschaltet. Das wird erreicht, indem man einen Widerstand in die Zuleitung einfügt und die Lampe in den Nebenschluss dazulegt.

Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich.

219. Contribution à l'étude d'une méthode d'analyse inorganique semi-quantitative

par P. E. Wenger, D. Monnier et A. Piguët.

(14 IX 46)

Principe.

Après une étude systématique et complète des réactifs analytiques nouveaux, tels qu'ils ont été publiés dans le 2^o Rapport de la Commission internationale des réactions et réactifs analytiques nouveaux de l'Union internationale de chimie, nous avons pensé qu'il serait possible d'établir, dans un certain nombre de cas tout au moins, des dosages semi-quantitatifs très rapides, en se basant, pour un même élément, sur plusieurs des réactifs recommandés. Pour avoir un champ plus vaste à notre disposition, nous avons également utilisé des réactions citées dans le 1^{er} rapport de la commission mentionnée ci-dessus.

Nous avons l'intention de poursuivre cette étude pour chacun des éléments et tout d'abord pour les éléments les plus importants,

mais comme c'est là un travail de longue haleine, nous tenons à publier cette note préliminaire afin de nous réserver la primeur du sujet.

Nous avons donc fait une étude première en choisissant un élément très courant: le cuivre. Par dilution d'une solution connue de cuivre, on a recherché la limite de perceptibilité de quelques réactifs, dont le choix a été guidé par le fait qu'ils doivent présenter un caractère de spécificité suffisant et, entre eux, une différence de sensibilité aussi grande que possible. On peut ainsi, par le calcul, en partant des valeurs obtenues, établir des tables qui donnent directement le % de l'élément recherché. En outre, l'emploi pour un même élément, de plusieurs réactifs permet de se rendre compte plus facilement des perturbations éventuelles des ions étrangers.

Voici donc, comme exemple, un type d'analyse quantitative du cuivre:

Réactifs utilisés.

Toutes ces réactions s'effectuent sur papiers filtres, préalablement imbibés de réactifs puis séchés. Ils se conservent plusieurs jours.

Notre choix s'est porté sur les réactifs suivants:

L'acide rubéanique (en solution à 1% dans l'alcool à 96%)
donne une tache vert noire.

Le diéthyl-dithiocarbamate de sodium (0,1% dans l'eau)
donne une tache brune.

L'éthylxanthate de potassium (1% dans l'eau)
donne une tache jaune-citron.

L' α -benzoïnoxime (1% dans l'alcool)
donne une tache verte.

Etablissement d'un système de références.

Nous partons de trois solutions cuivre étalon, soit A, B et C.

La solution A renferme 0,1 gr./l. de cuivre,

la solution B renferme 0,004 gr./l. de cuivre,

la solution C renferme 0,002 gr./l. de cuivre.

La solution la plus faible (la solution C) doit être diluée systématiquement, pour cela nous utilisons 10 godets.

Dans le godet N° 1 d'une plaque à godets, on laisse tomber 1 goutte de solution et 9 gouttes d'eau. Nous appellerons cette nouvelle solution C₁.

Dans le godet N° 2 d'une plaque à godets, on laisse tomber 2 gouttes de solution et 8 gouttes d'eau. Nous appellerons cette nouvelle solution C₂.

Dans le godet N° 3 d'une plaque à godets, on laisse tomber 3 gouttes de solution et 7 gouttes d'eau. Nous appellerons cette solution C₃.

.....
Dans le godet N° 10 d'une plaque à godets, on laisse tomber 10 gouttes de solution et 0 goutte d'eau. On obtient ainsi la solution C₁₀

et avec ces diverses solutions, on détermine la limite de perceptibilité pour les 4 réactifs cités plus haut. On constate par exemple, que l'acide rubéanique donne encore une réaction avec la solution C₃ et n'en donne plus avec la solution C₂. Nous avons atteint la limite de perceptibilité pour une solution qui ne renferme que du cuivre et dont la dilution est représentée par C₃. La limite de perceptibilité pour les trois autres réactifs s'obtient de

manière identique et les valeurs trouvées ont permis l'établissement, par le calcul, des trois tables ci-dessous. Pour ce faire, nous avons raisonné de la façon suivante:

Partant de 0,1 gr. de cuivre élémentaire, nous avons par dilutions successives, obtenu les solutions $A_1, A_2, \dots, A_{10}; B_1, B_2, \dots, B_{10}; C_1, C_2, \dots, C_{10}$. Supposons maintenant que nous partions de 0,1 gr. d'un échantillon dont la teneur en cuivre est inconnue. Nous pouvons obtenir des dilutions correspondant à celles utilisées pour le cuivre pur, nous les appellerons par exemple:

$$A_1^c, A_2^c, \dots, A_{10}^c; \quad B_1^c, B_2^c, \dots, B_{10}^c; \quad C_1^c, C_2^c, \dots, C_{10}^c.$$

Si nous cherchons la limite de perceptibilité avec l'acide rubéanique, nous l'obtenons non plus avec la solution C_3^c , mais, par exemple, avec la solution C_6^c . Nous pouvons en déduire que cet échantillon renferme 50% de cuivre, puisque la solution limite est deux fois moins diluée que celle de cuivre pur. Nous pouvons donc calculer à quel pourcentage correspondent les dilutions $A_2^c \dots B_2^c \dots C_2^c \dots$, en nous reportant aux tables établies ci-dessous.

Pour chaque échantillon, nous pèserons toujours la même quantité (0,1 gr. par exemple). Le pourcentage de cuivre est directement donné par la solution qui correspond à la limite de perceptibilité.

Tables.

Solutions	C_1^c	C_2^c	C_3^c	C_4^c	C_5^c	C_6^c	C_7^c	C_8^c	C_9^c	C_{10}^c
Acide rubéanique	—	—	100	75	60	50	43	38	33	30
Diéthyl-dithiocarbamate de sodium	—	—	—	96	77	64	55	48	43	38
Ethylxanthogénate de potassium	—	—	—	—	90	75	64	56	50	45
Benzoïnoxime	—	—	—	—	100	83	71	62	55	50

Solutions	B_1^c	B_2^c	B_3^c	B_4^c	B_5^c	B_6^c	B_7^c	B_8^c	B_9^c	B_{10}^c
Acide rubéanique	—	75	50	37	30	25	21	19	17	15
Diéthyl-dithiocarbamate de sodium	—	96	64	48	38	32	27	24	21	19
Ethylxanthogénate de potassium	—	—	75	56	45	38	32	28	25	23
Benzoïnoxime	—	—	83	63	50	42	36	31	28	25

Solutions	A_1^c	A_2^c	A_3^c	A_4^c	A_5^c	A_6^c	A_7^c	A_8^c	A_9^c	A_{10}^c
Acide rubéanique	6	3	2	1,5	1,2	1,0	0,86	0,75	0,67	0,60
Diéthyl-dithiocarbamate de sodium	7,7	3,8	2,6	1,9	1,5	1,3	1,1	0,96	0,85	0,77
Ethylxanthogénate de potassium	9	4,5	3,0	2,3	1,8	1,5	1,3	1,1	1,0	0,9
Benzoïnoxime	10	5,0	3,3	2,5	2,0	1,7	1,4	1,3	1,1	1,0

La précision de l'analyse est de 1% environ pour des teneurs de cuivre ne dépassant pas 10%, elle est de 5% environ pour des teneurs plus élevées. Lorsque la dissolution de l'échantillon n'est pas trop difficile, la durée totale de l'analyse ne dépasse pas 30 minutes. Elle est sensiblement plus rapide pour des substances facilement solubles.

*Analyse de divers alliages de cuivre.**Mode opératoire.*

Il comprend 4 opérations:

- 1° la pesée,
- 2° la mise en solution,
- 3° la recherche de la limite de perceptibilité, par dilution, au moyen des papiers réactifs,
- 4° la recherche de la teneur en cuivre de l'échantillon au moyen des tables.

1° On pèse 0,1 gr. de l'échantillon à 0,001 gr. près, soit avec une précision de 1%.

2° La mise en solution se fait selon les méthodes habituelles, dans une quantité aussi faible que possible de dissolvant.

3° La solution obtenue est introduite dans un ballon jaugé et le volume complété à 1000 cm³. On obtient la solution A^e.

10 cm³ de cette solution A^e sont introduits dans un ballon jaugé et le volume complété à 250 cm³. On obtient la solution B^e.

10 cm³ de la solution A^e sont introduits dans un ballon jaugé et le volume complété à 500 cm³. On obtient la solution C^e.

Au moyen d'une pipette, on prélève une goutte de la solution A^e, qu'on dilue avec 9 gouttes d'eau, on obtient la solution A₁^e. On effectue l'essai sur le papier à la benzoïn-oxime. Si la réaction est négative, on poursuivra la recherche avec la solution A^e en préparant des solutions A₁^e, A₂^e, A₃^e, . . . A₁₀^e. Dans le cas contraire, la solution A^e contenant trop de cuivre, la recherche s'effectuera sur la solution B^e ou C^e. La limite de perceptibilité étant déterminée, on se reportera aux tables ci-dessus pour connaître la teneur de l'alliage en cuivre.

Exemples.

1° Nous avons cherché la teneur en cuivre de l'alliage suivant:

Si 0,7% Mn 0,2% Fe 0,45% Al 98,2% Cu 0,3%

0,1 gr. d'alliage a été mis en solution puis introduit dans un ballon jaugé et complété à 1000 cm³ par addition d'eau distillée.

On obtient ainsi la solution A^e. Puis dans des godets nous avons préparé les solutions A₁^e, A₂^e, A₃^e, . . . A₁₀^e. Toutes les réactions sont négatives avec les quatre réactifs. L'alliage contient donc moins de 0,6% de cuivre.

2° L'alliage étudié avait la composition suivante:

Sn 59% Sb 14% Bi 1,5% Cu 25%

La solution A₁ donne des réactions très nettes avec tous les réactifs. L'alliage contient donc plus de 10% de cuivre. On prépare alors une solution B^e, et à partir de celle-ci les solutions B₁^e, B₂^e, . . . B₁₀^e.

Avec l'acide rubéanique: Réaction avec la solution B₆^e, pas de réaction avec la solution B₅^e.

Avec le xanthate: réaction douteuse avec la solution B₈^e, visible avec la solution B₉^e.

Avec le diéthyl-dithiocarbamate: réaction avec la solution B₇^e, pas de réaction avec la solution B₆^e.

En consultant le 2ème tableau, la teneur en cuivre doit être comprise entre 25 et 30%.

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique
et de Microchimie de l'Université.

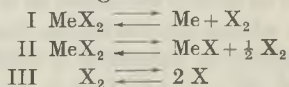
220. Thermische Dissoziation von Cadmiumjodid

von K. Wieland und A. Herzog.

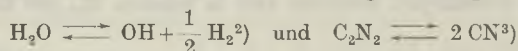
(17. IX. 46.)

Das Ziel unserer Untersuchung bildet das thermische Gleichgewicht einiger Halogenide von Cadmium und Zink in Dampfphase. Nachdem Voruntersuchungen ergeben haben, dass diese Salzdämpfe erst oberhalb etwa 1000° C merklich dissoziieren, und dass Cadmiumjodid (CdJ_2) am leichtesten zerfällt, haben wir das thermische Gleichgewicht nur dieses Salzes ausführlich behandelt.

Für die thermische Dissoziation zweiwertiger Metallhalogenide von der Formel MeX_2 (X = Halogen) ist allgemein das folgende Zerfallsschema einer dreiatomigen Molekel massgebend:



Der Zerfallsprozess II, der dem Chemiker wenig vertraut sein dürfte, tritt in der Regel erst bei hohen Temperaturen, oberhalb etwa 900° C merklich in Erscheinung. In diesem Temperaturbereich darf die Radikalbildung gemäss Gleichung II im allgemeinen durchaus nicht mehr vernachlässigt werden. Dies muss schon aus der Tatsache gefolgert werden, dass beim Erhitzen zahlreicher anorganischer Salzdämpfe die Absorptionsspektren der entsprechenden zweiatomigen Radikale wie z. B. von CuCl , CaCl , MgF , CdF , AlH , AlF , BiCl , PdJ , FeCl u. a. m.¹⁾ auftreten. Aus derartigen absorptionspektrographischen Untersuchungen, die fast ausnahmslos in offenen Öfen, d. h. bei veränderlichen Druckgradienten ausgeführt worden sind, lassen sich allerdings keine quantitativen Schlüsse hinsichtlich des thermischen Dissoziationsgleichgewichtes ziehen. Quantitative Messungen thermischer Gleichgewichte, an denen zweiatomige Radikale beteiligt sind, liegen überhaupt nur wenige vor, sie dürften sich im wesentlichen auf die beiden Reaktionsgleichungen



beschränken. Die einzige Arbeit, in der das homogene Gleichgewicht eines anorganischen Salzdampfes quantitativ genau

¹⁾ R. W. B. Pearse and A. G. Gaydon, *The Identification of Molecular Spectra*. London, Chapman and Hall (1941). Betr. CdF siehe Ch. A. Fowler, *Phys. Rev.* **62**, 141 (1941).

²⁾ K. F. Bonhoeffer und H. Reichardt, *Z. physikal. Ch.* **139**, 75 (1928); R. J. Dwyer und O. Oldenberg, *J. Chem. Phys.* **12**, 351 (1944).

³⁾ G. B. Kistiakowsky und H. Gershinowitz, *J. chem. Phys.* **1**, 432 (1933); J. U. White, *J. chem. Phys.* **8**, 459 (1940).

gemessen worden ist, bildet unseres Wissens eine Untersuchung von *Braune* und *Knoke*¹⁾ über die thermische Dissoziation der Quecksilberhalogenide (HgCl_2 , HgBr_2 und HgJ_2) auf Grund von Druckmessungen. Hier wird aber das Zerfallsschema II mit Radikalbildung, das in diesem Falle praktisch keine Rolle spielt²⁾, nicht berücksichtigt. Im Falle von CdJ_2 dagegen darf das Zerfallsschema II keinesfalls vernachlässigt werden, wie sich im Verlauf der vorliegenden Arbeit zeigen wird.

Da die Ermittlung eines thermischen Gleichgewichtes mit Hilfe von Druckmessungen oberhalb 1000°C ziemlich schwierig und bei kleinen Dissoziationsdrucken, wie sie für CdJ_2 zu erwarten sind, fast aussichtslos ist, haben wir für unsere Untersuchung von vornherein eine optische Methode gewählt. Auf absorptionsspektrographischem Wege konnten wir die im thermischen Gleichgewicht vorhandene Menge an Jod und an CdJ_2 und damit das vollständige Gleichgewicht (gemäss den Gleichungen I, II und III) ermitteln. Das Vorhandensein von CdJ -Radikalen liess sich qualitativ aus dem Absorptionsspektrum auch direkt nachweisen. Ferner war es möglich, das vollständige Gleichgewicht von CdJ_2 hinreichend genau thermodynamisch statistisch zu berechnen.

Experimenteller Teil.

Apparative Anordnungen.

Die für die absorptionsspektrographische Untersuchung bei hohen Temperaturen dienende Apparatur ist in Fig. 1 abgebildet. Eine maximale Temperatur von 1200°C konnte nicht — oder nur kurzdauernd — überschritten werden, um die Lebensdauer des

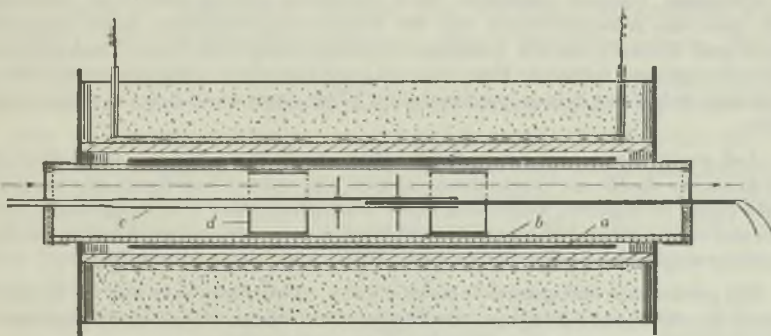


Fig. 1.

Gesamte Ofenanordnung.

mit Chromnickel- oder Kanthaldraht bewickelten Ofens nicht zu sehr herabzusetzen. Um für einen möglichst guten Wärmeausgleich im Innern des Ofens zu sorgen, wurde über ein

¹⁾ *H. Braune* und *S. Knoke*. *Z. physikal. Ch.* **152**, 409 (1931).

²⁾ *K. Wieland*, *Nature* **156**, 504 (1945).

dickwandiges Quarzrohr *b* ein 2,5 mm dickes Nickelrohr¹⁾ *a* geschoben. Wärmeverluste längs der Ofenachse liessen sich ferner dadurch vermindern, dass der innere Raum des Quarzrohres *b* durch Quarzscheiben *d* unterteilt wurde. Diese Scheiben dienten, was besser aus Fig. 2 ersichtlich ist, gleichzeitig als Träger für ein zentral liegendes Quarzrohr *c*, an dem sich 3 Absorptionsrohre *f* befestigen liessen²⁾. Durch Drehen des Rohres *c* um je 120°

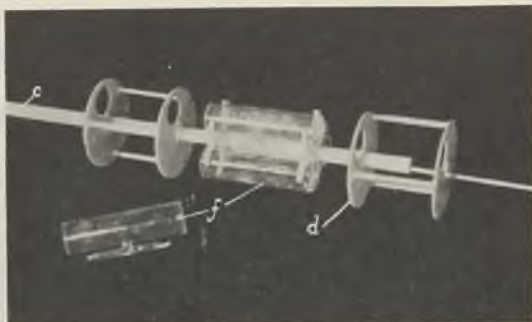


Fig. 2.
Anordnung der Quarzrohre.

liess sich ein Absorptionsrohr nach dem andern in den Strahlengang bringen. Die aus optisch klarem Quarz gefertigten und mit planen Fenstern versehenen Absorptionsrohre *f* waren je 8 cm lang und unter sich möglichst gleichartig. Im mittleren Teil des Ofens, auf eine Länge von 10 cm, traten bei 1100° C Temperaturunterschiede bis zu 6° auf. Für die Temperaturmessungen wurde ein vom Eidgen. Amt für Mass und Gewicht (Bern) auf $\pm 1^\circ$ geeichtes Platin/Platin-Rhodium-Element verwendet, dessen Thermospannung potentiometrisch auf $\pm 0,005$ mV (entsprechend $\pm 0,5^\circ$) genau abgelesen werden konnte. Der absolute Fehler bei unseren Temperaturmessungen dürfte etwa $\pm 3^\circ$ betragen.

Das von *Schering-Kahlbaum* stammende Cadmiumjodid (purissimum) wurde in trockener Atmosphäre abgewogen und ohne Umdestillation direkt in ein Absorptionsrohr von bekanntem Volumen eingefüllt. Nach Erwärmen auf ca. 200° C im Hochvakuum wurde dann das Absorptionsrohr von der Pumpe abgeschmolzen. Nach Angaben von *Schmidt* und *Walter*³⁾, die wir bestätigen konnten, kann CdJ_2 beim Umdestillieren im Vakuum etwas Jod verlieren. Eine von uns vorgenommene Jodbestimmung des nicht-destillierten Salzes hat keinen nennenswerten Überschuss an Cadmium (weniger als 1%) ergeben.

Jod wurde durch mehrfache Sublimation im Vakuum bei ca. 40° C über CaSO_4 getrocknet. Um die für die Vergleichsaufnahmen (vgl. später) benötigten sehr kleinen Jodmengen genau zu erhalten, wurde Jod in die Absorptionsrohre nicht eingewogen, sondern auf Grund seines genau bekannten Dampfdruckes bzw. der entsprechenden Sättigungstemperatur eingefüllt. Hierfür diente die in Fig. 3 dargestellte Anordnung.

Die gewünschte Sättigungstemperatur t_s des Joddampfes liess sich im Temperaturintervall 50—80° C auf 0,1° genau, die Temperatur t des zu füllenden Absorptionsrohres durch die Siedetemperatur eines Wasserbades konstant halten.

¹⁾ Dieses Nickelrohr wurde uns zu einer Zeit, da Nickel überhaupt kaum mehr erhältlich war, von den Schweiz. Metallwerken *Selve & Co.* (Thun) geschenkt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten.

²⁾ Die Herstellung der ganzen Quarzapparatur hat die Quarzbläserei *S. Jannach* (Zürich-Oerlikon) ausgeführt.

³⁾ *G. C. Schmidt* und *R. Walter*, Ann. Physik **72**, 565 (1923).

Als Lichtquelle für die Absorptionsaufnahmen diente im U.V. eine punktförmige Wasserstofflampe nach *Almasy*¹⁾, im sichtbaren Gebiet eine Wolfram-Bandlampe. An Spektrographen standen uns das mittlere Modell E₂ von *Hilger* (mit Quarzoptik) und ein Zwei-Prismen-Modell von *Halle* (mit Glasoptik) zur Verfügung.

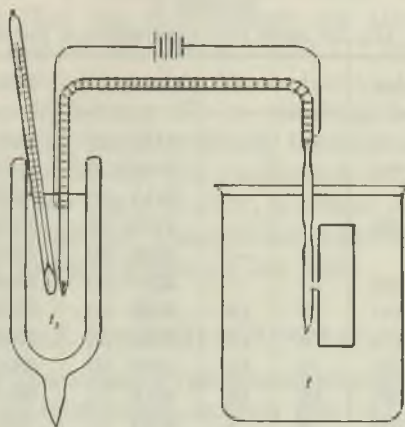


Fig. 3.

Spektrographische Bestimmung der Partialdrücke im Dissoziationsgleichgewicht.

Die quantitative Ermittlung einzelner Gleichgewichtskomponenten auf absorptionspektrographischem Wege setzt Kenntnis der zugehörigen Absorptionsspektren voraus. Im überhitzten Dampf von CdJ_2 haben wir bei geeigneten Drucken und zum Teil bei sehr hohen Temperaturen die Absorptionsspektren von CdJ_2 , CdJ , Cd und J_2 feststellen können, die wir kurz besprechen wollen.

CdJ_2 . Das Absorptionsspektrum dieses Dampfes ist von *Evans*²⁾, von *Walter* und *Barratt*³⁾ und von *Oeser*⁴⁾ untersucht worden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Evans* und von *Oeser* haben wir nur ein kontinuierlich verlaufendes Absorptionsspektrum feststellen können (nach *Walter* und *Barratt* soll auch ein schwaches Bandenspektrum bei 3800 bis 4300 Å existieren). Unter Benützung eines 8 cm langen Absorptionsrohres reicht das langwellige Ende dieses Spektrums bei einem Nulldruck von 0,5 bzw. 10 bzw. 135 mm bis ca. 2800 bzw. 3700 bzw. 4700 Å. (Unter Nulldruck soll hier wie im folgenden der auf 0° C reduzierte Druck verstanden sein.)

CdJ . Das Spektrum dieses Radikals ist bisher nur in Emission⁵⁾ beobachtet worden. Im überhitzten Dampf von CdJ_2 ober-

¹⁾ *F. Almasy*, *Helv. phys. acta* **10**, 471 (1937).

²⁾ *E. J. Evans*, *Phil. Mag.* **31**, 55 (1916).

³⁾ *J. M. Walter* und *S. Barratt*, *Proc. Roy. Soc. [A]* **122**, 201 (1929).

⁴⁾ *E. Oeser*, *Z. Phys.* **95**, 699 (1935).

⁵⁾ *K. Wieland*, *Helv. phys. acta* **2**, 46 (1929).

halb 1000°C konnten wir jetzt auch in Absorption ein Bandenspektrum von CdJ finden, das sich im wesentlichen mit dem entsprechenden Emissionsspektrum deckt, wie Tabelle 1 erkennen lässt.

Tabelle 1.

Wellenlängen (in ÅE) der nach Rot abgeschattierten Bandkanten von CdJ.

Absorption	Emission	ν'	ν''	Absorption	Emission	ν'	ν''
3600 (0)	—	—	—	3442 (2)	3441 (2)	2	5
3585 (1)	3586 (0)	—	—	3423 (3)	3423 (2)	1	3
3575 (0)	—	—	—	3415 (0)	3416 (2)	4	6
3564 (3)	3563 (3)	—	—	3406 (3)	3405 (5)	0	1
3553 (0)	—	—	—	3396 (0)	3396 (1)	4	5
3542 (5)	3541 (4)	—	—	3384 (4)	3384 (5)	0	0
3519 (0)	3517 (1)	10	18	3363 (4)	3362 (5)	1	0
3498 (2)	3498 (1)	10	17	3352 (2)	3353 (1)	6	5
3482 (2)	3481 (3)	9	15	3340 (3)	3341 (2)	2	0
3472 (0)	3472 (2)	12	18	3316 (1)	3317 (1)	4	1
3456 (1)	3456 (3)	4	8	3290 (0)	3290 (1)	11	7

Die in Klammern angegebenen Zahlen bedeuten okular geschätzte Intensitätswerte (relative Skala 0—5). Die Schwingungsquantenzahlen sind unter ν' bzw. ν'' angeführt.

Bei Beschränkung auf die hier gegebenen Temperaturgrenzen von 1200°C kann dieses Bandenspektrum in Absorption nur dann nachgewiesen werden, wenn der Nulldruck an undissoziiertem CdJ_2 in einem 8 cm langen Rohr etwa 5 mm nicht übersteigt. Bei höheren Drucken wird das Spektrum von CdJ durch dasjenige von CdJ_2 überdeckt.

Cd. Die Resonanzlinie bei 3261 ÅE tritt gleichzeitig mit dem Absorptionsspektrum von CdJ auf. Aus denselben bei CdJ angeführten Gründen kann die Absorptionslinie von Cd nur bei sehr kleinen Drucken von CdJ_2 beobachtet werden.

J_2 . Das bekannte, im sichtbaren Spektralgebiet (~ 5000 — 6500 ÅE) liegende Bandenspektrum von Jod erscheint im überhitzten Dampf von CdJ_2 bei Temperaturen von ca. 950°C an. Es eignet sich in ausgezeichneter Weise für den spektrographischen Nachweis von Jod, da es — im Gegensatz zu den Spektren von CdJ und Cd — selbst bei hohen Drucken von CdJ_2 durch dessen Absorptionsspektrum nicht überdeckt wird. Allerdings ist dieser Nachweismethode insofern eine Grenze gesetzt, als bei hohen Temperaturen die Jodmolekeln, die für die Absorption massgebend sind, grösstenteils in Atome dissoziieren. Demzufolge lässt sich der absorptionsspektrographische Nachweis von Jod bei hohen Temperaturen nur mit relativ grossen Konzentrationen von CdJ_2 erbringen, die im Dissoziationsgleichgewicht noch genügend Jodmolekeln enthalten.

Aus diesen spektroskopischen Angaben folgt zunächst, dass sich das im thermischen Gleichgewicht vorhandene Jod auf Grund seines Absorptionsspektrums quantitativ bestimmen lässt. Bei vorgegebener Menge an eingefülltem Cadmiumjodid würde die Kenntnis des Partialdruckes von Jod zur Berechnung des Gleichgewichtes ausreichen, falls CdJ_2 gemäss Gleichung I und III einfach in Cadmium und Jod zerfallen würde. Um aber das vollständige Gleichgewicht (mit Einschluss der Gleichung II) zu erhalten, bedarf es noch der quantitativen Kenntnis einer weiteren Gleichgewichtskomponente. Als solche kommt in dem für uns zugänglichen Temperaturbereich nach dem oben Gesagten nur noch CdJ_2 in Frage, dessen Partialdruck sich aus dem kontinuierlichen Absorptionsspektrum bestimmen lässt, allerdings merklich weniger genau als bei Jod.

Bestimmung des Partialdruckes von Jod.

Um die bei der Dissoziation von Cadmiumjodid entstehende Jodmenge quantitativ zu bestimmen, müssen mit CdJ_2 bzw. mit Jod von bestimmtem Druck gefüllte Quarzrohre absorptionspektrographisch miteinander verglichen werden.

Diese Vergleichsmethode setzt voraus, dass das Absorptionsspektrum von J_2 durch die zusätzliche Anwesenheit von CdJ_2 -Molekeln keine Veränderung erfährt. Um dies zu prüfen, wurden vorgängig der eigentlichen Messung vergleichshalber zwei identische Absorptionsrohre mit gleichen Joddrucken (von je ca. 5 mm Nulldruck) gefüllt, wobei in eines der Rohre noch CdJ_2 in grossem Überschuss zugegeben wurde. Es wurden dann Absorptionsspektren aufgenommen gemacht bei Temperaturen von 800 bis 900° C, bei denen CdJ_2 total verdampft, aber noch nicht dissoziiert. Diese Vergleichsaufnahmen liessen bei okularer Betrachtung keinen Unterschied im Spektrum der Jodbanden erkennen.

Für die eigentlichen Messungen wurden zwei 8 cm lange Quarzrohre mit verschiedenen, genau bekannten Jodmengen und ein drittes gleich langes Rohr mit CdJ_2 von bestimmter Menge gefüllt und hierauf bei konstanter Temperatur nacheinander spektrographiert. In dem mit CdJ_2 gefüllten Rohr werden infolge thermischer Dissoziation von CdJ_2 die Absorptionsbanden von J_2 bei ca. 950° C wahrnehmbar, und ihre Intensität nimmt in dem von uns untersuchten Temperaturbereich ($t_{\text{max}}^0 = 1200^\circ \text{C}$) mit steigender Temperatur zu. In den mit Jod gefüllten Rohren dagegen nimmt die Absorption des überhitzten Joddampfes mit steigender Temperatur ab, infolge des Zerfalls der Jodmolekeln in die Atome. Bei geeigneter Füllung der Rohre mit CdJ_2 bzw. mit Jod wird daher bei einer bestimmten Temperatur in je zwei Rohren gleich starke Jodabsorption herrschen. Die Temperaturen gleicher Jodabsorption konnten mit einer Genauigkeit von ± 8 bis $\pm 20^\circ$ (je nach Druck, vgl. später) bestimmt werden. Die Bestimmungen wurden in zwei Versuchsreihen mit 135 bzw. 45 mm Nulldruck von CdJ_2 ausgeführt, wobei zum Vergleich insgesamt 5 Rohre (Nr. 1—5) mit verschiedenen Jod-

füllungen benützt wurden. Der visuelle Vergleich der photographischen Absorptionsaufnahmen wurde im langwelligen Gebiet des Bandenspektrums von J_2 (bei ca. 6000 Å) durchgeführt, wo die Absorption der CdJ_2 -Molekeln sicher nicht stört. Die Ergebnisse, Mittelwerte mehrerer Versuche, finden sich in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.
Temperaturen gleicher Jod-Absorption.

Nulldruck P_0^0 von CdJ_2 (bei 273°K)	Joddrukke p_0^0 (bei 273°K) der Vergleichsrohre 1—5				
	1.	2.	3.	4.	5. Rohr
	3,02	3,98	4,79	5,51	6,99 mm
135 mm	1270°	1309°	1333°	1354°	1386°K
45 mm	1335°	1372°	1402°	1425°	1467°K

Bei Kenntnis der Temperaturen und der Dissoziationskonstante des Jods¹⁾ lassen sich die Partialdrucke von J_2 und J aus der im Vergleichsrohr eingefüllten Jodmenge leicht berechnen.

Bestimmung des Partialdruckes von CdJ_2 .

Diese beruht auf der früher erwähnten, bei kleinen Drucken besonders ausgeprägten Änderung des kontinuierlichen Absorptionsspektrums von CdJ_2 mit der Konzentration. Hierzu wurde das Absorptionsspektrum einer bestimmten Menge von überhitztem CdJ_2 -Dampf bei Temperaturen zwischen 900° und 1200° C, bei denen CdJ_2 thermisch dissoziiert, photographiert und verglichen mit demjenigen einer durch die Sättigungstemperatur T_s gegebenen Menge an undissoziiertem CdJ_2 . Dieser Vergleich wurde mit der in unserem Institut üblichen Sektormethode²⁾ durchgeführt, wobei Sektor- und Absorptionsaufnahme nacheinander durch dasselbe Absorptionsrohr hindurch erfolgten, aus dem sich CdJ_2 durch Kondensieren entfernen liess (für die Sektoraufnahme).

Die Anfangsfüllung entsprechend einem Nulldruck von 1,7 mm CdJ_2 wurde so gewählt, dass die Stellen gleicher Schwärzung kurzwelliger zu liegen kommen als die Absorptionsbanden des CdJ -Radikals, welche die Auswertung stören würden. Das Absorptionsrohr war mit einem 10 cm langen Ansatzröhrchen versehen, um im Temperaturbereich 400—500° die Absorption bei verschiedenen Sättigungsdrucken untersuchen zu können. Die am Ende dieses Ansatzröhrchens gemessene Sättigungstemperatur T_s war 28—30° niedriger als die Temperatur T' bei der Rohrmitte, wodurch sich ein Beschlagen der Fenster des Absorptionsrohres vermeiden liess. Nach Beendigung der Aufnahmen im Sättigungsgebiet wurde im gleichen

¹⁾ M. N. Perlman und G. K. Rollefson, J. Chem. Phys. **9**, 362 (1941).

²⁾ H. v. Halban, G. Kortüm, B. Szigeti, Z. El. Ch. **42**, 628 (1936).

Rohr die Absorption des überhitzten Dampfes untersucht (500—1200° C), wobei von 900° C aufwärts infolge der beginnenden Dissoziation die Absorption von CdJ₂ zurückgeht.

Der Vergleich zwischen gesättigtem und überhitztem Dampf erfolgte also unter Benutzung eines einzigen Absorptionsrohres durch Vergleich jeder einzelnen Absorptionsaufnahme mit einer Sektoraufnahme. Bei den so erhaltenen, in Tabelle 3 zusammengestellten Wellenlängen gleicher Schwärzung muss daher Konzentrationsgleichheit zwischen gesättigtem (T') und überhitztem (T'') Dampf herrschen. Bei Kenntnis des zu T_s gehörenden Sättigungsdruckes p_s¹⁾ und unter Berücksichtigung der am Absorptionsrohr selbst gemessenen, etwas höheren Temperatur T', findet man dann leicht den bei der Dissoziationstemperatur T'' vorhandenen Partialdruck p = p_s T''/T'. Die in Tabelle 3 angeführten Werte beziehen sich auf einen Nulldruck P₀⁰ = 1,7 mm an undissoziiertem CdJ₂.

Tabelle 3.

Ermittlung des Partialdruckes (in mm) von CdJ₂ im thermischen Gleichgewicht.

Wellenlängen in Å.E.	T' (Kurve AB)	T'' (Kurve C'D')	T _s	P _s	p
2850	727°	1406°	699°	1,38	2,67
2900	731°	1397°	703°	1,56	2,98
2950	736°	1386°	707°	1,75	3,30
3000	742°	1366°	713°	2,09	3,84
3050	749°	1334°	720°	2,54	4,54
3100	756°	1295°	726°	3,01	5,16
3150	764°	1220°	734°	3,74	5,97

Die Auswertung der Stellen gleicher Schwärzung, die noch einiger Korrekturen bedarf, wurde an Hand des in Fig. 4 dargestellten Schemas durchgeführt. In diesem Sinne die den Stellen gleicher Schwärzung entsprechenden Wellenlängen als Funktion der Temperatur (in °K) aufgetragen. Die einzelnen Strecken der so dargestellten Kurve bedeuten

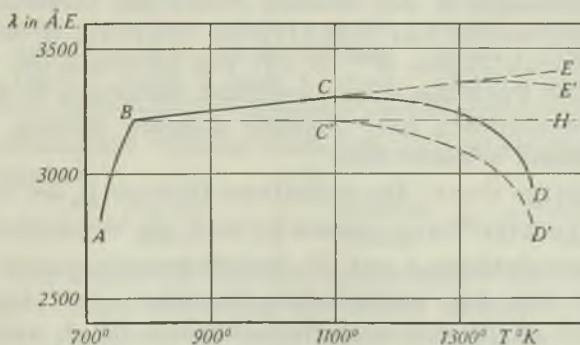


Fig. 4.

folgendes: AB Absorption bei verschiedenen Sättigungsdrücken p_s von CdJ₂, BC Absorption des überhitzten Dampfes in einem Temperaturbereich, wo noch keine Dissoziation stattfindet, CD Absorption des dissoziierenden Dampfes. Wäre der

1) Dampfdruckformel aus Handbook of Chemistry and Physics, 29th Ed., pag. 1807, berechnet nach den Messungen von Schmidt und Walter.

Extinktionskoeffizient nur von der Zahl der Molekeln abhängig, so müsste die Strecke BC horizontal verlaufen. Tatsächlich aber nimmt der Extinktionskoeffizient mit steigender Temperatur zu, was bei der Auswertung durch Anbringung einer Korrektur berücksichtigt werden muss. Dementsprechend müsste zunächst die Dissoziationskurve CD auf Grund der linear extrapolierten Geraden CE korrigiert werden. Es hat sich aber durch weitere Messungen gezeigt, dass die Neigung der Geraden BC gegenüber der Horizontalen bei verschiedenen Drucken etwas verschieden ist, und zwar bei kleineren Drucken kleiner. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache erhalten wir schliesslich die extrapolierte Kurve CE', deren Abstand von der Horizontalen BH für die Korrektur der Kurve CD massgebend ist. Die korrigierte Kurve C'D' stellt also die endgültige, nur von der Zahl der Molekeln abhängige, d. h. nur durch die Dissoziation von CdJ_2 bedingte Wellenlängenverschiebung dar. In der so bereinigten Kurve ABC'D' entsprechen daher die Stellen gleicher Wellenlängen gleichen Konzentrationen von CdJ_2 .

Theoretischer Teil.

Bei Kenntnis der Partialdrucke von Jod und von CdJ_2 ist, wie früher erwähnt, das vollständige thermische Gleichgewicht des CdJ_2 -Dampfes bekannt. Unabhängig von derartigen Druckmessungen kann man das Gleichgewicht aber auch thermodynamisch wie folgt berechnen.

Die Gleichgewichtskonstante K einer chemischen Reaktion ist mit der Änderung der freien Energie ΔF^0 (bezogen auf den Normalzustand) durch folgende Beziehung verknüpft:

$$-R \cdot \ln K = \frac{\Delta F^0}{T} = \Delta \left(\frac{F^0 - H_0^0}{T} \right) + \frac{\Delta H_0^0}{T} = \sum \left(\frac{F^0 - H_0^0}{T} \right)'' - \sum \left(\frac{F^0 - H_0^0}{T} \right)' + \frac{\Delta H_0^0}{T}$$

Um K zu berechnen, muss man also die (auf 0°K bezogene) Wärmetönung ΔH_0^0 der betreffenden Reaktion sowie die einzelnen thermodynamischen Funktionen $(F^0 - H_0^0)/T$ aller an der Reaktion beteiligten Ausgangsprodukte (') und Endprodukte (') kennen. Da die Wärmetönungen in den meisten Fällen aus thermischen Daten bekannt sind, besteht das eigentliche Problem in der Berechnung der Funktionen $(F^0 - H_0^0)/T$. Für gasförmige Substanzen lässt sich diese Funktion thermodynamisch statistisch in der üblichen Näherung berechnen¹⁾, falls folgende atomare Grössen der betreffenden Substanz bekannt sind:

für einatomige Gase: das statistische Gewicht g_0 des Grundterms.
für mehratomige Gase: ausser g_0 noch die Symmetriezahl s , die Atomkernabstände r und die Schwingungsfrequenzen ω .

Für Cd mit dem statistischen Gewicht $g_0 = 1$ lässt sich die Funktion $(F^0 - H_0^0)/T$ ohne weiteres berechnen, für J_2 und J sind die $(F^0 - H_0^0)/T$ -Werte aus der Literatur genau bekannt²⁾, für CdJ_2 und CdJ stellen wir die benötigten atomaren Grössen in Tabelle 4 zusammen.

¹⁾ Siehe z. B. E. Justi, „Spez. Wärme, Enthalpie, Entropie“, Berlin, Springer (1938); H. Zeise, Z. El. Ch. **39**, (1933) bis **48** (1942); E. B. Wilson, Chem. Rev. **27**, 17 (1940).

²⁾ G. M. Murphy, J. Chem. Phys. **4**, 345 (1936).

Tabelle 4.

Substanz	Grundterm	g_0	s	r in ÅE	ω in cm^{-1}		
					ω_s	ω_{as}	ω
CdJ_2	$^1\sum$	1	2	5,12	190	343	60
CdJ	$^2\sum$	2	1	2,6		177	

Der für CdJ_2 angegebene Wert von r entspricht dem experimentell bestimmten Abstand $\text{J}-\text{J}^1$ der gestreckten Molekel. Der Atomkernabstand im CdJ -Radikal ist mit Hilfe der Morse-Formel $\omega \cdot r^2 = 3000$ näherungsweise berechnet worden unter Benützung der Schwingungsfrequenz $\omega = 177 \text{ cm}^{-1}$ ⁴). Die drei Schwingungsfrequenzen der CdJ_2 -Molekel können nur näherungsweise aus den bekannten Schwingungsfrequenzen der Molekeln HgJ_2 ($\omega_s = 156$, $\omega_{as} = 235$, $\omega_d = 46 \text{ cm}^{-1}$)²), HgJ ($\omega = 124 \text{ cm}^{-1}$)³) und CdJ abgeschätzt werden.

Die mit diesen Konstanten berechneten molaren $(F^0 - H_0^0)/T$ -Werte von CdJ_2 und von CdJ sowie diejenigen von Cd , J_2 und J finden sich in Tabelle 5 angegeben. Für diese Berechnung wurden die in den International Critical Tables angeführten Konstanten benützt, die auch den der Literatur entnommenen $(F^0 - H_0^0)/T$ -Werten für J_2 und J zugrunde liegen.

Tabelle 5.

$$-\left(\frac{F^0 - H_0^0}{T}\right)\text{-Werte in cal/grad.}$$

T°K	J_2	J	CdJ	Cd	CdJ_2
298°	54,192	38,224	56,771	35,098	63,939
600°	60,019	41,699	62,648	38,573	73,023
900°	63,506	43,714	66,140	40,585	78,587
1200°	66,022	45,144	68,646	42,015	82,632
1300°	66,724	45,540	69,345	42,411	83,767
1400°	67,378	45,909	69,995	42,780	84,823
1500°	67,988	46,250	70,600	43,123	85,808

Das vollständige Gleichgewicht von CdJ_2 in Gasphase ist durch die 3 Konstanten

$$(1) K_1 = \frac{(\text{Cd})(\text{J}_2)}{(\text{CdJ}_2)}; (2) K_2 = \frac{(\text{CdJ})(\text{J})}{(\text{CdJ}_2)}; (3) K_3 = \frac{(\text{J})^2}{(\text{J}_2)}$$

bestimmt, von denen die Dissoziationskonstante K_3 von Jod genau bekannt ist⁴). Die Berechnung der beiden andern Konstanten erfordert ausser der Kenntnis der in Tabelle 5 angegebenen $(F^0 - H_0^0)/T$ -Werte nur noch die Kenntnis der entsprechenden Reaktionswärmen ΔH_0^0 .

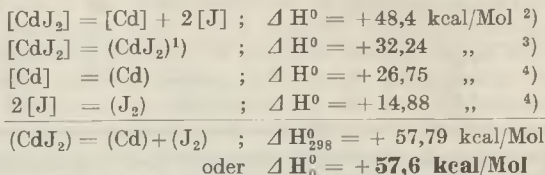
¹) M. W. Leister und L. E. Sutton, Trans. Faraday Soc. **37**, 406 (1941).

²) M. Wehrli, Helv. phys. acta **11**, 339 (1938).

³) K. Wieland, Z. Phys. **76**, 801 (1932).

⁴) G. M. Murphy, J. Chem. Phys. **4**, 345 (1936).

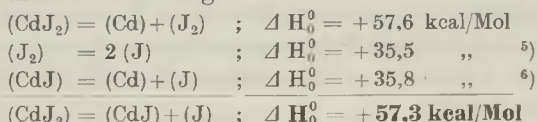
Die Wärmetönung (bei 298° K) der ersten Reaktion $(\text{CdJ}_2) = (\text{Cd}) + (\text{J}_2)$ berechnet sich folgendermassen:



[] = fest, () = gasf.

Die Umrechnung von ΔH_{298}^0 auf ΔH_0^0 erfolgt in bekannter Weise unter Benützung der Molwärmern C_p , die für einatomige Gase (Cd) 4,96 cal/° betragen, und die für mehratomige Gase aus den Schwingungsfrequenzen berechnet werden können.

Die Wärmetönung ΔH_0^0 der zweiten Reaktion $(\text{CdJ}_2) = (\text{CdJ}) + (\text{J})$ erhält man unmittelbar folgendermassen:



Wir haben damit alle Grössen, die zur Berechnung von K_1 und K_2 benötigt werden (vgl. Tabelle 6). Die ausserdem angeführten Werte von K_3 sind der Literatur entnommen⁵⁾.

Tabelle 6.
Berechnung der Gleichgewichtskonstanten.

T°K	$\text{CdJ}_2 = \text{Cd} + \text{J}_2$ $\Delta H_0^0 = 57,6 \text{ kcal.}$			$\text{CdJ}_2 = \text{CdJ} + \text{J}$ $\Delta H_0^0 = 57,3 \text{ kcal.}$			$\text{J}_2 = 2 \text{ J}$ $\Delta H_0^0 = -35,514 \text{ kc.}$
	$-\Delta \frac{F^0 - H_0^0}{T}$	$\frac{\Delta F^0}{T}$	$-\log K_1$	$-\Delta \frac{F^0 - H_0^0}{T}$	$\frac{\Delta F^0}{T}$	$-\log K_2$	$-\log K_3$
298°	25,35	167,94	36,72	31,06	161,23	35,25	21,189
600°	25,57	70,43	15,40	31,32	64,18	14,03	7,829
900°	25,50	38,50	8,42	31,27	32,40	7,08	3,397
1200°	25,41	22,60	4,94	31,16	16,59	3,63	1,165
1300°	25,37	18,94	4,14	31,12	12,96	2,83	0,648
1400°	25,34	15,81	3,46	31,08	9,85	2,15	0,203
1500°	25,30	13,10	2,86	31,04	7,16	1,565	-0,183

¹⁾ Für die Berechnung der Sublimationswärme von Cadmiumjodid haben wir die von Niwa³⁾ gemessenen sehr kleinen Dampfdrucke, bei denen Sublimation stattfindet, den Werten von Schmidt und Walter⁷⁾ vorgezogen.

²⁾ F. R. Bichowsky und F. D. Rossini, The Thermochemistry of the Chemical Substances, New York, Reinhold Publ. Corp. (1936).

³⁾ K. Niwa, J. Hokkaido Univ., Japan [III] 3, 17 (1940).

⁴⁾ K. K. Kelley, Bureau of Mines Bull. 383 (1935), U.S.A.

⁵⁾ M. N. Perlman und G. K. Rollefson, J. Chem. Phys. 9, 362 (1941).

⁶⁾ Aus dem Emissionsspektrum von CdJ (vgl. Fussnote ⁵⁾ S. 1705) berechnet.

⁷⁾ G. C. Schmidt und R. Walter, Ann. Physik 72, 565 (1923).

Bei vorgegebenem Nulldruck P_0^0 des undissoziierten CdJ_2 gestaltet sich nun die Berechnung der 5 einzelnen Partialdrucke im thermischen Gleichgewicht folgendermassen:

Sei $P^0 = P_0^0 \cdot T/273$ der Druck bei T^0 K ohne Berücksichtigung der Dissoziation, so müssen, da die Gesamtmenge an Jod bzw. an Cadmium vor und nach der Dissoziation dieselbe sein muss, die folgenden Gleichungen gelten:

$$(4) \quad P^0 = (\text{CdJ}_2) + (\text{J}_2) + \frac{1}{2}(\text{J}) + \frac{1}{2}(\text{CdJ}),$$

$$(5) \quad P^0 = (\text{CdJ}_2) + (\text{Cd}) + (\text{CdJ}),$$

wo (CdJ_2) , (CdJ) , (J_2) , (J) und (Cd) die Partialdrucke der einzelnen Gleichgewichtskomponenten bedeuten. Für die Bestimmung dieser fünf Unbekannten stehen uns die fünf Gleichungen (1) bis (5) zur Verfügung. Es ist zweckmässig, mit Hilfe von Gleichung (3) an Stelle der Partialdrucke (J_2) und (J) den Dissoziationsgrad α von Jod einzuführen gemäss den Gleichungen:

$$(\text{J}_2) = \frac{1}{4} K_3 \left(\frac{1-\alpha}{\alpha} \right)^2, \quad (\text{J}) = \frac{1}{2} K_3 \frac{1-\alpha}{\alpha}.$$

Mit der Abkürzung $\beta = \frac{1-\alpha}{\alpha}$ kann man nun das System der fünf Gleichungen auf folgende Form bringen:

$$(6) \quad (1+\beta) \cdot (K_3 \cdot \beta^2 + 2 K_2 \cdot \beta + 4 K_1) - \frac{16 P^0 \cdot K_1}{K_2 \cdot \beta} = \frac{4 P^0 \cdot K_2}{K_3}$$

Diese Gleichung vierten Grades lässt sich nach β , der einzigen Unbekannten, auflösen. Ist β bekannt und damit auch (J_2) und (J) , so berechnen sich durch weitere Substitutionen in die Gleichungen (1) bis (5) auch die Partialdrucke der anderen Komponenten. Tabelle 7 enthält die für drei vorgegebene Nulldrucke P_0^0 berechneten Partialdrucke (in mm).

Tabelle 7.
Theoretisch berechnete Partialdrucke in mm.

Nulldruck P_0^0 von CdJ_2 (bei 273°K)	T °K	J_2	J	CdJ	Cd	CdJ_2	P_{total}
135 mm	1200°	2,1	10,5	10,0	2,4	581,1	606,1
	1300°	4,8	28,6	23,9	7,1	611,8	676,2
	1400°	9,4	66,8	50,0	17,7	624,6	768,5
	1500°	16,3	137,5	92,0	39,0	610,7	895,5
45 mm	1200°	0,9	6,9	5,0	1,8	191,0	205,6
	1300°	2,0	18,6	11,8	5,4	197,1	234,9
	1400°	3,9	42,9	24,1	13,3	193,4	277,6
	1500°	6,5	86,5	42,3	28,5	176,5	340,3
1,7 mm	1200°	0,07	1,94	0,57	0,75	6,15	9,48
	1300°	0,14	4,83	1,15	2,00	4,95	13,07
	1400°	0,19	9,53	1,65	4,12	2,95	18,44
	1500°	0,18	14,42	1,63	6,57	1,13	23,93

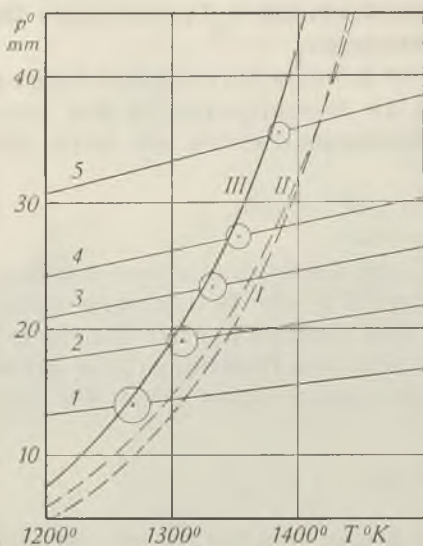


Fig. 5a. Partialdruck von Jod bei 135 mm Nulldruck von CdJ_2 .

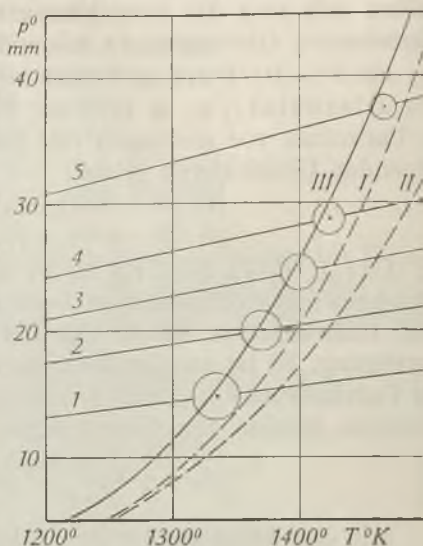


Fig. 5b. Partialdruck von Jod bei 45 mm Nulldruck von CdJ_2 .

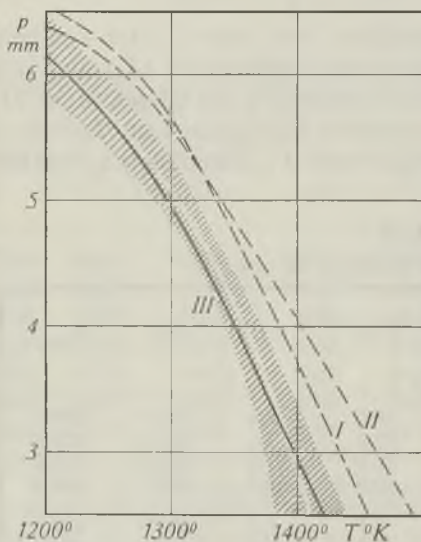


Fig. 5c. Partialdruck von CdJ_2 bei 1,7 mm Nulldruck von CdJ_2 .

Erläuterung zu den Figuren:

Die Kurven entsprechen den theoretisch berechneten Partialdrücken

Kurve	berechnet aus
I.	$K_1 = \frac{(\text{Cd})(\text{J}_2)}{(\text{CdJ}_2)}$ und $K_3 = \frac{(\text{J})^2}{(\text{J}_2)}$
II.	$K_2 = \frac{(\text{CdJ})(\text{J})}{(\text{CdJ}_2)}$ und $K_3 = \frac{(\text{J})^2}{(\text{J}_2)}$
III.	K_1, K_2 und K_3 (Tabelle 7)

Die experimentell bestimmten Partialdrücke sind in den Fig. 5a und 5b durch Kreise, in Fig. 5c durch die schraffierte Fläche dargestellt.

Fig. 5.

Dissoziation von CdJ_2 .

Vergleichshalber sind ausser dieser Berechnung des vollständigen Gleichgewichts noch analoge Berechnungen unter alleiniger Berücksichtigung von nur zwei Gleichgewichtskonstanten (K_1 und K_3 bzw. K_2 und K_3) ausgeführt worden (vgl. nebenstehende Kurven I bzw. II in Fig. 5).

Diskussion der Ergebnisse.

An Hand der in Fig. 5 dargestellten Diagramme sollen nun die experimentell erhaltenen Messpunkte (Kreise, bzw. schraffierte Fläche) mit den theoretisch berechneten Werten (Kurven I bzw. II bzw. III) verglichen werden. In den Figuren 5a und 5b, die zunächst besprochen werden sollen, sind die totalen Joddrucke p^0 in mm, d. h. die Summe der Partialdrucke (J_2) + $\frac{1}{2}$ (J) in Abhängigkeit von der Temperatur aufgetragen. Die querlaufenden Geraden entsprechen den in den fünf Vergleichsrohren benützten Joddrucken $p^0 = p_0^0 \cdot T/273$, wo p_0^0 die in Tabelle 2 angegebenen Nulldrucke bedeuten. Die Mittelpunkte der auf diesen Geraden liegenden Kreise entsprechen den Temperaturen gleicher Jodabsorption (vgl. Tab. 2). Der Durchmesser der Kreise gibt die Genauigkeit an, mit der diese Temperaturen gemessen werden konnten. Die Genauigkeit ist umso besser, je grösser der Partialdruck der für die Absorption massgebenden J_2 -Molekeln ist. In beiden Versuchreihen (mit $P_0^0 = 135$ bzw. $= 45$ mm Cd J_2) findet man eine befriedigende Übereinstimmung der experimentell bestimmten Werte (Kreise) mit den der Kurve III entsprechenden (in Tab. 7 angeführten) theoretischen Werten, nicht aber mit denjenigen der gestrichelt gezeichneten Kurven I und II, die nicht das vollständige Gleichgewicht berücksichtigen.

In Fig. 5c sind die Partialdrucke von Cd J_2 in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt. Die leere Mittellinie der schraffierten Fläche entspricht den in Tab. 3 angegebenen experimentell bestimmten Werten, die Schraffierung gibt ein ungefähres Mass an für die Genauigkeit der betreffenden Messungen. Man sieht, dass auch hier die experimentellen Daten am besten mit Kurve III übereinstimmen.

Die experimentellen Messungen beweisen somit, dass unsere theoretische Berechnung, obwohl sie sich teilweise auf nur näherungsweise abschätzbare Konstanten stützt, die richtigen Verhältnisse befriedigend wiedergibt, falls das vollständige Gleichgewicht berücksichtigt wird. Wir glauben daher, dass die hier berechneten Gleichgewichtskonstanten K_1 und K_2 bzw. die diesen Werten zugrunde liegenden Funktionen $(F^0 - H_0^0)/T$ von Cd J_2 und CdJ für die Beurteilung des thermodynamischen Verhaltens von dampfförmigem Cadmiumjodid nützliche Dienste leisten.

Untersuchung über andere Halogenide von Zink und Cadmium.

Es wurde geprüft, inwieweit sich die für Cd J_2 ausgearbeitete spektrographische Methode zur Bestimmung des Halogens im Disso-

ziationsgleichgewicht auch für andere Halogenide von Zink und Cadmium anwenden lässt.

Im Dampf von Zinkjodid (ZnJ_2) konnten erst bei Temperaturen oberhalb 1150°C Spuren von Jodabsorption festgestellt werden. Bei diesen hohen Temperaturen ist aber die Dissoziation der Jodmolekeln in die Atome schon so gross, dass die absorptionspektrographische Bestimmung sehr wenig genau ausfallen kann. Auf Grund der erhaltenen Absorptionsspektren erhält man bei einem Nulldruck P_0^0 von 135 mm ZnJ_2 etwa die folgenden Joddrucke ($J_2 + \frac{1}{2} J$): ~ 9 mm bei 1150°C und ~ 14 mm bei 1200°C . Für eine genauere Auswertung reichten die Messungen nicht aus.

Bei den Bromiden von Zink und Cadmium ist die spektrographische Methode der Halogenbestimmung a priori weniger günstig als bei den Jodiden, da das Absorptionsmaximum des Spektrums von Br_2 ziemlich kurzwellig liegt (bei 3500 ÅE) und durch die Absorption der Dämpfe von ZnBr_2 bzw. CdBr_2 bei grösseren Drucken überdeckt wird. Das ausgedehnte Bandenspektrum von Br_2 reicht zwar bis 5500 ÅE, so dass hier eine störungsfreie Auswertung an sich möglich wäre. In diesem langwelligen Gebiet ist aber der Absorptionskoeffizient von Bromdampf recht klein, sehr viel kleiner als derjenige des Joddampfes. So erklärt sich, dass die Dissoziation von CdBr_2 auf Grund der Absorptionsbanden von Br_2 selbst bei 1250°C erst andeutungsweise festgestellt werden konnte. Und bei ZnBr_2 liess sich unter den gleichen Bedingungen überhaupt keine Spur der Bromabsorption nachweisen.

Bei den beiden Chloriden, die wir nicht untersucht haben, liegen die spektrographischen Verhältnisse noch ungünstiger, da die Absorption von Chlor noch kurzwelliger verläuft als die von Brom. Ausserdem sind die Absorptionskoeffizienten kleiner als bei Brom.

Daraus ergibt sich, dass die von uns bei CdJ_2 angewendete spektrographische Methode sich vor allem für die Untersuchung von Jodiden eignet.

Die zweite hier angewendete spektrographische Methode (zur Ermittlung des Partialdruckes von CdJ_2) ist bei kleinen Drucken, wo die Absorptionsänderung prozentual stark ins Gewicht fällt, prinzipiell wohl immer anwendbar. Sie ist aber nicht sehr genau, da hier zwei bei verschiedenen Temperaturen aufgenommene Absorptionsspektren miteinander verglichen werden. Der Absorptionskoeffizient ändert sich aber im allgemeinen merklich mit der Temperatur, wofür z. B. die von *Gibson* und *Bayliss*¹⁾ erhaltenen Absorptionskurven von Cl_2 ein typisches Beispiel bilden.

1) *G. E. Gibson* und *N. S. Bayliss*, *Phys. Rev.* **44**, 188 (1933).

Zusammenfassung.

Die thermische Dissoziation von dampfförmigem Cadmiumjodid (CdJ_2) wird im Temperaturbereich $900\text{--}1200^\circ\text{C}$ absorptionspektrographisch untersucht. Der stark überhitzte Dampf von CdJ_2 zeigt ausser den Absorptionsspektren von CdJ_2 , Cd und J_2 auch das Bandenspektrum des Radikals CdJ . CdJ_2 zerfällt daher nicht nur in $\text{Cd} + \text{Jod}$, sondern zu einem merklichen Anteil auch in $\text{CdJ} + \text{Jod}$, wobei die Jodmolekeln weitgehend in Atome gespalten sind. Das vollständige, alle drei Dissoziationsprozesse berücksichtigende Gleichgewicht wird einerseits experimentell durch absorptionspektrographische Bestimmung der Partialdrucke von J_2 und von CdJ_2 , andererseits theoretisch durch thermodynamisch-statistische Berechnung ermittelt, wobei sich eine befriedigende Übereinstimmung ergibt.

Über den thermischen Zerfall von Zinkjodid sowie der Bromide und Chloride von Zink und Cadmium können nur einige orientierende Angaben mitgeteilt werden.

Ein grosser Teil der für unsere Versuche benötigten Apparate, vor allem das kostspielige Ofen- und Quarzmaterial, konnte aus Mitteln bestritten werden, die uns die *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* in sehr verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hat. Für die Fortsetzung unserer thermischen Untersuchungen hat uns der *Aluminium-Fonds Neuhausen* einen angemessenen finanziellen Beitrag bewilligt, wofür wir schon hier unseren herzlichen Dank aussprechen möchten.

Zürich, Physikalisch-chemisches Institut der Universität.

Mitte September 1946.

221. Zur Kenntnis der p-Oxy-azo-Farbstoffe

von H. E. Fierz-David, L. Blangey und H. Streiff.

(19. IX. 46.)

Kurze Zeit nach der Entdeckung der Oxy-azo-Farbstoffe zeigte es sich, dass sich auf verschiedenen Wegen vollkommen identische Oxy-azo-Verbindungen herstellen liessen:

Z. B. entstand p-Oxy-azobenzol einerseits bei der Kupplung von Diazobenzol mit Phenol¹⁾ oder durch Kondensation von p-Nitrosophenol mit Anilin²⁾; demzufolge wurden die erhaltenen Verbindungen als wahre Oxy-azokörper formuliert³⁾;

andererseits führte die Kondensation von p-Chinonen mit Arylhydrazinen zu identischen Verbindungen, die nun als Chinonhydrazone formuliert wurden⁴⁾.

Man erkannte, dass die Art der Gewinnung keinen Schluss auf die Konstitution des Endproduktes, der "p-Oxy-azo"-Verbindung zulässt. Obschon sich in der Folge eine grosse Zahl bedeutender Forscher mit der Frage der wahren Konstitution dieser „Oxy-azo“-Verbindungen beschäftigte, gelang es weder mit chemischen, noch mit physikalischen Methoden, eindeutige Klarheit zu gewinnen. Noch im Jahre 1930 regte *Willstätter*⁵⁾ dazu an,

„die Eigenschaften und das Verhalten der Oxy-azo-Verbindungen allgemeiner und gründlicher zu erforschen, da die Chemie der Azofarbstoffe in wissenschaftlicher Beziehung noch wichtige Fragen stelle.“

Allerdings sagte schon 1896 *Knorr*⁶⁾:

„Man muss sich immer bewusst bleiben, dass unsere Strukturformeln nur unvollkommene Bilder der Wirklichkeit darbieten können, weil sie die Bewegung der Atome nicht widerzuspiegeln vermögen.“

Deshalb ist es auch verständlich, dass sich die Untersuchungen über die Konstitution der Oxy-azo-Verbindungen bereits über mehr als ein halbes Jahrhundert erstrecken. Es ist äusserst interessant, sich in die Verhältnisse auf diesem Gebiet von den Gesichtspunkten der einzelnen Verfechter von Ansichten und Theorien aus zu vertiefen und die oft sehr lebhaften Diskussionen für oder gegen eine bestimmte „endgültige“ Entscheidung zu verfolgen. Hier kann nur

¹⁾ *Kekulé, Hidegh, B. 3, 234 (1870).*

²⁾ *Kimich, B. 8, 1027 (1875).*

³⁾ Der zweite genannte Weg verlor allerdings seine Beweiskraft, als *Goldschmidt* (B. 17, 213 (1884)) die Identität von p-Nitrosophenol und Benzochinon-monoxim erkannte.

⁴⁾ *Zincke* sagte deshalb über 4-Benzol-azo-1-naphthol: „Will man sich über diese Verbindung Rechenschaft geben, so kann man annehmen, dass hier Derivate der isomeren Hydrazin-Verbindungen vorliegen. In alkalischer Lösung würde demnach die Azoverbindung die beständigere sein, in saurer dagegen das Hydrazid. Je nach den Verhältnissen reagierte also der in Rede stehende Körper als Benzol-azonaphthol oder als Naphthochinon-phenylhydrazon.“ (*Zincke, Rindewald, B. 17, 3026 (1884)*).

⁵⁾ *Willstätter, A. 477, 168 (1930).*

⁶⁾ *Knorr, A. 293, 41 (1896).*

auf grössere kritische Besprechungen, insbesondere der älteren Forschung, verwiesen werden¹⁻¹⁰).

I. Konstitution der Oxy-azo-Farbstoffe.

a) Neuere Ansichten über die Konstitution der Oxy-azo-, insbesondere der p-Oxy-azo-Verbindungen.

Je nach der Stellung der Hydroxylgruppen in bezug auf die Azogruppe können bekanntlich drei Klassen von Oxy-azo-Verbindungen unterschieden werden, die wohl unter sich nahe verwandt sind, von denen aber jede ihre besonders charakteristischen Eigentümlichkeiten aufweist.

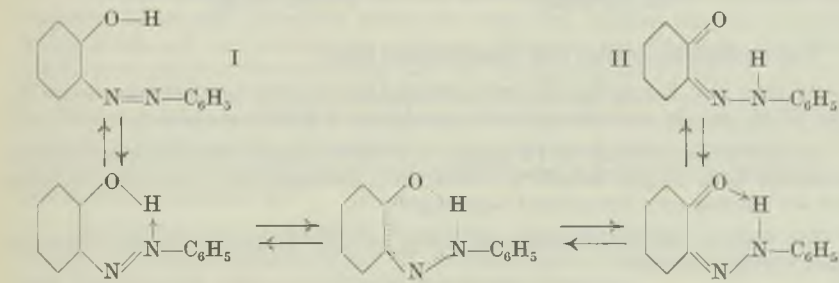
Von technischer Bedeutung sind nur o- und p-Oxy-azo-Farbstoffe, von welchen beiden allein die o-Oxy-azo-Verbindungen wichtig sind, während p-Oxy-azo-Farbstoffe wegen schlechter Licht-, Säure- und Alkali-Echtheit¹¹) rasch durch echtere Farbstoffe verdrängt wurden.

Konstitution der m-Oxy-azo-Verbindungen:

Eine Umlagerung in eine chinoid Form ist nicht denkbar, da bis heute m-Chinone unbekannt sind. m-Oxy-azo-Verbindungen sind also wahre Azokörper. Sie sind nur auf Umwegen zugänglich¹¹⁻¹³), wurden aber schon für vergleichende Konstitutionsuntersuchungen an Oxy-azo-Farbstoffen herangezogen¹¹)¹³).

Konstitution der o-Oxy-azo-Verbindungen¹⁴):

Bei dieser Verbindungsgruppe besteht die Möglichkeit einer Tautomerie von einer benzoiden Form I in eine chinoid Form II, doch ist heute bewiesen, dass diese beiden Formen nur Grenzformen darstellen, während in der wirklichen o-Oxy-azo-Verbindung eine Wasserstoff-Brücke zwischen dem Sauerstoff und dem entfernteren Stickstoff besteht:



¹) Jacobson, Hönigsberger, B. **36**, 4093 (1903).

²) v. Auwers, A. **360**, 11 (1908).

³) Köppe, Diss. Leipzig 1909.

⁴) Pogany, Diss. Zürich 1910.

⁵) Ulbrich, Diss. E.T.H. 1913.

⁶) Wieland, Chemie in Einzeldarstellungen, Band 5: „Die Hydrazine“, S. 154 (1913).

⁷) Puzeddu, Gennari, G. **52**, I, 216 (1922).

⁸) Willstätter, Ulbrich, Pogany, Maimeri, A. **477**, 161 (1930).

⁹) Ramart-Lucas, Bl. [5] **11**, 75 (1944).

¹⁰) Shingu, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

¹¹) Meuly, Diss. E.T.H. 1923, S. 55.

¹²) Bucherer, Hoffmann, J. pr. [2] **121**, 121 (1929).

¹³) Brode, Herdle, J. Org. Chem. **6**, 713 (1941).

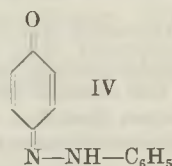
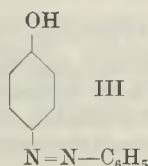
¹⁴) Man vergleiche hierzu auch die nachfolgende Abhandlung von Fierz, Blangey und Kaul über die Kondensation von asymmetrischen Alkyl- und Arylphenylhydrazinen mit 1,2-Naphthochinon.

Wohl finden spezifische Reaktionen sowohl für die Hydroxylgruppe der Grenzform I, als auch für die Carbonylgruppe der Grenzform II statt, allein spektrographisch konnte nachgewiesen werden¹⁾, dass im Spektrum weder die für eine OH-Gruppe noch die für eine NH-Gruppe charakteristischen Banden vorhanden sind. Das H-Atom, dessen Stellung zweifelhaft war, muss also dem Sauerstoff und dem zweiten Stickstoff gemeinsam verbunden sein.

Diese Formulierung vermag den Eigenschaften der o-Oxy-azo-Verbindungen am ehesten gerecht zu werden und wird in der neueren Literatur allgemein anerkannt²⁻⁸⁾. Insbesondere zeichnen sich die erwähnten o-Oxy-azo- gegenüber den unten angeführten p-Oxy-azo-Verbindungen auch dadurch aus, dass sie mit Schwermetallen, wie z. B. Kupfer, Nickel, Kobalt usw. zu stabilen Komplexverbindungen mit sog. „Chelatstruktur“ zusammantreten. Diese tiefgefärbten, krystallisierten Körper sind alle in Wasser unlöslich, aber leicht löslich in nicht polaren, organischen Lösungsmitteln und besitzen einen charakteristischen Schmelzpunkt; vgl. z. B. *Elkins* und *Hunter*⁹⁾.

Konstitution der p-Oxy-azo-Verbindungen:

Die bei dieser, in der vorliegenden Arbeit untersuchten Körperklasse bestehende Möglichkeit einer Tautomerie ist noch nicht zugunsten der einen oder andern der beiden möglichen Formen entschieden:



Äussere Einflüsse spielen eine entscheidende Rolle:

die Oxy-azo-Struktur III wird begünstigt durch positive Substituenten wie CH_3 , OCH_3 , OC_2H_5 usw. im auxochromfreien Kern oder durch Pyridin als Lösungsmittel¹⁰⁻¹³⁾;

die Hydrazon-Struktur IV dagegen wird durch negative Substituenten im auxochromfreien Kern (SO_3H , $\text{AsO}_3\text{H}^{14}$), COOH , NO_2 , Halogen, usw.) und durch Lösungsmittel wie Eisessig oder Nitrobenzol begünstigt¹⁰⁻¹³⁾.

Die Stellung der Substituenten in bezug auf die Azogruppe übt nur einen graduellen Unterschied aus¹⁰⁾.

¹⁾ *Hendricks, Wulf, Hilbert, Liddel*, Am. Soc. **58**, 1991 (1936).

²⁾ *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

³⁾ *Eistert*, „Tautomerie und Mesomerie“ (1938).

⁴⁾ *Kunz*, Ang. Ch. **52**, 436 (1939).

⁵⁾ *Bradley*, J. Soc. Dyers Col. **56**, 296 (1940).

⁶⁾ *Müller*, „Neuere Anschauungen der organ. Chemie“ (1940).

⁷⁾ *Anderau*, „Theoretische Chemie“ (1944), S. 75.

⁸⁾ Vgl. auch „Mesohydrische“ Formulierung nach *Oddo, Puxeddu* (G. **36**, II, 1 (1906)) mit gespaltenen Valenzen.

⁹⁾ *Elkins, Hunter*, Soc. **1935**, 1598.

¹⁰⁾ *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

¹¹⁾ *Brode, Herdle*, J. Org. Chem. **6**, 713 (1941).

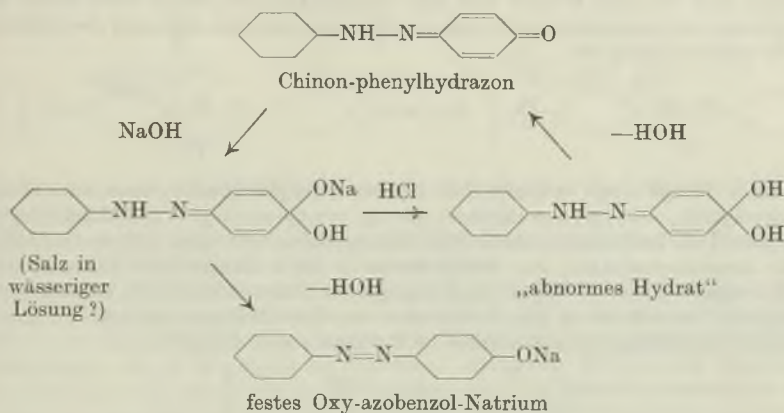
¹²⁾ *Kuhn, Bär*, A. **516**, 143 (1935).

¹³⁾ *Hodgson, Marsden*, J. Soc. Dyers Col. **60**, 121 (1944).

¹⁴⁾ *Stoll*, Diss. E.T.H. 1938; Helv. **20**, 1073 (1937).

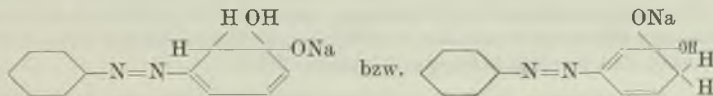
Der Einfluss von Säuren und Alkalien auf Oxy-azo-Farbstoffe wurde vor allem qualitativ festgestellt, ohne dass aber bis heute Beweise für eine bestimmte Formulierung vorlägen.

Zincke¹⁾ glaubte, dass in alkalischer Lösung die Oxy-azo-, in saurer dagegen die Phenylhydrazon-Form vorhanden sei, während Hantzsch²⁾ die freien o- und p-Oxy-azo-Körper als Chinonhydrazone formulierte, die aber Pseudosäuren darstellen, deren Alkalisalze echte Oxy-azobenzol-Salze sind; als Zwischenstufe in wässriger Lösung schlägt Hantzsch ein „abnormes Hydrat“ vor:



Die Einwirkung von Alkalien auf Oxy-azo-Verbindungen wurde mehrfach spektrographisch untersucht: Uemura³⁾ stellte vor allem den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf das Spektrum der p-Oxy-azo-Farbstoffe fest. Er glaubt, dass die durch Alkali hervorgerufene Farbvertiefung auf der Umlagerung der azoiden in die chinoide Form beruht. Weitere spektrographische Untersuchungen stammen von Shingu⁴⁾ und von Sircar⁵⁾. Brode und Herdle⁶⁾ verglichen die Spektren von Benzol-azo-naphtholen untereinander und neutral, alkalisch und in konz. Salzsäure, fanden aber lediglich, dass in gewissen Fällen ein Gleichgewicht zwischen azoider und chinoide Form besteht, das vom Lösungsmittel abhängig ist.

Nun liefern aber auch die der Tautomerie nicht mehr fähigen m-Oxy-azo-Verbindungen mit Alkalien Farbumschläge⁷⁻⁹⁾; in diesem Falle könnte das „abnorme Hydrat“ nach Hantzsch (vgl. oben) nur folgende Konstitution besitzen:



1) Zincke, *Bindewald*, B. 17, 3026 (1884).

2) Farmer, *Hantzsch*, B. 32, 590, 3089 (1899).

3) Uemura, *Arch. Phys. Biol.* 9, 29 (1931); *Bl. chem. Soc. Japan* 1, 260 (1926); 2, 10, 48, 229, 249 (1927); 3, 105 (1928); *Bull. Tokyo Univ. Eng.* 1, 327 (1932).

4) Shingu, *Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo* 35, 78 (1938/39).

5) Sircar, *Soc.* 109, 757 (1916).

6) Brode, Herdle, *J. Org. Chem.* 6, 713 (1941).

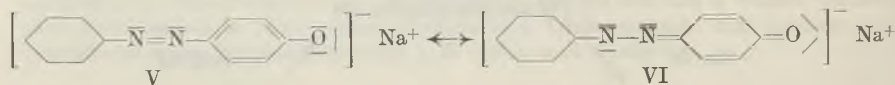
7) Jacobson, *Hönigsberger*, B. 36, 4093 (1903).

8) Bucherer, *Hoffmann*, *J. pr.* [2] 121, 121 (1929).

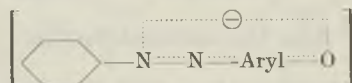
9) Brode, Herdle, *J. Org. Chem.* 6, 713 (1941).

Diese Umlagerung und Wasseranlagerung unter dem Einfluss von Alkalien ist aber nicht sehr wahrscheinlich, obwohl z. B. auch bekannt ist¹⁾, dass Resorcin in gewissen Fällen wie 1,3-Diketo-2,6-dihydrobenzol reagiert. Immerhin wäre es denkbar, dass ein geringer Anteil der *m*-Oxy-azo-Verbindung in der Ketoform vorliegen könnte und in alkalischer Lösung bei der Anlagerung von Wasser die Farbe der ursprünglichen Lösung zu beeinflussen vermöchte.

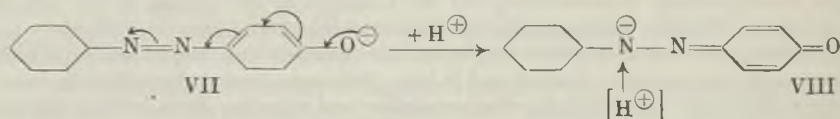
Nach *Arndt* und *Eistert*^{2) 3)} und nach *Bury*⁴⁾ besteht in den bei der Einwirkung von Alkalien auf *p*-Oxy-azo-Körper entstehenden Farb-Anionen in jedem Falle eine Mesomerie zwischen einer Phenolat-Form V und einer Azeniat-Form VI, wobei dann dieses Farb-Anion infolge der unbehinderten Resonanzmöglichkeit zwischen den zwei Grenzformen V und VI intensiv farbig ist:



Nach *Shingu*⁵⁾ liegt in diesen Farb-Anionen eine gleichmässige mesomere Struktur vor, gleichgültig, ob es sich nun allgemein um Aryl-azo-(*p*-oxy-aryl)-Verbindungen handelt, oder speziell um Derivate der nur in der Hydrazonform bekannten Aryl-azo-anthranole, da die Auxochromwirkung von Substituenten in allen untersuchten Fällen derselben Regelmässigkeit gehorcht. Solche Regelmässigkeiten könnten aber nicht auftreten, wenn prinzipielle Unterschiede in der Konstitution der Farb-Anionen vorliegen würden; die einfachste Darstellung dieses Zustandes im Farbanion wäre deshalb:



Hodgson und *Rosenberg*⁶⁾ stellen die Ionisation des Oxy-azobenzols folgendermassen dar:



Der Ionisationsgrad wird durch die Farbe angezeigt, da Änderungen in der Elektronenordnung durch Veränderungen in der Farbe angezeigt werden. Es resultiert dabei ein Gleichgewicht aus einer Mischung von VII und VIII, da nach der Elektronentheorie die Ionisierung von VII die Bildung von VIII nach dem angegebenen Schema fördern sollte (Pfeile = Wanderungsrichtung der Elektronen), und weil VIII probeweise als das stärker gefärbte Isomere betrachtet wird. (Dies ist in der Tat der Fall: *N*-Methyl-1-naphtholorange ist tiefer farbig als 1-Naphthol-Orange, vgl. prakt. Teil).

Ist im hydroxylfreien Kern in *p*-Stellung zur Azogruppe eine Sulfo-Gruppe vorhanden, so tritt Farbvertiefung ein als Effekt der vermehrten Ionisierung des stärker gefärbten Isomeren VIII, gefördert durch den stark positiven Pol der eingetretenen Sulfo-Gruppe⁶⁾:

¹⁾ *Karrer*, Lehrb. der org. Chemie (6. Aufl., 1939), S. 445.

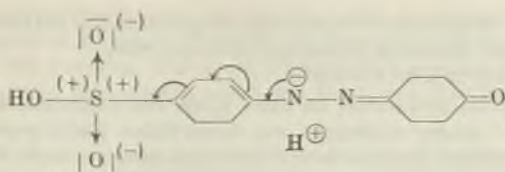
²⁾ *Arndt, Eistert*, B. 71, 2040 (1938).

³⁾ *Eistert*, Ang. Ch. 49, 33 (1936).

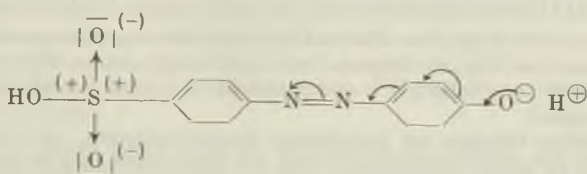
⁴⁾ *Bury*, Am. Soc. 57, 2116 (1935).

⁵⁾ *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo 35, 78 (1938/39).

⁶⁾ *Hodgson, Rosenberg*, J. Soc. chem. Ind. 48 T, 287 (1929); *Hodgson*, J. Soc. Dyers Col. 45, 261 (1929).



wie wahrscheinlich auch durch Änderungen innerhalb des Isomeren VII:



(Untersuchungsmethode: Vergleichung der Spektren des von gefärbter Wolle reflektierten Lichtes¹⁾).

Übrigens zeigte auch *Shingu*²⁾, dass die Einführung negativer Substituenten in Oxy-azobenzol-Derivate allgemein farbvertiefend wirkt.

Dass nach dem Eintritt einer Sulfogruppe z. B. in die Molekel des Azobenzols Farbvertiefung auftritt, ist an sich schon längst bekannt³⁻⁶⁾ und beruht auf der schon beim Eintritt in die Molekel des p-Oxy-azobenzols zur Geltung gekommenen starken Polarität der Sulfogruppe, die die Mesomerie des Azobenzols erleichtert. *Hodgson* und *Rosenberg*⁷⁾ haben nämlich gezeigt, dass Farbe im Chromophorsystem der Azokohlenwasserstoffe erst dann auftritt, wenn eine Oszillation der Elektronen möglich ist⁸⁾: Azomethan mit seinen zwei elektronenabstossenden Methylgruppen ist ein farbloses Gas, während Phenyl-azo-äthan bereits gelb gefärbt ist, da es durch den vorhandenen Phenylkern sowohl Quelle als Abfluss für Elektronen erhalten hat. Im Azobenzol selbst nehmen die beiden Phenylgruppen abwechselungsweise an dieser Oszillation der Elektronen teil; es ist nun ohne weiteres einleuchtend, dass eine in einen dieser zwei Phenylkerne eintretende stark polare Gruppe wie die Sulfogruppe diese Elektronenströmungen beeinflussen muss, z. B. im Sinne der Bevorzugung einer polaren Struktur:



Grössere Resonanzmöglichkeit äussert sich aber nach *Eistert*⁹⁾ als Verstärkung und Vertiefung der Lichtabsorption und damit der Farbe selbst.

Dass in Oxy-azo-Farbstoffen eingeführte aromatische Kerne wie Benzol, Naphthalin, Anthracen in steigendem Masse farbvertiefend wirken, zeigten schon *Watson*¹⁰⁾ und *Sircar*¹¹⁾, wonach die Farbe um so tiefer wird, je länger die ununterbrochene Kette von abwechselnd einfachen und doppelten Bindungen auf dem längsten Weg von der Azogruppe zu dem im betreffenden Kern stehenden Auxochrom ist:

1) *Wales*, Am. Soc. **45**, 2420 (1923).
 2) *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).
 3) *Georgievics*, „Beziehungen zwischen Farbe und Konstitution bei Farbstoffen“ (1921), S. 43.
 4) *Wanner*, Diss. E.T.H. 1924; Ang. Ch. **38**, 513 (1925).
 5) *Meuly*, Diss. E.T.H. 1925; Helv. **6**, 931 (1923).
 6) *Gallup*, Diss. E.T.H. 1925.
 7) *Hodgson, Rosenberg*, J. Soc. chem. Ind. **49T**, 23 (1930).
 8) Vgl. auch Mesomerien von Azomethan und Azobenzol nach *Kortüm* (Z. physikal. Ch. [B] **50**, 361 (1941)) und nach *Pestemer* (Z. El. Ch. **49**, 365 (1943)).
 9) *Eistert*, Ang. Ch. **49**, 33 (1936).
 10) *Watson*, Soc. **105**, 759, 763 (1914).
 11) *Sircar*, Soc. **109**, 757 (1916).

Phenol und ar. Tetrahydro-1-naphthol geben mit einfachen Diazoverbindungen gelbe, 1-Naphthol und Anthranol gelborange bis orangerote, 1-Anthrol rötlich violette Farbstoffe.

In den o-Oxy-azo-Farbstoffen ist diese Kette von alternierenden doppelten Bindungen noch um 2 C-Atome verlängert, was deren tiefere Farbe gegenüber den p-Oxy-azo-Verbindungen erklärt. Zu denselben Folgerungen gelangte auch *Reynolds*¹⁾, der vor allem die Resonanzmöglichkeiten in Azofarbstoffen diskutierte.

Konstitutionsuntersuchungen an p-Oxy-azo-Verbindungen:

Durch chemische Reagenzien können Reaktionen hervorgerufen werden, die scheinbar das Vorliegen von 100% an Oxy-azo-, bzw. an Chinonhydrazon-Form verlangen:

Dimethylsulfat veräthert^{2) 3) 4)} und Essigsäure-anhydrid verestert⁵⁾ quantitativ die Hydroxylgruppe;

reaktionsfähige Gruppen mit konjugierten Doppelbindungen, wie z. B. Cyclopentadien, lagern sich an solche Verbindungen nach der *Diels-Alder*'schen Reaktionsweise wie an Chinone an⁶⁾, auch reagieren typische Chinonreagenzien, wie 2,4-Dinitro-phenylhydrazin oder Semicarbazid unter Bildung von Chinon-dihydrazonen^{7) 8)} usw.

Eine allen Eigenschaften und Reaktionen der p-Oxy-azo-Verbindungen gerecht werdende Formulierung ist nicht möglich, vielmehr muss man annehmen, dass die sog. „Oxy-azo“-Verbindungen in Wirklichkeit Gemische der Formen III und IV darstellen, und dass sich je nach den herrschenden äusseren Bedingungen und Einflüssen sofort mit unmessbarer Geschwindigkeit ein näher bei III oder bei IV liegendes Gleichgewicht einstellt^{9) 10) 11)}. Schon vor *Kuhn* und *Bär*¹⁰⁾ wies bereits *Pascal*¹²⁾ darauf hin, dass in gewissen Fällen bei den p-Oxy-azo-Farbstoffen nebeneinander zwei tautomere Formen existieren, eine azoide und eine chinoide, wobei die chinoide tiefere Farbe als die azoide besitze.

*Pieroni*¹³⁾ und *Betti*¹⁴⁾ behaupteten sogar, je zwei tautomere Verbindungen isoliert zu haben, doch sind solche Behauptungen sehr vorsichtig aufzunehmen, denn gerade bei den unsulfierten Oxy-azo-Verbindungen bilden z. B. Unterschiede in Krystallwassergehalt oder die Bildung von Anlagerungsverbindungen mit Mineralsäuren die Ursache sehr auffälliger Farbänderungen; man vergleiche dazu z. B. die Untersuchungen von *Hantzsch* und seinen Mitarbeitern^{15) 16)}.

1) *Reynolds*, Am. Dyest. Rep. **32**, 455, 465 (1943); J. Soc. Dyers Col. **60**, 67 (1944).

2) *Woroshtzow*, Z. Farbenind. **10**, 169 (1911).

3) *Colombano*, R. A. L. [5] **16**, II, 457 (1907).

4) Ausnahme: Anthranol-Farbstoffe liefern quantitativ N-Methyl-Verbindungen; übrigens liefern auch gewisse o-Oxy-azo-Verbindungen bei der Methylierung N-Methyl-Derivat neben wenig O-Methyläther, vgl. v. *Auwers*, A. **378**, 226, 242 (1911); A. **381**, 283, 294 (1911).

5) *Ramart-Lucas*, Bl. [5] **11**, 75 (1944).

6) *Lauer, Müller*, Am. Soc. **57**, 520 (1935).

7) *Borsche, Müller, Bodenstein*, A. **472**, 201 (1929).

8) *Müller*, Diss. Frankfurt a. M. 1929.

9) *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

10) *Kuhn, Bär*, A. **516**, 143 (1935).

11) Durch die Annahme zwischenmolekularer Wasserstoffbrücken (vgl. *Müller* „Neuere Anschauungen der organ. Chemie“ (1940), S. 320) wird der wechselseitige Übergang zwischen III und IV bedeutend erleichtert.

12) *Pascal*, Ann. chim. phys. [8] **25**, 372 (1912).

13) *Pieroni*, G. **55**, 793 (1925).

14) *Betti*, G. **30**, II, 164 (1900).

15) *Farmer, Hantzsch*, B. **32**, 3089 (1899); *Hantzsch, Glover*, B. **39**, 4153 (1906); *Hantzsch, B.* **42**, 2129 (1909); *Hantzsch, Meisenburg*, B. **43**, 101 (1910); *Hantzsch, Robertson*, B. **43**, 106 (1910).

16) Vgl. auch *Pfeiffer*, „Organ. Molekülverbindungen“ (1927).

Es besteht nur eine Möglichkeit, um eine der beiden isomeren Formen zu 100% zu erhalten, und zwar durch geeignete Fixierung des beweglichen Wasserstoffes. Bis heute ist dies einzig dadurch gelungen, dass dieses Wasserstoffatom durch schwerere Gruppen, wie Acyle, Alkyle, Aryle usw. ersetzt wurde, bei denen eine Wanderung ausgeschlossen erscheint.

Für Untersuchungszwecke erwiesen sich vorerst die Acyl-Oxy-azo-Verbindungen als am leichtesten zugänglich, und diese Möglichkeit wurde dementsprechend schon frühzeitig ausgenutzt, indem man hoffte, durch Vergleichung der freien Verbindungen mit den N-Acyl- und den O-Acyl-Derivaten Aussagen über die Konstitution der nichtsubstituierten Grundverbindungen machen zu können; vgl. dazu die ausführlichen Sammelreferate¹⁻¹⁰⁾ [S. 1719]. Diese Untersuchungen hatten allerdings nicht den gewünschten Erfolg, indem viel zu spät die Tatsache der Acyl-Wanderung vom Stickstoff zum Sauerstoff und umgekehrt bemerkt wurde.

Erst die Versuche, das bewegliche Wasserstoff-Atom durch eine Alkylgruppe zu ersetzen, führten schliesslich in gewissen Fällen zum Erfolg¹⁾²⁾. Die ersten Versuche dazu stammten von *Hantzsch*³⁾, der, allerdings vergeblich, versuchte, durch Kondensation von p-Nitrosophenol mit Alkylanilinen N-Alkylderivate von Oxy-azobenzol herzustellen⁴⁾.

Wie bereits erwähnt wurde, führen Versuche, den beweglichen Wasserstoff durch direkte Methylierung mit Dimethylsulfat durch die Methylgruppe zu ersetzen, nur im Falle des Anthrachinons-(9,10), d. h. bei Anthranol-Farbstoffen, zum N-Methyl-Derivat⁶⁻⁹⁾, in allen anderen bekannten Fällen dagegen zum gewöhnlichen O-Methyläther. Für allgemeine Konstitutionsuntersuchungen an p-Oxy-azo-Verbindungen ist dieser Spezialfall des Anthrachinons ohne Nutzen, da dieses eher einem 1,4-Diketon gleicht, als einem p-Chinon: es bildet mit Phenylhydrazin im Gegensatz zu den 1,4-Chinonen kein Phenylhydrazon; dieses entsteht dagegen bei der Kupplung von diazotiertem Anilin mit Anthranol, hat aber nach *Shingu*⁸⁾ die Konstitution des Anthrachinon-phenylhydrazons und wird wie auch sein N-Methylderivat durch Säuren rasch in Anthrachinon und das entsprechende Hydrazin gespalten unter Bedingungen, unter denen Phenylhydrazone normaler 1,4-Chinone beständig sind¹⁰⁾.

Infolge eines Irrtums behauptete zuerst *Slotta*¹¹⁾, durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf 1-Naphthol-Orange (Sulfanilsäure \rightarrow 1-Naphthol) eine N-Methylierung erreicht zu haben, widerrief aber seine Mitteilung wieder¹¹⁾. *Slotta* hatte die bekannte Tatsache über-

¹⁾ Nach *Hantzsch* (Z. El. Ch. **18**, 473 (1912)) verhalten sich Alkyl-Verbindung und Wasserstoff-Verbindung optisch sehr ähnlich.

²⁾ Bei Reduktionen von N-Alkyl-Oxy-azo-Verbindungen hat *v. Auwers* (A. **378**, 226 (1911); A. **381**, 279, 280 (1911)) noch niemals Wanderungen von Methylgruppen beobachtet.

³⁾ *Farmer*, *Hantzsch*, B. **32**, 590, 3089 (1899).

⁴⁾ Die Methode, durch Vergleichung einer der Isomerisierung fähigen Verbindung mit ihren möglichen Alkylderivaten die wirkliche Konstitution der nicht alkylierten Verbindung zu finden, hat in neuerer Zeit mehrfach zum Erfolg geführt⁵⁾; sie versagte jedoch z. B. beim Isatin, da *Hartley* (Soc. **75**, 640 (1889)) teilweise mit unreinen Präparaten gearbeitet hatte (vgl. dazu *Arndt*, *Eistert*, B. **71**, 2040 (1938)).

⁵⁾ *Specker*, *Gawrosch*, B. **75**, 1338, 1341 (1942); *Biquard*, *Grammaticakis*, Bl. [5] **8**, 246, 254 (1941); *Barclay*, *Campbell*, *Dodds*, Soc. **1941**, 113.

⁶⁾ *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

⁷⁾ *Meyer*, *Zahn*, A. **396**, 153 (1913).

⁸⁾ *Charrier*, G. **45**, I, 502 (1915).

⁹⁾ *Omarini*, G. **45**, II, 311 (1915).

¹⁰⁾ *Charrier*, G. **46**, I, 360 (1916).

¹¹⁾ *Slotta*, *Franke*, B. **64**, 86 (1931); B. **66**, 104 (1933); *Slotta*, *Franke*, *Haberland*, B. **66**, 108 (1933).

sehen, dass einerseits die Methylierung von 1-Naphthol-Orange zu dessen O-Methyläther führt¹⁾ und andererseits Sauerstoff-Äther von Farbstoffen des Typs Benzol-azo-naphthol-(1) durch Mineralsäuren sehr leicht gespalten werden²⁻⁵⁾.

Erfolgreiche Versuche mit N-methylierten p-Oxy-azo-Verbindungen stellten erstmals *Kuhn und Bär*⁷⁾ an; durch vergleichende spektrographische Untersuchungen konnte beim Benzol-azo-naphthol-(1) ein vom Lösungsmittel abhängiges Gleichgewicht von Oxy-azo- und Hydrazon-Form bewiesen werden. Das p-Oxy-azobenzol zeigte dagegen keine bemerkenswerten Abhängigkeit seines Spektrums vom Lösungsmittel; Vergleiche mit den Spektren seines N-Methyl- und seines O-Methylderivates sprechen ihm wirkliche azoide Struktur zu.

Das früher schon erwähnte und von *Shingu*⁸⁾ untersuchte Anthrachinon-phenylhydrazon existiert dagegen in allen Lösungsmitteln in der chinoiden Form. Durch Vergleichung der berechneten Gesamtbindungsenergien je für beide möglichen Strukturen ergibt sich nach *Shingu*, dass bei Phenol als Kupplungskomponente die Azoform um 35 Kcal stabiler als die Hydrazonform ist; beim 1-Naphthol beträgt diese Differenz dagegen nur noch 6 Kcal zugunsten der Azoform (d. h. die beiden Formen können leicht ineinander übergehen, z. B. infolge konstitutiver Einflüsse). Beim Anthranol dagegen ist die Hydrazonform um 23 Kcal stabiler als die Azoform, was auch mit der Tatsache in Einklang steht, dass das Anthron (Ketoform) viel stabiler ist als das Anthranol.

b) Zweck und Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen:

Erschien wünschenswert, sich mit der Konstitution der Mono-azo-Farbstoffe des Typs (p-Sulfo-aryl)-azo-(p-Oxy-aryl) zu befassen, nachdem bis jetzt ausschliesslich Untersuchungen an unsulfierten Oxy-azo-Verbindungen ausgeführt worden waren. Durch chemische und färberische Vergleichung von chinoiden N-Alkyl- und azoiden O-Alkyl-Derivaten mit den entsprechenden nicht substituierten p-Oxy-azo-Farbstoffen sollte qualitativ festgestellt werden, ob die letzteren wirkliche Oxy-azo-Verbindungen oder Chinonhydrazone oder Gemische dieser beiden Formen darstellen.

An einem Grundtyp aus der Klasse der untersuchten p-Oxy-azo-Farbstoffe, dem 1-Naphthol-Orange oder Orange I seien die angewandten Methoden zur Darstellung der Farbstoffe und ihrer N- und O-Alkyl-Derivate schematisch formuliert:

1) *Woroshtzow*, Z. Farbenind. **10**, 169 (1911).

2) *Borsche, Müller, Bodenstein*, A. **472**, 201 (1929).

3) *Witt, Schmidt*, B. **25**, 1013 (1892).

4) *Charrier*, G. **43**, II, 563 (1913).

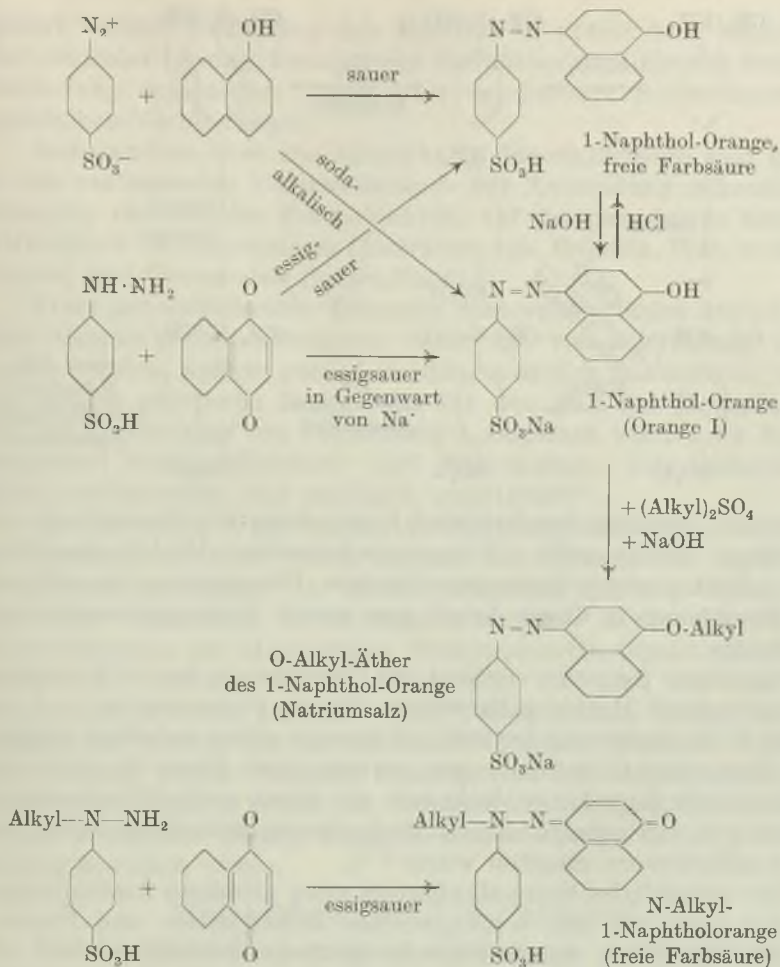
5) Versuche am techn.-chem. Institut der E.T.H. ergaben, dass sogar kochende 1-n. Essigsäure diese Äther langsam verseift.

6) Nach *Charrier*⁹⁾ sind dagegen z. B. O-Äther von o-Oxy-azoverbindungen des 1-Naphthols gegen Säuren äusserst beständig; dagegen werden O-Äther von o-Oxy-azoverbindungen des 2-Naphthols durch Säuren leicht verseift.

7) *Kuhn, Bär*, A. **516**, 143 (1935).

8) *Shingu*, Sci. Papers Inst. Phys.-Chem. Res. Tokyo **35**, 78 (1938/39).

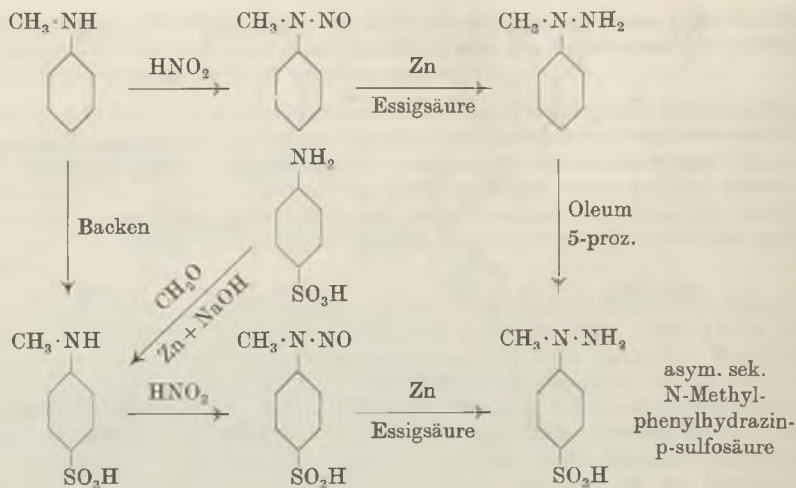
9) *Charrier*, G. **42**, II, 117 (1912); G. **44**, II, 228 (1914).



In der vorliegenden Arbeit wurden einzig Derivate mit $\text{Alkyl} = \text{CH}_3$ hergestellt und untersucht.

Die zur Darstellung der N-Methyl-Derivate benötigte asym. N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure wurde nach der allgemeinen, erstmals von *Fischer*¹⁾ angegebenen Methode, hergestellt; danach erhält man sekundäre, asym. Hydrazine durch milde Reduktion (Zinkstaub, Essigsäure) von Nitrosaminen, welche letztere aus sekundären Aminen und salpetriger Säure leicht entstehen. In Anwendung dieser Methode gelangt man beispielsweise auf folgenden Wegen zur asym. Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure:

¹⁾ *Fischer*, A. **190**, 150 (1878); A. **236**, 198 (1886).

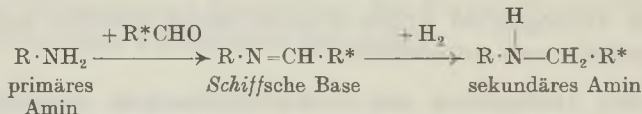


In der Literatur beschrieben^{1) 2)} ist einzig die Darstellung auf dem Wege: Methyl-anilin \rightarrow Nitroso-methyl-anilin \rightarrow Methyl-phenylhydrazin \rightarrow Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure. Hingegen wurden alle anderen Reaktionen in dieser Arbeit zum ersten Male angewendet und beschrieben.

Besonderes Interesse verdient die Überführung der Sulfanilsäure in einheitliche N-Methyl-sulfanilsäure mittels Formaldehyd.

Die N-Methylierung der Sulfanilsäure ist schon mehrfach Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen, doch führte bis jetzt nur die Toluolsulfosäure-Ester-Methode³⁾ zur Mono-methyl-Verbindung, während mit den gebräuchlichen Methylierungsmitteln meistens Dimethyl-sulfanilsäure erhalten wurde⁴⁻⁶⁾.

Eine einheitliche Mono-alkylierung einer primären Aminogruppe lässt sich nach der sehr umfangreichen Zeitschriften- und Patent-Literatur vor allem durch folgende Methode erreichen: ($R^* = H$, Alkyl, Aryl etc.)



Die Darstellung sekundärer Amine durch Reduktion *Schiff'scher* Basen ist schon sehr oft Gegenstand grösserer Untersuchungen und von Patenten gewesen, wobei vor allem das Reduktionsmittel

¹⁾ Fischer, A. 190, 150 (1878); A. 236, 198 (1886).

²⁾ Pfülf, A. 239, 215 (1887).

³⁾ Halberkann, B. 54, 1845 (1921).

⁴⁾ Meisenheimer, Denner, B. 65, 1803 (1932).

⁵⁾ Uppal, Venkataraman, J. Soc. chem. Ind. 57, 410 (1938).

⁶⁾ Fierz, Blangey, Helv. 23, 213 (1940).

variiert wurde: Reduktion mit Metallen in saurer oder alkalischer oder neutraler Lösung, katalytische Reduktion, reduzierend wirkende Verbindung organischer Natur oder oxydierbare Substituenten in organischen Verbindungen.

Insbesondere über die Einwirkung der einfachsten und gerade für die vorliegenden Untersuchungen zur Anwendung gekommenen Aldehyds, nämlich des Formaldehyds, auf primäre Amine bestehen ausführliche Untersuchungen (Literatur: vgl. *Beilstein*, Hdb. d. organ. Chemie; und Chemisches Zentralblatt).

Trotz der auffallenden Tatsache, dass wohl primäre Amine, aber noch niemals Aminosulfosäuren dieser Art von Alkylierung unterworfen wurden, konnte gezeigt werden, dass sich Sulfosäuren prinzipiell analog alkylieren lassen, was für den Fall der Methylierung, also bei Anwendung von Formaldehyd, bewiesen wurde. Als Reduktionsmittel diente Zinkstaub und Natronlauge; die Ausbeute an Methyl-sulfanilsäure war praktisch quantitativ¹⁾.

Die auf diese Weise erhaltene Methyl-sulfanilsäure erwies sich als identisch mit einer durch Backen von Methylanilin erhaltenen Methylanilin-sulfosäure^{2) 3)}, ebenso stimmten die aus beiden Verbindungen erhaltenen Benzylthiuroniumsalze, sowie die Benzylthiuroniumsalze der abgeleiteten Methyl-phenylhydrazin-sulfosäuren überein, die letzteren sowohl unter sich, wie auch mit dem entsprechenden Derivat der nach *Pfülf*⁴⁾ hergestellten Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure. Der Abbau der *Pfülf*'schen Säure mit *Fehling*'scher Lösung führte ebenfalls zu einer mit den obigen identischen Methyl-sulfanilsäure, womit die Identität der auf drei verschiedenen Wegen erhaltenen Methyl-phenylhydrazin-sulfosäuren in jeder Beziehung bewiesen wurde.

Herstellung von 1,4-Chinonen.

Für die Darstellung grösserer Mengen von 1,4-Naphthochinon eignet sich vor allem die Oxydation von 1,4-Amino-naphthol-hydrochlorid mit Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung⁵⁾. Als zweckmässigste Reinigungsmethode des Rohprodukts wurde die Destillation mit Wasserdampf angewendet, wobei darauf geachtet werden musste, das rohe Chinon in kleinen Portionen sehr rasch zu destillieren, um eine weitgehende Zersetzung zu vermeiden^{6) 7)}.

¹⁾ Nach der gleichen Methode lässt sich z. B. auch Naphthionsäure (1,4-Naphthylamin-sulfosäure) in N-Methyl-naphthionsäure überführen.

²⁾ *Gnehm, Scheutz, J. pr. [2] 63, 412 (1901).*

³⁾ *Blangey, Fierz, Stamm, Helv. 25, 1178 (1942).*

⁴⁾ *Pfülf, A. 239, 215 (1887).* ⁵⁾ *Fieser, Org. Synth. 17, 68 (1937).*

⁶⁾ *Liebermann, B. 18, 966 (1885).*

⁷⁾ Nach den D.R.P. 350738 und 353221 (Frdl. 14, 488) der *B.A.S.F.* entsteht beim Erhitzen von Naphthochinon in Gegenwart von Wasser neben Naphthohydrochinon ein gelbes Kondensationsprodukt (Triphthaloyl-benzol); vgl. die Untersuchungen von *Pummerer* und Mitarb., *B. 71, 2569 (1938); B. 72, 1623 (1939).*

Wird das Aminonaphthol nach *Fieser*¹⁾ durch Reduktion von 1-Naphthol-Orange mit Natriumdithionit hergestellt, so erhält man auf diese Weise rund 45% Ausbeute an reinem 1,4-Naphthochinon, berechnet auf 1-Naphthol als Ausgangsprodukt.

Stellt man hingegen das Aminonaphthol durch Reduktion von 1,4-Nitrosonaphthol²⁾ mit Zinkstaub und Salzsäure her, so erreicht man ebenfalls eine Ausbeute von etwa 40—45% an reinem 1,4-Naphthochinon, bezogen auf 1-Naphthylamin als Ausgangssubstanz.

2-Methyl-1,4-naphthochinon: Nach den Angaben von *Fieser*³⁾ erhält man dieses Chinon durch Oxydation von 2-Methylnaphthalin mittels Chromsäure in Eisessig und Umkrystallisieren des Rohprodukts aus Methanol in einer Ausbeute von 40—43%.

Kondensation von 1,4-Chinonen mit Hydrazinen.

Als bestes Lösungsmittel für Kondensationen von Chinonen mit Hydrazinsulfosäuren erwies sich allgemein wässrige Essigsäure, wie sie erhalten wird beim Vermischen der Lösung des Chinons in Eisessig mit der wässrigen Lösung oder Suspension der Hydrazinsulfosäure. Gleiche Dienste wie Eisessig leisten z. B. auch Aceton und Dioxan, dagegen ist Alkohol ungünstig, da er besonders in der Wärme einige Chinone verändert [vgl. D.R.P. 350 738, Beispiel 3].

Alle Kondensationen wurden mit einem Chinon-Überschuss von etwa 20% ausgeführt: erstens wird dadurch die Tendenz zur allfälligen Dihydrazon-Bildung verringert, und zweitens lässt sich ein Chinonüberschuss aus der Kondensationslösung oder aus dem isolierten Rohprodukt leicht durch ein organisches Lösungsmittel entfernen, während die Abtrennung von etwa vorhandener überschüssiger Hydrazinsulfosäure schwierig ist.

Analysenreine Präparate konnten allerdings nur von solchen Farbstoffen erzielt werden, die salzfrei oder salzarm hergestellt werden konnten, was oft nicht der Fall war. Wohl konnten im allgemeinen krystallisierte Bariumsalze erhalten werden; infolge ihrer Schwerlöslichkeit in kaltem und ihrer nur geringen Löslichkeit in heissem Wasser konnten sie aber nicht weiter gereinigt werden und waren deshalb schwierig analysenrein zu erhalten. Immerhin erlaubte die Darstellung schwerlöslicher Bariumsalze die Herstellung von Produkten, die frei von Hydrazinsulfosäure waren, da das Bariumsalz der N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure in Wasser leicht löslich ist⁴⁾.

Zur Kontrolle der Tautomerie zwischen Oxyazokörpern und Chinonhydrazonen und zugleich als Vergleichsprodukte mit den am Stickstoff alkylierten Kondensationsprodukten wurden jeweils auch die entsprechenden nicht alkylierten Oxy-azo-Verbindungen hergestellt, und zwar sowohl mittels der normalen Kupplungsreaktion als auch

¹⁾ *Fieser*, Org. Synth. **17**, 9 (1937).

³⁾ *Fieser*, J. Biol. Chem. **133**, 391 (1940).

²⁾ *Blangey*, Helv. **21**, 1579 (1938).

⁴⁾ *Pfülf*, A. **239**, 215 (1887).

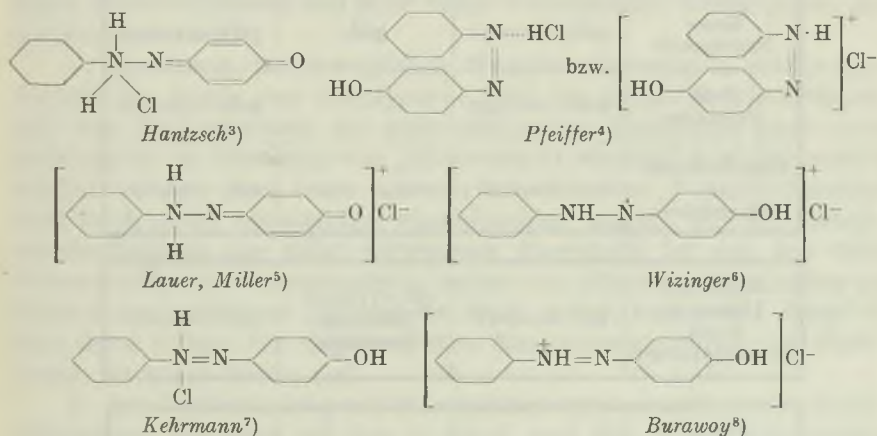
durch Kondensation der entsprechenden nicht-alkylierten Hydrazin-sulfosäure mit dem gleichen Chinon. Wie das in anderen Fällen schon mehrfach bestätigt worden ist¹⁾, entstanden dabei in allen untersuchten Fällen absolut identische Verbindungen.

Mit allen hergestellten Farbstoffen wurden je 2-proz. Vergleichsfärbungen auf Wolle unter Zusatz von 5 % Eisessig und 20 % Glaubersalz ausgeführt, deren Resultate in der folgenden Tabelle S. 1732 zusammengefasst sind. Alle Farbstoffe zogen während des 1-stündigen schwachen Kochens ziemlich vollständig aus²⁾.

Unter dem Einfluss einer mehrwöchigen Sonnenbestrahlung verblassten 1-Naphthol-Orange und sein N-Methyl-Derivat ungefähr gleich rasch, während die intensiv gelbe Färbung des O-Methyläthers keine sichtliche Veränderung erlitt.

Durch Vergleichung der Farbreaktionen chemischer Art an verdünnten Lösungen in Wasser und in konz. Schwefelsäure wird ersichtlich (vgl. Tabelle), dass die Fixierung des beweglichen Wasserstoffatoms in der Form der Methylgruppe ganz allgemein die Alkali-Unechtheit aufhebt, während der Farbumschlag mit Säuren erhalten bleibt.

Den unter der Einwirkung von Mineralsäuren auf p-Oxy-azo-Verbindungen entstehenden intensiv und tiefer gefärbten Anlagerungsprodukten werden z. B. folgende Strukturen zugeschrieben:



¹⁾ Zincke, *Bindewald*, B. **17**, 3026 (1884); *Noelting, Grandmougin*, B. **24**, 1598 (1891); *Werner*, A. **321**, 303 (1902); *Rowe, Lewin*, Soc. **1927**, 530.

²⁾ Nach *Pfister* (B. **66**, 1052 (1933)) könnten „gemäss den errungenen Erkenntnissen von Zusammenhang zwischen Konstitution und Farbe die N-Alkylderivate keine Azofarbstoffe und überhaupt keine Farbstoffe mehr sein“ (!).

³⁾ *Farmer, Hantzsch*, B. **32**, 3089 (1899).

⁴⁾ *Pfeiffer*, „Organische Molekülverbindungen“ (1927).

⁵⁾ *Lauer, Miller*, Am. Soc. **57**, 520 (1935).

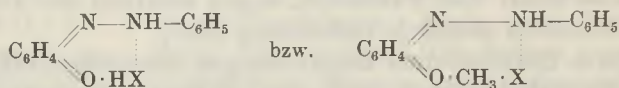
⁶⁾ *Wizinger*, „Organische Farbstoffe“ (1933).

⁷⁾ *Kehrman*, B. **48**, 1933 (1915); B. **50**, 856 (1917); *Helv.* **5**, 158 (1922).

⁸⁾ *Burawoy*, B. **64**, 468, 479 (1931).

Auch das unsubstituierte Azobenzol tritt mit Säuren zu solchen Anlagerungsverbindungen zusammen; es kann sich hier lediglich um eine Reaktion der schwach basischen Azogruppe, bzw. eines ihrer beiden Stickstoffatome handeln.

Weil nun z. B. auch p-Methoxy-azobenzol solche „Salze“ liefert, schlägt *Hantzsch*¹⁾ allgemein die Formulierung als chinoide Oxoniumsalze vor (mit Nebenvalenzbindungen):



Farb-Reaktionen verdünnter wässriger Lösungen;
Lösungen in konz. Schwefelsäure; Ausfärbungen.

	nicht alkylierter Oxy-azo-Farbst.	O-Methyl-Äther	N-Methyl- Derivat
Mono- Natriumsalz + Natronlauge	violett - rot	gelb	gelb - orange
Mono- Natriumsalz	gelb - orange	gelb	gelb - orange
freie Farbsäure	gelb - orange	-	gelb - orange
freie Farbsäure + Mineralsäure	rot - violett	orange - rot	rot - violett

Farbe der Lösung in konz. Schwefelsäure	rot - violett	rot - violett (sofortige Verseifung)	rot - violett
--	---------------	--	---------------

2-proz. Wollfärbung Derivate von 1,4-Naphtho- chinon	orange	gelb	orange - braun
2-proz. Wollfärbung Derivate von 2-Methyl-1,4- naphthochinon	gelb - orange	gelb	rot

¹⁾ *Hantzsch*, B. 42, 2129 (1909).

Diese Theorie kann zwar auf das einfache Azobenzol und auch auf die m-Oxy-azo-Verbindungen nicht übertragen werden, hingegen lassen sich damit die Farbumschläge von p-Oxy-azo-Farbstoffen und ihren N-Alkyl- und O-Alkyl-Derivaten mit Säuren erklären.

Die Annahme solcher Oxoniumsalze wird durch die Tatsache gestützt, dass die Farbumschläge von Derivaten des 2-Methyl-1,4-naphthochinons mit Mineralsäuren erst durch ziemlich konzentrierte Säuren hervorgerufen werden, sehr wahrscheinlich infolge sterischer Hinderung durch die benachbarte Methylgruppe.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass *Borsche*¹⁾ die leichte Entalkylierung von p-Methoxy-azo-Verbindungen durch HCl mit dem Auftreten chinoider Oxoniumverbindungen als Zwischenprodukte erklärte, die dann in Methylchlorid + Chinonhydrazon zerfallen. In diesem Fall könnte die äusserst langsame Hydrolyse des O-methylierten Xylenol-Farbstoffes im Gegensatz zum Xylidinfarbstoff (vgl. prakt. Teil) nur noch durch die sterische Hinderung durch die o-ständige Methylgruppe erklärt werden.

c) Folgerungen.

1. Die Salzbildung an der Sulfogruppe ist ohne Einfluss auf die Farbe der p-Oxy-azo-Farbstoffe, denn die wässerigen Lösungen der freien Farbstoffsäuren und ihrer Mono-Natriumsalze weisen genau die gleiche Farbe auf.

2. Ersetzung des beweglichen Wasserstoffatoms in p-Oxy-azo-Farbstoffen durch eine Alkylgruppe hebt die Alkali-Empfindlichkeit auf. Der Farbumschlag der nicht-alkylierten Farbstoffe kann aber nicht durch die Annahme von „abnormen Hydraten“ nach *Hantzsch*²⁾ erklärt werden, denn sonst müssten die chinoiden N-Alkyl-Derivate eher noch einen verstärkten Farbumschlag zeigen. Für die Alkaliempfindlichkeit der nicht-alkylierten Farbstoffe ist nur das freie Wasserstoffatom verantwortlich, indem mit Alkalien Dissoziation zu Farb-Anion + Natrium-Ion eintritt. Nach *Arndt*, *Eistert* und *Bury*³⁻⁵⁾ tritt dann infolge der ungehinderten Resonanzmöglichkeit im Farb-Anion intensive Farbe auf.

3. Der Farbumschlag mit Mineralsäure tritt sowohl bei den nicht-alkylierten, wie auch bei den O-Alkyl- und den N-Alkyl-Derivaten dieser Farbstoffe ein und ist daher unabhängig von der Konstitution des Farbstoffes; die Alkylgruppe ist aber keinesfalls an der Farbänderung irgendwie beteiligt (z. B. Wanderung, Abspaltung), denn auf Zusatz von Alkalien wird die ursprüngliche Verbindung regeneriert.

¹⁾ *Borsche, Müller, Bodenstein*, A. **472**, 201 (1929).

²⁾ *Farmer, Hantzsch*, B. **32**, 590, 3089 (1899).

³⁾ *Arndt, Eistert*, B. **71**, 2040 (1938).

⁴⁾ *Eistert*, Ang. Ch. **49**, 33 (1936).

⁵⁾ *Bury*, Am. Soc. **57**, 2116 (1935).

4. Ein Vergleich der Ausfärbungen der hergestellten Farbstoffe und ihrer Alkylderivate lässt klar erkennen, dass der nicht-alkylierte Farbstoff weder vollständig in der Oxy-azo-Form, noch vollständig in der Chinonhydrazon-Form vorliegt, da er deutlich eine zwischen den beiden Alkylderivaten liegende Farbe aufweist. Allerdings scheint nun im nicht-alkylierten Farbstoff nicht ein Gemisch von reinem Azokörper mit reinem Hydrazon vorzuliegen, sondern eher eine zwischen zwei Grenzformen stehende oder pendelnde „Zwischenform“, die je nach den äusseren Bedingungen näher bei der einen oder andern Grenzform liegt, denn Mischfärbungen aus N- und O-Methylderivat ergeben niemals die Nuance und Lebhaftigkeit einer Färbung mit nicht-alkyliertem Farbstoff (vgl. hierzu auch Folgerung 2 betr. Resonanz im Farbanion).

In diesem Zusammenhang sei auch auf die aus den nachfolgenden Untersuchungen über die saure Hydrolyse der p-Oxy-azo-Farbstoffe gezogenen Folgerungen verwiesen.

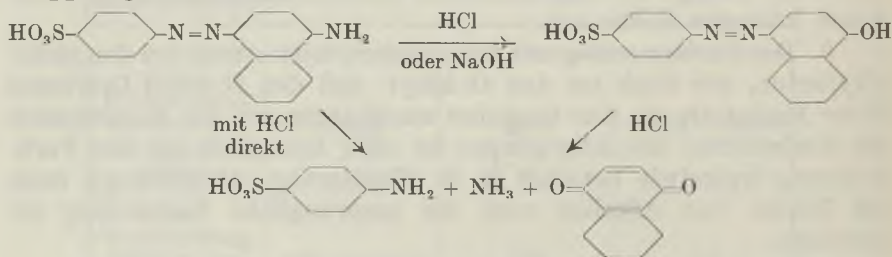
II. Saure Hydrolysen von p-Oxy-monoazo-Farbstoffen.

a) Stand der bisherigen Untersuchungen.

Eine Zusammenfassung der bekannten Publikationen über die durch verdünnte und konzentrierte Säuren bewirkten Zersetzungs Vorgänge an p-Oxy-azo-Farbstoffen gibt *Auer*¹⁾ in seiner Dissertation, in der ebenfalls auch die Einwirkung von Alkalien auf p-Amino- und p-Oxy-azo-Farbstoffe beschrieben wird.

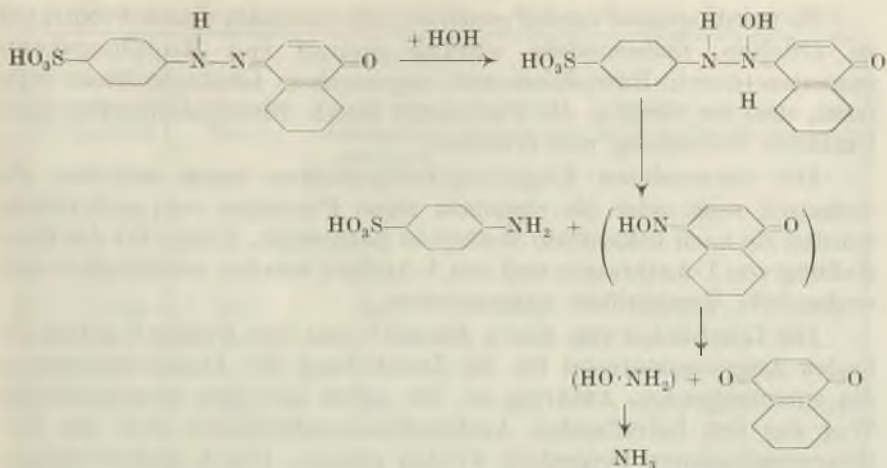
Als allgemeine Folgerungen ergaben sich:

p-Amino-azo-Farbstoffe mit einer endständigen primären, in p-Stellung zur Azogruppe befindlichen Aminogruppe werden in wässriger saurer oder alkalischer Lösung in der Hitze leicht zum betreffenden p-Oxy-azo-Farbstoff hydrolysiert, wobei 1 Mol Ammoniak entsteht. Der so gebildete p-Oxy-azo-Farbstoff ist nun in alkalischer Lösung beständig, wird dagegen in saurer Lösung weiter zersetzt in die Diazo-Komponente, Ammoniak und das der verwendeten Kupplungskomponente entsprechende 1,4-Chinon, z. B.:



Nach *Auer*¹⁾ verläuft z. B. die Hydrolyse von 1-Naphthol-Orange über folgende Zwischenstufen:

¹⁾ *Auer*, Diss. E.T.H. 1943; vgl. auch: *Ischer*, Diss. E.T.H. 1938; *Helv.* **21**, 664 (1938); *Fierz, Dupont*, *Helv.* **21**, 1367 (1938).



Das eine der beiden primären Spaltprodukte, das 1,4-Nitrosonaphthol, konnte zwar im Reaktionsgemisch nie nachgewiesen werden, dagegen lieferte die Hydrolyse von reinem Nitrosonaphthol unter den Bedingungen zur Hydrolyse von 1-Naphthol-Orange weitgehend dieselben Resultate, was die Ausbeuten an 1,4-Naphthochinon und Ammoniak anbetraf. Daher nahm *Auer* an, dass die Hydrolyse der Oxy-azo-Farbstoffe mit Sicherheit über die Stufe von 1,4-Nitrosonaphthol, bzw. 1,4-Naphthochinon-monooxim verläuft.

Nach *Auer* ist hingegen eine primäre Spaltung in Phenylhydrazin-sulfosäure + 1,4-Naphthochinon ausgeschlossen, denn auch bei längerem Kochen von reiner Phenylhydrazin-p-sulfosäure in saurer Lösung tritt keine Zersetzung in Sulfanilsäure + Ammoniak ein (*Diss. Auer*, S. 46, bestätigt durch eigene Versuche).

b) Neue Versuche und deren Ergebnisse.

Auer untersuchte bereits die saure Hydrolyse der beiden Oxy-azo-Farbstoffe Phenol-Orange (Sulfanilsäure \rightarrow Phenol) und 1-Naphthol-Orange oder Orange I (Sulfanilsäure \rightarrow 1-Naphthol).

In der vorliegenden Arbeit wurden nun systematisch Farbstoffe mit folgenden Kupplungskomponenten der sauren Hydrolyse unterworfen: o-Kresol, m-Kresol, sym. m-Xylenol, p-Xylidin, 1-Naphthol, 2-Methyl-1-naphthylamin, 1-Anthramin, 1-Anthrol¹⁾. Als Diazokomponente wurde bei Oxyverbindungen Sulfanilsäure, bei Aminen der besseren Löslichkeit in verdünnten Säuren wegen Anilin-2,5-disulfosäure verwendet.

¹⁾ Nach *Auer* (S. 23, 45, siehe oben) führt die saure Hydrolyse von p-Amino-azo-Farbstoffen zu den gleichen Ergebnissen wie die saure Hydrolyse von p-Oxy-azo-Farbstoffen; nur wird zusätzlich bei der Hydrolyse noch 1 Mol Ammoniak aus der primären Aminogruppe freigesetzt. Daher wurden in jenen Fällen Amino-azo-Farbstoffe untersucht, in denen das betreffende Amin leichter als das betr. Phenol usw. zugänglich war.

Es wurde speziell darauf geachtet, mit chemisch reinen Produkten zu arbeiten, insbesondere wurden Spuren von Kupplungskomponenten durch Extraktion mit organischen Lösungsmitteln entfernt, und im übrigen die Farbstoffe durch Umkrystallisieren oder Umfällen vollständig rein erhalten.

Die verwendeten Kupplungskomponenten lagen meistens als technisch reine oder als chemisch reine Produkte vor; andernfalls wurden sie nach bekannten Methoden hergestellt. Einzig für die Darstellung von 1-Anthramin und von 1-Anthrol wurden vereinfachte und verbesserte Vorschriften ausgearbeitet.

Die Lehrbücher von *Barry Barnett*¹⁾ und von *Houben*²⁾ geben als bestes Ausgangsmaterial für die Darstellung der Amino-anthracene die entsprechenden Anthrole an, die selbst auf dem umständlichen Weg aus den betreffenden Anthrachinon-sulfosäuren über die Anthracensulfosäuren hergestellt werden müssen. Durch mehrstündiges Erhitzen der Anthrole mit 25-proz. Ammoniak auf 200°, mit Calciumhexamminchlorid, oder mit Acetamid entstehen die betreffenden Amine.

Die naheliegende Reduktion von Amino-anthrachinonen zu den entsprechenden Amino-anthracenen wurde wohl mehrfach untersucht; erst in neuerer Zeit hat aber diese Methode zum Ziele geführt, wobei als Reduktionsmittel Zinkstaub und Alkali verwendet wurde. Insbesondere wurden auf diese Weise 2-Amino-anthracen und seine Derivate hergestellt³⁻⁵⁾.

Im Gegensatz zum 2-Anthramin konnten dagegen *Graebe* und *Blumenfeld*⁶⁾ und *v. Braun* und *Bayer*⁷⁾ das 1-Anthramin weder auf eine ähnliche Art mit Zinkstaub und Ammoniak, mit und ohne Zusatz von Kupfer und Alkali, noch durch noch so lange fortgesetztes Erhitzen unter Atmosphärendruck erhalten. Dagegen gelang es den letzteren, mittels einer stark exothermen Druckreaktion zum meso-Dihydro-1-anthramin zu gelangen, das anschliessend mit Kupferpulver dehydriert in 60—70% Ausbeute das 1-Anthramin lieferte.

Es wurde nun gefunden, dass sich das 1-Anthramin⁸⁾ im Gegensatz zu den obigen Angaben⁶⁾⁷⁾ auf einfache Weise und in sehr guter Ausbeute durch Reduktion von 1-Amino-anthrachinon mittels Zinkstaub und verdünnter Lauge bei Siedetemperatur gewinnen lässt,

1) *de Barry Barnett*, „Anthracene and Anthraquinone“ (1921).

2) *Houben*, „Das Anthracen und die Anthrachinone“ (1929).

3) *Griesheim-Elektron*, D.R.P. Anm. C 20 445, Frdl. 11, 538.

4) *v. Braun*, *Bayer*, A. 472, 90 ff. 111, 116 (1929).

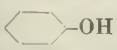

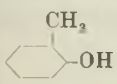
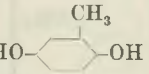
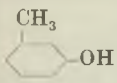
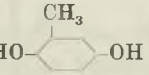
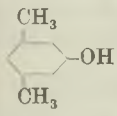
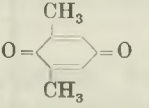
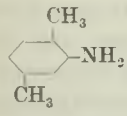
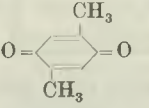
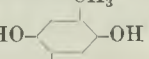
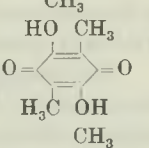
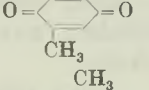
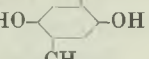
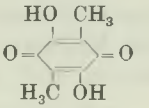
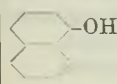
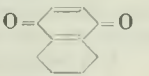
5) *Ruggli*, *Henzi*, *Helv.* 13, 429 (1930).

6) *Graebe*, *Blumenfeld*, B. 30, 1118 (1897).

7) *v. Braun*, *Bayer*, A. 472, 111, 116 (1929).

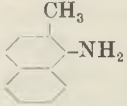
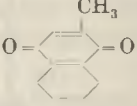
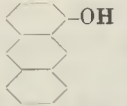
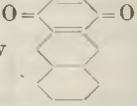
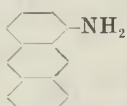


8) Auf die gleiche Weise lassen sich auch beliebig substituierte Mono- und Di-amino-anthracene aus den entsprechenden Anthrachinonderivaten mit α -ständigen Aminogruppen erhalten.

Hydrolysen-Ergebnisse von p-Amino- und p-Oxy-azo-Farbstoffen.

Verwendete Kupplungskomponente	Hydrolysierende Säure	Aminosulfosäure aus der Diazokomponente zurückgewonnen	Ammoniak aus der Azogruppe ²⁾	Chinone und deren sek. Reaktionsprodukte aus der Kupplungskomponente
	HCl ¹⁾	0% ¹⁾	59% ¹⁾	7% ¹⁾ 
	HCl	79%	67%	17,9% 
	HCl	44%	40%	18,3% 
	HCl	44%	37,5%	23,5% 
	HCl	97,5%	76% ²⁾	42,6%  20,2%  17,2%  11% 
	HCl ³⁾	94,5%	81% ²⁾	38,8%  39,6% 
	HCl ¹⁾	63% ¹⁾	62 - 85% ¹⁾	27 - 30% ¹⁾
	HCl	81%	77%	28% 
	(COOH) ₂	68 - 71%	75 - 80%	29 - 36%

Fussnoten siehe folgende Seite.

Hydrolysen-Ergebnisse von p-Amino- und p-Oxy-azo-Farbstoffen.
(Fortsetzung)

Verwendete Kupplungs-Komponente	Hydrolysierende Säure	Aminosulfosäure aus der Diazokomponente zurückgewonnen	Ammoniak aus der Azogruppe ²⁾	Chinone und deren sek. Reaktionsprodukte aus der Kupplungskomponente
	HCl	75%	59% ²⁾	61,6% 
	HCl	42,6%	40%	qualitativ 
	HCl	68%	60% ²⁾	62% roh 
	(COOH) ₂	65%	31,5% ²⁾	{ 81% roh 38% rein 

wenn man ganz analog der von *Ruggli* und *Henzi*⁴⁾ für das 2-Anthramin gegebenen Vorschrift verfährt. Nach ca. 6-stündiger Reduktion erhält man über 95 % der Theorie an rohem 1-Anthramin; bei längerer Reduktionsdauer tritt leicht eine unerwünschte Beimischung von Dihydroanthramin auf, was sich am zu tiefen Schmelzpunkt des rohen Produkts äussert.

Die Identifizierung des so hergestellten Anthramins erfolgte durch verschiedene Derivate und durch Vergleichung mit einem aus Anthracensulfosäure über Anthrol mit Acetamid hergestellten Präparat⁵⁾. In allen Fällen ergaben sich keine Schmelzpunktserniedrigungen zwischen zwei auf ganz verschiedenen Wegen hergestellten Produkten.

Nach bekannten, aber verbesserten Methoden gelang auch die Überführung von 1-Anthramin in 1,4-Anthrachinon.

Besondere Versuche ergaben, dass sich die bekannte *Bucherer*'sche Reaktion erfolgreich auf das Anthramin übertragen liess, wobei eine Ausbeute von über 95 % an Anthrol aus reinem Anthramin und von ca. 90 % aus rohem Anthramin erzielt wurde.

1) Vergleichswerte aus der Diss. von *Auer*, E.T.H. 1943.

2) Bei der Hydrolyse von p-Amino-azo-Farbstoffen wurde jeweils die aus der primären Aminogruppe abgespaltene Ammoniakmenge als zu 100% entstehend angenommen und bereits von der gesamten erhaltenen Ammoniakmenge in Abzug gebracht.

3) Verdoppelte Reaktionszeit gegenüber den zuerst erwähnten Angaben.

4) *Ruggli, Henzi*, *Helv.* 13, 429 (1930).

5) *Liebermann*, *B.* 41, 1434 Anmerkung (1908).

Ausführung der Hydrolysen: Was nähere Angaben über die hydrolysierten Farbstoffe, die Hydrolysen-Apparatur etc. betrifft, wird auf den experimentellen Teil verwiesen.

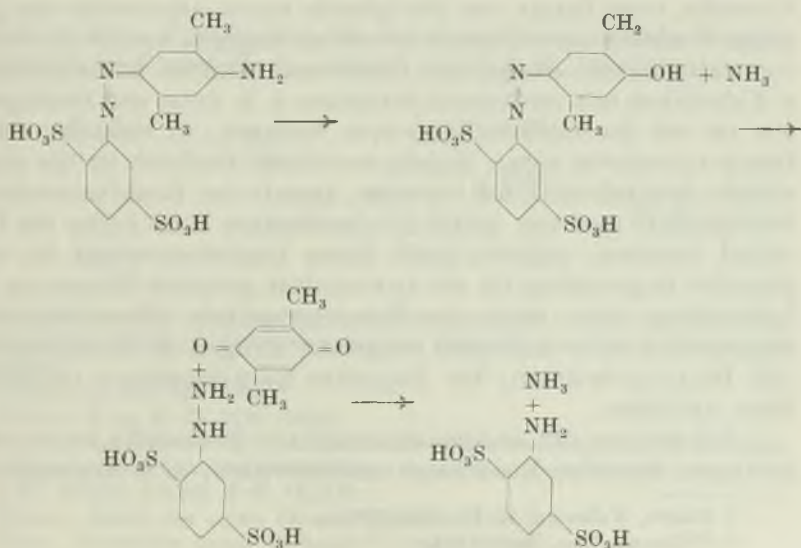
Die in einigen Versuchen zur Anwendung gekommene Oxalsäure als Hydrolysierungsmittel hat den Vorteil, eine starke und mit Wasserdampf nicht flüchtige Säure zu sein, die infolge ihres organischen Charakters weniger Nebenreaktionen bewirkt und daher die Chinonausbeute etwas steigert.

Diskussion der Hydrolysen-Resultate.

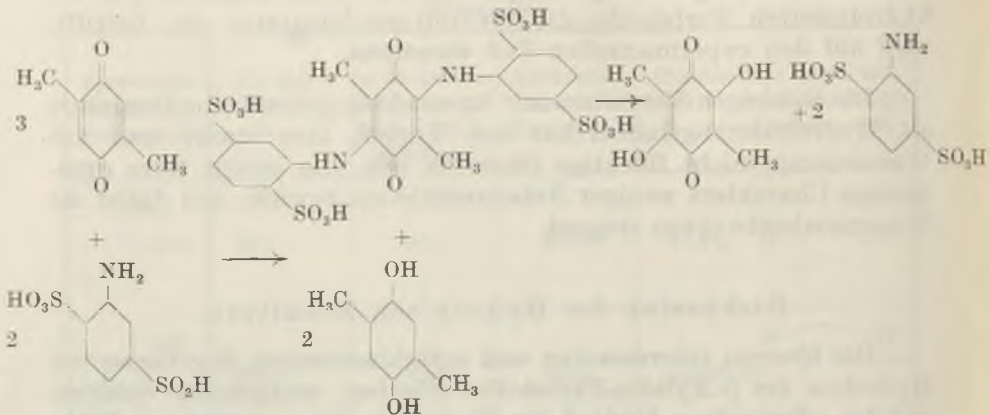
Die überaus interessanten und aufschlussreichen Ergebnisse der Hydrolyse des p-Xylidin-Farbstoffes erlauben, weitgehende Schlüsse auf den allgemeinen Verlauf der Hydrolyse der untersuchten Farbstoffe zu ziehen.

Während es bei anderen Spaltungen lediglich gelungen war, irgend ein Reaktionsprodukt aus der ehemaligen Kupplungskomponente zu fassen, d. h. entweder ein Hydrochinon oder ein Chinon, konnten nun beim p-Xylidin-Farbstoff infolge ihrer Beständigkeit gleichzeitig drei solcher Produkte gefasst werden: p-Xylochinon, p-Xylohydrochinon und 3,6-Dioxy-p-xylochinon. Die letztgenannte Verbindung konnte einwandfrei identifiziert werden; es gelang auch, ihre Herkunft aus einer Sekundärreaktion eindeutig abzuklären:

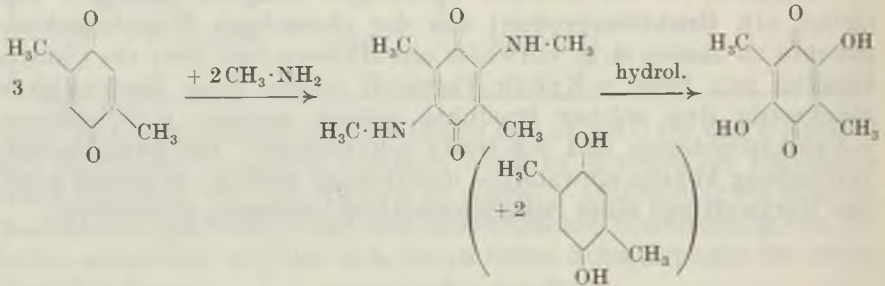
Primäre Reaktionen:



Sekundäre Reaktionen:



Das Dioxyp-xylorubin wurde durch Vergleichung mit einem synthetisch aus Xylorubin hergestellten Präparat identifiziert^{1) 2)}:



Versuche, beim Ersatz von Methylamin durch Ammoniak eine gleichartige Reaktion zu erzielen, scheiterten; dagegen war die Anwendung von Sulfanilsäure erfolgreich: Kocht man nämlich Sulfanilsäure und p-Xylorubin mit verdünnter Salzsäure, d. h. unter den Bedingungen, wie sie bei der Farbstoffhydrolyse vorlagen, so entsteht ebenfalls Dioxyp-xylorubin neben Xylorubinhydrochinon. Dadurch ist die oben erwähnte Sekundärreaktion bewiesen, denn in den Reaktionsweisen von Sulfanilsäure und von Anilin-2,5-disulfosäure kann kaum ein Unterschied bestehen; zugleich stellt dieser Reaktionsverlauf die einzige plausible Begründung für die Anwesenheit grösserer Mengen an Xylorubinhydrochinon dar. Auch die Versuchsergebnisse (Verschwinden des Chinons und dafür Auftreten steigender Mengen an Xylorubinhydrochinon und Dioxyp-xylorubin) bei doppelter Reaktionsdauer unterstützen diese Annahme.

Bei keinem der andern untersuchten Farbstoffe ist es aber je gelungen, ähnliche Reaktionen nachzuweisen, d. h. Oxychinone zu

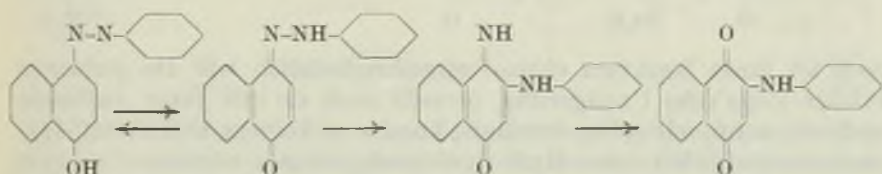
¹⁾ Fichter, Willmann, B. 37, 2388 (1904).

²⁾ Willmann, Diss. Basel 1904.

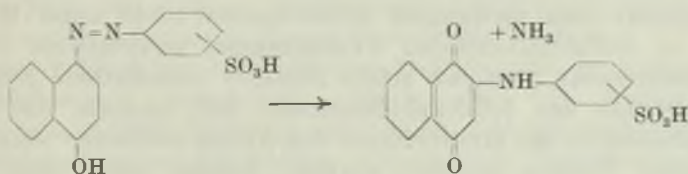
isolieren¹⁾. Das Dioxy-p-xylochinon verdankt seine Beständigkeit wahrscheinlich seiner vollständigen Substitution; zugleich lässt es sich infolge seiner Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen leicht aus dem Reaktionsgemisch abscheiden und wird dadurch der weiteren Veränderung entzogen. Besonders bei den Farbstoffen mit Phenol und o- und m-Kresol lässt die Isolierung von Hydrochinonen auf das Stattfinden gleichartiger Reaktionen schliessen. Beim gewöhnlichen 1,4-Benzoquinon ist allerdings beobachtet worden, dass es sich bereits beim Kochen mit Wasser unter Bildung von Hydrochinon neben höheren Kondensationsprodukten zersetzt²⁾.

Die saure Hydrolyse von 1-Naphthol-Farbstoffen liefert bekanntlich 1,4-Naphthoquinon in einer Ausbeute von höchstens 36%, das Auftreten von 2-Oxy-1,4-naphthoquinon konnte dagegen nie festgestellt werden. Dies wäre eigentlich aus verschiedenen Gründen zu erwarten gewesen.

So zeigten beispielsweise *Fischer* und *Hepp*³⁾, dass beim 10-stündigen Erhitzen in Eisessig aus Benzol-azo-naphthol-(1) zur Hauptsache 2-Anilino-1,4-naphthoquinon neben anderen unbekanntenen Verbindungen entsteht; als Zwischenstufe nehmen sie Anilino-naphthoquinonimin an⁴⁾:



Eine analoge Umlagerung für im Benzolkern sulfurierte Benzol-azo-naphthol-(1)-Farbstoffe beschreibt das D.R.P. 470 760⁵⁾:



1) Oxychinone lassen sich sehr leicht isolieren, denn sie sind infolge ihres stark sauren Charakters bereits in Hydrogencarbonaten löslich, Hydrochinone dagegen erst in Ätzalkalien.

2) *Nietzki*, A. **215**, 126 (1882).

3) *Fischer, Hepp*, B. **25**, 2731 (1892).

4) Die bei der Herstellung von Phenazinfarbstoffen auftretenden Zwischenprodukte werden als durch ähnliche Umlagerungen entstanden angenommen^{6) 7)}.

5) *I.-G.*, D.R.P. 470760, Frdl. **16**, 851.

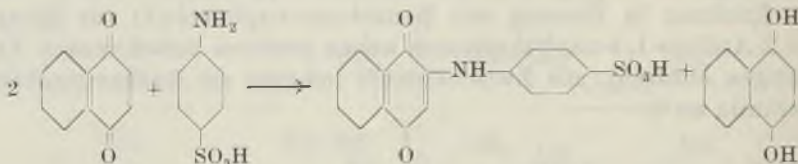
6) *Karrer*, „Lehrb. der organ. Chemie“ (1939), S. 635, 637.

7) *Fierz*, „Künstliche organ. Farbstoffe“ (1926), S. 304ff.

Diese Umlagerung tritt schon beim längeren Erhitzen der erwähnten Farbstoffe mit verdünnter Essigsäure ein und ergibt in guter Ausbeute 2-(Sulfoanilino)-1,4-naphthochinone + eine äquivalente Menge Ammoniak. Unterwirft man nun diese Körper der salzsauren Hydrolyse, so entsteht erwartungsgemäss 2-Oxy-1,4-naphthochinon, das bei kontinuierlicher Entfernung aus dem Reaktionsgemisch durch Extraktion neben Anilin-sulfosäure isoliert werden kann; dagegen kann keine Spur von 1,4-Naphthochinon nachgewiesen werden.

Da nun diese Umlagerung schon unter relativ milden Bedingungen stattfindet, wäre sie gut als erste Reaktionsstufe der Hydrolyse denkbar gewesen, doch kann sie nach dem oben Gesagten nur noch als Nebenreaktion stattfinden.

Übrigens könnte p-Sulfoanilino-naphthochinon auch noch als sekundäres Reaktionsprodukt durch Kondensation von 1,4-Naphthochinon mit Sulfanilsäure auftreten¹⁾:



doch ist diese Reaktion ebenso unwahrscheinlich wie die genannte *Fischer-Hepp*'sche Umlagerung, obwohl auch sie mit guter Ausbeute verläuft, denn, wie schon erwähnt, konnte in keinem Fall 2-Oxy-1,4-naphthochinon bei einer Hydrolyse nachgewiesen werden.

Nun ist allerdings das 2-Oxy-naphthochinon ziemlich unbeständig. Nach *Hooker*²⁾ geht es z. B. leicht schon beim Belichten in der Wärme in das entsprechende 3,3'-Dinaphthylderivat über, welches mit Essigsäure oder verdünnter Schwefelsäure leicht unter Wasser- Austritt zu hochschmelzenden Verbindungen anhydriert werden kann. Andererseits beschrieb schon *Zincke*³⁾ verschiedene 2-Substitutionsprodukte des 1,4-Naphthochinons mit Aminen, die durch konz. Salzsäure in das Hydrochlorid des Amins und einen schwarzen unbekanntem Körper zersetzt wurden, welcher aber kein Oxy-naphthochinon war.

Unter Berücksichtigung dieser Unbeständigkeit des 2-Oxy-1,4-naphthochinons wäre nun doch denkbar, dass die Hydrolyse von 1-Naphthol-Farbstoffen über eine teilweise Umlagerung oder eine sekundäre Kondensation zu Sulfoanilino-naphthochinon führt, dessen

¹⁾ *Becke*, D.R.P. 300706, 326511, Frdl. 13, 353, 357; vgl. auch *Suida*, *Suida*, A. 416, 113 (1918).

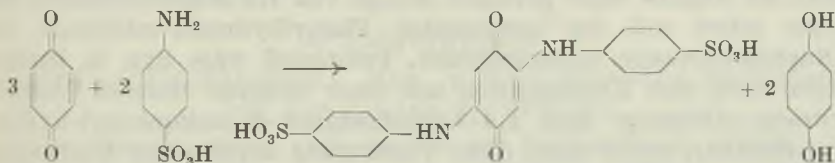
²⁾ *Hooker*, Am. Soc. 58, 1212 (1936).

³⁾ *Zincke*, B. 12, 1646 (1879).

Spaltung aber einerseits zu rasch weiter verändertem Oxy-naphthochinon und andererseits direkt zu Zersetzungsprodukten unbekannter Art führt.

Einen indirekten Beweis für diese Nebenreaktion bietet die Hydrolyse des Farbstoffes mit 2-Methyl-1-naphthylamin als Kupplungskomponente: die Chinonausbeute steigt auf das Doppelte, verglichen mit derjenigen aus 1-Naphthol-Farbstoffen. Dies kann nur durch die Tatsache erklärt werden, dass das 2-Methyl-1,4-naphthochinon im Gegensatz zum nichtalkylierten 1,4-Naphthochinon mit primären aromatischen Aminen keine Anilinoverbindungen mehr gibt¹⁾ und deshalb auch die beim gewöhnlichen Naphthochinon vorkommenden Nebenreaktionen nicht auftreten können.

Nach dem Gesagten ist nun auch das Auftreten von Hydrochinonen bei gleichzeitigem Fehlen von Chinonen oder Oxychinonen für die Phenol- und Kresol-Farbstoffe verständlich: die betreffenden Chinone kondensieren sich äusserst leicht mit der bei der Hydrolyse auftretenden Sulfanilsäure zu den entsprechenden 2,6-Di(sulfoanilino)-chinonen²⁾ unter gleichzeitiger Entstehung äquivalenter Mengen von Hydrochinonen:



Die daraus durch Hydrolyse freigesetzten Oxychinone sind dann aber wahrscheinlich zu reaktionsfähig, um aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden zu können³⁾. Vielleicht sind aber auch die entstandenen Sulfoanilinoverbindungen so beständig, dass sie unter den Hydrolysenbedingungen gar nicht gespalten werden, worauf das völlige Fehlen, bzw. die geringen Mengen von Sulfanilsäure bei den Spaltungen an Phenol- und an Kresol-Farbstoffen hindeutet.

Zum Schluss ist nun noch eine Deutung für die Herkunft von Aminosulfosäure + Ammoniak nötig⁴⁾, denn als Primärreaktion wurde bekanntlich Spaltung in Chinon + Hydrazinsulfosäure angenommen. Wie bereits erwähnt, zeigten aber Modellversuche, dass beim Kochen von Phenylhydrazin-p-sulfosäure in saurer Lösung keine Zersetzung in Sulfanilsäure + Ammoniak eintritt. Ebenfalls erfolglos waren Versuche, die Phenylhydrazin-sulfosäure durch

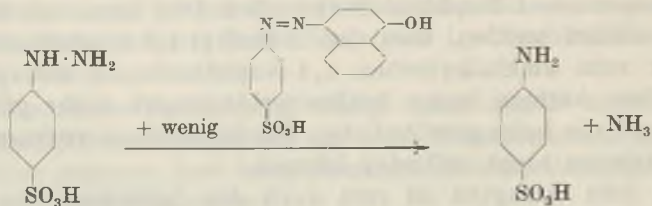
¹⁾ Fries, Lohmann, B. 54, 2915 (1921).

²⁾ Becke, D.R.P. 300706, 326511, Frdl. 13, 353, 357; vgl. auch Suida, Suida, A. 416, 113 (1918).

³⁾ vgl. z. B. Scholl, Dahll, B. 57, 82 (1924).

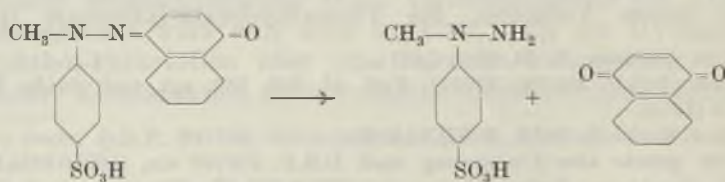
⁴⁾ Tritt primär eine Umlagerung nach D.R.P. 470760 ein, gefolgt von einer Spaltung in Oxychinon + Aminosulfosäure, so erklärt sich die Entstehung von Ammoniak + Aminosulfosäure von selbst.

Kochen mit Hydrochinon oder mit p-Xylohydrochinon in saurer Lösung zu Aminosulfosäure + Ammoniak zu reduzieren. Nun zeigte sich aber die auffallende Erscheinung, dass Phenylhydrazin-sulfosäure beim Kochen in saurer Lösung in Gegenwart geringer Mengen z. B. von 1-Naphthol-Orange innert kurzer Zeit Sulfanilsäure + Ammoniak ergibt:



Dieses Resultat lässt den eindeutigen Schluss zu, dass aus der Phenylhydrazin-sulfosäure unter direkter Mitbeteiligung des anwesenden Farbstoffes Sulfanilsäure + Ammoniak gebildet worden ist, wobei dann auch der Farbstoff selbst noch hydrolysiert wird bei genügend langem Kochen. Genau gleich wie 1-Naphthol-Orange wirkt die Zugabe einer geringen Menge von 1,4-Naphthochinon, da dieses sofort mit der anwesenden Phenylhydrazin-sulfosäure zu 1-Naphthol-Orange zusammentritt. Prinzipiell wäre nun in beiden Fällen noch eine Kondensation mit einer weiteren Molekel Phenylhydrazin-sulfosäure zum 1,4-Naphthochinon-di-(sulfophenyl-hydrazone) denkbar, wobei dann diese Verbindung durch saure Hydrolyse die bekannten Spaltprodukte liefern könnte; diese Reaktionsweise wird aber durch die völlig abweichenden Resultate bei der sauren Hydrolyse dieses nach dem D.R.P. 352 354¹⁾ leicht erhältlichen Dihydrazone vollkommen ausgeschlossen.

Ein analoger Versuch, in Gegenwart von 1-Naphthol-Orange N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure in N-Methyl-sulfanilsäure + Ammoniak zu spalten, gab auch noch nach 16-stündigem Kochen und Zerstörung des anwesenden Farbstoffes immer noch die stark positive Reaktion mit *Fehling'scher* Lösung in der Hitze, wie zu Beginn des Versuches. Damit in Übereinstimmung stehen die Ergebnisse von Hydrolysen an N-Methyl-Oxy-azo-Farbstoffen, die allgemein zu Chinon + sek. asym. Hydrazin führten, und auf dieser Stufe stehen blieben:



¹⁾ Kalle, D.R.P. 352354, Frdl. 14, 963.

c) Anhang: Hydrolysen von Chinon-monoximen.

Auer¹⁾ hatte, wie schon erwähnt, aus den gleichartigen Hydrolysen-Resultaten von 1-Naphthol-Orange und von 1,4-Nitrosonaphthol (= 1,4-Naphthochinon-monoxim) geschlossen, dass letzteres neben Sulfanilsäure als Primärprodukt bei der Hydrolyse des genannten Farbstoffes entsteht.

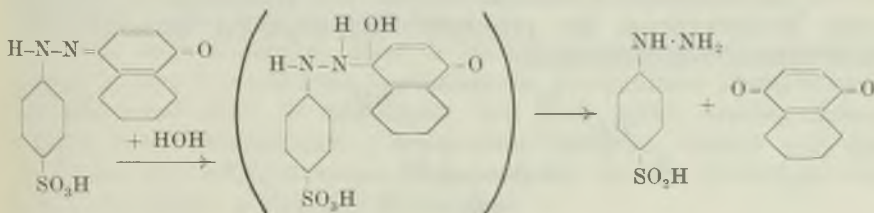
Diese Aussagen sind aber nun (vgl. Abschnitt b, und prakt. Teil, Hydrolyse 5e) sehr unwahrscheinlich geworden; vielmehr kann man annehmen, dass die weitgehend übereinstimmenden Spaltungsergebnisse von 1-Naphthol-Orange und von 1,4-Nitrosonaphthol einfach als Spaltungen gleichartiger Stickstoff-Derivate des 1,4-Naphthochinons (einerseits mit Hydroxylamin, andererseits mit Phenylhydrazin-p-sulfosäure) zu deuten sind. Diese Verbindungen sind nun aber sehr leicht an der $>C=N$ -Doppelbindung zu den Ausgangsprodukten spaltbar, wie das bei Ketonen und Aldehyden schon längst bekannt ist²⁾³⁾.

Auf einige grundlegende neuere Abhandlungen über die Hydrolysen von Chinonoximen, bzw. Nitrosophenolen sei an dieser Stelle kurz hingewiesen⁴⁾.

d) Folgerungen.

Spaltungsmechanismus der p-Oxy-monoazo-Farbstoffe bei der sauren Hydrolyse.

1a) Primär spaltet sich ein Teil des Farbstoffes in der Chinonhydrazonform an der $>C=N$ -Doppelbindung in Chinon + primäres Hydrazin⁵⁾ nach vorheriger Anlagerung einer Molekel Wasser²⁾: (Beispiel: 1-Naphthol-Orange).



¹⁾ Auer, Diss. E.T.H. 1943.

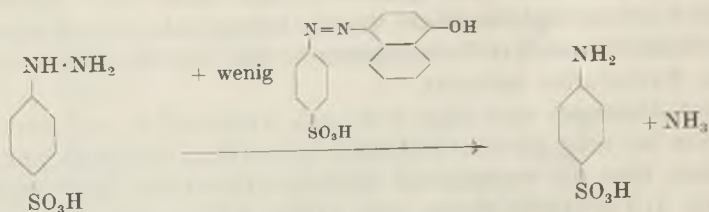
²⁾ Wieland, „Die Hydrazine“ (1913), S. 82—85.

³⁾ Weygand, „Organ.-chem. Experimentierkunst“ (1938), S. 282.

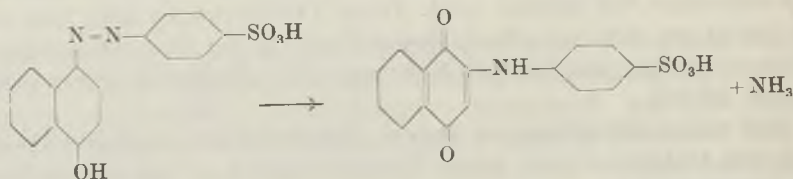
⁴⁾ Lapworth, Soc. **91**, 1133 (1907); Tseng, Hu, Chu, J. chin. chem. Soc. **2**, 47, 136 (1934); **3**, 60 (1935); Karrer, Hoffmann, Helv. **22**, 654 (1939); Sumerford, Hartung, J. Am. Pharm. Assoc. **29**, 65 (1940) (vgl. Brit. chem. Abstr. **1940**, A II, 166); Sumerford, Dalton, Am. Soc. **66**, 1330 (1944).

⁵⁾ Borsche (A. **472**, 205 (1929)) bewies indirekt die Hydrolyse von 2,4-Dinitrophenylazo-phenol zu 2,4-Dinitrophenylhydrazin + Benzochinon, indem das dabei primär entstandene Hydrazin sich sofort wieder mit einer Molekel Ausgangsprodukt zum Bis-dinitrophenylhydrazon von Benzochinon vereinigte, welches rein isoliert und identifiziert werden konnte.

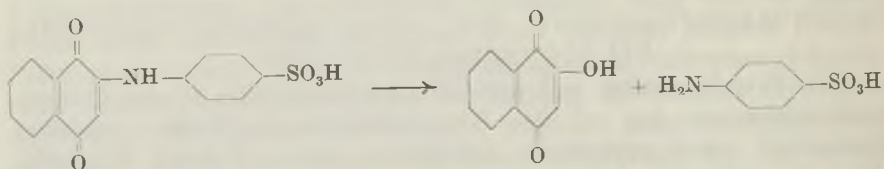
Darauf setzt sich dann die entstandene Hydrazinsulfosäure unter Mitwirkung von noch unzersetztem Farbstoff zu Arylaminsulfosäure + Ammoniak um:



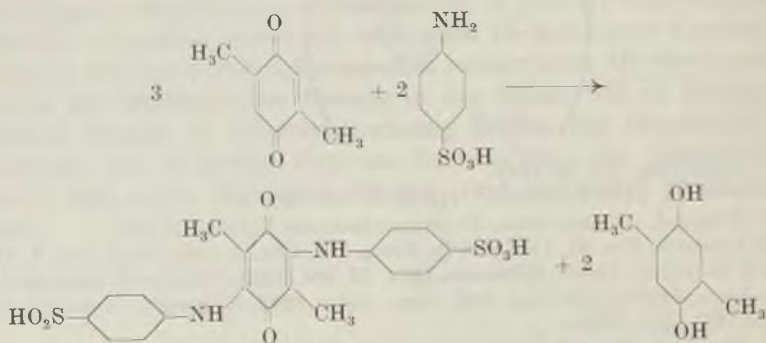
1b) Als primäre Nebenreaktion kann auch eine Umlagerung nach D.R.P. 470 760 eintreten:



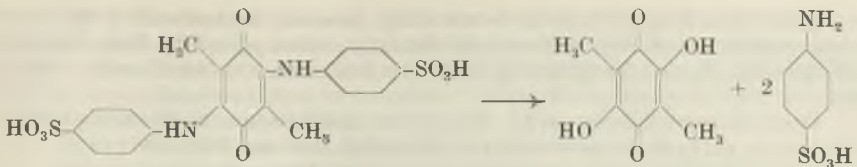
Daraus entsteht durch Hydrolyse Oxychinon + Arylaminsulfosäure:



2) Als sekundäre Nebenreaktion tritt eine Kondensation zwischen zwei Endprodukten der primären Hauptreaktion ein: (Beispiel: Xylochinon, Sulfanilsäure.)



Durch Hydrolyse entsteht daraus das entsprechende Oxy-, bzw. Dioxychinon, wobei die bei der Kondensation in Reaktion getretene Aminosulfosäure wieder vollständig regeneriert wird:



Der genannte Spaltungsverlauf lässt sich ohne weiteres auch auf die Hydrolyse von N-Methyl-Derivaten anwenden. Aus der Erscheinung, dass diese Hydrolysen Chinonausbeuten liefern, die zwar etwas höher liegen als diejenigen der nicht-alkylierten Farbstoffe, aber bei weitem noch nicht quantitativ sind, kann geschlossen werden, dass auch in diesen Fällen analoge sekundäre Nebenreaktionen stattfinden werden.

Der Spaltungsablauf an einem O-Methyl-Äther lässt infolge einer langsamen Verseifung der Methoxygruppe und damit einem Übergehen in einen nicht-alkylierten Oxy-azo-Farbstoff keine sicheren Schlüsse zu, ob beim Vorhandensein von reiner Oxy-azo-Form eine Hydrolyse durch Säure überhaupt nicht möglich sei. Die äusserst rasch verlaufende Spaltung von N-Methyl-Derivaten bietet allerdings einen indirekten Beweis für diese Annahme. Zugleich zeigt diese rasche Spaltung der N-Methyl-Derivate, verglichen mit der langsamen der nicht-alkylierten Farbstoffe, dass die letzteren im Hydrolysierungsgemisch vorwiegend als Oxy-azo-Körper vorliegen müssen.

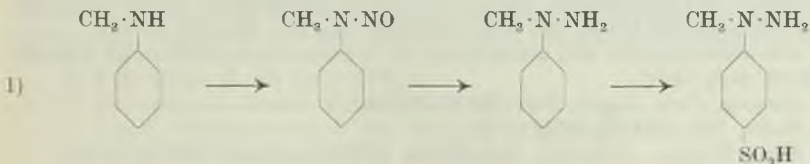
Eine primäre Spaltung in 1,4-Nitrosophenol und Aminosulfosäure (nach Auer) ist nach den vorliegenden Untersuchungen nicht sehr wahrscheinlich; insbesondere ergibt die Hydrolyse von N-Methyl-Derivaten nicht 1,4-Nitrosonaphthole neben N-Methylsulfanilsäure, sondern die entsprechenden Chinone neben asym. Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure.

Aus der Tatsache, dass N-Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure gegen weitere Veränderung beständig ist, gewöhnliche Phenylhydrazin-sulfosäure aber in Gegenwart von noch nicht hydrolysiertem Farbstoff in Sulfanilsäure + Ammoniak übergeht, erklärt sich das Auftreten der letztgenannten Spaltprodukte bei der Hydrolyse von nicht-alkylierten p-Oxy-azo-Farbstoffen.

Experimenteller Teil.

I. Herstellung von N-, bzw. O-alkylierten p-Oxy-azo-Farbstoffen.

a) Herstellung von asym. sek. N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure.



Diese Darstellungsmethode ist bereits in der Literatur beschrieben¹⁾²⁾: die Nitrierung verläuft mit ca. 95% Ausbeute, die Reduktion liefert gegen 70% Methyl-phenylhydrazin-sulfat und bei der Sulfierung erhält man daraus ca. 90% der Theorie an Sulfosäure.

Durch Umkrystallisieren aus 2-n. HCl gewinnt man die asym. N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure analysenrein in glänzenden, farblosen Blättchen³⁾:

11,78 mg Subst. gaben 1,48 cm³ N₂ (20°, 726 mm)

C₇H₁₀O₃N₂S Ber. N 13,85 Gef. N 13,98%

Zum Beweis, dass die Sulfogruppe wirklich in p-Stellung eingetreten ist, wurde durch Oxydation in der Hitze mit *Fehling'scher* Lösung zur Methylanilin-sulfosäure abgebaut und diese durch den Schmelzpunkt der freien Säure und des Benzylthiuroniumsalzes⁴⁾ und Vergleichung mit auf anderen Wegen hergestellten Produkten eindeutig identifiziert.

Durch Aufnehmen der freien Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure in Sodalösung, Ausfällen mit Kochsalz und Umkrystallisieren aus wenig heissem Wasser erhält man das Natriumsalz der N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure in grossen prismatischen Nadeln oder auch in Tafeln, die im Exsikkator unter Verwitterung in die krystallwasserfreie Form übergehen:

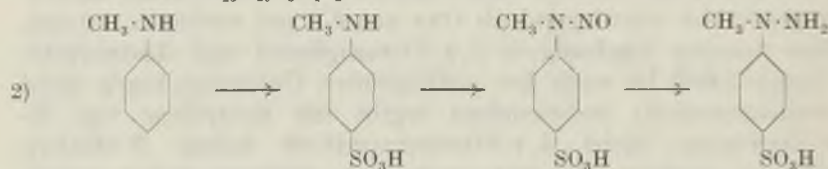
15,76 mg Subst. gaben 1,77 cm³ N₂ (24°, 730 mm)

C₇H₉O₃N₂SNa Ber. N 12,50 Gef. N 12,40%

Die Umsetzung mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von Benzylthiuroniumchlorid und Umkrystallisieren des Rohproduktes aus 90-proz. Alkohol liefert das Benzylthiuroniumsalz in farblosen, länglichen Blättchen vom Schmelzpunkt 178,5–179° (u. Zers.)⁵⁾:

12,74 mg Subst. gaben 1,73 cm³ N₂ (21°, 728 mm)

C₁₅H₂₀O₃N₄S₂ Ber. N 15,21 Gef. N 15,10%



Entsprechend den Angaben von *Blangey, Fierz* und *Stamm*⁶⁾ für die Darstellung der N-Äthylsulfanilsäure aus Äthylanilin erhält man durch Backen von saurem Methylanilinsulfat während 8–10 Stunden bei 200° Ölbadtemperatur im Vakuumbackapparat⁷⁾ bei einem Vakuum von ca. 15 mm Hg die Methylsulfanilsäure: Nach dem Aufnehmen des rohen Backgutes in einem geringen Überschuss an Sodalösung treibt man das unveränderte Methylanilin mit Wasserdampf ab, filtriert und hat so eine Lösung von N-methylsulfanilsaurem Natrium.

¹⁾ *Fischer*, A. **190**, 150 (1878); A. **236**, 198 (1886); vgl. *Org. Synth. Coll.* Vol II, 418, 460 (1944).

²⁾ *Pfälf*, A. **239**, 215 (1887).

³⁾ Für die sorgfältige Ausführung sämtlicher Analysen sprechen wir der Leiterin des analyt. Laboratoriums der techn.-chem. Abteilung der E.T.H., Fr. Dr. *E. Pfanner*, unseren besten Dank aus.

⁴⁾ S-Benzylthiuroniumchlorid ist ein bekanntes Reagens zur Identifizierung organischer Carbon- und Sulfonsäuren, mit denen es gut krystallisierende Verbindungen von scharfem Schmelzpunkt liefert, vgl. z. B. *Donleavy*, *Am. Soc.* **58**, 1004 (1936).

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Bestimmungen erfolgten im Schmelzpunktsblock nach *Iseli*⁸⁾.

⁶⁾ *Blangey, Fierz, Stamm*, *Helv.* **25**, 1178 (1942).

⁷⁾ *Huber*, *Diss.* E.T.H. 1931, S. 46.

⁸⁾ *Fierz, Blangey*, „Grundleg. Operationen d. Farbenchemie“ (1943), S. 46.

Durch Aussalzen mit Kochsalz erhält man daraus das Natriumsalz in fast farblosen glänzenden Blättchen, während durch Ansäuern die freie Methylsulfanilsäure in glänzenden Blättchen ausfällt, die nach dem Umkrystallisieren aus 2-n. HCl bei 244—245° (u. Zers.) schmelzen (Literatur-Angaben¹⁻⁴): 244—245°; Zers.punkt 250°; Zersetzung bei 244—246°; Zersetzung bei 244°).

Benzylthiuroniumsalz: Smp. 152—153,5°.

Für die Nitrosierung wird direkt die oben erwähnte Lösung des Natriumsalzes mit der berechneten Menge einer konzentrierten wässerigen Lösung von Natriumnitrit versetzt, auf 5° gekühlt und innerhalb einer Viertelstunde zu einer gerührten Lösung von 120% der Theorie an konz. Salzsäure, dem gleichen Volumen Wasser und so viel Eis, dass die Temperatur 5° beträgt, getropft. Nach dem Neutralisieren mit Soda salzt man das Natriumsalz der N-Nitroso-N-methyl-sulfanilsäure mit wenig festem Kochsalz aus; für die Weiterverarbeitung kann zweckmässig das feuchte Rohprodukt verwendet werden. Die Ausbeute ist quantitativ; aus ca. 80-proz. Alkohol krystallisiert die Verbindung in langen, feinen, farblosen Nadeln:

19,91 mg Subst. gaben 2,10 cm³ N₂ (21°, 730 mm)

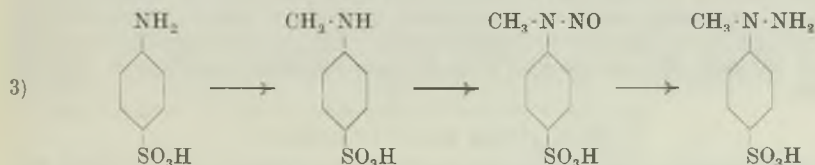
C₇H₇O₄N₂SNa Ber. N 11,76 Gef. N 11,76%

Reduktion: $\frac{1}{4}$ Mol nitroso-methyl-sulfanilsäures Natrium oder besser die entsprechende Menge feuchten Rohprodukts, 200 g Zinkstaub und 200 cm³ Wasser werden bei ca. 25° kräftig gerührt und zu dieser Suspension innerhalb einer halben Stunde unter Beibehalten der Temperatur durch Aussenkühlung mit kaltem Wasser 85 cm³ Eisessig getropft. Man rührt ca. eine Stunde, wobei das Nitrosamin in Lösung geht und dafür glänzende Flitter der Hydrazinsulfosäure auskrystallisieren. Zur Vervollständigung der Reduktion hält man noch ca. eine halbe Stunde bei 45° und dann über Nacht bei 0°. Nun wird abgenutscht, mit wenig eiskalter 5-proz. Essigsäure gewaschen und dann der Rückstand mit kochendem Wasser ausgezogen (2mal mit je 150 cm³), und die vereinigten Auszüge bis zur beginnenden Krystallisation am Vakuum eingengt: Ausbeute 44 g oder 87% der Theorie an glänzenden Flittern der asym. Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure, die nach dem Umkrystallisieren aus 2-n. HCl glänzende, dünne, meistens rechteckige Blättchen bilden, in ihren Eigenschaften mit den nach 1) erhaltenen Krystallen vollkommen übereinstimmend.

14,29 mg Subst. gaben 1,76 cm³ N₂ (20°, 730 mm)

C₇H₁₀O₃N₂S Ber. N 13,85 Gef. N 13,78%

Benzylthiuroniumsalz: Smp. 179—179,5°.



1 Mol kryst. sulfanilsäures Natrium werden in 400 cm³ heissem Wasser gelöst und dann 400 cm³ konz. NaOH und 120 g Zinkstaub zugegeben. Bei ca. 90° lässt man nun unter kräftigem Rühren inert 1 $\frac{1}{2}$ Stunden 100 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung zutropfen, setzt noch 40 g frischen Zinkstaub zu und dann innerhalb einer weiteren Stunde nochmals 60 cm³ Formaldehydlösung. Nun rührt man noch eine Stunde bei gleicher Temperatur, nutscht heiss ab, wäscht mit ca. 200 cm³ kochendem Wasser und leitet in das sehr schwach gelbliche Filtrat so lange Kohlendioxyd ein, bis Thiazolpapier nicht mehr gerötet wird, Phenolphthalein aber noch rot bleibt. Das ausgefallene Zinkcarbonat wird

¹) Halberkann, B. 54, 1845 (1921).

²) Meisenheimer, Denner, B. 65, 1803 (1932).

³) Uppal, Venkataraman, J. Soc. chem. Ind. 57, 410 (1938).

⁴) Gnehm, Scheutz, J. pr. [2] 63, 412 (1901).

noch ca. 3 Stunden bei etwa 80° digeriert, dann heiss abfiltriert, das Filtrat vorsichtig mit konz. Salzsäure neutralisiert und heiss mit Kochsalz gesättigt. Nach 24-stündigem Stehen im Eiskeller wird der dicke Brei glänzender Plättchen von methyl-sulfanilsäurem Natrium kräftig abgesaugt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen; das abgepresste Rohprodukt ist für die nun folgende Nitrosierung rein genug.

Reinheitskontrollen:

a) Eine einmal aus wenig Wasser umkristallisierte Probe wurde bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, und hierauf in saurer Lösung mit eingestellter Nitritlösung titriert, wobei 95—97% der theoretischen Nitrit-Menge aufgenommen wurden. Sulfanilsäure konnte nur in Spuren durch Bildung eines roten Farbstoffes mit alkalischer R-Salz-Lösung nachgewiesen werden; andererseits zeigte die glatte Nitrosierung und der hohe Nitritverbrauch, dass nur wenig Dimethyl-sulfanilsäure entstanden sein konnte (vgl. dazu auch *Fierz, Blangey*¹⁾, S. 216).

b) Die aus dem Natriumsalz durch Ansäuern gewonnene freie Methyl-sulfanilsäure zeigt nach 2-maligem Umkristallisieren aus 2-n. HCl allein und im Gemisch mit Methyl-sulfanilsäure aus Versuch 2 den Smp. 244—245° (u. Zers.).

20,88 mg Subst. gaben 34,49 mg CO₂ und 9,34 mg H₂O

13,81 mg Subst. gaben 0,94 cm³ N₂ (24°, 729 mm)

C₇H₉O₃NS Ber. C 44,91 H 4,85 N 7,48%

Gef. „ 45,08 „ 5,01 „ 7,50%

c) Benzylthiuroniumsalz: Smp. 152,5—153,5°.

6,82 mg Subst. gaben 0,70 cm³ N₂ (7°, 723 mm)

C₁₅H₁₉O₃N₃S₂ Ber. N 11,89 Gef. N 11,90%

Durch Überführung in N-Nitroso-methyl-sulfanilsäure und in N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure nach 2) erhält man Produkte, die in jeder Beziehung mit den bisher beschriebenen übereinstimmen.

Analyse der Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure:

13,01 mg Subst. gaben 1,66 cm³ N₂ (24°, 725 mm)

C₇H₁₀O₃N₂S Ber. N 13,85 Gef. N 13,99%

Das Benzylthiuroniumsalz der Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure schmilzt bei 179—179,5°.

Zusammenfassend sei hier noch erwähnt, dass alle auf verschiedenen Wegen gewonnenen gleichen Verbindungen sowohl in allen ihren Eigenschaften (Aussehen, Kristallform, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkte, Löslichkeiten, chemische Eigenschaften usw.) wie auch in den Eigenschaften ihrer Derivate vollkommen übereinstimmen, womit auch die Identität der verschiedenen N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäuren eindeutig feststeht.

b) Herstellung von 1,4-Chinonen.

Unter Hinweis auf das im theoretischen Teil bereits Gesagte sei hier nur die Darstellung von 1,4-Aminonaphthol durch Reduktion von 1,4-Nitrosonaphthol beschrieben:

¹/₁₀ Mol = 17,3 g 1,4-Nitrosonaphthol²⁾ wird in einem Becherglas von 1 Liter Inhalt in 50 cm³ 2-n. NaOH und 50 cm³ Wasser gelöst und unter gutem Rühren mit 60 cm³ 2-n. HCl das Nitrosonaphthol in fein verteilter Form wieder ausgefällt. Nun fügt man noch 100 cm³ konz. HCl hinzu und versetzt dann die gut gerührte dicke Aufschlammung innert einer Stunde in kleinen Portionen mit 30 g Zinkstaub. Durch Einstellen in kaltes Wasser hält man die Temperatur auf 30—35°. Wenn sich eine Probe der schliesslich durch ausgeschiedenes Aminonaphthol-hydrochlorid grauweiss werdenden Aufschlammung in überschüssigem Alkali, abgesehen vom unverbrauchten Zinkstaub, mit schwach gelblicher Farbe löst und nicht mehr mit der intensiv gelbbraunen Farbe des Ausgangsproduktes,

¹⁾ *Fierz, Blangey*, *Helv.* **23**, 213 (1940).

²⁾ *Blangey*, *Helv.* **21**, 1579 (1938).

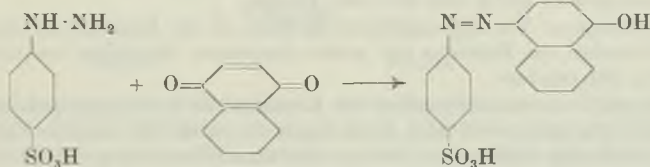
so wird unter ständigem Rühren innert einer halben Stunde so weit aufgeheizt, bis alles auskristallisierte Aminonaphthol-hydrochlorid in Lösung gegangen ist. Nun wird vom überschüssigen Zinkstaub heiss abfiltriert und das fast farblose Filtrat zuerst mit einer Lösung von 1 g Zinn(II)-chlorid in wenig konz. HCl¹⁾ und dann mit 120 cm³ konz. HCl versetzt. Beim langsamen Erkalten kristallisiert das 1,4-Aminonaphthol-hydrochlorid in farblosen nadeligen Prismen aus und wird nach eintägigem Stehen bei 0° abfiltriert, mit wenig HCl (1:1) gewaschen und dann direkt noch feucht auf 1,4-Naphthochinon weiterverarbeitet. Die Reduktion verläuft mit einer Ausbeute von über 95%.

c) Kondensation von 1,4-Chinonen mit Hydrazinen.

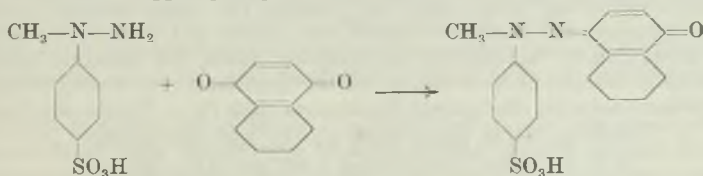
1. 1-Naphthol-Orange und seine N- und O-Methyl-Derivate:

Der normale Weg zur Darstellung von 1-Naphthol-Orange ist die Kupplung von diazotierter Sulfanilsäure mit 1-Naphthol. Bei alkalischer Kupplung gewinnt man durch Aussalzen mit Kochsalz das Natriumsalz, das eigentliche 1-Naphthol-Orange oder Orange I; saure Aufarbeitung oder noch besser Kupplung in alkoholisch-saurer Lösung nach Witt²⁾ ergibt die freie Farbsäure, die aus 50-proz. Alkohol in sehr schönen, grossen, grün glänzenden Nadeln kristallisiert.

Im Gegensatz zu den Angaben von Auer (loc. cit. S. 27, 39) kann unter allen Umständen aus dem Natriumsalz durch Ansäuern seiner nicht zu verdünnten wässerigen Lösung mit genügend konz. Salzsäure die freie Farbsäure in dunkelvioletten Flocken (unter dem Mikroskop feine orangerote Nadelchen) gewonnen werden, auch nach langem Kochen von 1-Naphthol-Orange mit überschüssiger Natronlauge.



Eine Lösung von $\frac{1}{100}$ Mol = 1,9 g Phenylhydrazin-p-sulfosäure in 120 cm³ Wasser von 60° wird unter Umschütteln zu einer Lösung von 1,8 g 1,4-Naphthochinon (12% Überschuss) in 30 cm³ Eisessig von 60° zulaufen gelassen, wobei nach kurzem Schütteln eine klare, tief orangerote Lösung entsteht. Man lässt nun über Nacht stehen, versetzt dann mit 100 cm³ konz. HCl und kühlt während 2 Stunden auf 0° ab. Der entstandene rotviolette Niederschlag der Farbsäure wird abgenutscht, gut abgesaugt, dann mit Aceton und Äther gewaschen und bei 100° getrocknet: Ausbeute 2,9 g oder 88%; dunkelgrün in der Aufsicht, unter dem Mikroskop orangerote Nadelchen, aus 50-proz. Alkohol in grün glänzenden Nadeln kristallisierend und in allen Reaktionen und Eigenschaften vollkommen mit den durch Kupplung hergestellten Produkten identisch.



Slotta³⁾ erhielt bei der Ausführung dieser Kondensation in wässrig-alkoholischer Lösung eine tief rotviolette Lösung; bei Versuchen, den Farbstoff zu isolieren, zerfiel dieser wieder.

¹⁾ Zinn(II)-chlorid verhindert eine rasche Verfärbung des auskristallisierenden Aminonaphthol-hydrochlorids.

²⁾ Witt, Soc. 1879, 184; vgl. Slotta, B. 64, 90 (1931).

³⁾ Slotta, B. 66, 109, 112 (1933).

Bei Innehaltung geeigneter Bedingungen gelingt es aber leicht, das gesuchte Kondensationsprodukt zu isolieren:

Eine Suspension von $20,2 \text{ g} = \frac{1}{10}$ Mol Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure in 500 cm^3 Wasser von 50° wird innert 2 Minuten unter gutem Rühren zu einer Lösung von 20 g 1,4-Naphthochinon (26% Überschuss) in 350 cm^3 Eisessig von 50° laufen gelassen und bei 50° so lange gerührt, bis die weissen Krystalle der Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure vollständig verschwunden sind, was ca. eine halbe Stunde dauert. In dieser Zeit setzt bereits die Krystallisation von feinen violettstichig roten Nadelchen ein. Man rührt noch während 2 Stunden weiter bei Zimmertemperatur, kühlt über Nacht gut ab und filtriert dann den auskrystallisierten Farbstoff ab. Durch Auswaschen mit Aceton und Äther entfernt man anhaftendes Naphthochinon und trocknet dann bei 80° , wobei noch Spuren von Chinon absublimieren. Ausbeute $11,7 \text{ g}$ oder 34% der Theorie.

Die Substanz bildet unter dem Mikroskop orangefarbene schmale Blättchen, die in der Aufsicht rotvioletten Oberflächenglanz zeigen; sie löst sich in kaltem und in heissem Wasser nur schwer mit orangeroter Farbe, ist dagegen bedeutend besser löslich, wenn das Wasser wenig eines organischen Lösungsmittels enthält.

Durch Extrahieren der Essigsäure und des überschüssigen Naphthochinons im *Kutscher-Stuedel*-Apparat mit Äther, bis auch bei der Verwendung von frischem Äther das Volumen der wässrigen Schicht nicht mehr wesentlich abnimmt, Abdampfen des im Wasser gelösten Äthers auf dem Wasserbad und Ansäuern mit $\frac{1}{3}$ des Volumens an konz. HCl erhält man noch eine weitere Menge von $1,7 \text{ g}$ oder 5% des gleichen Produkts. Die Mutterlauge ist nur noch schwach gefärbt und wird verworfen.

Gesamtausbeute: $13,4 \text{ g}$ oder 39% der Theorie.

Bemerkungen: Die hier angeführte Methode ist das Ergebnis aus einer grossen Zahl von Versuchen zur Erzielung der besten Ausbeuten. Besonders aus misslungenen Versuchen hat sich ergeben:

a) Unterhalb von etwa 40° verläuft die Kondensation zu langsam und von etwa 60° an zwar wohl sehr rasch, wird aber anscheinend durch die bei höheren Temperaturen eintretende rückläufige Spaltung in Chinon + Hydrazinsulfosäure (vgl. Hydrolyse 6) unter dem Einfluss der sauren Wirkung der freien Sulfogruppe wieder aufgehoben, wobei anzunehmen ist, dass einfach bei jeder Temperatur ein bestimmter Gleichgewichtszustand eintritt¹⁾.

b) In einzelnen Versuchen ergeben sich bedeutend bessere Ausbeuten als im oben angeführten Beispiel (bis 65%), doch sind diese Versuche trotz genauester Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen nicht eindeutig reproduzierbar. Das angegebene Beispiel mit 39% lässt sich dagegen innerhalb von Versuchsfehlergrenzen mehrfach mit gleicher Ausbeute wiederholen.

Zur Herstellung eines analysenreinen Produkts wurde $0,5 \text{ g}$ Rohprodukt in 90 cm^3 50-proz. Essigsäure heiss gelöst, die dunkelrotorange Lösung filtriert, abgekühlt und dann unter Rühren mit 35 cm^3 konz. reiner HCl versetzt. Die ausgeschiedenen rotvioletten länglichen Blättchen der Farbsäure wurden mit Aceton und Äther gewaschen, dann während 16 Stunden im Vakuum über pulverisiertem Ätzkali von Salzsäure befreit, während weiteren 16 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet, und hierauf die hygroskopische Substanz analysiert (Methylimid-Bestimmung nach *Fierz, Pfanner* und *Oppliger*²⁾):

$19,80 \text{ mg}$ Subst. gaben $43,29 \text{ mg}$ CO_2 und $7,40 \text{ mg}$ H_2O

$14,78 \text{ mg}$ Subst. verbrauchten $2,447 \text{ cm}^3$ 0,1-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 59,64 H 4,12 CH_3 4,39%

Gef. „ 59,67 „ 4,18 „ 4,15%

Umsetzung mit Sodalösung und Aussalzen mit Kochsalz liefert das Natriumsalz des N-Methyl-1-naphthol-Orange; dieses ist nur sehr schwer krystallisiert zu erhalten, da es aus warmen und heissen Lösungen sehr leicht schmierig anfällt. Aus 10-proz. Koch-

¹⁾ *Wieland*, „Die Hydrazine“ (1913), S. 82–85.

²⁾ *Fierz, Pfanner, Oppliger*, *Helv.* **28**, 1463 (1945).

salzlösung umkristallisiert, erhielt man es einmal in glänzenden gelben Blättchen, leicht löslich in Wasser.

20,15 mg Subst. (kochsalzhaltig) gaben 38,25 mg CO₂ und 6,17 mg H₂O

18,71 mg Subst. gaben 1,15 cm³ N₂ (20°, 730 mm)

C₁₇H₁₃O₄N₂SNa Ber. C 56,04 H 3,60 N 7,69% C:N = 7,29

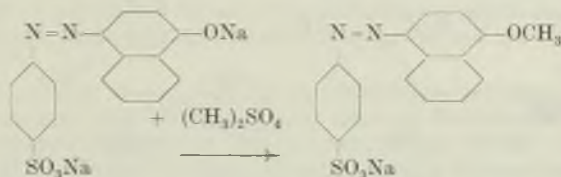
Gef. „ 51,80 „ 3,43 „ 6,88% „ = 7,53

Übereinstimmung der Verhältnisse innerhalb der Analysen-Fehlergrenzen.

(Für das Natriumsalz von gewöhnlichem 1-Naphthol-Orange berechnet sich C:N = 6,86!).

Durch Fällen einer ziemlich konzentrierten heißen Lösung des Natriumsalzes in Wasser mit konz. HCl und rasches Abkühlen erhält man die freie Farbsäure vollständig und sehr schön kristallisiert.

Durch Fällen einer heißen konzentrierten wässrigen Lösung der freien Säure von N-Methyl-1-naphthol-Orange mit gesättigter Bariumacetatlösung erhält man das Bariumsalz. Nach dem Umfällen aus heissem Wasser mit Bariumacetatlösung stellt das Bariumsalz feine gelborange Nadeln dar, die in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem Wasser etwas besser löslich sind. Die Verbindung konnte nicht vollständig analysenrein erhalten werden.



Die Darstellung des O-Methyläthers des 1-Naphthol-Orange durch Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung bereitet keine Schwierigkeiten. Die Methylierung ist beendet, wenn die alkalische Lösung rein gelb gefärbt ist; das in wässrigen Alkalien schwer lösliche Natriumsalz des gesuchten Äthers kann direkt abfiltriert werden und bildet nach dem Umkristallisieren aus Wasser feine gelbe Nadelchen, die in Wasser viel schwerer löslich sind als die Natriumsalze von 1-Naphthol-Orange oder von N-Methyl-1-naphthol-Orange.

Die Eigenschaften der hergestellten Verbindungen sind aus der Tabelle im theoretischen Teil ersichtlich: Farbreaktionen mit Säuren und Alkalien, Färbungen auf Wolle. An dieser Stelle sei darauf aufmerksam gemacht, dass die von Woroshtzow¹⁾ angegebenen Farbreaktionen von p-Oxy-azo-Farbstoffen und ihren O-Methyl-Äthern mit Vorsicht aufzunehmen sind, da ihm die leichte Verseifbarkeit insbesondere der Benzol-azo-naphthol-(1)-Äther nicht bekannt war.

Die saure Hydrolyse von 1-Naphthol-Orange und seinem N-Methylderivat wird bei der Hydrolyse von p-Oxy-azo-Farbstoffen besprochen werden.

Während nun gewöhnliches 1-Naphthol-Orange gegen heisse Alkalien beständig ist (vgl. Auer, loc. cit. S. 39), wird das N-Methylderivat in kurzer Zeit vollkommen zerstört:

1 g freie Farbsäure von N-Methyl-1-naphthol-Orange wird zusammen mit 200 cm³ Wasser und 20 cm³ konz. NaOH unter Rückflusskühlung schwach gekocht. Bereits nach etwa 2 Stunden wird die anfangs tief orangerot gewesene Lösung braun und ständig kann am oberen Kühlerende mit Lackmuspapier eine schwache Ammoniakentwicklung nachgewiesen werden. Die wenig intensiv braun gefärbte Lösung entfärbt sich beim Ansäuern mit Salzsäure unter Abscheidung brauner Flocken. Der Nitritverbrauch der sauren Lösung beträgt 1,28 Mol pro Mol Farbstoff, mit alkalischer R-Salz-Lösung tritt aber nur spurenweise Kupplung ein.

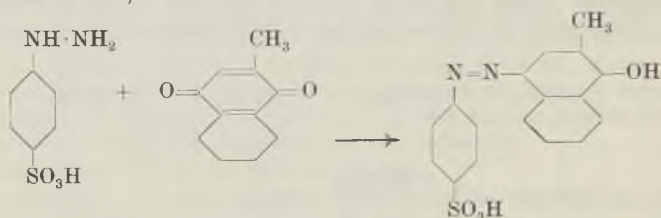
Der Verlauf dieser Zersetzung wurde nicht weiter untersucht.

¹⁾ Woroshtzow, Z. Farbenind. **10**, 169 (1911).

Weitere Versuche zeigten, dass andererseits der sicher rein azoide O-Methyläther des 1-Naphthol-Orange durch kochende, verdünnte Alkalien nicht zersetzt, sondern nur sehr langsam und unvollständig verseift wird. Daraus kann nun indirekt geschlossen werden, dass das nicht alkylierte gewöhnliche 1-Naphthol-Orange in überschüssigem Alkali ebenfalls als reine Azoverbindung vorliegen muss, denn andernfalls müsste es, wenn auch langsamer als das N-Methyl-Derivat, wie dieses zersetzt werden.

2. 2-Methyl-1-naphthol-Orange und seine Derivate.

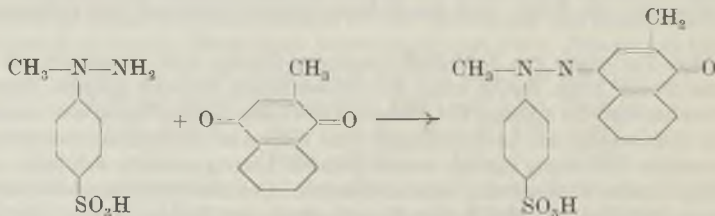
Unter 1. wurde bewiesen, dass 1-Naphthol-Orange sowohl durch Kupplung von diazotierter Sulfanilsäure mit 1-Naphthol als auch durch Kondensation von 1,4-Naphthochinon mit Phenylhydrazin-p-sulfosäure entsteht. Da nun 2-Methyl-1-naphthol nur mit schlechter Ausbeute und umständlich herstellbar ist, wurde der Vergleichsfarbstoff durch Kondensation von 2-Methyl-1,4-naphthochinon mit Phenylhydrazin-p-sulfosäure dargestellt; in diesem Falle reagiert einheitlich die der Methylgruppe nicht benachbarte Carbonylgruppe mit der Phenylhydrazinsulfosäure¹⁾, wie das auch schon in ähnlichen Fällen bewiesen wurde²⁾:



Eine Lösung von 2 g 2-Methyl-1,4-naphthochinon in 50 cm³ Alkohol von 70° wird mit einer Suspension von 1,9 g Phenylhydrazin-p-sulfosäure in 50 cm³ Wasser von 70° vermischt. Unter häufigem Umschütteln hält man nun noch 2 Stunden bei 70°, wobei sehr rasch eine klare orange Lösung entsteht. Man lässt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und entfernt dann das überschüssige Methyl-naphthochinon und den Alkohol durch Ausäthern. Beim Ansäuern der orangefarbenen Lösung fällt die in Säuren schwerlösliche freie Farbsäure in dunkelroten Nadelchen von grünem Oberflächenglanz aus und wird nach dem Auswaschen mit 2-n. HCl und mit Äther im Vakuumexsikkator über KOH vollständig getrocknet; Ausbeute 1,9 g.

Die Farbsäure ist in Wasser leicht mit oranger Farbe löslich; Zusatz von verdünnten Mineralsäuren fällt die Farbsäure wieder aus. Zusatz von verdünntem Alkali bewirkt einen Farbumschlag zu violettrot.

Analog der Darstellung des O-Methyläthers des 1-Naphthol-Orange erhält man durch Methylierung des 2-Methyl-1-naphthol-Orange in alkalischer Lösung das Natriumsalz des O-Methyläthers des 2-Methyl-1-naphthol-Orange. Die Methylierung wird allerdings durch die o-ständige Methylgruppe etwas erschwert.



¹⁾ Vgl. Darstellung von 2-Methyl-4,1-aminonaphthol aus 2-Methyl-1,4-naphthochinon über das Monoxim nach *Sah* und *Brüll*, B. 74, 552 (1941).

²⁾ *Smith, Irwin*, Am. Soc. 63, 1036 (1941).

Eine Lösung von 2 g 2-Methyl-1,4-naphthochinon in 50 cm³ Alkohol von 60° wird mit einer Suspension von 2 g N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure in 50 cm³ Wasser von 60° vermischt und das Ganze bei 60° gerührt, bis eine klare tief orangerote Lösung entsteht (Nüance wie beim N-Methyl-Derivat unter 1.). Sodann hält man noch eine Stunde bei 45° und lässt erkalten, wobei etwas überschüssiges Chinon auskristallisiert. Nach 6 Stunden wird im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert, der gelöste Äther auf dem Wasserbad abgedampft und die noch heisse Lösung mit dem gleichen Volumen einer gesättigten heissen Bariumacetatlösung versetzt. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene, hell orangefarbene Bariumsalz zuerst gründlich mit Wasser, dann mit Aceton und Äther ausgewaschen: Ausbeute 1,0 g. Das Rohprodukt wird nochmals in heissem Wasser gelöst und nach dem Filtrieren wieder mit dem halben Volumen gesättigter Bariumacetatlösung das Bariumsalz ausgesalzen; unter dem Mikroskop betrachtet, besteht die Fällung aus feinen Nadelchen.

21,22 mg Subst. gaben 39,26 mg CO₂ und 7,33 mg H₂O

19,62 mg Subst. gaben 1,15 cm³ N₂ (18°, 721 mm)

C₁₈H₁₅O₄N₂SBa₁ Ber. C 50,98 H 3,57 N 6,61% C:N 7,71
Gef. „, 50,49 „, 3,87 „, 6,52% „, 7,74

Es gelang nicht, das auch in heissem Wasser ziemlich schwer lösliche Bariumsalz weiter zu reinigen; doch beweist die gute Übereinstimmung zwischen dem gefundenen und dem berechneten Wert für das Verhältnis C/N, dass es sich um die gesuchte Verbindung handelt.

Das Natriumsalz dieses N-Methyl-2-methyl-1-naphthol-Orange kann durch Fällen der vom gelösten Äther befreiten Lösung statt mit Bariumacetat mit Kochsalzlösung erhalten werden; das in groben Flocken abgeschiedene Produkt verschmiert aber sofort beim Erwärmen sowohl in Wasser allein, als auch in kochsalz-haltigem Wasser, weshalb auf eine Reindarstellung verzichtet wurde.

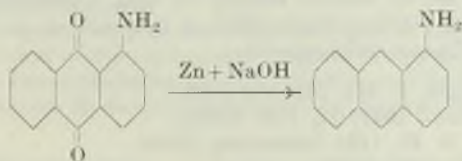
Die freie Farbsäure kann im Gegensatz zu der unter 1. für das N-Methyl-1-naphthol-Orange angegebenen Art nicht erhalten werden; beim Ansäuern der nach dem Ausäthern resultierenden konzentrierten Lösung der freien Farbsäure tritt lediglich ein Farbumschlag nach rotviolett auf. Die freie Farbsäure scheint also auch in verdünnten Mineralsäuren recht gut löslich zu sein; beim kurzen Erwärmen der sauren Lösung tritt infolge einer völligen Spaltung in die Ausgangsprodukte rasche Entfärbung ein, vgl. saure Hydrolyse 8.

II. Hydrolysen von p-Oxy-azo-Farbstoffen und einigen ihrer Derivate.

a) Herstellung der Zwischenprodukte und der Farbstoffe.

Von Zwischenprodukten standen einzig 1-Anthramin und 1-Anthrol nicht zur Verfügung; für die Darstellung dieser Verbindungen wurden vereinfachte und verbesserte Methoden ausgearbeitet, die, ausgehend von leicht zugänglichen und technisch hergestellten Produkten, direkt und in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Substanzen führen:

1. 1-Anthramin:



Ein Gemisch von 50 g 1-Amino-anthrachinon, 100 g Zinkstaub und 2 Liter einer 5-proz. Natronlauge wird während 6 Stunden unter Rückflusskühlung kräftig gekocht.

Schon nach wenigen Minuten wird die Flüssigkeit tiefrot, indem das Amino-anthrachinon verküpt wird. Nach ca. einer Stunde beginnen die ersten gelben Krystalle von Anthramin auf der langsam orange werdenden Lösung zu schwimmen. Nach 6-stündigem Kochen wird heiss abgenutscht und das Gemenge von unverbrauchtem Zinkstaub und gebildetem Anthramin mit heissem Wasser gut ausgewaschen, dann am Vakuum scharf getrocknet und im *Soxhlet* mit Aceton extrahiert. Nach dem Abdampfen des Acetons hinterbleibt eine rasch erstarrende Schmelze von rohem Anthramin: Ausbeute 42 g oder 97% der Theorie; das Rohprodukt schmilzt bei ca. 115°, doch kann der Schmelzpunkt bei länger fortgesetztem Kochen durch Bildung von Dihydro-anthramin (Smp. 85°¹⁾ bis gegen 90° absinken.

Zwecks Reinigung kann man aus Alkohol, Ligroin oder Benzol/Ligroin umkrystallisieren. Eine sehr gute, aber verlustreiche Reinigung ist die Destillation im Vakuum, während die Sublimation ohne reinigende, d. h. den Schmelzpunkt erhöhende Wirkung ist. Durch öfteres Umkrystallisieren aus Ligroin erreicht man schliesslich einen Schmelzpunkt von 121,5—122,5°; der von *v. Braun* und *Bayer*¹⁾ angegebene Schmelzpunkt von 127° konnte nicht erreicht werden, auch nicht bei der Verwendung anderer Lösungsmittel.

Die Identifizierung erfolgte durch Vergleichung mit einem aus Anthraconsulfosäure über Anthrol²⁾ mit Acetamid³⁾ hergestellten Präparat, wobei sich keine Schmelzpunkts-erniedrigung ergab.

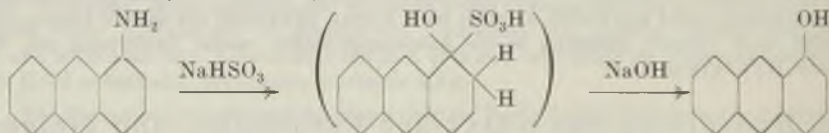
Derivate:

Acetyl-1-anthramin: nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol grosse glänzende, schlanke Nadeln, sehr schwach gelblich, Smp. 213,5—214,5° (Literatur: 198°⁴⁾⁵⁾, bzw. 212°¹⁾).

Formyl-1-anthramin: aus Alkohol hellgelbliche, äusserst feine, verfilzte Nadelchen, Smp. 193°; in organischen Lösungsmitteln wie die Acetylverbindung mit intensiv blauer Fluoreszenz löslich, im Gegensatz zu der intensiv grünen des nicht acylierten Anthramins.

Anthramin-trinitro-benzolat: aus Alkohol lange, dünne, rotstichig schwarze Nadelchen, F. 205,5—206,5° (Lit.⁶⁾: 206—207°).

2. Anthrol (nach *Bucherer*):



$\frac{1}{10}$ Mol = 19,3 g Anthramin (Rohprodukt) wird in einem Rundkolben in 100 cm³ Alkohol unter Erwärmen gelöst und dann unter Umschütteln durch langsame Zugabe von 200 cm³ heissem Wasser in feiner Verteilung ausgefällt. Nun fügt man 280 cm³ konz. techn. Bisulfittlösung hinzu und kocht unter Rückflusskühlung während 24 Stunden. Das Anthramin geht mit schwach gelber Farbe ziemlich rasch in Lösung, von vereinzelten unlöslichen Teilchen wird heiss abfiltriert und dann mit konz. NaOH alkalisch gemacht bis zur bleibenden Rotfärbung auf Thiazolpapier, wozu ca. 200 cm³ Lauge nötig sind. Nun wird während ca. einer Stunde zur Vertreibung der Hauptmenge des Ammoniaks schwach gekocht. Man lässt nun etwas erkalten, filtriert nötigenfalls und säuert sofort unter Rühren mit ca. 100 cm³ Eisessig an. Nach vollständigem Abkühlen saugt man den hellen, graugrünligen Niederschlag ab und trocknet am Vakuum: Ausbeute 18,6 g oder 96% der Theorie an Rohprodukt.

¹⁾ *v. Braun, Bayer, A. 472, 111, 116 (1929).*

²⁾ *Ferrero, Conzetti, Helv. 11, 1152 (1928).*

³⁾ *Liebermann, B. 41, 1434 Anmerkung (1908).*

⁴⁾ *Dienel, B. 38, 2865 (1905).*

⁵⁾ *Stollé, Adam, J. pr. [2] 111, 174 (1925).*

⁶⁾ *Cadre, Sudborough, Soc. 109, 1353 (1916).*

Nach mehrmaliger fraktionierter Umkrystallisation aus Eisessig/Wasser erhält man helle, gelbbraunliche feine Nadeln; der Schmelzpunkt beträgt 151—152°, wobei sich die Substanz ab ca. 142° zu bräunen beginnt. Das Anthrol löst sich klar in verdünnten Laugen mit intensiv grüner Fluoreszenz und wird durch Säuren in fast weissen Flocken wieder gefällt.

Acetyl-1-anthrol: aus Eisessig und wenig Wasser in glänzenden hellgrünlichen Flittern kristallisierend, Smp. 129—130° (Lit.¹): Smp. 128—130° u. Zers.).

1-Acetoxy-anthrachinon: aus dem vorigen durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig; umkrystallisiert aus verdünnter Essigsäure und im Hochvakuum bei 170° sublimiert; Smp. 182—182,5°, intensiv gelbe Krystalle. Mischschmelzpunkt mit Vergleichspräparat aus 1-Oxy-anthrachinon 181—182,5°. (Smp. nach Literatur²)³: 176—179°, bzw. 175—178°).

Die für die Hydrolysen-Versuche benötigten Farbstoffe wurden auf den allgemein bekannten Wegen durch Kupplung hergestellt und, wie im theoretischen Teil beschrieben, durch sorgfältige Reinigung für die Hydrolyse vorbereitet.

b) Ausführung der Hydrolysen.

Die bereits von *Auer* (loc. cit. S. 44) verwendete und beschriebene, von *Tseng, Hu* und *Chu*⁴) übernommene Apparatur wurde auch weiterhin beibehalten, mit dem kleinen Unterschied, dass anstelle des Siphonrohres einfach ein gerades Glasrohr, dessen untere Ausflussöffnung unterhalb des Flüssigkeitsspiegels liegt, das Kondensat zurückleitete.

Prinzip der Apparatur: Das bei der unter Kochen des Reaktionsgemisches ausgeführten Hydrolyse entstehende Chinon wird dadurch kontinuierlich entfernt, dass es mit dem gleichzeitig entstehenden Wasserdampf abdestilliert, kondensiert und durch Filtration (*Sorhlet*-Hülse) gewonnen wird, während das kondensierte Wasser, welches eine kalt gesättigte Chinonlösung darstellt, wieder dem Reaktionsgemisch zugeführt wird.

Auf diese Weise gelang es insbesondere, die in Wasser schwerlöslichen, aber mit Wasserdampf leicht flüchtigen Chinone, wie p-Xylochinon, 1,4-Naphthochinon und 2-Methyl-1,4-naphthochinon, zu isolieren, und dadurch vor weitergehenden Reaktionen zu bewahren.

Besser wasserlösliche Chinone, wie m-Xylochinon, mussten dagegen durch Ausäthern des Destillates gewonnen werden, weshalb die oben genannte Apparatur durch eine einfache Destillationseinrichtung ersetzt wurde, in der die abdestillierende Flüssigkeit kontinuierlich durch zutropfendes Wasser ersetzt wurde.

Das bereits sehr schwer dampfflüchtige 1,4-Anthrachinon wurde dagegen direkt durch öftere Filtration aus dem jeweils erkalteten gelassenen Reaktionsgemisch entfernt und dann durch Umkrystallisation gereinigt.

Anmerkung: Bei der Hydrolyse der schwerlöslichen Farbstoffsäuren wurden diese allgemein (einzige Ausnahme: Hydrolyse 6c) zuerst in der berechneten Menge 2-n. NaOH gelöst und darauf durch Zusatz der gleichen Menge 2-n. HCl, bzw. der berechneten Menge kryst. Oxalsäure (falls diese Säure als Hydrolysierungsmittel diene) wieder in fein verteilter Form ausgefällt. Die für diese Operation verwendete Säuremenge ist in den bei den einzelnen Hydrolysen angeführten Säuremengen jeweils nicht enthalten, da sie ja effektiv nur zur Neutralisation der vorher zugesetzten Lauge diene.

Zur Verminderung des lästigen Schäumens wurde allgemein pro Ansatz je ein bis zwei Tropfen Oleinalkohol zugesetzt.

Nach beendeter Hydrolyse, d. h. wenn kein Chinon mehr mit den Wasserdämpfen übergang und der Farbstoff vollkommen zerstört war, wurde die Reaktionslösung filtriert, auf ein bestimmtes Volumen (meistens 250 cm³) aufgefüllt und davon aliquote Teile für die Bestimmung des bei der Hydrolyse entstandenen Ammoniaks, bzw. der Amino-sulfosäure verwendet.

¹) *Dienel*, B. 38, 2863 (1905). ²) *Dienel*, B. 38, 2865 (1905).

³) *Liebermann, Hagen*, B. 15, 1804 (1882).

⁴) *Tseng, Hu, Chu*, J. chin. chem. Soc. 2, 136 (1934).

c) Hydrolysen-Ergebnisse.

1. Sulfanilsäure \rightarrow o-Kresol:

Die freie Säure krystallisiert aus Wasser in kleinen, orangefarbenen Nadeln, das Natriumsalz aus Wasser in sehr schönen, grossen, orangegelben nadeligen Prismen.

$\frac{1}{100}$ Mol freie Farbsäure ergibt nach 26-stündiger Hydrolyse mit 250 cm³ 0,5-n. HCl folgende Resultate:

Aus dem kontinuierlich aufgefangenen Wasserdampfdestillat können im *Kutscher-Steudel*-Apparat 4,7% und aus dem Reaktionsgemisch selbst auf die gleiche Art weitere 13,2%, zusammen also 17,9% der Theorie an Toluhydrochinon gewonnen werden.

Toluchinon selbst kann nicht nachgewiesen werden.

Der Nitritverbrauch in salzsaurer Lösung entspricht 79% der möglichen Menge an Sulfanilsäure; aus dem alkalisch gemachten Reaktionsgemisch wird das Ammoniak abdestilliert und durch Titration bestimmt: 67% Ammoniak.

2. Sulfanilsäure \rightarrow m-Kresol:

Die freie Farbsäure krystallisiert aus heissem Wasser in orangefarbenen Nadeln, die teilweise zu fühlertartigen Büscheln vereinigt sind. Das Natriumsalz bildet dünne, schmale gelbe Blättchen aus Wasser.

Bei sonst unverändertem Ansatz dauert die Hydrolyse bedeutend länger als mit dem o-Kresol-Farbstoff; nach 92 Stunden können folgende Mengen an Spaltprodukten bestimmt werden:

18,3% Toluhydrochinon, aber wiederum kein Toluchinon;
44% Sulfanilsäure, und 40% Ammoniak.

3. Sulfanilsäure \rightarrow sym. m-Xylenol:

Das Natriumsalz krystallisiert aus Wasser in sehr schönen, länglichen, glänzenden orangefarbenen Blättchen.

$\frac{1}{100}$ Mol wird während 24 Stunden mit 200 cm³ einer 0,5-n. HCl hydrolysiert. Nach etwa einer Stunde erscheinen die ersten Chinonkrystalle im Kühler. Resultat:

23,5% m-Xylochinon,
44% Sulfanilsäure, 37,5% Ammoniak.

4. Anilin-2,5-disulfosäure \rightarrow p-Xylidin:

Das Di-natriumsalz bildet nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Wasser sehr schöne, lange, feine, gelbe Nadelchen.

a) $\frac{1}{20}$ Mol Di-natriumsalz wird während 140 Stunden mit 1,5 Liter einer 0,15-n. HCl hydrolysiert. Nach etwa 12 Stunden erscheinen im Kühler der *Auer*'schen Apparatur die ersten gelben Nadeln von p-Xylochinon. Nach ungefähr 36 Stunden werden die gelben Krystalle langsam durch rote verdrängt, indem das primär gebildete p-Xylochinon im Kühler und in der *Soxhlet*-Hülse sich langsam aber stetig im Kondenswasserstrom wieder löst und zurück in die Reaktionslösung gelangt, wo es weiter reagiert unter Bildung der erwähnten roten Substanz, bis zuletzt alles Xylochinon verschwunden ist. Dieser rote Körper erweist sich als Dioxy-p-xylochinon:

Aus Benzol oder Benzol/Eisessig umkrystallisiert, erhält man glänzende rote flache Prismen vom Schmelzpunkt 245° im geschlossenen Röhrchen (Lit.¹⁻³): allgemein auch 245° im geschlossenen Röhrchen). In Alkalien, bereits in Hydrogencarbonaten, löst es sich mit intensiv blauer, in konz. Schwefelsäure mit blauvioletter Farbe. Das Diacetyl-Derivat stellt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol gelbe Nadeln vom Smp. 145—146° dar (Lit.⁴): 146,5°).

¹) *Liebermann*, B. 41, 1434 Anmerkung (1908).

²) *Fichter*, A. 361, 369 (1908).

³) *Kögl, Lang*, B. 59, 910 (1926).

⁴) *Fichter*, A. 361, 378 (1908).

Die Aufarbeitung ergibt:

39,6% Dioxy-p-xylochinon,
38,8% p-Xylohydrochinon,
11,0% p-Xylochinon,

d. h. zusammen also 89,4% der Theorie an Verbindungen, die aus der ehemaligen Kupplungskomponente stammen.

Weiter können bestimmt werden:

181% Ammoniak, davon 100% aus der p-Aminogruppe,

94,5% diazotierbare Substanz, qualitativ durch Kupplung mit R-Salz und 2-Naphthol als Anilin-2,5-disulfosäure erkannt.

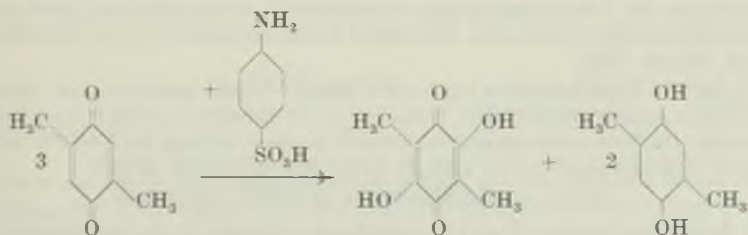
b) Ein zweiter Versuch mit nur halb so grosser Hydrolysendauer (70 Stunden) ergibt:

17,2% Dioxy-p-xylochinon,
20,2% p-Xylohydrochinon,
42,6% p-Xylochinon,

zusammen also 80,0% an Verbindungen aus der Kupplungskomponente; dazu 176% Ammoniak (wovon 100% aus der primären Aminogruppe des p-Xylidins) und 97,5% Anilindisulfosäure.

c) Vergleichspräparat Dioxy-p-xylochinon nach Willmann¹⁾: aus p-Xylochinon und Methylamin entsteht in alkoholisch-wässriger Lösung sehr leicht das Bis-methylamino-p-xylochinon, das bei der Verseifung mit verdünnter Schwefelsäure in Dioxy-p-xylochinon übergeht. Dieses, wie auch sein Diacetyl-Derivat erweisen sich als vollkommen identisch mit den oben erhaltenen Produkten.

d) Versuche, das Methylamin durch Ammoniak zu ersetzen, verliefen ergebnislos, dagegen führte die Reaktion mit Sulfanilsäure direkt in saurer Lösung ohne Isolierung von Zwischenprodukten zur gewünschten Verbindung:



Ansatz: 3 g p-Xylochinon und 9,2 g reine Sulfanilsäure werden während 18 Stunden mit 160 cm³ einer 0,15-n. HCl unter Rückflusskühlung gekocht. Nach einiger Zeit setzen sich im Kühler rote Krystalle an; nachdem im Reaktionsgemisch der Geruch nach Xylochinon verschwunden ist, wird insgesamt 0,22 g oder 18% der Theorie Dioxy-p-xylochinon gewonnen, vollkommen identisch mit den früher erhaltenen Produkten.

5. Sulfanilsäure \rightarrow 1-Naphthol:

(Natriumsalz = 1-Naphthol-Orange, oder Orange I.)

Die freie Farbsäure krystallisiert aus 50-proz. Alkohol in rotvioletten Nadeln mit intensiv grünem Oberflächenglanz.

Dieser bereits von Auer bevorzugt bearbeitete p-Oxy-azo-Farbstoff wurde durch Salzsäure und durch Oxalsäure²⁾ hydrolysiert, wobei auch wieder die bereits von Auer verwendete Apparatur benutzt wurde.

¹⁾ Willmann, Diss. Basel 1904.

²⁾ Naves spaltet z. B. Semicarbazone mittels Oxalsäure bei 100° im Wasserdampfstrom (Helv. 26, 1035 (1943)).

a) $\frac{1}{100}$ Mol freie Farbsäure werden in 200 cm³ Wasser + 5 cm³ 2-n. HCl = $\frac{1}{100}$ Mol HCl hydrolysiert. Nach ca. $\frac{3}{4}$ Stunden erscheinen im Kühler die ersten Krystalle von 1,4-Naphthochinon; nach 3 Stunden können bereits 15,2%, nach weiteren 4 Stunden nochmals 12,7% Chinon isoliert werden. Die Hydrolyse wird nun noch 12 Stunden fortgesetzt, wobei aber kein Chinon mehr entsteht. Gesamtergebnis:

27,9% 1,4-Naphthochinon,
81,0% Sulfanilsäure; 77,0% Ammoniak.

Fehling'sche Reaktion auf Anwesenheit von Hydrazinen negativ.

b) $\frac{1}{100}$ Mol Farbsäure wird während 20 Stunden mit 200 cm³ Wasser und 20 g kryst. Oxalsäure hydrolysiert:

29,3% 1,4-Naphthochinon,
71% Sulfanilsäure, 79,5% Ammoniak.

c) Ansatz: $\frac{1}{100}$ Mol Farbsäure, 200 cm³ Wasser, 5 g kryst. Oxalsäure. Nach 16 Stunden ist die Hydrolyse beendet; die Lösung ist schwach bräunlich und enthält wie allgemein bei allen Hydrolysen einen dunklen, teilweise in Alkalien löslichen Niederschlag unbekannter Art. Resultate:

36,1% 1,4-Naphthochinon,
68,8% Sulfanilsäure, 75,2% Ammoniak.

d) Bei einem Ansatz von $\frac{1}{100}$ Mol Farbsäure, 200 cm³ Wasser und 3,5 g kryst. Oxalsäure erscheinen die ersten Chinonkrystalle nach ca. $\frac{3}{4}$ Stunden. Nach einer gesamten Hydrolysedauer von 48 Stunden ergeben sich:

36% 1,4-Naphthochinon,
69,5% Sulfanilsäure, 78,5% Ammoniak.

e) In diesem Zusammenhang sei hier eine Hydrolyse von 1,4-Nitrosonaphthol durch Oxalsäure angeführt, die durch ihren äusserst langsamen Verlauf, im Gegensatz zur Hydrolyse des 1-Naphthol-Orange, wahrscheinlich macht, dass die Spaltung von p-Oxy-azo-Farbstoffen nicht nach *Auer* über 1,4-Nitrosonaphthol als Zwischenstufe verläuft (vgl. theoret. Teil).

$\frac{1}{50}$ Mol 1,4-Nitrosonaphthol werden mit 200 cm³ Wasser und 10 g kryst. Oxalsäure im *Auer'schen* Apparat hydrolysiert. Erst nach ca. 10 Stunden erscheinen die ersten Chinonkrystalle. Die Chinonentwicklung ist äusserst langsam, so dass der Versuch nach insgesamt 124 Stunden abgebrochen wird. In dieser Zeit haben sich gebildet:

21,8% 1,4-Naphthochinon und 56,2% Ammoniak.

f) Zersetzung von Phenylhydrazin-p-sulfosäure in Gegenwart von 1-Naphthol-Orange: $\frac{1}{500}$ Mol freie Farbsäure und $\frac{1}{50}$ Mol (d. h. die 10-fache molekulare Menge) Phenylhydrazin-p-sulfosäure werden in 250 cm³ Wasser und 40 cm³ 2-n. HCl unter Rückflusskühlung gekocht. Nach ca. 8 Stunden ist die Lösung bereits bräunlich geworden und zeigt stark positive Reaktion auf Sulfanilsäure, während mit *Fehling'scher* Lösung keine Phenylhydrazin-p-sulfosäure mehr nachzuweisen ist. Nach weiteren 10 Stunden hat die Lösung ihren Farbstoffcharakter gänzlich verloren und wird aufgearbeitet:

48,2% des maximal möglichen Ammoniaks,
73,9% der maximal möglichen Sulfanilsäure.

Ein analoger Versuch mit Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure ergibt auch noch nach 16-stündigem-Kochen eine stark positive Reaktion mit *Fehling'scher* Lösung in der Hitze.

g) Umlagerung von 1-Naphthol-Orange: (Nach D.R.P. 470 760):

5 g 1-Naphtholorange (Natriumsalz) werden in 50 cm³ einer 15-proz. Essigsäure während 10 Stunden gekocht. Die Farbe der Lösung bleibt fast unverändert tief orangerot. Beim Aufarbeiten ergeben sich 57,0% Ammoniak, dagegen lässt sich keine Sulfanilsäure nachweisen.

Der durch Aussalzen mit Kochsalzlösung gewonnene orange Farbstoff wird zweimal aus Wasser umkristallisiert und dann in 200 cm³ einer 5-proz. HCl unter Rückfluss gekocht, wobei je nach ca. 20 Minuten abgekühlt und ausgeäthert wird. Nach 5 Stunden bleibt eine bräunliche Lösung zurück, in der noch die entstandene Sulfanilsäure bestimmt wird:

76,7% Sulfanilsäure.

Aus den vereinigten Ätherextrakten lässt sich 2-Oxy-1,4-naphthochinon gewinnen, Smp. 188—189°, identifiziert durch ein Vergleichspräparat¹⁾.

6. N-Methyl-1-naphthol-Orange:

Dieser Farbstoff sollte sich eigentlich glatt durch Säuren an der C=N-Doppelbindung spalten lassen, da in ihm ja die Chinonhydrazon-Gruppierung durch die N-Methylgruppe fixiert ist. Überraschenderweise gelang dies aber nicht im erwarteten Masse, immerhin aber bedeutend glatter als beim unsubstituierten 1-Naphthol-Orange, vgl. Farbstoffhydrolysen 5.

a) $\frac{1}{200}$ Mol freie Farbsäure werden mittels einer Lösung von 100 cm³ Wasser und 12 cm³ 2-n. HCl hydrolysiert: die momentan einsetzende Chinonentwicklung ist nach ca. 10 Minuten bereits etwas abgeflaut, während weiteren 30 Minuten nur noch gering und hört während der folgenden 2 Stunden ganz auf. Die Reaktionslösung hat bereits nach etwa einer Stunde ihren Farbstoffcharakter völlig verloren und ist nur noch sehr schwach braun gefärbt. Insgesamt können

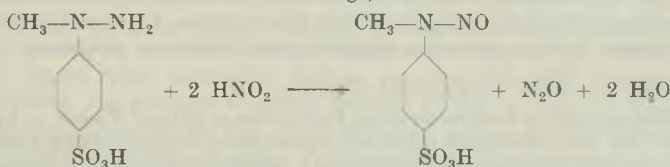
49,4% 1,4-Naphthochinon isoliert werden.

Fehling'sche Reaktion: heiss sehr stark positiv,

d. h. sekundäres Hydrazin anwesend.

Nitrit-Verbrauch: 0,90 Mol pro Mol Farbstoff.

Da mit alkalischer R-Salz-Lösung aber höchstens Spuren von Sulfanilsäure nachweisbar sind, reagiert das Nitrit in saurer Lösung mit der anwesenden asym. Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure nach der Gleichung²⁾:



Gestützt auf den Nitritverbrauch von 0,9 Mol pro Mol Farbstoff würde dies etwa 40—45% asym. Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure entsprechen, weil ja ausser einer Spur Sulfanilsäure keine andere Nitrit-verbrauchende Substanz anwesend sein kann.

Die Herkunft dieser Spur Sulfanilsäure ist unklar, denn die zur Herstellung des oben hydrolysierten Farbstoffes verwendete Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure ergibt in saurer Lösung mit Nitrit keine Spur von Diazobenzolsulfosäure, konnte also auch keine primäre Phenylhydrazin-sulfosäure enthalten³⁾. Auch eine hydrolytische Abspaltung der N-Methylgruppe in der Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure wäre durchaus möglich⁴⁾, findet aber nicht statt, denn wie ein besonderer Versuch zeigte, bleibt diese Verbindung auch nach 16-stündigem Kochen mit 150 cm³ Wasser + 20 cm³ 2-n. HCl absolut unverändert, und es lässt sich keine Spur weder von primärem Hydrazin (reagiert bereits mit kalter Fehling'scher Lösung) noch von Sulfanilsäure nachweisen. Ebenso ist Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure in Gegenwart von 1-Naphthol-Orange beständig, vgl. Hydrolyse 5f.

¹⁾ Fieser, Martin, Org. Synth. 21, 56, 91 (1941).

²⁾ vgl. Fischer, A. 190, 158 (1878) und Wieland, „Die Hydrazine“, 35 (1913).

³⁾ Dies wäre immerhin bei der Darstellung der Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure über die aus Sulfanilsäure und Formaldehyd dargestellte Methyl-sulfanilsäure trotz guten Analysenwerten nicht ganz ausgeschlossen gewesen.

⁴⁾ Man vergleiche z. B. die Untersuchungen von Hickinbottom, (Soc. 1933, 1070) oder die Methylimid-Bestimmung nach Fierz, Pfanner, Opplinger, Helv. 28, 1463 (1945).

b) Eine analoge Hydrolyse von $\frac{1}{200}$ Mol Farbsäure mit 200 cm³ Wasser und 1 g kryst. Oxalsäure entwickelt ebenfalls die Hauptmenge Chinon innerhalb der ersten halben Stunde: 49,4% 1,4-Naphthochinon, also zufällig genau gleich viel wie bei Versuch a). Der Nitritverbrauch lässt auf etwa 40% asym. Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure schliessen.

c) $\frac{1}{200}$ Mol freie Farbsäure wird ohne irgendwelche Zusätze einfach mit 250 cm³ Wasser zum schwachen Kochen erhitzt: nach ca. 2 Minuten setzt bereits eine stetige Chinonentwicklung ein, die während 2 Stunden andauert. Nach dieser Zeit hat sich die anfänglich tief orangefarbene Lösung schwach braun gefärbt und aus dem Destillat können 53,2% 1,4-Naphthochinon abfiltriert werden.

d) Es wurde versucht, durch langsames Zutropfen einer Lösung von Farbsäure in der berechneten Menge Soda zu kochender verdünnter Salzsäure unter gleichzeitigem Abdestillieren des entstandenen Chinons die Chinonausbeute zu steigern; dies gelang jedoch nicht:

Eine Lösung von $\frac{1}{200}$ Mol Farbsäure in 200 cm³ Wasser + 2,5 cm³ 2-n. Sodalösung wird innert 2 Stunden zu einer kochenden Lösung von 150 cm³ Wasser und 10 cm³ 2-n. HCl getropft, wobei unter jeweils fast vollständiger rascher Entfärbung langsam Chinon mit den Wasserdämpfen abdestilliert: Ausbeute 46,8% 1,4-Naphthochinon.

7. Anilin-2,5-disulfosäure → 2-Methyl-1-naphthylamin:

Darstellung des Farbstoffes nach Reich¹⁾; die Farbsäure krystallisiert aus salzsäurehaltigem Wasser in roten Nadelchen, das Di-natriumsalz aus Wasser in roten Nadeln mit grünem Oberflächenglanz.

$\frac{1}{100}$ Mol umkrystallisierte Farbsäure liefert bei der Hydrolyse mit 200 cm³ 1-n. HCl innert 30 Stunden

61,6% 2-Methyl-1,4-naphthochinon,
75,0% Anilin-disulfosäure,
159% Ammoniak, von denen 100% aus der Aminogruppe stammen.

Die anfangs rotviolette Lösung wird dabei schon nach ca. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden tiefrotorange, um dann langsam zu einer schwachen rötlichbraunen Nüance zu verblassen.

8. N-Methyl-2-methyl-1-naphthol-Orange:

Eine Lösung von 1 g Bariumsalz dieses Farbstoffes in 150 cm³ Wasser + 1 g Glaubersalz + 3 cm³ 2-n. HCl entwickelt sofort bei beginnendem Kochen kräftig Chinon. Nach einer Stunde hat sich die Lösung schon fast ganz entfärbt, nur noch der Niederschlag von BaSO₄ ist schwach rot gefärbt. Nach insgesamt 16 Stunden können 75,0% der Theorie an 2-Methyl-naphthochinon isoliert werden. Die Reaktionslösung reagiert in der Hitze mit *Fehling'scher* Lösung sehr stark, in der Kälte gar nicht. Die Reaktion auf Sulfanilsäure ist negativ.

9. Anilin-2,5-disulfosäure → 1-Anthramin:

Zur Kupplung wird die Diazoniumlösung mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt, das Anthramin wird ebenfalls in derselben Menge Aceton gelöst und langsam unter Rühren zu der Diazoniumlösung zugetropft. Man hält 3 Stunden bei 5–10°, dann 2 Stunden bei 35° und lässt nun über Nacht stehen. Die krystallinisch ausgefallene Farbsäure stellt nach dem Trocknen ein dunkelblauviolett Pulver dar, das sich in Wasser mit blauvioletter, in Alkalien mit violetter Farbe löst.

a) Die besten Hydrolysergebnisse erzielt man bei Verwendung von Oxalsäure, wenn man durch öfteres Abfiltrieren des gebildeten und in Wasser unlöslichen Chinons nach dem jeweiligen Erkaltenlassen der Reaktionslösung das Chinon abtrennt.

Auf diese Weise lässt sich mit einer Mischung von 200 cm³ Wasser und 3,5 g kryst. Oxalsäure auf $\frac{1}{100}$ Mol Farbsäure innert 72 Stunden eine Gesamtausbeute von 81,3% 1,4-Anthrachinon (Rohprodukt)

erzielen, das in feinen gelben Nadelchen auskrystallisiert. Es ist aber teilweise in Alkohol

¹⁾ Reich, Diss. E.T.H. 1938, S. 38.

unlöslich und enthält Polymerisationsprodukte¹⁾; einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol mit Hilfe von etwas Tierkohle ergibt 37,6% reines 1,4-Anthrachinon, in grossen gelben Nadeln krystallisierend, und im geschlossenen Röhrchen bei 205—206° schmelzend (u. Zers.); (die Angaben der Literatur²⁻⁵⁾ sind: 206°; 208°; 218° und Zers.; 210° u. Zers., aber unendlich erkennbar).

Weiter lassen sich

65% Anilin-disulfosäure und
131,5% Ammoniak bestimmen.

b) In einem mit Rückflusskühler versehenen Rundkolben wird $\frac{1}{100}$ Mol Farbsäure mit 200 cm³ 0,5-n. HCl gekocht. Nach 6 Stunden wird erkalten gelassen und das in Nadeln auskrystallisierte Chinon abfiltriert; nach weiteren 4 Stunden kann nochmals eine geringe Menge Chinon gewonnen werden. Nach einer gesamten Dauer von 18 Stunden wird abgebrochen:

62,5% rohes 1,4-Anthrachinon,
160% Ammoniak,
68% Anilin-disulfosäure.

c) Zwecks Identifizierung des 1,4-Anthrachinons wurde ein Vergleichspräparat hergestellt. Die in der Literatur angegebenen Darstellungsmethoden²⁻⁵⁾ sind aber allgemein sehr ungenau und geben auch keine Ausbeuten an, weshalb eine genaue Methode ausgearbeitet wurde:

5 g des zur Hydrolyse verwendeten Farbstoffes wird in 80 cm³ heissem Wasser gelöst, 20 cm³ konz. HCl zugesetzt und auf 90° erhitzt. Nun gibt man unter gutem Rühren auf einmal 10 g Zinkstaub in die tiefblaue Farbstofflösung und filtriert nach 4 Minuten. Die gelbliche salzsaure Lösung des 1,4-Anthrachinamins wird nun so rasch wie möglich durch Zugabe einer kalten und filtrierten, konzentrierten wässerigen Lösung von 7 g kryst. Eisen(III)-chlorid oxydiert, wobei fast momentan ein brauner Niederschlag ausfällt. Man hält die Mischung unter Rühren noch eine Stunde bei 60° und lässt dann erkalten. Die Ausbeute an rohem 1,4-Anthrachinon beträgt 55%, allein das Rohprodukt ist in Alkohol nur teilweise löslich; es wird nach Umkrystallisieren aus Alkohol und Filtration durch Tierkohle in langen feinen goldgelben Nadeln vom Smp. 204—206° im geschlossenen Röhrchen erhalten. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt ca. 15% der Theorie.

Ein Mischschmelzpunkt mit dem durch Hydrolyse gewonnenen Produkt zeigt keine Erniedrigung, ebenso sind die aus beiden Verbindungen durch reduzierende Acetylierung mittels Acetanhydrid und Zinkstaub gewonnenen Diacetyl-1,4-anthrahydrochinone identisch; letztere zeigen den Smp. 168,5—170° (Literatur⁵⁾: 169°).

10. Sulfanilsäure → 1-Anthrol:

Darstellung wie 1-Naphthol-Orange nach Witt⁶⁾ durch Kupplung in alkoholischer, saurer Lösung. Die freie Farbsäure stellt ein blauschwarzes Pulver dar; das Natriumsalz bildet undeutliche rotviolette Krystalle mit grünem Oberflächenglanz⁷⁾.

$\frac{1}{100}$ Mol freie Farbsäure wird unter Rückfluss mit 100 cm³ Wasser und 20 cm³ 2-n. HCl gekocht. Nach ca. einer halben Stunde zeigen sich die ersten Chinonkrystalle am untern Kühlerende und nach etwa 2 Stunden erscheint die Lösung deutlich durch einen dunklen Niederschlag getrübt. Nach einer gesamten Dauer von 7 Stunden weist die Lösung keinen Farbstoffcharakter mehr auf und wird deshalb aufgearbeitet:

40% Ammoniak; 42,6% Sulfanilsäure.

¹⁾ Man vergleiche hierzu die Bildung von Triphthaloyl-benzol aus 1,4-Naphthochinon nach Lit. *B.A.S.F.*, D.R.P. 350 738, 353 221, *Frdl.* 14, 488; vgl. Anmerkung ⁷⁾ S. 1729.

²⁾ *Dienel*, B. 39, 926 (1906).

⁴⁾ *Pisovschi*, B. 41, 1434 (1908).

³⁾ *Lagodzinski*, B. 39, 1717 (1906).

⁵⁾ *Haslinger*, B. 39, 3537 (1906).

⁶⁾ *Witt*, Soc. 1879, 184, vgl. *Slotta*, B. 64, 90 (1931).

⁷⁾ *Sircar*, Soc. 109, 775 (1916).

Der abfiltrierte, dunkelgraugrünliche Niederschlag löst sich nur teilweise in Alkohol, enthält also grösstenteils höhere Kondensationsprodukte des 1,4-Anthrachinons, und wird nicht weiter untersucht (vgl. Anmerkung zu Hydrolyse 9a).

11. O-Methyl-äther von Sulfanilsäure \rightarrow p-Xylenol:

O-Äther von Farbstoffen des Typus Benzol-azo-naphthol-(1) werden bekanntlich durch Säuren leicht verseift¹⁻³⁾ (vgl. theoret. Teil), während z. B. Farbstoffe des Typus Aryl-azo-phenoläther gegen Säuren vollkommen beständig und erst durch AlCl_3 verseifbar sein sollen³⁾.

Deshalb wurde nun die salzsaure Hydrolyse eines Farbstoffes untersucht, von dem erwartet werden konnte, dass seine Methoxygruppe beständig sei, und daher die Azokonfiguration fixiere. Wenn sich nun dieser Farbstoff nicht in bekannter Weise hätte hydrolysieren lassen, so wäre damit gezeigt worden, dass die Hydrolyse der p-Oxy-azo-Farbstoffe nur in der Chinonhydrazon-Form stattfindet. Es zeigte sich aber, dass während der langen Hydrolysendauer dieser Äther vollkommen gespalten wurde, und dann die Hydrolyse wie z. B. beim Farbstoff Anilin-2,5-disulfosäure \rightarrow p-Xylidin weiterschritt.

Der durch Kupplung von p-Xylenol mit diazotierter Sulfanilsäure erhaltene Oxy-azo-Farbstoff wird in bekannter Weise in alkoholisch-alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat methyliert. Das auskristallisierende Natriumsalz des Methyläthers stellt aus Wasser umkristallisiert hellgelbe Blättchen dar, deren wässrige Lösung auf Alkalizusatz nicht umschlägt.

1 g des so erhaltenen Produktes wird nun in der Auer'schen Apparatur mit einer Mischung von 100 cm³ Wasser und 10 cm³ 2-n. HCl behandelt. Die Säure ruft einen leichten Farbumschlag nach orangerot hervor. Nach 16 Stunden ist die Lösung orange und im Kühler zeigen sich einige Krystalle von p-Xylochinon. Nach insgesamt 120 Stunden ist der Farbstoff völlig zerstört und es können bestimmt werden:

49% p-Xylochinon,
97,6% Sulfanilsäure, 99% Ammoniak.

Der Verlauf dieser Hydrolyse erlaubt keine direkten Schlüsse in dem Sinne, dass die Hydrolyse nur in der Chinonhydrazonform stattfindet, hingegen zeigt sie, dass die reine Azoform nicht diejenige Form ist, die leicht hydrolytisch gespalten werden kann, was indirekt doch ein Beweis für die Spaltung in der Hydrazonform ist.

Zusammenfassung.

1. Durch Kondensation von asym. N-Methyl-phenylhydrazin-p-sulfosäure mit 1,4-Naphthochinon und 2-Methyl-1,4-naphthochinon wurden N-Methyl-,p-oxy-azo“-Farbstoffe hergestellt. Die erhaltenen Derivate wurden unter sich und mit den entsprechenden O-Methyl-Äthern und den nicht alkylierten Farbstoffen chemisch und färberisch verglichen (siehe Folgerungen S. 1733).

2. Aus systematischen, quantitativen Hydrolysen an p-Oxy-azo-Farbstoffen (und einzelnen Amino-azo- und Derivaten von Oxy-azo-Farbstoffen) konnte der allgemeine Spaltungsmechanismus dieser Verbindungen unter dem Einfluss von Mineralsäure in der Hitze abgeleitet werden (vgl. Folgerungen S. 1745).

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

¹⁾ Borsche, Müller, Bodenstein, A. 472, 201 (1929).

²⁾ Witt, Schmidt, B. 25, 1013 (1892).

³⁾ Charrier, G. 43, II, 563 (1913).

222. Über die Kondensation von asymmetrischen Alkyl- und Aryl-phenylhydrazinen mit 1,2-Naphthochinon¹⁾

von H. E. Fierz-David, L. Blangey und H. Kaul.

(19. IX. 46.)

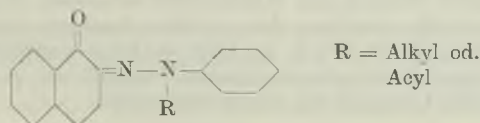
Die Ansichten über die Konstitution der Orthooxy-azokörper sind trotz langjähriger Forschungsarbeit und den vielen Veröffentlichungen auf diesem Gebiete noch heute geteilt. Ob den genannten Verbindungen die Azo- oder Hydrazoneform zuzuschreiben ist, konnte bis jetzt noch nie eindeutig bewiesen werden. Eine der meist untersuchten Verbindungen ist das 2-Benzolazo-1-naphthol, dem entweder die Formel I oder II zukommt:



Es würde zu weit führen, alle chemischen und physikalischen Untersuchungen, die an dieser Verbindung und ihren Derivaten durchgeführt wurden, aufzuzeichnen. Wir beschränken uns deshalb auf die folgenden, im Interesse dieser Arbeit wichtigsten Forschungsergebnisse.

Man glaubte, dass die Konstitutionsfrage leicht zu lösen wäre, wenn es gelingen würde, die Stellung des Säurerestes in den Estern der o-Oxy-azokörper zu ermitteln. *Goldschmidt* und *Brubacher*²⁾ benzoilylierten und acetylierten zu diesem Zweck das Isomere der oben angegebenen Verbindung, das 1-Benzolazo-2-naphthol. Sie erhielten bei der Reduktion Benzanilid bzw. Acetanilid, während *Meldola*³⁾ der dieselben Versuche durchführte, den Säurerest jeweils sowohl im basischen, als auch im phenolischen Bruchstücke vorfand. Ein sicherer Schluss über den ursprünglichen Bindungsort des Säurerestes war also nicht möglich.

Im Gegensatz zu diesen Forschern, die die Konstitution auf dem Wege des Abbaus zu erforschen suchten, schlug als erster *Mc Pherson*⁴⁾ den umgekehrten Weg ein. Er gab der Erwartung Ausdruck, dass sich die Frage beim Studium der Einwirkung von asymmetrischen Alkyl- sowie Acylderivaten des Phenylhydrazins auf 1,2-Naphthochinon endgültig erledigen lassen werde. Er hatte die Absicht, Verbindungen vom Typus:



¹⁾ Die vorliegende Abhandlung stellt eine gekürzte Fassung der Diss. von *Hermann Kaul*, E.T.H. 1946, dar.

³⁾ Soc. **55**, 114 (1889).

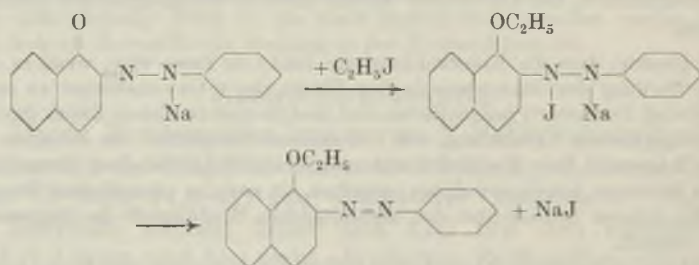
²⁾ B. **24**, 2300 (1891).

⁴⁾ Am. **22**, 380 (1899).

darzustellen. Er kondensierte erstmals asymmetrisches Benzoyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon und erhielt dieselbe Verbindung, wie sie durch Benzoylierung des 2-Benzolazo-1-naphthols entstanden war. Durch diese Synthese schien einwandfrei bewiesen zu sein, dass die Hydrazoneform die richtige sei.

(*Goldschmidt*¹⁾) erwähnt dann aber bereits in einer späteren Arbeit die Möglichkeit einer Wanderung der Benzoylgruppe vom Stickstoff zum Sauerstoff. Diese Wanderung müsste dann bei der Reduktion im umgekehrten Sinne erfolgen, da in den Spaltprodukten der Säurerest im basischen Teil vorgefunden wurde. *Willstätter* und *Veraguth*²⁾ zeigten anhand eines Beispiels, dass solche Umlagerungen tatsächlich stattfinden. Sie kondensierten Chinon mit asymmetrischem Benzoyl-phenylhydrazin und schüttelten das Hydrazin in ätherischer Lösung mit Ätzkali in der Kälte, wobei sie feststellten, dass die Benzoylgruppe vom Stickstoff zum Sauerstoff gewandert war. *Auwers* und *Wolier*³⁾ geben eine Erklärung für diese Wanderung. Sie sagen, dass sich ein hydroaromatisches Gebilde, wenn möglich, in ein energieärmeres, aromatisches Produkt umzuwandeln sucht. Weiterhin bestehe die Regel, dass ein am phenolischen Sauerstoff haftender Säurerest an eine basische Gruppe überzutreten pflegt, die sich benachbart am Kern oder in einer orthoständigen Seitenkette befindet. Bei der Reduktion entstehen tatsächlich solche Gruppen, so dass sich der Säurerest ihnen zuwendet. Mit dieser Ansicht stehen sie natürlich auf dem Standpunkt, dass die o-Oxy-azokörper Phenole sind. Trotz dieser an sich logischen Erklärung sind zum Beispiel *Burawoy* und *Markowitsch*⁴⁾ auf Grund von Lichtabsorptionsmessungen gegenteiliger Ansicht. Sie erklären, dass alle sogenannten o-Oxy-azoverbindungen Chinon-phenylhydrazone sind. Man sieht also, dass *Mc Pherson's* erster Versuch nicht zu überzeugen vermochte.

Wie steht es nun, wenn man den Säurerest durch eine Alkylgruppe ersetzt, die wohl keine solchen Umlagerungen erleidet? *Noelling* und *Grandmougin*⁵⁾ stellten durch Alkylierung den Äthyläther des 2-Benzolazo-1-naphthols dar und erhielten bei der Reduktion den Amino-naphtholäther und Anilin, ein Versuch, der zugunsten der Azoformel spricht. Sie wiesen dabei auf eine von ihnen aber selbst bezweifelte Möglichkeit hin, die die Hydrazoneformel nicht ausschliessen würde. Nach ihrem Dafürhalten könnte die Reaktion eventuell auch folgendermassen verlaufen:



*Mc Pherson*⁶⁾ war nun wiederum der erste, der auch hier den umgekehrten Weg einschlug. Er kondensierte α -Methyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon zum 1,2-Naphthochinon- β -methyl-phenylhydrazone. Ausser der Darstellungsmethode, die er dabei anwendete, wurden von ihm aber keine weiteren Versuchsergebnisse mehr veröffentlicht. *Tuck*⁷⁾ und später *Burawoy* und *Markowitsch*⁴⁾ versuchten ebenfalls, das oben genannte Hydrazone herzustellen, was ihnen aber nach ihren Aussagen, trotz wiederholten Versuchen, nie gelang. Seither finden sich in der Literatur keine Veröffentlichungen mehr über die 1,2-Naphthochinon- β -alkyl-phenylhydrazone, weshalb sie in der vorliegenden Arbeit einer eingehenden Untersuchung unterworfen wurden.

¹⁾ B. **38**, 1098 (1905).

²⁾ B. **40**, 1432 (1907).

³⁾ A. **487**, 90 (1931).

⁴⁾ A. **503**, 182 (1933).

⁵⁾ B. **24**, 1592 (1891).

⁶⁾ C. **1900**, I, 30.

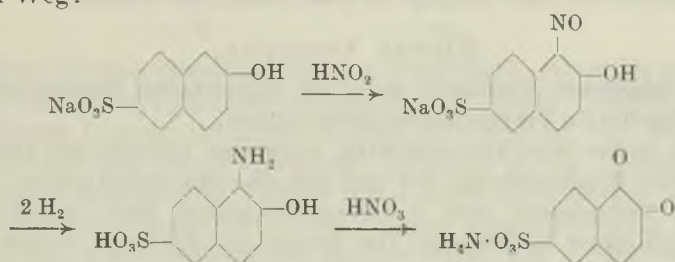
⁷⁾ Soc. **95**, 1809 (1909).

A. Darstellung von asymmetrischen Alkyl- und Aryl-phenylhydrazinen.

Wie bereits in einer früheren Abhandlung erwähnt wurde¹⁾, stellt man diese Hydrazine am besten durch Reduktion der entsprechenden Alkyl-, bzw. Aryl-phenyl-nitrosamine her. Diese Methode wurde in dieser Arbeit mit einer einzigen Ausnahme angewendet. Einige der hergestellten Hydrazine und deren Sulfosäuren sind in der Literatur beschrieben; die anderen wurden nach bekannten Methoden erstmals dargestellt, wie im experimentellen Teil beschrieben wird. Ausführliche Angaben befinden sich in der Dissertation von *H. Kaul*²⁾.

B. Darstellung von 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Nach *Meldola*³⁾ und nach *Witt*⁴⁾ erhält man die Säure auf folgendem Weg:



Es hat sich nun bei verschiedenen Versuchen gezeigt, dass es genügt, das *Schäffer*-Salz (Natriumsalz der 2,6-Naphtholsulfosäure) in wenig Wasser aufzuschlämmen, da es bei der fortschreitenden Nitrosierung langsam in Lösung ging und sich die Nitroso-*Schäffer*-säure gegen das Ende der Reaktion nahezu quantitativ abschied.

Der feuchte Saugkuchen der Nitrosoverbindung wird am besten in wässriger Suspension mit Zinkstaub und Eisessig zur 1,2,6-Aminonaphthol-sulfosäure reduziert; diese Arbeitsweise lieferte eine Ausbeute von 60–70% (bezogen auf *Schäffer*-Salz als Ausgangsmaterial) an freier Sulfosäure, die unter dem Namen „Eikonogen“ als photographischer Entwickler bekannt ist.

Beim Eintragen in Salpetersäure (spez. Gew. 1,2) bei höchstens 0° kristallisierte direkt das Oxydationsprodukt, das Ammoniumsalz der 1,2-Naphthochinon-6-sulfosäure, als dicker Brei aus.

C. Kondensation der dargestellten Hydrazine mit 1,2-Naphthochinon bzw. 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Über ein Phenylhydrazinderivat des 1,2-Naphthochinons berichten erstmals *Zincke* und *Bindewald*⁵⁾. Sie kondensierten Phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon in essigsaurer Lösung und erhielten ein Produkt, das in tiefroten Nadeln kristallisierte und einen Smp. 138° aufwies. Dabei fanden sie, dass die so erhaltene Verbindung nicht identisch war

¹⁾ Vgl. *Fierz*, *Blangey* und *Streiff*, *Helv.* **29**, 1718 (1946).

²⁾ *H. Kaul*, Diss. E.T.H. 1946.

³⁾ *Meldola*, *Soc.* **39**, 47 (1881).

⁴⁾ *Witt*, *D.R.P.* 50506; *Frld.* **2**, 272; *B.* **24**, 3154 (1891).

⁵⁾ *B.* **17**, 3026 (1884).

mit 1-Benzol-azo-2-naphthol, das den Smp. 134° besitzt. Es handelte sich demgemäss um das Isomere, das durch die Kondensation in 2-Stellung entstanden war.

*Mc Pherson's*¹⁾ Versuch, α -Methyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon zu kondensieren, geschah in ähnlicher Weise. Er führte die Kondensation in sehr verdünnter essigsaurer Lösung unter Erwärmen durch und erhielt gelbe Nadeln vom Smp. 134,5° Der Versuch wurde in der vorliegenden Arbeit im experimentellen Teil wiederholt. Über andere am β -Stickstoff substituierte Phenylhydrazone des 1,2-Naphthochinons findet man in der Literatur noch zwei Angaben.

Die erste stammt von *Pogany*²⁾, dem es gelang, das Diphenylhydrazon herzustellen. Die Kondensation erfolgte in schwach saurem, wässrig-alkoholischem Medium, unter Verdrängung der Luft durch Kohlendioxyd. Das Resultat waren bräunlich-orangerote Prismen mit dem Smp. 171—172°. Die Analyse, die er angibt, stimmte innerhalb der Fehlergrenzen.

Weiter soll es *Bergmann* und *Weizmann*³⁾ gelungen sein, das Benzyl-phenylhydrazon darzustellen. Sie führten die Kondensation in essigsaurer Lösung durch längeres Stehenlassen im Eisraum durch. Das dabei erhaltene dunkelviolette Produkt schmolz bei 106°. Die Elementaranalyse ergab allerdings ein etwas zweifelhaftes Resultat.

Eigene Versuche.

Im folgenden Abschnitt seien die allgemeinen Bedingungen für die durchgeführte Versuchsreihe festgehalten.

Man stellte eine konzentrierte, wässrige Lösung des Hydrazin-sulfats oder -hydrochlorids her und gab dieselbe unter gutem Rühren zu einer Suspension von 1,2-Naphthochinon bzw. 1,2-Naphthochinon-sulfosäure in Eisessig. Die Menge des Eisessigs wurde jeweils so bemessen, dass eine 50-proz. Essigsäure entstand. Die Kondensation erfolgte bei Zimmertemperatur, während die Reaktionsdauer eine halbe Stunde betrug. Eine Ausnahme bildeten die benzylierten Hydrazine, die merklich langsamer reagierten, weshalb man dort die Reaktionsdauer verlängerte. Allgemein wurde in verschiedenen Vorversuchen festgestellt, dass sich trotz beträchtlicher Verlängerung der Reaktionszeit — man liess in zwei Fällen bis drei Tage lang reagieren — keine Ausbeuteverbesserung erzielen liess. Man beschränkte sich deshalb auf die oben angegebene kurze Reaktionszeit.

Es wurde jeweils, ausgenommen in Versuch 3 und 4, eines der beiden Ausgangsmaterialien so gewählt, dass das daraus entstehende Hydrazon eine Sulfogruppe enthielt. Wohl einem noch später zu besprechenden Umstand zufolge liessen sich diese Produkte besser aufarbeiten und reinigen als diejenigen ohne Sulfogruppe. Es gelang auch in den meisten Fällen, durch einfaches Umkrystallisieren analysenreine Substanzen zu erhalten. In den Versuchen 3, 11 und 12 wurden aber derart verharzte Rohprodukte erhalten, dass man mit Vorteil eine andere Reinigungsmethode anwendete. Die chromatographische Adsorptionsmethode gestattete es, die harzartigen Verunreinigungen weitgehend zu entfernen. Durch nachfolgendes Um-

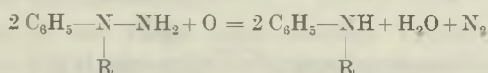
¹⁾ Am. 22, 383 (1899).

²⁾ Diss. Zürich (1909).

³⁾ Trans. Faraday Soc. 31, 1322 (1935).

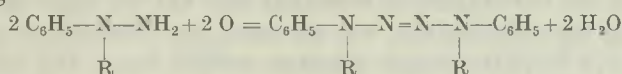
krystallisieren gelangte man dann ohne weiteres auch hier zu analysenreinen Produkten.

Zu Beginn der Reaktion wurde bei allen Versuchen eine mehr oder weniger starke Gasentwicklung festgestellt. Auffallend stark war diese, wenn die Kondensation mit gewöhnlichem Phenylhydrazin erfolgte. Bei den benzylierten Produkten hingegen war das bei dieser Gasentwicklung auftretende Aufschäumen viel schwächer, als dies bei allen übrigen am Stickstoff substituierten Hydrazinen der Fall war. Dass es sich bei der hier gemachten Beobachtung um eine Nebenreaktion handeln muss, ist offensichtlich. Es ist nicht anders denkbar, als dass hier die oxydative Wirkung des 1,2-Naphthochinons zu einer unerwünschten Nebenreaktion führt, die sich folgendermassen formulieren lässt:



*Fischer*¹⁾ hatte dieselbe Reaktion festgestellt, als er die wässrige Lösung von Methyl-phenylhydrazinsalz mit einem Überschuss von *Fehling*'scher Lösung erwärmte. Unter Abscheidung von Kupfer(I)-oxyd entwich fast reiner Stickstoff, während in der Lösung Monomethylanilin zurückblieb. *Fischer* weist dann noch darauf hin, dass Methyl-phenylhydrazin erst in der Wärme, Phenylhydrazin dagegen schon in der Kälte vollständig zerstört wird. Die in unserem Falle gemachten Beobachtungen stimmen also vollkommen mit dem eben Gesagten überein. Hierin liegt wohl auch ein Grund für die schlechten Ausbeuten, die mit wenigen Ausnahmen bei allen Versuchen erzielt wurden. Sie betragen im allgemeinen 30–40% an kochsalzhaltigem Rohprodukt.

Eine andere mögliche Nebenreaktion ist die von *Wieland*²⁾ erwähnte Oxydation, bei der sekundäre, asymmetrische Hydrazine in Tetrazone übergehen können. Diese sind, weil vollkommen substituiert, ziemlich beständig. Die Reaktion, die ebenfalls ein Grund für die schlechten Ausbeuten sein könnte, verläuft gemäss folgender Gleichung:



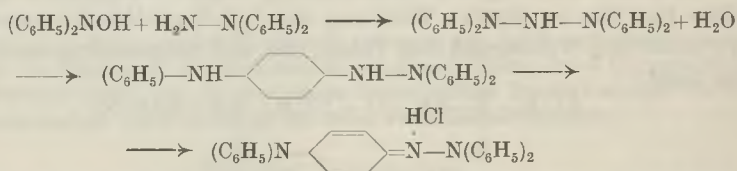
Das N,N'-Dimethyl-N,N'-diphenyltetrazon entsteht beispielsweise nach *Mc Pherson*³⁾ aus salzsaurem α -Methyl-phenylhydrazin und Chinon in verdünnter, wässriger Lösung. Dieses Tetrazon ist gegen verdünnte Mineralsäure und selbst gegen etwas konzentriertere Essigsäure unbeständig und zerfällt in Stickstoff und Monomethylanilin.

¹⁾ A. 190, 167 (1877).

²⁾ H. Wieland, „Die Hydrazine“ (1913), S. 34.

³⁾ Am. 22, 377 (1899).

In saurer Lösung treten bei der Oxydation von asymmetrischen Diarylhydrazinen ausser den Tetrazonen noch Farbstoffe auf. In Versuch 11 wurde effektiv ein blauvioletter Farbstoff isoliert, der wahrscheinlich mit dem von *Wieland*¹⁾ beschriebenen Hydrochlorid des Chinonanil-diphenylhydrazons identisch ist. Letzteres entsteht dadurch, dass Diphenylhydrazin zum Teil zu Diphenylhydroxylamin oxydiert wird, das sich mit einer zweiten Molekel Diphenylhydrazin kondensiert. Dieser neue Körper lagert sich zur Leukobase des oben erwähnten chinoiden Farbstoffes um, die dann zum Farbstoff selbst oxydiert wird:



Dass die Kondensation von Phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon in 2-Stellung erfolgt, haben schon *Zincke* und *Bindewald* gezeigt. In den Versuchen 1, 3 und 6 wurde eine Probe des analysenreinen Produktes mit Natriumdithionit in wässriger bzw. verdünnt alkoholischer Lösung reduziert, und das dabei entstandene Aminonaphthol qualitativ untersucht. Alle drei Versuche bestätigten, dass auch hier die Kondensation in 2-Stellung erfolgt, da jedesmal 2-Amino-1-naphthol nachgewiesen werden konnte.

Die wohl interessanteste Feststellung wurde in dieser Arbeit gemacht, als man das Kondensationsprodukt aus α -Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) und 1,2-Naphthochinon analysierte. Die Stickstoffbestimmung ergab ein Resultat, das beträchtlich über dem errechneten Wert für das am Stickstoff substituierte Produkt lag. Trotz wiederholten Reinigungsprozessen erhielt man immer dieselben Analysenwerte, woraus geschlossen werden musste, dass es sich im vorliegenden Fall um ein anderes als das erwartete Produkt handelt. Durch eine Überprüfung der Resultate gelangte man zum Schluss, dass es sich bei der fraglichen Substanz nur um die nicht-methylierte Verbindung handeln konnte, wie sie auch aus Phenylhydrazin-sulfosäure und 1,2-Naphthochinon erhalten werden kann. Die am β -Stickstoff sitzende Methylgruppe war demnach bei der Kondensation abgespalten worden, eine Reaktion, die vollkommen unerwartet und sehr merkwürdig ist und eine eingehende Untersuchung veranlasste.

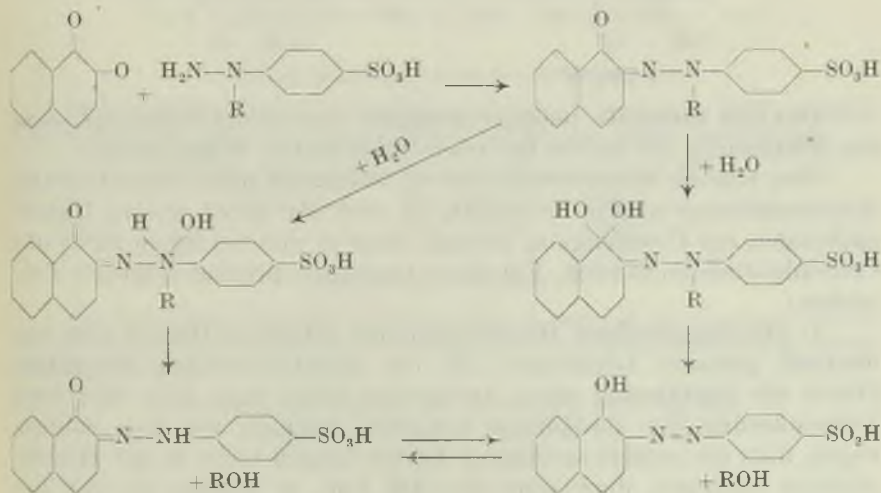
Um die erhaltene Verbindung vergleichen zu können, wurde Phenylhydrazin-sulfosäure mit 1,2-Naphthochinon kondensiert. Man erhielt einen Körper, der in bezug auf Krystallform und Löslichkeit mit dem aus der α -Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) erhaltenen Kondensationsprodukt übereinstimmte.

¹⁾ *H. Wieland*, „Die Hydrazine“ (1913), S. 34—35.

Eine bessere Kontrolle des Resultates war zu erwarten, wenn man die beiden unsulfierten Verbindungen herstellte, was in den Versuchen 3 und 4 geschah. Das durch Wiederholung des *Mc Pherson*'schen Versuches erhaltene Produkt zeigte denselben Schmelzpunkt wie dasjenige, das durch Kondensation von Phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon entstanden war. Der Mischschmelzpunkt und die Analyse lieferten den eindeutigen Beweis, dass sich *Mc Pherson* getäuscht hatte, als er glaubte, das Methyl-phenylhydrazon des 1,2-Naphthochinons in Händen zu haben. Seine Substanz, deren Smp. er mit 134,5° angab, war offenbar unrein gewesen. Zur weiteren Beweisführung wurde ein Teil der analysenreinen Substanz mit Natriumdithionit reduziert, und als Spaltprodukte 2-Amino-1-naphthol und Anilin qualitativ nachgewiesen.

Es wurden in der Folge noch weitere Versuche mit anderen asymmetrischen Alkyl-phenylhydrazinen durchgeführt, die aber alle dasselbe Resultat ergaben. Ausser der Methyl-, Äthyl- und Butylgruppe wird auch, wie aus den Versuchen 8 und 9 ersichtlich ist, die Benzylgruppe bei der Kondensation eliminiert. In diesen beiden letzten Fällen ist der bei der Reaktion auftretende Benzaldehydgeruch sehr charakteristisch, woraus geschlossen wurde, dass diese Reaktion mit einer Oxydation im Zusammenhang stehen müsse.

In den Versuchen 11 und 12 kondensierte man Diphenylhydrazin resp. α -Naphthyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon. Die oben beschriebene Abspaltung eines Substituenten trat hier nicht ein. Man erhielt die entsprechenden Hydrazone, ohne dass man unter den von *Pogany* angewendeten speziellen Bedingungen arbeitete.

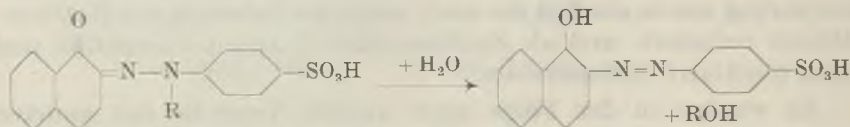


Es stellt sich nun die Frage, wie man sich diese Abspaltung von Alkylgruppen vorzustellen hat. Der ganze Reaktionsverlauf ist derart

undurchsichtig, dass sich darüber nur Hypothesen aufstellen lassen, die wenigstens eine einigermaßen plausible Erklärung für die Abspaltung geben können.

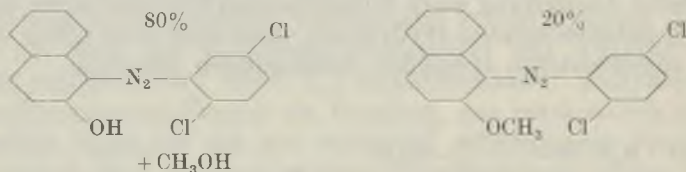
Es wäre denkbar, dass sich primär das alkylierte Hydrazon bildet, an das sich intermediär ein Mol Wasser anlagert, worauf dann erst die Gruppe abgespalten wird. Das Schema (S. 1771) zeigt, wie die Reaktion vor sich gehen könnte.

Im nächsten Reaktionsschema wird angenommen, dass die Gruppe durch eine Umlagerung der unbeständigen Hydrazonform in die stabilere Azoform eliminiert wurde:



Der in unserm Beispiel auftretende Geruch von Benzaldehyd ist wohl darauf zurückzuführen, dass der bei der Reaktion gebildete Alkohol durch überschüssiges 1,2-Naphthochinon zum Aldehyd oxydiert worden ist.

Es ist in der Literatur ein Fall¹⁾ bekannt, der sich am ehesten mit dem hier gefundenen vergleichen lässt. Man hat gefunden, dass bei der Kupplung von Naphtholäthern die Alkylgruppe teilweise eliminiert wird. So entstehen bei der Kupplung von 2-Methoxynaphthalin mit Diazo-2,5-dichlorbenzol folgende Endprodukte:



Das hier erwähnte Beispiel bestärkte uns in der Annahme, dass die Abspaltung auf einem der oben angeführten Wege erfolgt.

Was nun die Konstitution der am Stickstoff nicht substituierten Kondensationsprodukte anbetrifft, so sind wir durch unsere Untersuchungen zur Überzeugung gelangt, dass es sich bei ihnen nicht um Chinonhydrazone handelt. Für diese Annahme sprechen folgende Tatsachen:

1. Die dargestellten Diarylhydrazone zeigen in Wasser eine bedeutend grössere Löslichkeit als die unsubstituierten Produkte. Durch die Einführung einer Arylgruppe hätte man aber eher eine Verminderung der Löslichkeit erwartet, weshalb wir den Schluss zogen, dass die zuletzt erwähnten Verbindungen nicht in der Hydrazonform vorliegen, denn wäre dies der Fall, so würden sie sich bestimmt auch durch gute Wasserlöslichkeit auszeichnen.

¹⁾ Fierz-David, „Künstl. org. Farbstoffe“, Berlin 1926, S. 98.

2. Verdünnte Alkalien lösen die in kaltem Wasser ziemlich schwer löslichen, unsubstituierten Kondensationsprodukte glatt auf, wobei deren Farbe von Orangerot in leuchtendes Dunkelrot übergeht (Bildung des Dinatriumsalzes). Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fällt das schwerer lösliche Mononatriumsalz der Farbstoffsäure wieder aus, ein Verhalten, das dem einer Naphtholmonosulfosäure entspricht. Es ist allerdings zu sagen, dass diese Beobachtung allein keinen eindeutigen Beweis für die Konstitution liefert, weil man damit rechnen muss, dass durch Alkali eine Umlagerung von der Hydrazonform in die Azoforn bewirkt werden kann. Dennoch wird man, zusammen mit dem im ersten Abschnitt Gesagten, den Tatsachen am ehesten gerecht, wenn man annimmt, dass es sich bei diesen Körpern sicher nicht um reine Chinonhydrazone handelt, sondern sehr wahrscheinlich um eine Zwischenstufe zwischen Oxy-azo- und Chinonhydrazon-Form, wie sie in der vorhergehenden Abhandlung¹⁾ bereits erwähnt wurde.

Experimenteller Teil.

A. Darstellung von asymmetrischen Alkyl- und Aryl-phenylhydrazinen.

α -Methyl-phenylhydrazin.

Diese Verbindung wurde nach den Angaben *Fischer's*²⁾ aus Monomethylanilin dargestellt und das rohe Methyl-phenylhydrazin-Sulfat durch Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol gereinigt.

13,33 mg Subst. gaben 1,96 cm³ N₂ (21°, 722 mm)
 C₁₄H₂₂O₄N₄S Ber. N 16,37 Gef. N 16,22%

α -Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

Diese durch Sulfuration des Methyl-phenylhydrazin-sulfats nach *Pfülf*³⁾ erhaltene Verbindung stellte nach dem Umkrystallisieren aus Wasser farblose Blättchen dar.

22,58 mg Subst. gaben 34,42 mg CO₂ und 10,12 mg H₂O
 C₇H₁₀O₃N₂S Ber. C 41,57 H 4,98%
 Gef. „ 41,60 „ 5,02%

α -Äthyl-phenylhydrazin.

Das Sulfat dieser Verbindung erhielten wir ganz analog zu den Angaben *Fischer's*²⁾ für die Darstellung des Methyl-phenylhydrazins. Das Produkt krystallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln.

20,30 mg Subst. gaben 38,75 mg CO₂ und 12,86 mg H₂O
 C₁₆H₂₆O₄N₄S Ber. C 51,87 H 7,07%
 Gef. „ 52,09 „ 7,09%

¹⁾ Vgl. *Helv.* **29**, S. 1718 (1946).

²⁾ *Emil Fischer*, *A.* **190**, 152 (1877).

³⁾ *Pfülf*, *A.* **239**, 215 (1887).

α -Äthyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

Die Sulfierung des Äthyl-phenylhydrazin-sulfats nach *Pfülf* lieferte diese Substanz in feinen weissen Nadeln, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Wasser einen Zersetzungspunkt von 232° aufwiesen.

21,27 mg Subst. gaben 34,73 mg CO₂ und 10,88 mg H₂O

C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	Ber. C 44,43	H 5,59%
	Gef. „ 44,56	„ 5,72%

Durch Sulfierung von Äthyl-phenylhydrazin gelangten wir zu derselben Säure wie auf dem nachfolgend beschriebenen Weg über N-Äthyl-sulfanilsäure.

N-Äthyl-sulfanilsäure.

127,5 g konz. Schwefelsäure wurden mit 100 g Wasser vermischt und bei einer Temperatur von 70—75° 300 g frisch destilliertes Monoäthylanilin inert ³/₄ Stunden unter Rühren zugetropft. In einem 3 Liter fassenden Rundkolben wurde nun während 24 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 100° das Wasser am Vakuum abdestilliert und hierauf während 15 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 200° und einem Vakuum von 16 mm Hg der eigentliche Backprozess durchgeführt¹). Nun versetzte man den Kolbeninhalt mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und destillierte nicht umgesetztes Äthylanilin mit Wasserdampf ab. Das aus dem Rückstand durch Aussalzen gewonnene Natriumsalz der Äthyl-sulfanilsäure wurde aus Wasser umkrystallisiert und wog nach dem Trocknen 274,5 g, entsprechend 47,3% der theoretischen Ausbeute.

N-Nitroso-N-äthyl-sulfanilsäure.

Eine kalt gesättigte wässrige Lösung von 44,6 g oder ¹/₅ Mol N-äthyl-sulfanilsäurem Natrium und 14 g Natriumnitrit wurde mit Eis auf 0° gekühlt und dann unter gutem Rühren so lange konz. Salzsäure zugetropft, bis Kongopapier deutlich gebläut wurde. Durch Zugabe von gesättigter Kochsalzlösung konnte die entstandene Nitroverbindung quantitativ ausgesalzen werden.

 α -Äthyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

Die kräftig abgesaugte Nitroverbindung wurde noch feucht in 75 cm³ Eisessig und 85 cm³ Alkohol suspendiert und mit so viel Wasser versetzt, bis alles in Lösung ging. Diese Lösung wurde nun unter gutem Rühren und Kühlen zu 100 cm³ Alkohol und 80 g Zinkstaub zugetropft, dann noch einige Zeit weitergerührt, hierauf zum Sieden erhitzt und rasch filtriert. Das nach dem Abkühlen des Filtrats auskrystallisierte Zinkacetat wurde abfiltriert und durch Zusatz von Mineralsäure die Äthyl-phenylhydrazin-sulfosäure in weissen Nadelchen ausgefällt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser zeigte das Produkt einen Zersetzungspunkt von 232° und stimmte damit und auch in bezug auf Krystallform und Löslichkeit völlig mit dem durch Sulfieren von Äthyl-phenylhydrazin nach *Pfülf* erhaltenen Produkt überein. Ausbeute 25 g oder 58% der Theorie.

 α -Butyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).N-Butylanilin²).

In einen 500 cm³ fassenden Rundkolben mit eingeschlipfemem Rückflusskühler gab man 102,3 g (1,1 Mol) Anilin und 137 g (1 Mol) n-Butylbromid³). Nach 15-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbad war ein dicker Brei entstanden. Zur Zersetzung der gebildeten bromwasserstoffsäuren Salze wurde alkalisch gemacht und dann das obenaufschwimmende Öl in Äther aufgenommen. Da die Siedepunkte der erhaltenen Basen

¹) *Fierz, Blangey*, „Grundlegende Operationen der Farbenchemie“, 4. Auflage, S. 84.

²) Vgl. *Reilly, Hickinbottom*, Soc. **111**, 1027 (1917); **113**, 101 (1918).

³) Dargestellt nach *Org. Synth.* **1**, 5 (1921).

Anilin, Mono- und Dibutyl-Anilin zu nahe beieinander liegen, wurde aus diesem Basengemisch die Fraktion mit einem Siedepunkt von 100—130° bei 11 mm Hg direkt weiter verarbeitet.

α -(n-Butyl)-phenylnitrosamin.

50 g des oben erhaltenen Produktes wurden in 146 cm³ Salzsäure 1:1 gelöst und hierauf bei 0° eine Lösung von 23 g Natriumnitrit in 100 cm³ Wasser unter gutem Rühren zutropft. Das ausgeschiedene rote Öl wurde in Äther aufgenommen; bei der anschließenden Vakuumdestillation erhielt man 42 g eines rotbraunen Öls, Sdp. 132° bei 13 mm Hg.

α -(n-Butyl)-phenylhydrazin.

25 g des oben erhaltenen Nitrosamins wurden in 60 g Eisessig gelöst und unter kräftigem Rühren bei maximal 15° zu einer Suspension von 120 g Zinkstaub in 200 cm³ Alkohol getropft. Nun erhitzte man zum Sieden, filtrierte und destillierte nach dem Ansäuern mit Salzsäure aus dem Filtrat den Alkohol im Vakuum ab. Aus dem alkalisch gemachten Rückstand konnten 16,7 g eines orange gefärbten Öles gewonnen werden, was einer Ausbeute von 73% entsprach.

Die Darstellung des schwer krystallisiert zu erhaltenden Hydrochlorids gelang auf folgende Weise: In die freie Base leitete man unter gleichzeitiger Kühlung mit Eis-Kochsalz Salzsäuregas ein, bis eine zähflüssige Masse entstand. Nun versetzte man mit wenig trockenem Benzol, wobei nach gutem Umschütteln ein rosa gefärbter Niederschlag entstand. Nach Zusatz von etwas Petroläther und weiterem Einleiten von Salzsäuregas wurde abfiltriert und der Rückstand mit wenig Benzol gewaschen, wodurch ein nahezu weisses Produkt erhalten wurde.

α -Butyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

Nach *Pfülf* wurden 15 g des obigen Hydrochlorids mit 90 g 5-proz. Oleum sulfuriert. Die Ausbeute an Butyl-phenylhydrazin-sulfosäure betrug 10 g oder 55% der Theorie. Die Säure krystallisierte aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln und erwies sich als sehr schwer löslich in Wasser und Alkohol.

24,36 mg Subst. gaben 43,98 mg CO₂ und 14,42 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	Ber. C 49,16	H 6,60%
	Gef. „ 49,27	„ 6,62%

α -Benzyl-phenylhydrazin.

Nach *Minunni*¹⁾ erhielt man dieses Hydrazin durch Erhitzen von 2 Molen Phenylhydrazin mit 1 Mol Benzylchlorid während 4 Stunden auf 120°, Herauslösen des gebildeten salzsauren Phenylhydrazins mit Wasser und Überführen des Rückstandes in Benzylphenylhydrazin-hydrochlorid durch Aufnehmen in Äther und Ausfällen mit Salzsäure. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser zeigten die weissen Nadeln den Smp. 164—166° (Literatur 166—167°).

α -Benzyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

N-Benzyl-sulfanilsäure.

Entsprechend der Darstellung der N-Benzyl-naphthionsäure²⁾ aus Naphthionsäure und Benzylchlorid in sodaalkalischer Lösung erhielt man die Benzyl-sulfanilsäure aus Sulfanilsäure und Benzylchlorid in einer Ausbeute von 79% am ungefälltem Natriumsalz.

N-Nitroso-N-benzyl-sulfanilsäure.

$\frac{1}{5}$ Mol oder 57 g N-benzyl-sulfanilsaures Natrium wurden in 500 cm³ Wasser gelöst, mit 14 g Natriumnitrit versetzt und auf 0° abgekühlt. Unter gutem Rühren wurde

¹⁾ *Minunni*, G. 22, 219 (1892).

²⁾ *Bucherer, Seyde*, J. pr. [2] 75, 255 (1907).

nun so lange konz. Salzsäure zugetropft, bis die Lösung kongosauer war, wobei die Temperatur zwischen 0 und 5° gehalten wurde. Die Nitroverbindung fiel während der Reaktion fast vollständig in hellgelben Nadeln aus; ein kleiner Rest wurde durch Versetzen des Filtrates mit gesättigter Kochsalzlösung ausgesalzen.

α -Benzyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4).

Die feuchte Nitroverbindung wurde in einer Mischung von 70 cm³ Eisessig, 100 cm³ Alkohol und 40 cm³ Wasser kalt gelöst und durch Zutropfen zu einer gut gerührten Aufschlammung von 60 g Zinkstaub in 100 cm³ Alkohol bei maximal 10° reduziert. Der unverbrauchte Zinkstaub wurde dann kochend abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei die Hydrazinsulfosäure, verunreinigt durch viel Zinkacetat, ausfiel. Durch Aufnehmen in wenig heissem Wasser, Ausfällen des Zinks mit Soda als Carbonat und Ansäuern der zink-freien Lösung konnte die freie Benzyl-phenylhydrazin-sulfosäure isoliert werden; Ausbeute 40 g oder 72% der Theorie. Die Säure krystallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln und ist sowohl in Wasser, als auch in Alkohol schwer löslich.

Diphenylhydrazin.

Dieses Hydrazin wurde nach *Fischer*¹⁾ aus Diphenylamin über das Diphenylnitrosamin gewonnen und als Hydrochlorid durch Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser gereinigt. Ausbeute 50%.

α -Naphthyl-phenylhydrazin.

60 g Phenyl- α -naphthylnitrosamin, dargestellt durch Nitrosieren von Phenyl-naphthylamin in Eisessiglösung²⁾, wurden in 600 cm³ Eisessig gelöst und mit 150 g Zinkstaub in 600 cm³ Alkohol kalt reduziert. Nach einer halben Stunde trennte man den unverbrauchten Zinkstaub ab und machte alkalisch. Die in Äther aufgenommene Base fällte man durch Einleiten von Salzsäuregas als Hydrochlorid in weissen Nadeln, die sich aber bald violett färben. Ausbeute 45 g.

B. Darstellung von 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

1,2,6-Nitroso-naphtholsulfosäure.

1 Mol *Schäffer*-Salz und 1 Mol Natriumnitrit wurden in 2 Liter Wasser aufgeschlämmt und bei 0—5° unter kräftigem Rühren bis zur deutlichen Bläuung von Kongopapier konz. Salzsäure zugetropft. Die Hauptmenge der Nitroso-*Schäffer*-Säure fiel als gelber Niederschlag aus; der in Lösung gebliebene Rest wurde durch gesättigte Kochsalzlösung ausgesalzen. Die vereinigten Niederschläge wurden nach tüchtigem Auswaschen mit Kochsalzlösung noch feucht weiterverarbeitet.

1,2,6-Aminonaphtholsulfosäure.

Der obige Saugkuchen wurde zusammen mit 250 g Zinkstaub in einem Liter Wasser suspendiert. Bei höchstens 15° wurden nun langsam 300 cm³ Eisessig unter gutem Rühren zugetropft, wobei bald ein dicker, weisser Niederschlag an die Stelle der gelben Nitroverbindung trat. Nun filtrierte man ab, nahm den Rückstand in viel heisser, verdünnter Natronlauge auf und filtrierte vom ungelösten Zink ab. Die durch Ansäuern mit konz. Salzsäure erhaltene rohe 1,2,6-Aminonaphtholsulfosäure wurde durch Umfällen aus einer etwas Natriumhydrogensulfit enthaltenden Lösung in heissem Wasser fast farblos erhalten; Ausbeute 157 g oder 66%, bezogen auf *Schäffer*-Säure als Ausgangsprodukt.

¹⁾ *Fischer*, A. **190**, 174 (1877).

²⁾ *Fischer*, *Hepp*, B. **20**, 1247 (1887).

1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

70 g 1,2,6-Aminonaphtholsulfosäure wurden fein pulverisiert und durch äusserst langsames und vorsichtiges Eintragen in 70 g Salpetersäure (sp. Gew. 1,2) von 0° oxydiert. Das gebildete Ammoniumsalz der Naphthochinon-sulfosäure wurde auf einer Glasfilternutsche möglichst vollständig abgesaugt, dann mit wenig eiskaltem Alkohol und zum Schluss mit viel Äther gewaschen. Die goldgelbe Substanz wog nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator 38 g, entsprechend 51% Ausbeute, und war nicht unbeschränkt haltbar.

C. Kondensationsversuche.

1. α -Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) mit 1,2-Naphthochinon.

6,7 g ($1/30$ Mol) α -Methyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) wurden unter Zusatz von 2,7 g Natriumacetat in 75 cm³ Wasser in der Wärme gelöst. Die erkaltete Lösung (ein Teil der Säure fällt dabei wieder aus) wurde auf einmal zu 5,2 g 1,2-Naphthochinon in 75 cm³ Eisessig gegeben, während rasch gerührt wurde. Unter Aufschäumen färbte sich das Reaktionsgemisch tiefrot. Nach einer halben Stunde wurde in der Kälte so viel gesättigte Kochsalzlösung zugefügt, bis aller Farbstoff ausgefällt war. Man filtrierte ab und deckte einige Male mit Kochsalzlösung. Das getrocknete Rohprodukt wog 3,5 g. Umkrystallisieren aus Wasser lieferte orangerote Nadeln, die in Wasser und Alkohol ziemlich schwer löslich waren; in verdünntem Alkali lösten sie sich mit tieferer Farbe spielend auf.

Eine Probe der analysenreinen Substanz wurde in Wasser gelöst und in der Siedehitze so lange mit Natriumdithionit versetzt, bis Entfärbung eintrat. Mit wässriger Ammoniak geschüttelt, färbte sich die Lösung grün, ein Beweis, dass bei der Reduktion 2-Amino-1-naphthol entstanden war¹⁾.

20,61 mg Subst. gaben 41,56 mg CO₂ und 5,98 mg H₂O

18,86 mg Subst. gaben 1,37 cm³ N₂ (22°, 729 mm)

C₁₆H₁₁O₄N₂SNa Ber. C 54,85 H 3,17 N 8,00%

Gef. „ 55,03 „ 3,25 „ 8,06%

C₁₇H₁₃O₄N₂SNa Ber. „ 56,04 „ 3,60 „ 7,69%

2. Phenylhydrazinsulfosäure mit 1,2-Naphthochinon.

Die Darstellung erfolgte auf gleiche Weise wie im vorhergehenden Versuch durch Kondensation von 18,8 g ($1/10$ Mol) Phenylhydrazinsulfosäure mit 15,8 g ($1/10$ Mol) 1,2-Naphthochinon in 300 cm³ 50-proz. Essigsäure. Der Zusatz von Natriumacetat betrug 8,2 g. Die Lösung färbte sich unter heftiger Gasentwicklung rot. Im Gegensatz zum 1. Versuch liess man hier über Nacht stehen, wobei sich das Kondensationsprodukt in reichlicher Menge als roter Niederschlag abschied, der sich nach dem Umkrystallisieren aus Wasser sowohl in bezug auf Krystallform, als auch auf Löslichkeit als identisch mit der in Versuch 1 hergestellten Verbindung erwies. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 11,2 g.

25,91 mg Subst. gaben 1,83 cm³ N₂ (21°, 734 mm)

C₁₆H₁₁O₄N₂SNa Ber. N 8,00 Gef. N 7,92%

3. α -Methyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon.

(Versuch von *Mc Pherson*)

5,7 g ($1/30$ Mol) α -Methyl-phenylhydrazinsulfat wurden in 800 cm³ Wasser und 80 cm³ Eisessig gelöst und in einem Rundkolben auf dem Wasserbad auf 80° erwärmt. Hierauf gab man 5,2 g ($1/30$ Mol) 1,2-Naphthochinon in wenig Alkohol hinzu. Das Reaktionsgemisch färbte sich unter Gasentwicklung rotbraun. Nach zweistündigem Erwärmen bei obiger Temperatur filtrierte man ab. Der fast schwarze Rückstand wog nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator 3,2 g.

¹⁾ Brunner, „Analyse der Azofarbstoffe“ (1929), S. 72.

Es gelang trotz mehreren Versuchen nicht, die Substanz durch Umkrystallisieren zu reinigen. Wir hofften deshalb, mit Hilfe der chromatographischen Adsorptionsmethode zum Ziele zu gelangen.

In ein mit Benzol gefülltes, unten kurz ausgezogenes Glasrohr von 18 mm Durchmesser wurden 50 g Aluminiumoxyd eingefüllt. Ein im Rohr befindlicher Wattebausch bildete unten den Abschluss gegen das Austreten von Aluminiumoxyd. Um ein rasches Arbeiten zu ermöglichen, wurden die Lösungsmittel mittels Pressluft von oben nach unten durch die Säule gedrückt.

2,0 g des erhaltenen Rohproduktes lösten wir in 250 cm³ Benzol auf und beschickten damit die vorbereitete Säule, bis alle Substanz zuoberst in einer schmalen, fast schwarzen Zone adsorbiert war. Hierauf wurde mit einer Mischung von Benzol und Äther im Verhältnis 1:1 eluiert, wobei sich eine orangefarbene Zone breit nach unten verlagerte. Zwischen dieser und der obersten, zurückbleibenden schwarzen Schicht befand sich eine schmale grünlich gefärbte Zone. Es wurde danach mit reinem Äther so lange eluiert, bis die orangefarbene Schicht verschwunden war und das Filtrat farblos abließ. Die grünliche Zone verteilte sich bei dieser Operation über die ganze Säule; sie wurde nicht weiter untersucht. Aus dem roten Eluat konnte nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein dunkelroter Rückstand von 0,4 g Gewicht gewonnen werden.

Zur Reinigung wurde die Substanz in wenig heissem Alkohol gelöst und unter Zusatz von etwas Tierkohle einige Minuten am Rückflusskühler gekocht. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung erfolgte die Krystallisation in schönen, orangefarbenen Nadeln. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Operation zeigte die Verbindung den Smp. 137,2° (Lit.: 138°).

20,89 mg Subst. gaben 59,20 mg CO₂ und 9,06 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₂ ON ₂	Ber. C 77,40	H 4,87%
	Gef. „ 77,34	„ 4,85%

Eine Probe der erhaltenen Verbindung wurde reduziert und die Spaltprodukte qualitativ untersucht:

Wir lösten wenig analysenreine Substanz in einem Destillationskölbchen in verdünntem Alkohol und reduzierten in der in Versuch 1 angegebenen Weise. Mit Ammoniak färbte sich eine gezogene Probe grün: 2-Amino-1-naphthol. Sodann wurde die Lösung alkalisch gemacht und einige cm³ Wasser abdestilliert. Das aufgefangene Destillat, mit einigen Tropfen Natriumhypochlorit versetzt, gab die für Anilin spezifische violette Färbung. Nach *Raschig*¹⁾ beruht diese Reaktion des Anilins auf der Entstehung des blauen Indophenols. Neben ihm entstehen aber noch gelbes Azobenzol und gelbes Phenylchinonimid, weshalb die Reaktionsflüssigkeit kein reines Blau, sondern die violette Mischfarbe zeigt.

4. Phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon.

Wir suspendierten 7,9 g (¹/₂₀ Mol) 1,2-Naphthochinon in 110 cm³ Eisessig und versetzten mit einer Lösung von 7,2 g (¹/₂₀ Mol) Phenylhydrazin-hydrochlorid in 110 cm³ Wasser. Die Reaktion ging unter denselben Merkmalen, die bei den andern Versuchen beobachtet worden waren, vor sich. Nach 24 Stunden hatte sich das rote Kondensationsprodukt abgeschieden und wurde abfiltriert. Die erhaltenen 4,5 g Substanz ergaben beim Umkrystallisieren aus Alkohol, wie im letzten Versuch, orangefarbene Nadeln, die den gleichen Smp. 137,2° hatten. Ein Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen zeigte keine Erniedrigung. Ihre Identität steht somit fest.

20,62 mg Subst. gaben 58,47 mg CO₂ und 9,14 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₂ ON ₂	Ber. C 77,40	H 4,87%
	Gef. „ 77,38	„ 4,96%

¹⁾ Z. ang. Ch. 20, 2071 (1907).

5. α -Methyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

8,5 g ($\frac{1}{30}$ Mol) Ammoniumsalz der Naphthochinon-sulfosäure wurden mit 85 cm³ Eisessig übergossen, und die entstandene Aufschlämmung mit der berechneten Menge (5,7 g) α -Methyl-phenylhydrazinsulfat in 85 cm³ Wasser versetzt. Es wurde eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und dann gesättigte Kochsalzlösung zugegeben. Das ausgesalzene Rohprodukt wog nach dem Trocknen 3,5 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser, worin die Verbindung ziemlich schwerlöslich ist, erhielt man orangerote, rhombische Blättchen. Im übrigen waren die Eigenschaften, verglichen mit denen des in den Versuchen 1 und 2 dargestellten Produktes, sehr ähnlich.

15,02 mg Subst. gaben 30,24 mg CO₂ und 4,38 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₁ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 54,85	H 3,17%
	Gef. „ 54,94	„ 3,26%

6. α -Äthyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) mit 1,2-Naphthochinon.

Dieser Versuch wurde genau nach der unter 1 angegebenen Methode ausgeführt. Es kam dabei folgender Ansatz zur Verwendung: 7,2 g ($\frac{1}{30}$ Mol) α -Äthyl-phenylhydrazin-sulfosäure, gelöst in 100 cm³ Wasser unter Zusatz von 2,7 g Natriumacetat; 5,2 g ($\frac{1}{30}$ Mol) 1,2-Naphthochinon suspendiert in 100 cm³ Eisessig.

Nach halbstündigem Reagieren filtrierte man von einem kleinen Rückstand ab und wusch diesen mit Wasser aus, bis das Filtrat farblos abließ. Sodann wurde gesättigte Kochsalzlösung zugegeben, von dem ausgefallenen, schmutziggelben Niederschlag abfiltriert und das 5,6 g schwere Produkt durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Die orangeroten Nadeln zeigten die gleichen Eigenschaften, wie die aus Versuch 1 erhaltenen. Bei der Reduktion konnte auch hier 2-Amino-1-naphthol nachgewiesen werden.

19,07 mg Subst. gaben 38,33 mg CO₂ und 5,45 mg H₂O

18,80 mg Subst. gaben 1,37 cm³ N₂ (23°, 732 mm)

C ₁₆ H ₁₁ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 54,85	H 3,17	N 8,00%
	Gef. „ 54,85	„ 3,20	„ 8,09%

7. α -Butyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) mit 1,2-Naphthochinon.

Entsprechend Versuch 6 wurden kondensiert: 8,1 g ($\frac{1}{30}$ Mol) α -Butyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) und 2,7 g Natriumacetat in 150 cm³ Wasser, mit der berechneten Menge (5,2 g) 1,2-Naphthochinon, suspendiert in 150 cm³ Eisessig.

Das durch Aussalzen erhaltene dunkle, harzige Produkt wog 8,3 g. Es wurde auf schon beschriebene Art gereinigt und war identisch mit den in den Versuchen 1, 2 und 6 erhaltenen Verbindungen.

21,18 mg Subst. gaben 42,53 mg CO₂ und 6,11 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₁ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 54,85	H 3,17%
	Gef. „ 54,80	„ 3,23%

8. α -Benzyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Bei diesem Versuch kamen folgende Mengen zur Reaktion:

7,8 g ($\frac{1}{30}$ Mol) α -Benzyl-phenylhydrazinhydrochlorid und 8,5 g ($\frac{1}{30}$ Mol) naphthochinon-sulfosaures Ammonium. Die Kondensation erfolgte in 200 cm³ 50-proz. Essigsäure. Die Reaktion trat hier nicht so rasch ein wie in den vorhergehenden Versuchen. Erst nach ungefähr 15 Minuten färbte sich die Lösung rot. Auch die Gasentwicklung war weniger heftig; dafür war hier das Auftreten eines intensiven Benzaldehydgeruches charakteristisch. Nach einer Stunde wurde der geringe Rückstand abfiltriert und das Filtrat mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Der dunkelbraune Niederschlag wog nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator 7,1 g. Aus verdünntem Alkohol krystallisierte die Verbindung in

roten, rhombischen Blättchen, wie man sie im 5. Versuch erhalten hatte. Die Analyse ergab, dass es sich um dieselbe Substanz handelte.

22,62 mg Subst. gaben 45,37 mg CO₂ und 6,22 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₁ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 54,85	H 3,17%
	Gef. ,, 54,74	,, 3,08%

9. α -Benzyl-phenylhydrazin-sulfosäure-(4) mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

9,3 g ($\frac{1}{30}$ Mol) α -Benzyl-phenylhydrazin-sulfosäure und 2,7 g Natriumacetat lösten wir in 200 cm³ Wasser und gaben alles zusammen zu der berechneten Menge (8,5 g) Naphthochinon-sulfosäure, die durch Rühren in 200 cm³ Eisessig suspendiert wurde. Auch hier trat während der Reaktion ein deutlicher Geruch von Benzaldehyd auf, wie auch sonst diese Kondensation gleich wie die vorhergehende verlief. Man erhielt 3,7 g kochsalzhaltiges, unreines Produkt. Die entstandene Disulfosäure war in kaltem Wasser spielend löslich, in kaltem und heissem Alkohol dagegen praktisch unlöslich.

Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, wurde wie folgt verfahren: Man löste die Substanz in möglichst wenig Wasser auf, filtrierte und versetzte in der Wärme mit gesättigter Kochsalzlösung, bis beinahe alles ausgesalzen war. Mit dem Rückstand wurde noch zweimal in gleicher Weise verfahren. Die in nichtkristalliner Form vorliegende Verbindung wurde zuletzt noch dreimal mit je 50 cm³ Alkohol ausgekocht.

17,01 mg Subst. gaben 26,33 mg CO₂ und 3,60 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₀ O ₇ N ₂ S ₂ Na ₂	Ber. C 42,48	H 2,23%
	Gef. ,, 42,24	,, 2,37%

10. Phenylhydrazin-sulfosäure mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Um die aus dem letzten Versuch erhaltene Verbindung vergleichen zu können, stellten wir dieselbe auf eindeutige Weise auch aus dem unbenzylierten Hydrazin her: 6,3 g ($\frac{1}{30}$ Mol) Phenylhydrazin-sulfosäure und 8,5 g ($\frac{1}{30}$ Mol) 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6) wurden in 200 cm³ 50-proz. Essigsäure kondensiert und auf bekannte Weise 3,0 g kochsalzhaltiger Farbstoff isoliert, der sich in bezug auf Löslichkeit in Wasser und Alkohol genau gleich verhielt, wie jener aus dem 9. Versuch. Die Reinigung konnte nach derselben Methode durchgeführt werden.

24,07 mg Subst. gaben 37,59 mg CO₂ und 4,82 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₀ O ₇ N ₂ S ₂ Na ₂	Ber. C 42,48	H 2,23%
	Gef. ,, 42,62	,, 2,24%

11. Diphenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Eine Lösung von 11,0 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Diphenylhydrazinhydrochlorid in 100 cm³ 50-proz. Essigsäure wurde mit einer Lösung von 12,2 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Naphthochinon-sulfosäure in 125 cm³ ebenfalls 50-proz. Essigsäure versetzt. Es entstand unter heftigem Aufschäumen sofort eine tiefrote Lösung, die aber nach ungefähr 10 Minuten eine mehr violette Farbe annahm. Nach einer halben Stunde hingegen war die eben erwähnte Farbe verschwunden. Es hatte sich ein Klumpen ausgeschieden, während die Lösung ganz grün gefärbt war. Die harzige Masse wurde nach dem Abfiltrieren in heissem Wasser aufgenommen und durch Zugabe von gesättigter Kochsalzlösung konnten 9,5 g sehr stark verunreinigtes Natriumsalz ausgesalzen werden, die auf gewöhnliche Art kaum hätten gereinigt werden können. Durch Adsorption der Substanz an Aluminiumoxyd hofften wir, den Hauptteil der harzartigen Verunreinigungen entfernen zu können. Dies gelang allerdings erst nach einer Wiederholung der Operation, wobei wie folgt verfahren wurde:

1,0 g des Rohproduktes wurde in viel Alkohol gelöst und mit dieser Lösung eine Säule beschickt, bestehend aus 50 g Aluminiumoxyd, wie sie in Versuch 3 beschrieben ist. Bald nachdem alle Substanz auf die Säule gebracht worden war, begann sich das unten herausfließende Lösungsmittel violett zu färben. Deshalb wurde so lange Äthanol nach-

gegeben, bis der Alkohol unten farblos abließ. Bei dieser Operation wanderte eine rote Zone nach unten, während der oberste schwarze Bezirk der Säule zurückblieb. Nach dem Verdampfen des Alkohols erhielt man einen 0,56 g schweren, blauviolett gefärbten Rückstand, der nicht weiter untersucht wurde. Es handelte sich hier wahrscheinlich um den im theoretischen Teil besprochenen Farbstoff, der durch Oxydation entstanden war.

Durch Methanol wurde die oben erwähnte rote Zone inmert kürzester Zeit eluiert. Sobald der abfließende Alkohol nicht mehr gefärbt war, dampfte man sämtliche aus dieser Fraktion erhaltenen Filtrate zur Trockene ein. Der Rückstand bestand aus 0,40 g rot gefärbtem Produkt, das nochmals auf dieselbe Art gereinigt wurde. Verwendet wurde diesmal eine Säule von 10 mm Durchmesser, die mit 12 g Aluminiumoxyd besetzt war. Nach dem Eluieren mit Methanol dampfte man die erhaltene orangerote Lösung auf ein kleines Volumen ein und versetzte mit viel Äther. Es fiel dabei ein roter Niederschlag aus, der nochmals in möglichst wenig Alkohol gelöst und mit Tierkohle kurze Zeit unter Rückfluss gekocht wurde. Nach dem Filtrieren versetzte man das Filtrat wiederum mit einer gehörigen Menge Äther und erhielt eine Fällung, die aus feinen, roten Nadeln bestand. Letztere lösen sich in Alkohol mit orangeroter Farbe, während ihre wässrige Lösung karminrot ist. Die Verbindung ist in Wasser leicht, in Alkohol etwas schwerer löslich.

8,71 mg Subst. gaben 19,81 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C ₂₂ H ₁₅ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 61,96	H 3,72%
	Gef. „ 62,07	„ 3,84%

12. α -Naphthyl-phenylhydrazin mit 1,2-Naphthochinon-sulfosäure-(6).

Die Kondensation erfolgte nach Zusammengeben der beiden folgenden Lösungen:

1. 4,5 g ($\frac{1}{60}$ Mol) α -Naphthyl-phenylhydrazinhydrochlorid in 70 cm³ Eisessig und 30 cm³ Wasser;

2. 4,2 g ($\frac{1}{60}$ Mol) 1,2-Naphthochinon-sulfosäure in 20 cm³ Eisessig und 60 cm³ Wasser.

Die Reaktion trat sofort unter Rotfärbung der Lösung ein. Schon nach kurzer Zeit beobachtete man einen zähen Klumpen, der sich ausgeschieden hatte und nach einer halben Stunde abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Abscheidung des Natriumsalzes der Hydrazon-sulfosäure mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Es fiel eine zähflüssige Masse aus, die zusammen mit dem aus der Reaktionslösung ausgeschiedenen Klumpen nochmals in verdünnter Essigsäure gelöst wurde. Hierauf wurde nochmals ausgesalzen und das erhaltene Natriumsalz bei 80° im Trockenschrank getrocknet. Die trockene Substanz bildete eine glasige, grüngoldglänzende Masse, aus der durch Pulverisieren 5,5 g dunkelviolett Pulver erhalten wurden.

Zur Reinigung wurde derselbe Weg eingeschlagen wie im vorhergehenden Versuch, indem eine Lösung von 2,0 g Rohprodukt in Äthanol auf eine Säule von 50 g Aluminiumoxyd gegeben wurde. Es bildete sich auch hier eine rote Zone, die langsam nach unten wanderte. Zuoberst blieben die schwarzen, harzartigen Verunreinigungen zurück. Der durch Eluieren mit Methanol erhaltene rote, noch verunreinigte Körper wurde noch ein zweites Mal in Alkohol gelöst und an einer Säule aus 30 g Aluminiumoxyd mit einem Durchmesser von 10 mm chromatographiert. Als Endprodukt erhielt man 0,98 g roten Farbstoff, der auch bei der weiteren Reinigung nicht kristallinisch erhalten werden konnte. Die Substanz wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Tierkohle am Rückflusskühler gekocht und durch Zusatz von Äther wieder ausgefällt. Dieser Prozess wurde dreimal wiederholt, wobei jedesmal ein roter, flockiger Niederschlag entstand. Beim Abfiltrieren farbte sich dieser an der Oberfläche schwarz und verschmierte ölig. Auch durch Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man nur einen dunkelbraunen, amorphen und grobkörnigen Körper. In bezug auf Löslichkeit in Alkohol und Wasser verhielt er sich wie der im 11. Versuch dargestellte. Auch die Farbe des in den beiden Lösungsmitteln gelösten Stoffes war ohne merklichen Unterschied dieselbe.

18,92 mg Subst. gaben 45,20 mg CO₂ und 5,97 mg H₂O

C ₂₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ SNa	Ber. C 65,54	H 3,60%
	Gef. „ 65,20	„ 3,53%

Zusammenfassung.

1. Bei der Kondensation von asymmetrischen Alkyl-phenylhydrazinen mit 1,2-Naphthochinon in essigsaurer Lösung wird die am Stickstoff sitzende Alkylgruppe eliminiert.

2. Asymmetrische Aryl-phenylhydrazine kondensieren sich mit 1,2-Naphthochinon zu den erwarteten Hydrazonen.

3. Auf Grund unserer Untersuchungen gelangten wir zur Ansicht, dass die Ortho-oxy-azoverbindungen keine Chinonhydrazone sind.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der technisch-chemischen Abteilung der E.T.H. ausgeführt. Der Leiterin, Fr. Dr. E. Pfanner, sprechen wir an dieser Stelle für ihre sorgfältige Arbeit unseren besten Dank aus.

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

223. Über das Vorkommen essentieller Fettsäuren bei während der Trächtigkeit fettfrei ernährten Ratten und ihren Jungen¹⁾

von Karl Bernhard und Hatice Bodur²⁾.

(20. IX. 46.)

Unter Anwendung von Deuterium als Indikator an Kohlenhydrat-reich gefütterten Mäusen und Ratten durchgeführte Untersuchungen ergaben besonders in der Leber und im Darmtraktus rasch verlaufende Fettneubildungen³⁾⁴⁾⁵⁾. Der D-Gehalt der Palmitin- und der Stearinsäure ist dabei wesentlich höher als derjenige der ungesättigten Säuren. Aus den letzteren als Tetra- bzw. Hexabromid isolierte Linol- und Linolensäure sind frei von Deuterium. Wir schlossen daraus, diese höher ungesättigten Fettsäuren würden im Tierkörper nicht entstehen, sondern mit der Nahrung aufgenommen⁶⁾⁷⁾.

Bereits 1929 zeigten Burr und Burr⁸⁾, dass Ratten bei völlig fettfreier Kost an schweren, zum Tode führenden Erscheinungen erkranken, indessen durch Gaben von Linolsäure oder Linolsäurehaltigen Fetten geheilt werden können. Zahlreiche Autoren haben

¹⁾ Teilweise vorgetragen an der 29. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen in Genf (29. Juni 1946).

²⁾ Universität Istanbul, Stipendiatin des türkischen Unterrichtsministeriums.

³⁾ R. Schoenheimer and D. Rittenberg, J. Biol. Chem. **114**, 381 (1936).

⁴⁾ D. Rittenberg and R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. **121**, 235 (1937).

⁵⁾ K. Bernhard and R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. **133**, 713 (1940).

⁶⁾ K. Bernhard and R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. **133**, 707 (1940).

⁷⁾ K. Bernhard, H. Steinhauser and F. Bullet, Helv. **25**, 1313 (1942).

⁸⁾ G. O. Burr and M. M. Burr, J. Biol. Chem. **82**, 345 (1929).

in der Folge diese Befunde bestätigt¹⁾). Im Zusammenhang mit der Auffindung weiterer Vitamine des B-Komplexes geäußerte Vermutungen, die von *Burr* beschriebenen Symptome wären identisch mit denjenigen, die sich beim Fehlen des Pyridoxins, der Pantothen-säure oder des Nicotinsäure-amids einstellen, erwiesen sich als irrtümlich²⁾). Mangel-Symptome, nach ungenügender Versorgung mit essentiellen Fettsäuren, konnten auch bei Mäusen³⁾ und bei Hunden⁴⁾ beobachtet werden. Die Arachidonsäure soll hinsichtlich ihrer Bedeutung für die normale Fortpflanzung und Lactation der Linol-säure an Wirkung nicht nachstehen⁵⁾).

Edbacher und *Viollier*⁶⁾ teilten eine biologische Bestimmungsmethode für die essentiellen Fettsäuren, beruhend auf der Heilung der Akrodynie, d. h. der Hautschäden am Rücken und an den Pfoten, mit.

Nach *Guggenheim* und *Jürgens*⁷⁾ ist das Schachtelhalmschwanz-Symptom ohne begleitende Akrodynie ein sicheres Kriterium zur Erkennung eines Mangels an höher ungesättigten Fettsäuren. Dieses tritt, als Folge des Fehlens solcher Verbindungen im Futter trächtiger Ratten, bei deren Jungen regelmässig schon 5—8 Tage nach Geburt auf. Gegen Ende der dritten Lebenswoche sterben die Tiere. Es treten charakteristische Veränderungen des Blutbildes auf. Die Autopsie lässt zentrale Läppchenverfettung mit Degeneration der Leberzellen erkennen. Erhalten die säugenden Muttertiere und später auch die Jungratten Linolsäure, so verschwindet das Schachtelhalmschwanz-Symptom und es erfolgt normale Entwicklung.

Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren macht sich demnach bei jungen Ratten sehr rasch geltend. Wir stellten uns die Frage, ob die Muttertiere diese lebensnotwendigen Verbindungen nicht mehr besitzen, also auch nicht abgeben können, oder infolge Versiegens der weiteren Zufuhr die noch vorhandenen Bestände zurückhalten und die Versorgung der Jungen einstellen.

Wir verdanken der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* normal gefütterte Muttertiere und Mangel-Ratten mit gesunden bzw. erkrankten, ausgeprägte Schachtelhalmschwänze aufweisenden Jungen. Die getöteten Ratten lösten wir zur Gewinnung der Fettsäuren in methanolischer Kalilauge und trennten über die Bleisalze in feste und flüssige Säuren. Aus Tabelle I sind die Gewichte der Muttertiere nebst den erhaltenen Fettsäuremengen ersichtlich. Die Normalratten A und B wurden 12 Tage, die Mangeltiere C, D und E 7 Tage, diejenigen F und G 10 Tage nach dem Werfen getötet. Das Tier H starb am 23. Tag der Gravidität infolge Uterusblutung.

¹⁾ Vgl. *F. Bullet*, Diss. med. Zürich 1943.

²⁾ Vgl. *F. W. Quackenbush, H. Steenbock, F. A. Kummerow* and *B. R. Platz*, *J. Nutrition* **24**, 225 (1942).

³⁾ *E. A. White, J. R. Foy* and *L. R. Cerecedo*, *Am. Abstr., Div. Biol. Chem.* **1942**, 7.

⁴⁾ *A. E. Hansen* and *H. F. Wiese*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **52**, 205 (1943).

⁵⁾ *F. W. Quackenbush, F. A. Kummerow* and *H. Steenbock*, *J. Nutrition* **24**, 213 (1942).

⁶⁾ *S. Edbacher* und *G. Viollier*, *Z. Vitaminf.* **15**, 274 (1945).

⁷⁾ *M. Guggenheim* und *R. Jürgens*, *Helv. physiol. acta* **2**, 417 (1944).

Tabelle I.

Gewichte der Muttertiere, Gesamtfettsäuren, feste und flüssige Fettsäuren in %.

Bezeichnung der Tiere	Gewicht g	Fettsäuren					Unverseifbares mg
		total g	%	Äq.-Gew.	% feste	% flüssige	
I. Normal-Ratten							
A	212	15,85	7,5	274	38,2	61,8	—
B	228	17,50	7,7	273	37,5	62,5	—
II. Mangel-Ratten							
C	175	4,41	2,5	—	31,2	68,8	205
D	179	7,99	4,5	276	37,2	62,8	356
E	196	8,98	4,6	273	38,4	61,6	314
F	158	3,82	2,4	—	30,9	69,1	—
G	211	6,91	3,3	—	31,6	68,4	233
H	173	13,50	7,8	—	31,3	68,7	—

Der Fettsäuregehalt der Mangeltiere ist bedeutend geringer als derjenige der normalen Kontrollen (im Mittel 16,7 % für A und B und 6,4 % für C, D, E, F und G). Aus den Angaben der Tabelle II geht hervor, dass dies auch für die Jungen zutrifft. Deren Aufarbeitung konnte hier nicht einzeln erfolgen, vielmehr wurden die Fettsäuren jeweils aus allen Tieren eines Wurfes gemeinsam isoliert. Die Jungen a stammen vom Muttertier A, b von B etc.

Tabelle II.

Gewichte der jungen Tiere, Gesamtfettsäuremengen, feste und flüssige Säuren in Prozenten

Ratten				Fettsäuren						Unverseifbares mg
Bezeichnung	Anzahl pro Wurf	Gewicht g		total g	pro Tier g	%	Äq.-Gew.	% feste Säuren	% flüssige Säuren	
		pro Wurf	pro Tier							
I. Normal-Ratten										
a	6	116	19,3	8,38	1,39	7,2	273	37,7	62,3	—
b	6	110	18,3	8,03	1,34	7,3	271	32,0	68,0	—
II. Mangel-Ratten										
c	11	106	9,6	2,43	0,21	2,3	266	47,2	52,8	210
d	8	83	10,4	3,16	0,40	3,8	258	45,8	54,2	206
e	12	105	8,8	3,77	0,31	3,6	260	41,6	58,4	221
f	11	101	9,2	1,23	0,11	1,2	—	49,8	50,2	154
g	8	50	6,3	0,36	0,04	0,7	—	—	—	84
h	9	37	6,1	0,22	0,02	0,6	—	—	—	60

Der Nachweis von Dien-, Trien- und Tetraensäuren mit konjugierten und nicht konjugierten Doppelbindungen wird neuerdings durch Spektrophotometrie versucht, jedoch bereitet die Herstellung genügend reiner Test-Substanzen noch Schwierigkeiten ¹⁾.

¹⁾ H. E. Longenecker and B. F. Daubert, Ann. Rev. Biochem. 14, 113 (1945).

Unsere methodischen Möglichkeiten waren auf die Bromierung der Fettsäuren und Isolierung charakteristischer, schwerlöslicher Bromide beschränkt.

Die Tabelle III enthält die auf die Gesamt-Fettsäuren der Muttertiere berechneten Mengen Tetrabrom-stearinsäure, die durch Bromierung einer Probe flüssiger Fettsäuren in Petroläther erhalten wurden. Auf Grund der Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte mit aus Mohnöl gewonnener Tetrabrom-stearinsäure, handelt es sich in allen Fällen um das für die *cis, cis-9, 12-Linolsäure* charakteristische Tetrabromid.

Tabelle III.

Tetrabromide der Linolsäure aus den Fettsäuren der Muttertiere.

Bezeichnung der Tiere	<i>cis, cis-9, 12-Linolsäure-tetrabromid</i>			
	total g	%	Smp.	% Br ¹⁾
I. Normal-Ratten				
A	1,054	6,65	113—114 ^o	53,26
B	0,782	4,47	112—113 ^o	53,30
II. Mangel-Ratten				
C	0,101	2,29	112—113 ^o	52,98
D	0,232	2,90	113—114 ^o	53,30
E	0,153	1,70	112—113 ^o	52,93
F	0,139	3,64	113—114 ^o	53,09
G	0,376	5,44	113—114 ^o	53,39
H	0,291	2,16	112—113 ^o	52,99

Die Fettsäuren aller Muttertiere enthalten somit Linolsäure, welche indessen bei den Normal-Ratten viel reichlicher vertreten ist (im Mittel 0,918 g Tetrabromid) als bei den Mangel-Ratten (im Mittel 0,215 g Tetrabromid). Setzt man indessen die Bromidmengen zu den Gesamt-Fettsäuren in Beziehung, so zeigt sich, dass bei Mittelwerten von 5,56 und 3,02 % die Unterschiede zwischen normalen und Mangel-Tieren weniger ausgeprägt erscheinen.

Tabelle IV.

Tetrabromide der Linolsäure aus den Fettsäuren der jungen Ratten.

Bezeichnung der Tiere	<i>cis, cis-9, 12-Linolsäure-tetrabromid</i>			
	total g	%	Smp.	% Br
a	0,354	4,22	113—114 ^o	53,12
b	0,320	3,98	113—114 ^o	53,12
c, d, e, f, g, h	0	—	—	—

Während auch die Fettsäuren der gesunden Jungen a und b, wie aus Tabelle IV ersichtlich ist, als Tetrabromid abtrennbare

¹⁾ C₁₈H₃₂O₂Br₄ Ber. 53.31% Br.

Linolsäure aufweisen, trifft dies bei den Jungen c, d, e, f, g und h der Mangel-Mütter nicht zu. Wir erhielten durch Bromierung der flüssigen Fettsäuren in Petroläther in diesen Fällen keine Tetrabromstearinsäure.

Die Bromierungen führten bei den Fettsäuren aller Tiere zu wechselnden Mengen an in Petroläther unlöslichen bis 200° nicht schmelzenden Bromiden (vgl. Tabellen V und VI).

Wir versuchten, diese Gemische von meist bräunlichem Aussehen durch Behandlung mit verschiedenen Lösungsmitteln zu trennen. Aus 430 mg solcher Fraktionen der Tiere A und B erhielten wir 103 mg Bromide, welche sich beim Erhitzen auf 185° verfärbten und ohne zu schmelzen schwarz wurden. Ihr Bromgehalt betrug 62,11%. Sie lösten sich grösstenteils in heissem Benzol. Die vereinigten Bromidgemische der jungen Tiere a + b (283 mg) wurden mit Äther behandelt. Ein nicht löslicher Rückstand von 99 mg schmolz bei 200° nicht und enthielt 65,41% Br. Die höher schmelzenden Bromide der Mangel-Ratten (Mütter), zusammen 2,142 g, haben wir in Äther aufgenommen. Als unlöslich erwiesen sich 0,767 g, enthaltend 59,54% Br. Nach Erwärmen in heissem Chloroform schied sich aus dem Lösungsmittel 58 mg Bromide (bis 200° nicht schmelzend) mit 60,37% Brom ab. Das Äther-lösliche Bromidgemisch haben wir zuerst in der Wärme mit Petroläther aufgenommen und als Petroläther-löslich 208 mg Bromide mit 60,37% Br. bekommen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 153—161°. Der Rückstand wurde mit Benzol erwärmt, aus dem sich 47 mg bei 200° nicht geschmolzener Bromide mit 63,35% Br ab-schieden.

Tabelle V.

Höher schmelzende Bromide aus den Fettsäuren der Muttertiere.

Tier	A	B	C	D	E	F	G	H
g Bromide	0,719	0,798	0,407	0,558	0,697	0,621	0,921	2,391
% (bez. auf Gesamt-fettsäuren) . .	4,54	4,56	9,23	6,98	7,76	16,64	13,32	17,71
Br-Werte für A+B: 61,71%, für C—H: 65,31% Br.								

Tabelle VI.

Höher schmelzende Bromide aus den Fettsäuren der jungen Ratten.

Tier	a	b	c	d	e	f+g	h
g Bromide	0,542	0,892	0,468	0,527	0,379	0,370	0,043
% (bez. auf Gesamt-fettsäuren) . .	6,47	11,11	19,26	16,68	10,06	23,27	20,46
Br-Gehalt, % Br .	—	—	65,9	61,52	65,2	60,06	59,22

Die Aufarbeitung der entsprechenden Fraktionen (493 mg) aus den Fettsäuren der jungen kranken Ratten d führte zu 100 mg eines bei 200° nicht geschmolzenen Bromids mit 69,72% Br.

Die erhaltenen Bromide liessen sich somit auf Grund ihrer Schmelzpunkte und Br-Werte nicht mit den bekannten Hexa-, Octa- oder Deca-bromiden identifizieren. Es ist uns z. B. nicht gelungen, das bei 181° schmelzende Hexabromid der Linolensäure nachzuweisen.

Nach *Smedley-Maclean*¹⁾ führt die direkte Bromierung der in Benzol gelösten Fettsäuren aus Rattengewebe zu den Bromiden der Arachidon- und Clupanodonsäure mit Br-Gehalten von 67,8 bzw. 70,8%. Vielleicht ist die von uns gefundene, 69,72% Br aufweisende Verbindung ein nicht völlig reines Decabromid der Clupanodonsäure.

Wir haben nach den Angaben von *Smedley-Maclean* Gesamtfettsäuren der Ratten A und B in Mengen von 2,2 bzw. 6,4 g in Benzol gelöst und mit Brom versetzt, indessen auch nach viertägigem Stehen im Eisschrank nur sehr geringe Mengen unlöslicher Bromide erhalten.

Experimentelles.

Die untersuchten Mangel-Ratten wurden vom 13. Tage der Gravidität an mit einer fettfreien Diät nach *Steenbock* unter Einbeziehung aller Vitamine des B-Komplexes nach den Angaben von *Guggenheim* und *Jürgens*²⁾ gefüttert.

Isolierung und Trennung der Fettsäuren erfolgten wie bei unseren früheren Arbeiten.

Zur Bromierung lösten wir 2—4 g der flüssigen Säuren in 25 cm³ Petroläther, kühlten auf —10° ab und fügten innerhalb 30 Minuten ein Gemisch von einem Teil Brom in drei Teilen Petroläther bis zu bleibender roter Färbung hinzu. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank wurde der Niederschlag auf einer Glasnutsche abgesaugt, mit eiskaltem Petroläther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Filtrat haben wir durch Eindampfen auf die Hälfte seines Volumens gebracht und erneut in den Eisschrank gestellt. Es schieden sich (mit Ausnahme der Fettsäurefraktionen aus den jungen Mangel-tieren) die meist schon weitgehend reinen Tetrabromide ab. Die bromierten Fettsäuremengen und die daraus erhaltenen Petroläther-schwerlöslichen Bromide sind in Tabelle VII zusammengestellt.

Tabelle VII.

Mengen der bromierten flüssigen Fettsäuren und der erhaltenen Bromide.

Tier	g Fett- säuren	g Bromide		Tier	g Fett- säuren	g Bromide	
		Tetra-	höher schmelz.			Tetra-	höher schmelz.
A	3,353	0,361	0,246	a	1,722	0,117	0,179
B	2,584	0,185	0,188	b	2,115	0,124	0,346
C	2,641	0,088	0,354	c	1,188	0	0,423
D	4,522	0,209	0,503	d	1,602	0	0,493
E	4,381	0,121	0,552	e	2,090	0	0,360
F	2,174	0,114	0,511	f	0,631	0	0,260
G	4,520	0,359	0,881	g			
H	1,340	0,042	0,345	h	0,220	0	0,043

Wir danken Hrn. *Karl B. Schmid* für die Durchführung der Brom-Bestimmungen.

Zusammenfassung.

1. Wir gewannen die Gesamt-Fettsäuren während der Trächtigkeit fettfrei ernährter Ratten und ihrer infolge Mangels an essentiellen Fettsäuren ausgeprägtes Schachtelhalmschwanz-Symptom (*Guggenheim-Jürgens*) aufweisenden Jungen, ferner aus normal gefütterten Ratten-Müttern und deren gesunden Jungen.

¹⁾ *I. Smedley-Maclean* and *L. C. A. Nunn*, *Biochem. J.* **35**, 983 (1941).

²⁾ *M. Guggenheim* und *R. Jürgens*, *Helv. physiol. acta* **2**, 417 (1944).

2. Die Fettsäure-Bestände der normalen, alten und jungen Tiere waren bedeutend höher als diejenigen der fettfrei ernährten Ratten und ihrer, mit den für das Fehlen der essentiellen Fettsäuren charakteristischen Störungen behafteten Jungen.

3. Nach Trennung in flüssige und feste Fettsäuren wurden erstere in Petroläther bromiert. Aus den flüssigen Fettsäuren der normalen jungen und alten Tiere erhielten wir merkliche Mengen bei 114° schmelzender, für die *cis,cis*-9,12-Linolsäure charakteristische Tetra-brom-stearinsäure, desgleichen in etwas geringerem Ausmasse aus denjenigen der während der Gravidität fettfrei gefütterten Ratten-Mütter, nicht aber aus den Fettsäuren ihrer wie oben erwähnt erkrankten Jungen.

4. Obwohl die Muttertiere trotz ihrer fettfreien Ernährung während der Schwangerschaft noch über *cis,cis*-9,12-Linolsäure verfügen, geben sie diese essentielle Fettsäure an die saugenden Jung-ratten nicht ab.

5. Bei allen untersuchten Ratten erhielten wir wechselnde Mengen über 200° schmelzender Bromide, deren Identifizierung nicht gelang.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

224. Synthesen in der 1,4-Diphenyl-butan-Reihe

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

von P. Ruggli †, P. Weis und H. Rupe.

(23. IX. 46.)

Nachdem von *P. Ruggli* und *P. Zeller*²⁾ das 1,4-Diphenyl-butan-dion-2,3 dargestellt und beschrieben wurde, interessierte es uns, das 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 (V), als zweites mögliches α -Diketon der Reihe, sowie dessen Reduktionsprodukte kennen zu lernen.

Zur Darstellung des 1,4-Diphenyl-butan-dions-1,2 versuchten wir die drei folgenden Wege:

1. Oxydation von 1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX) mit Selendioxyd,
2. Oxydation von 1,4-Diphenylbutanon-2 (IV) mit Selendioxyd,
3. Kondensation von Phenyl-methyl-diketon mit Benzaldehyd und anschliessend daran Hydrierung der C—C-Doppelbindung.

1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX) wurde nach *K. v. Auwers* und *K. Möller*³⁾ dargestellt. Für die Darstellung von 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) wurde die Vorschrift von *P. Haworth*, *C. R. Mavin* und

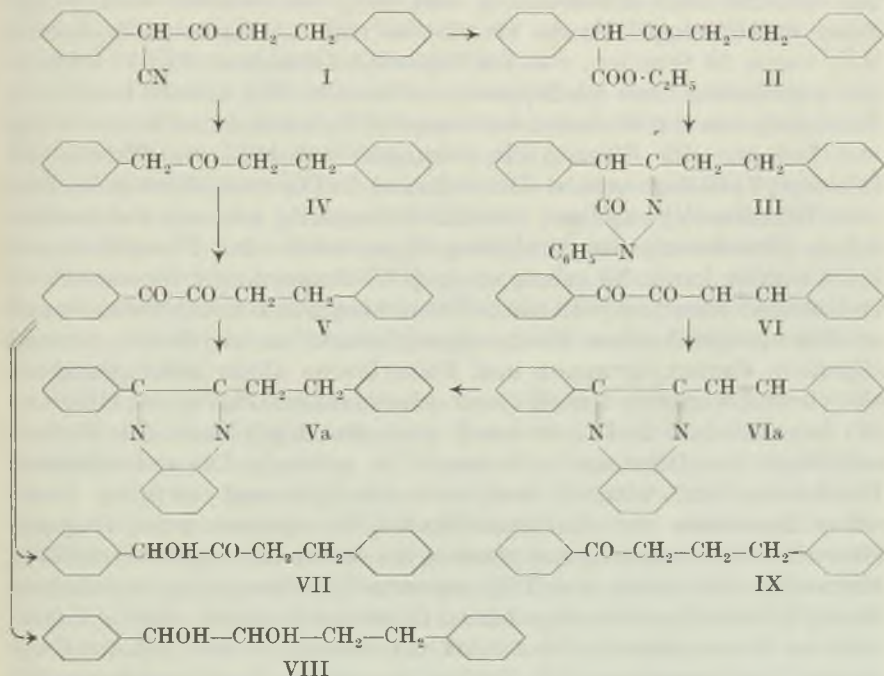
¹⁾ Letzte Mitteilung, Helv. **29**, 600 (1946).

²⁾ Helv. **28**, 741, 747 (1945).

³⁾ J. pr. [2] **109**, 150 (1925).

*G. Sheldrick*¹⁾ teilweise weitgehend modifiziert. Zur Kondensation von Benzylcyanid und Hydrozimtsäure-ester wurde an Stelle von Kaliumäthylat Natriumäthylat oder Natriumamid verwendet; die Verseifung des entstehenden Nitrils wurde anstatt mit Salzsäure zum Säureamid und mit Natronlauge zur Säure, direkt in einem Schritt zur Säure unter Verwendung einer fast konz. Schwefelsäure, ähnlich wie die Verseifung von Aceto-benzylcyanid²⁾, durchgeführt.

Vom Nitril wurde eine zweite, labile Modifikation vom Smp. 90—93° gefunden, die schon beim Umkrystallisieren in die stabile übergeht. Von der stabilen Form wurde ein Semicarbazon dargestellt, und die stabile Form ferner zum Ester (II) verseift und dieser mit Phenylhydrazin zum Pyrazolon (III) umgesetzt.



Für die Oxydationen von IX und IV mit Selendioxyd³⁾ erwiesen sich Dioxan und Eisessig als die günstigsten Lösungsmittel, das kolloidale Selen schied sich darin am raschesten in seiner schwarzen Modifikation ab. In Benzol, Toluol und Xylol hingegen blieben bis zu 20% der Gesamtmenge des Selen kolloidal gelöst und verunmöglichten eine Reingewinnung des Diketons (V). Da bei der Destil-

¹⁾ Soc. 1934, 1423.

²⁾ P. C. Julian und J. Oliver, Org. Synth. 18, 54 (1938).

³⁾ G. Stein, Z. angew. Ch. 54, 146 (1941), Zusammenfassung über Oxydationen mit Selendioxyd.

lation im Hochvakuum kolloidal gelöstes Selen mit dem Diketon überdestillierte, musste es durch eine Reinigungsoperation zuerst entfernt werden. Nachdem weder eine Extraktion des Diketons mit verdünnten Alkalien bei 0°¹⁾, wegen der geringen Löslichkeit des Diketons (V), noch eine Chromatographie, noch eine Spaltung des Semicarbazons zum Ziele geführt hatten, wurde das Diketon (V) in Form seiner Natriumhydrogensulfit-Additionsverbindung durch Waschen mit Äther vollständig vom kolloidalen Selen befreit. Nach Zersetzen mit Sodalösung (warme 10-proz. oder kalte gesättigte) kann das Diketon (V) durch Destillation im Hochvakuum leicht rein erhalten werden. Die Oxydationen wurden im siedenden Wasserbad vorgenommen (bei höherer Temperatur nahm die Ausbeute rasch ab) und wurden nach Abscheidung von 80% der theoretischen Menge Selen abgebrochen. Für die Oxydation von 1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX) waren 26 Stunden, von 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) 5–6 Stunden erforderlich. Aus 1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX) konnte indes kein Diketon²⁾, aus 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) konnten bei Verwendung von Dioxan oder Eisessig als Lösungsmittel 45% der Theorie an Diketon (V) isoliert werden. Das Butanon-2 (IV) wird offenbar leichter zum Diketon (V) oxydiert, als das Butanon-1, was mit der zusätzlichen Aktivierung der Methylengruppe durch den Phenylkern erklärt werden kann. So gelang es doch *Chakravarti* und *Swamivatan*³⁾ und *Swamivatan*⁴⁾, substituierte Phenyl-essigsäuren mit Selendioxyd zu den entsprechenden Phenyl-glyoxylsäuren zu oxydieren, obwohl allgemein Carboxylgruppen und Phenylkerne allein nicht genügend aktivierend wirken⁵⁾. Neben dieser erleichterten Bildung des Diketons (V) aus Butanon-2 (IV) ist auch noch die Möglichkeit der Weiteroxydation des Diketons in Betracht zu ziehen⁵⁾. Die entstehenden Polyketone sind nämlich weit unbeständiger und zerfallen leicht unter Zerreißen der Kohlenstoffkette. So müssen auch folgende ältere Oxydationen gedeutet werden, bei denen die Ausbeute nie 35% übersteigt: Acetylaceton zu Triketopentan⁶⁾, Di(isoduryloyl)methan zu Mesityltriketon⁷⁾, Acetessigester zu Diketobuttersäure-ester⁸⁾, Malonester zu Mesoxalester⁹⁾. Dies führt zur Annahme, dass bei der Oxydation von Butanon-1 (IX) infolge der langen Reaktionsdauer das entstehende Diketon (V) seinerseits weiter oxydiert wird und deshalb ca. 60% Ausgangsmaterial unverändert zurückbleiben.

¹⁾ *G. Stein*, loc. cit.

²⁾ Dafür konnten ca. 60% Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

³⁾ *R. N. Chakravarti* und *Swamivatan*, *Current Sci.* **2**, 472 (1934); *C.* **1934**, II, 1295.

⁴⁾ *R. N. Chakravarti*, *J. Indian Chem. Soc.* **20**, 382 (1943).

⁵⁾ *G. Stein*, loc. cit.

⁶⁾ *P. Piutti*, *G.* **66**, 276 (1936).

⁷⁾ *M. Calvin* und *C. Wood*, *Am. Soc.* **62**, 3152 (1940).

⁸⁾ *R. C. Fuson*, *J. F. Matuszewski* und *A. R. Grey*, *Am. Soc.* **56**, 2099 (1934).

⁹⁾ *R. Müller*, *B.* **66**, 1668 (1933).

Das 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 (V), erhalten durch Oxydation von 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV), bildet als α -Diketon intensiv gelbe Krystalle vom Smp. 17° . Gegen Oxydationsmittel ist es bedeutend beständiger als das 1,4-Diphenyl-butan-dion-2,3 oder das 1,4-Diphenyl-propan-dion-1,2. Im Gegensatz zu diesen beiden wird es von Luftsauerstoff nicht angegriffen; verschlossen ist es jahrelang haltbar ohne Änderung des Schmelzpunktes und ohne Geruch nach Benzaldehyd. Mit Eisen(III)-chlorid gibt es keine Färbung. Die Enolisation scheint wenig begünstigt zu sein (keine Enolreaktion mit FeCl_3 , keine Enolderivate, relative Beständigkeit gegen Oxydationsmittel, tiefer Schmelzpunkt); dies ist leicht erklärbar, da keine Doppelbindung in Konjugation mit einem Phenylkern entstehen kann, wie dies bei den beiden Diketonen 1,4-Diphenyl-butan-dion-2,3 und 1,4-Diphenyl-propan-dion-1,2 der Fall ist. In seinen Eigenschaften steht es dem Phenyl-methyl-diketon viel näher.

Das Diketon gibt mit *o*-Phenylendiamin ein Chinoxalin (Va), mit Semicarbazid krystalllösungsmittelhaltige Semicarbazone, mit Phenylhydrazin 3 isomere Monophenylhydrazone, die sich teilweise ineinander umlagern lassen; jedoch erhielten wir kein Osazon, wahrscheinlich wegen der geringen Löslichkeit der Monophenylhydrazone. Gegen Säuren ist das Diketon (V) beständig, relativ beständig gegen verdünnte Alkalien, unbeständig gegen konz. Alkalien; es entstehen damit rote Öle, aus denen jedoch weder die entsprechende Benzilsäure noch das substituierte Chinon (Kondensation zweier Molekel) erhalten werden konnte.

Durch die Kondensation von Phenyl-methyl-diketon mit Benzaldehyd und Natronlauge als Kondensationsmittel entstand ein farbloser Körper vom Smp. 162° und der Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Da er nicht das gesuchte, ungesättigte Diketon darstellt, wurde er nicht weiter untersucht. Weitere Kondensationen wurden mit Piperidin oder Piperidin-acetat vorgenommen und ergaben in schlechter Ausbeute das ungesättigte Diketon (VI) als gelbe Krystalle vom Smp. $55-56^{\circ}$. Dieses Diketon (VI) bildet ein Chinoxalin (VIa), das bei der katalytischen Hydrierung, unter Anlagerung von einem Mol Wasserstoff an die C—C-Doppelbindung, in das Chinoxalin (Va) des Diketons (V) vom Smp. 17° übergeht. Da die Kondensation nur schlechte Ausbeuten liefert, musste davon abgesehen werden, auch das ungesättigte Diketon (VI) selbst zu hydrieren. Durch die Hydrierung des Chinoxalins VIa ist festgelegt, dass die Oxydation mit Selendioxyd beim 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) mit Sicherheit die an der zwischen Carbonyl- und Phenyl-Gruppe gelegene Methylengruppe angreift, und dass das entstandene Diketon das gesuchte 1,2-Dion (V) ist.

Wird das 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 (V) der katalytischen Hydrierung unterworfen, so entstehen je nach den Bedingungen zwei

verschiedene Produkte: bei der durchgreifenden Hydrierung, mit 2 Mol Wasserstoff (als geeignetes Lösungsmittel erwies sich Alkohol), das Glykol (VIII); es wurde durch die Benzylidenverbindung charakterisiert. Mit einem Mol Wasserstoff, in einer schwachessigsäuren, ätherischen Lösung entsteht das 1,4-Diphenylbutan-ol-1-on-2 (VII). Unter diesen Bedingungen ist das entstehende Oxyketon (VII) sehr schwer löslich und scheidet sich teilweise schon im Verlaufe der Reaktion krystallin ab und wird so vor weitergehender Hydrierung geschützt. Aus Gründen der Analogie teilen wir ihm die Konstitution -ol-1-on-2 zu; unter denselben Bedingungen entsteht nämlich aus dem 1,4-Diphenylpropan-dion-1,2 das Propan-ol-1-on-2¹⁾ vom Schmelzpunkt 115°, für das *Kohler* und *Kimball*²⁾ einen Konstitutionsbeweis gaben. Andere Wege um zum 1,4-Diphenylbutan-ol-1-on-2 (VII) zu gelangen, versagten³⁾. Vom 1,4-Diphenylbutanol-1-on-2 (VII) wurde das Phenylhydrazon und das Semicarbazon dargestellt; mit einem Überschuss von Phenylhydrazin konnte kein Osazon gewonnen werden. So wenig wie *Burton* und *Shoppee*⁴⁾ beim Propan-ol-1-on-2, gelang es uns beim Butan-ol-1-on-2 Derivate der Alkoholgruppe zu gewinnen.

Um zum isomeren 1,4-Diphenylbutan-ol-2-on-1 zu gelangen, versuchten wir ein Enolacetat des Diketons durch Acetylierung in Essigsäure-anhydrid-Pyridin darzustellen, dieses Enolacetat zu hydrieren und das entstehende Ketolacetat zu verseifen. Nach der ersten Reaktionsstufe isolierten wir in guter Ausbeute zwei Körper. Smp. 106° und 157°; der tieferschmelzende wird leicht in den höherschmelzenden Körper umgelagert. Die Körper zeigen saure Eigenschaften, das Molekulargewicht 256 (Titration mit Natronlauge) und die Summenformel $C_{16}H_{13}O_3$. Möglicherweise trat Benzilsäureumlagerung ein.

Experimenteller Teil

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

1,4-Diphenyl-1-cyano-butanon-2 (I)⁵⁾.

a) Darstellung mit Natriumamid in Äther⁶⁾.

43 g Natriumamid werden in einem Schliffkolben in 500 cm³ Äther suspendiert. Hierzu tropft man innert $\frac{1}{4}$ Stunde 117 g frisch destilliertes Benzylcyanid. Nach Abklingen der Ammoniakentwicklung erhitzt man noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad und lässt dann auf ca. 30° abkühlen. Unter öfterem Umschwenken werden 178 g Hydrozimtsäure-äthylester im Laufe von 20—30 Minuten zugetropft und anschliessend 3 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt (oder über Nacht stehen gelassen, gleiche Aus-

1) Versuche von *A. Lutz*.

2) *P. Kohler* und *R. H. Kimball*, *Am. Soc.* **56**, 729 (1934).

3) *Diss. Weis*.

4) *H. Burton* und *W. Shoppee*, *Soc.* **1937**, 546.

5) *P. Haworth*, *C. R. Mavin*, *G. Sheldrick*, *Soc.* **1934**, 1423.

6) Mitbearbeitet von *A. Maeder*.

beute). Das Reaktionsgemisch (das Natriumsalz hat teilweise krystallisiert) wird in 1,5 Liter kaltem Wasser gelöst und drei- bis viermal mit je 200 cm³ Äther extrahiert¹⁾. Die gereinigte, wässrige Lösung wird mit ca. 70 cm³ Eisessig neutralisiert, nach Verdunsten des Äthers krystallisiert das freie Nitrilketon aus der öligen Schicht. Man wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet auf Ton. Rohausbeute 195—200 g = 78—80%. 3mal aus Alkohol umkrystallisiert: Smp. 73—74° (unkorr.), Lit. 78° korr.²⁾. Zur Darstellung von 1,4-Diphenyl-butanon-2 wurde das Rohprodukt verwendet.

b) Darstellung mit Natriumäthylat in Alkohol.

Zu einer Lösung von Natriumäthylat (dargestellt aus 180 cm³ Alkohol und 15 g Natrium) werden 58,5 g Benzylcyanid auf einmal zugegeben und 133 g Hydrozimtsäure-ester im Laufe einer Viertelstunde zugetropft. Die Lösung wird unter Rühren 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie unter a). Rohausbeute 80 g = 65%.

4,523 mg Subst. gaben 13,571 mg CO₂ und 2,508 mg H₂O

4,950 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C ₁₇ H ₁₇ ON	Ber. C 81,90	H 6,07	N 5,62%
	Gef. „ 81,70	„ 6,19	„ 5,70%

Beim Lösen in konz. Salzsäure und Neutralisieren mit 2-n. Sodalösung scheidet sich das Nitril in Krystallen vom Smp. 90—93° ab. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol erscheint wieder die Modifikation vom Smp. 73—74°.

5,975 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

C ₁₇ H ₁₇ ON	Ber. N 5,62	Gef. N 5,72%
------------------------------------	-------------	--------------

Semicarbazon. 0,5 g Nitril in 5 cm³ Alkohol, 0,5 g Semicarbazid-hydrochlorid in 5 cm³ Wasser und 0,5 g Kaliumacetat gaben nach 12 Stunden 0,59 g Rohprodukt (93%). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol blieb der Smp. bei 130—131°.

4,254 mg Subst. gaben 10,856 mg CO₂ und 2,280 mg H₂O

2,196 mg Subst. gaben 0,360 cm³ N₂ (24°, 741 mm)

C ₁₈ H ₁₈ ON ₄	Ber. C 70,57	H 5,92	N 18,37%
	Gef. „ 70,15	„ 5,99	„ 18,37%

1,4-Diphenyl-butanon-2³⁾ (IV).

a) Durch Verseifung von 1,4-Diphenyl-1-cyano-butanon-2.

Zur eisgekühlten Mischung von 150 cm³ konz. Schwefelsäure und 15 cm³ Wasser werden 150 g 1,4-Diphenyl-1-cyano-butanon-2 zugerührt, so dass die Temperatur nicht über 10° steigt; es wird noch ½ Stunde weitergerührt. Die breiige Masse wird auf schwach siedendem Wasserbad bis zum vollständigen Lösen und dann noch 7—10 Minuten länger erhitzt (Temperatur 65—70°). Die Lösung ist dunkelbraun und wird in einer Eiskochsalzmischung rasch auf -10° abgekühlt. 400 cm³ Wasser werden rasch zugegeben und die Mischung wird unter Rühren 2 Stunden auf einem stark siedenden Wasserbad erhitzt. Anfangs starke CO₂-Entwicklung. Die bröckelige Masse wird bald flüssig und bildet die obere Schicht. Nach dem Erkalten wird (auch wenn sich das Keton fest abgeschieden hat) 3—4mal mit je 200 cm³ Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther wird abdestilliert. Beim Erkalten erstarrt das Keton und wird zur Reinigung im Vakuum destilliert: Sdp. 190—195°/13 mm. Ausbeute 76—81 g = 55—60%. Aus Ligroin-Petroläther ungefällt: weisse Plättchen, Smp. 42—43°. (Lit. 43—44°.)

1) Aus der Ätherlösung wurde Hydrozimtester zurückgewonnen.

2) P. Haworth, C. R. Mavin, G. Sheldrick, Soc. 1934, 1423.

3) Spiegel, A. 219, 34 (1883).

b) Durch Hydrierung von Benzyl-styryl-keton.

1 g Benzyl-styryl-keton¹⁾, in 20 cm³ Alkohol gelöst, wird mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff sinkt die Geschwindigkeit der Hydrierung rasch auf ein Zehntel. Es wird vom Katalysator abfiltriert und aufgearbeitet. Aus Ligroin-petroläther Smp. 42—43° (Lit. 43—44°). Ausbeute 98%.

1-Phenyl-4-benzyl-acetessigester (II) aus 1,4-Diphenyl-1-cyanobutanon-2 (V).

In die Lösung von 10 g 1,4-Diphenyl-1-cyano-butanon-2 in 50 cm³ absolutem Alkohol wird während 2 Stunden trockenes HCl-gas eingeleitet, nachher wird noch 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid abfiltriert (2 g trocken). Die alkoholische Lösung wird auf ein kleines Volumen eingedampft, in Äther aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure kräftig durchgeschüttelt und mit 2-n. Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 8,4 g schwach gelbes Öl, die im Hochvakuum destilliert werden. Vorlauf 2 g, Hauptfraktion Sdp. 148—160°/0,05 mm, aus dieser krystallisiert über Nacht 1 g farbloser Krystalle (Keton, Mischprobe 42—43°). Das zurückbleibende Öl wurde noch zweimal im Hochvakuum destilliert, die Fraktion Sdp. 135—137°/0,001 mm war noch nicht ganz rein.

2,326 g Subst. gaben 6,691 mg CO₂ und 1,477 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₀ O ₃	Ber. C 77,12	H 6,48%
	Gef. „ 78,45	„ 7,10%

1,4-Diphenyl-3-β-phenäthyl-pyrazolon-5 (III).

1 g des Esters II wird mit 0,35 g Phenylhydrazin verrührt und eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde mit 3 cm³ Alkohol versetzt, erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Total 1,1 g Krystalle, aus Alkohol umkrystallisiert Smp. 163—164°. Farblose Prismen.

3,868 mg Subst. gaben 11,517 mg CO₂ und 2,070 mg H₂O

4,130 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (16°, 729 mm)

C ₂₃ H ₂₀ ON ₂	Ber. C 81,39	H 5,64	N 8,26%
	Gef. „ 81,21	„ 5,98	„ 8,50%

Oxydationen mit Selendioxyd.

a) Versuch zur Oxydation von 1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX).

6,7 g 1,4-Diphenyl-butanon-1 (IX)²⁾ wurden mit 3,4 g Selendioxyd in 50 cm³ Dioxan auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach 26 Stunden waren 2,4 g Selen abgeschieden, es wurde wie im folgenden Versuch aufgearbeitet. Es konnte keine Natriumhydrogensulfid-Verbindung gefasst werden, 4 g Ausgangsmaterial wurden zurückgewonnen.

b) Oxydation von 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) zu 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 (V).

Zu der warmen Lösung von 22,3 g Selendioxyd in 100 cm³ Eisessig und 4 cm³ Wasser werden 45 g 1,4-Diphenyl-butanon-2 (IV) auf einmal zugegeben und 5 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Es wird heiss vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und nochmals vom Selen abfiltriert (total 15 g Selen), anschliessend mit 5-proz. Sodalösung und Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wird 50—60 Stunden lang mit technischer Natriumhydrogensulfid-Lösung (400 cm³) geschüttelt, der

¹⁾ Goldschmidt und Krcmar, M. 22, 665 (1901).

²⁾ K. v. Auwers und K. Möller, J. pr. [2] 109, 150 (1925).

entstandene Niederschlag abfiltriert und so lange mit Äther gewaschen, bis er fast farblos ist (68—70 g, feucht). Mit 200 cm³ warmer 10-proz. Sodalösung zersetzt; gelbes Öl, das ausgeäthert wird. Nochmals filtriert, getrocknet; nach Verdunsten des Äthers gelbes Öl, das im Hochvakuum destilliert wird. Ausbeute 20 g = 44%. Sdp. 115°/0,005 mm, 132°/0,09 mm, 153°/0,12 mm.

Gleiche Ausbeute mit Dioxan als Lösungsmittel.

1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 bildet gelbe Krystalle vom Smp. 17°; es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, schwer löslich in Petroläther.

4,585 mg Subst. gaben 13,502 mg CO₂ und 2,428 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₄ O ₂	Ber. C 80,65	H 5,92%
	Gef. „ 80,36	„ 5,93%

Chinoxalin (Va). 0,24 g Diketon und 0,15 g o-Phenylendiamin in 4 cm³ Alkohol und 1 cm³ Wasser werden zum Sieden erhitzt und 2 Stunden stehengelassen. Das Rohprodukt (0,34 g) wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadelchen vom Smp. 69—70°.

4,152 mg Subst. gaben 12,908 mg CO₂ und 2,234 mg H₂O

3,506 mg Subst. gaben 0,258 cm³ N₂ (13°, 748 mm)

C ₂₂ H ₁₈ N ₂	Ber. C 85,13	H 5,85	N 9,02%
	Gef. „ 84,79	„ 6,02	„ 8,65%

Semicarbazone. 0,55 g Semicarbazid-hydrochlorid in 2 cm³ Wasser, 1,2 g Diketon in 10 cm³ Alkohol und 0,6 g Kaliumacetat werden zum Sieden erhitzt und eine Stunde stehengelassen. Die farblosen Krystalle werden abgesaugt und mehrmals aus Benzol umkrystallisiert. Smp. 176—177° (4 Krystallbenzol).

1,162; 1,495 mg Subst. gaben 0,128; 0,170 cm³ N₂ (15°, 748 mm; 20,5°, 741 mm)

C ₄₂ H ₄₄ O ₂ N ₆	Ber. N 12,64	Gef. N 12,85; 12,90%
---	--------------	----------------------

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Xylol stieg der Schmelzpunkt auf 205—206°. (Der Stickstoffgehalt deutet auf ein Disemicarbazon + 1 Krystallbenzol).

2,198 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N₂ (18,5°, 742 mm)

2,946 mg Subst. gaben 0,513 cm³ N₂ (21,5°, 741 mm)

C ₂₄ H ₂₆ O ₂ N ₆	Ber. N 19,53	Gef. N 19,71; 19,69%
---	--------------	----------------------

Monophenylhydrazone.

1. Smp. 95°. 0,24 g 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2 werden mit einer Lösung von 0,8 g Phenylhydrazin in 10 cm³ Alkohol versetzt. Nach 5 Minuten bildet sich beim Reiben mit dem Glasstab ein weisser Niederschlag. An der Luft, mit Wasser oder mit Alkohol färbt er sich sofort gelb. Die Krystalle wurden daher mit Petroläther gewaschen, 2 Stunden im Vakuumexsikkator getrocknet und sofort analysiert. Smp. 95—96°.

3,593 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C ₂₂ H ₂₀ ON ₂	Ber. N 8,53	Gef. N 8,48%
---	-------------	--------------

2. Smp. 124°. Wird die Lösung von 0,24 g Diketon und 0,5 g Phenylhydrazin in 4 cm³ Alkohol 4 Minuten zum Sieden erhitzt, so scheiden sich beim Stehen über Nacht gelbe Nadelchen in fast quantitativer Ausbeute ab. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bleibt der Smp. konstant bei 123—124°.

4,248 mg Subst. gaben 12,521 mg CO₂ und 2,457 mg H₂O

4,221; 3,378 mg Subst. gaben 0,315; 0,258 cm³ N₂ (23,5°, 739 mm; 23°, 748 mm)

C ₂₂ H ₂₀ ON ₂	Ber. C 80,46	H 6,14	N 8,53%
	Gef. „ 80,50	„ 6,48	„ 8,37; 8,67%

Das Monophenylhydrazon 1 geht beim Erwärmen in Alkohol oder auch nur schon beim längern Stehen in gelbe Nadelchen über, die nach Umkrystallisieren den Smp. 123—124° und mit der Modifikation 2 keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen.

3. Smp. 144—145°. Das Diketon wurde mit einem grossen Überschuss an Phenylhydrazin eine Stunde in Eisessig-Methanol auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Erkalten konnte man gelbe Nadelchen isolieren. Aus Alkohol umkrystallisiert: Smp. 144—145°.

4,365 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N₂ (27°, 740 mm)

C₂₂H₂₀ON₂ Ber. N 8,53 Gef. N 8,26%

Durch längeres Kochen der Monophenylhydrazone 2 und 3 mit Phenylhydrazin konnte kein Osazon erhalten werden.

Kondensationen von Phenyl-methyl-diketon mit Benzaldehyd.

a) Mit Natronlauge als Kondensationsmittel.

3 g Phenyl-methyl-diketon¹⁾, 2,3 g Benzaldehyd und 4 g Ätznatron in 15 cm³ Wasser werden ½ Stunde geschüttelt. Die Temperatur steigt zu Beginn auf 40°; die Masse wird langsam fest. Die alkalische Lösung wird abgegossen und der Rückstand mit Wasser geschüttelt, bis er fest ist, dann abgesaugt und mit Wasser neutralgewaschen. Nach dem Trocknen wird in Eisessig gelöst. Beim Abkühlen fallen zuerst einige Tropfen ölig aus, von denen abdekantiert wird, nachher krystallisiert ein hellgelber Niederschlag aus, die Hauptmenge erst beim Verdünnen mit Wasser. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther schmilzt die Verbindung scharf bei 161—162°.

4,692; 3,890 mg Subst. gaben 13,997; 11,629 mg CO₂ und 2,630; 2,157 mg H₂O

C₁₆H₁₂O₂ Ber. C 81,33 H 5,12%

C₁₈H₁₆O₂ Ber. „ 81,79 „ 6,10%
Gef. „ 81,41; 81,58 „ 6,27; 6,20%

b) Mit Piperidin als Kondensationsmittel (VI).

2,2 g Benzaldehyd, 3,0 g Phenyl-methyl-diketon, 1,2 g Eisessig und 1,6 g Piperidin in 10 cm³ absolutem Äther gelöst, werden 7 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten und Zufügen von 100 cm³ Äther wird mit 0,5-n. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum fraktioniert.

Sdp. 70—90°/0,02 mm 1,5 g Gemisch der Ausgangsmaterialien,

„ 135—140°/0,02 mm gelbes Öl,

Rückstand ca. 2 g braunes Harz.

Die letzten Tropfen der Fraktion 135—140° krystallisierten und wurden aus Petroläther umgelöst. Gelbe Prismen vom Smp. 54—55°. Leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln.

4,183 mg Subst. gaben 12,342 mg CO₂ und 1,911 mg H₂O

C₁₆H₁₂O₂ Ber. C 81,33 H 5,12%

Gef. „ 81,39 „ 5,17%

Chinoxalin (VIa). Das gelbe Öl (Sdp. 135—140°/0,02 mm) wurde mit einer Lösung von 0,6 g o-Phenylendiamin in 2 cm³ Methanol versetzt und einige Sekunden zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fielen 0,4 g Krystalle aus, die nach dreimaligem Umkrystallisieren scharf bei 144,5—145,5° schmolzen; blassgelbe, prismatische Plättchen, in Chloroform leicht, in den andern organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

4,099 mg Subst. gaben 12,803 mg CO₂ und 1,991 mg H₂O

3,210 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (17°, 728 mm)

C₂₂H₁₆N₂ Ber. C 85,68 H 5,23 N 9,09%

Gef. „ 85,24 „ 5,43 „ 9,37%

Hydrierung des Chinoxalins VIa zum Chinoxalin Va.

120 mg ungesättigtes Chinoxalin (VIa) wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol mit vorhydriertem Raney-Nickel und Wasserstoff hydriert. Nach 10 cm³ (theoretisch 9 cm³)

¹⁾ J. Wegmann und H. Dahn, Helv. 29, 1247 (1946).

Wasserstoffaufnahme wurde unterbrochen und aufgearbeitet. Nach Animpfen kristallisierten 50 mg Nadelchen, die nach einmaligem Umkrystallisieren bei 67—68° schmolzen. Mischprobe mit (Va) 68—69°, reines (Va) 69—70°.

Hydrierungen des 1,4-Diphenyl-butan-dion-1,2.

1,4-Diphenyl-butan-ol-1-on-2 (VII).

2,4 g Diketon werden in einer Lösung von 30 cm³ Äther und 5 Tropfen Eisessig mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach einer Stunde ist ein Mol Wasserstoff aufgenommen worden, die Lösung ist vollkommen farblos, die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme fällt rapid ab. Es wird vom Katalysator abfiltriert, dieser 3mal mit je 20 cm³ Chloroform gewaschen. Die Chloroform-Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum blieben 2,3 g Öl zurück, die beim Reiben erstarrten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther blieb der Smp. bei 60—61°. Farblose, filzige Nadelchen, schwerlöslich in Äther und Petroläther, leichtlöslich in Methanol, Äthanol, Chloroform und Benzol. Rohausbeute 96%.

3,869 mg Subst. gaben 11,311 mg CO₂ und 2,402 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₂ Ber. C 79,97 H 6,71%
Gef. „ 79,78 „ 6,95%

Phenylhydrazon. Zu der Lösung von 0,24 g Ketol in 5 cm³ 70-proz. alkoholischem Eisessig werden 0,11 g Phenylhydrazin zugegeben, es wird zum Sieden erhitzt und 18 Stunden stehengelassen. Im ganzen werden 0,3 g gelbe Nadelchen erhalten (88%), die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 122—123° schmelzen.

3,799 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (17°, 739 mm)

C₂₂H₂₂ON₂ Ber. N 8,48 Gef. N 8,86%

Semicarbazon. 0,24 g Ketol werden mit einer Lösung von Semicarbazid-acetat in 3 cm³ Methanol zum Sieden erhitzt und eine Stunde stehengelassen. Beim Zusatz von 2 cm³ Wasser scheiden sich Krystalle ab; 0,26 g Rohprodukt. 2mal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert: farblose Plättchen vom Smp. 122—123°.

2,153 mg Subst. gaben 0,268 cm³ N₂ (20°, 735 mm)

C₁₇H₁₉O₂N₃ Ber. N 14,14 Gef. N 14,03%

1,4-Diphenyl-butan-diol-1,2 (VIII).

1,2 g Diketon werden in 15 cm³ Alkohol gelöst und mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach einer Stunde wird kein Wasserstoff mehr aufgenommen, die Aufnahme entspricht 2 Molen. Nach Abtrennung vom Katalysator wird der Alkohol abdestilliert; beim Erkalten erstarrt das Glykol in Drusen. Dreimal aus Benzol umkrystallisiert, 0,8 g reines Glykol vom Smp. 79—80°. Schwer löslich in Äther, Petroläther, mässig löslich in Benzol, leicht löslich in Alkohol, Methanol und Chloroform.

4,001 mg Subst. gaben 11,654 mg CO₂ und 2,706 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₂ Ber. C 79,30 H 7,49%
Gef. „ 79,44 „ 7,56%

Benzylidenverbindung.

0,24 g Glykol und 0,2 g Benzaldehyd, in 5 cm³ Äther gelöst, wurden mit je 2 Tropfen konz. Salz- und Schwefelsäure versetzt, kurz erwärmt und 2 Tage stehengelassen. Beim Verdunsten kristallisierten 0,24 g Benzylidenverbindung aus. Dreimal aus Alkohol umkrystallisiert: Smp. 73—74°.

4,990 mg Subst. gaben 15,342 mg CO₂ und 3,085 mg H₂O

C₂₃H₂₂O₂ Ber. C 83,62 H 6,71%
Gef. „ 83,85 „ 6,92%

Umsetzung des Diketons mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid.

2,4 g Diketon werden in 10 cm³ Pyridin gelöst und mit 10 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach achttägigem Stehen bei Zimmertemperatur oder zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde aufgearbeitet. Rohausbeute 2,5 g. Nach Umkrystallisieren wurden 2 Produkte erhalten, ein Körper vom Smp. 106° und einer vom Smp. 156—158°. Beim längern Erwärmen mit oder ohne Lösungsmittel geht der tieferschmelzende in den höherschmelzenden Körper über.

Smp. 106°. Quadratische Plättchen aus der Mutterlauge von Smp. 156°.

3,735 mg Subst. gaben 10,173 mg CO₂ und 2,137 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₆ O ₃	Ber. C 74,98	H 6,29%
	Gef. „ 74,33	„ 6,40%

Smp. 156—158°. Krystallisiert je nach Temperatur in prismatischen Plättchen oder langen Nadeln. Zeigt, wie auch der Körper Smp. 106°, saure Eigenschaften.

4,060; 3,848 mg Subst. gaben 11,087; 10,623 mg CO₂ und 2,257; 2,060 mg H₂O
0,322; 0,1825 g Subst. verbrauchten 12,07; 7,10 cm³ 0,1-n. NaOH

(C ₁₆ H ₁₆ O ₃) _n	Ber. C 74,98	H 6,29%	Mol.-Gew. 256,29
	Gef. „ 74,51; 75,29	„ 6,22; 5,99%	„ 256; 257

Die Analysen wurden von Frln. U. Waldner und den HH. E. Iselin und Ch. Zickenbraht ausgeführt.

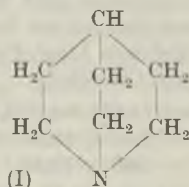
Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

225. Krystalstrukturen organischer Verbindungen von hoher molekularer Eigensymmetrie. 2. Chinuclidin¹⁾

von Werner Nowacki.

(25. IX. 46.)

Chinuclidin(I), C₇NH₁₃²⁻⁷⁾ weist eine hochsymmetrische Molekel der (maximalen) Symmetrie C_{3v}-3 m von kugelförmiger Gestalt auf.



¹⁾ Die Arbeit über Adamantan, Helv. **28**, 1233 (1945) sei als 1. Mitteilung dieser Serie bezeichnet.

²⁾ W. Koenigs, B. **37**, 3244 (1904).

³⁾ K. Löffler und F. Stietzel, B. **42**, 124 (1909).

⁴⁾ J. Meisenheimer et al., A. **420**, 190, 191, 219 (1920); B. **57**, 1747 (1924).

⁵⁾ V. Prelog et al., A. **532**, 69 (1937).

⁶⁾ G. R. Clemons and T. P. Metcalfe, Soc. **1937**, 1989.

⁷⁾ V. Prelog et al., A. **535**, 37 (1938).

Man könnte daher vermuten, dass (I) eine hexagonal-dichteste Molekel-Packung aufweist, was aber nicht der Fall ist, da (I) bei Zimmertemperatur isotrop, kubisch mit einer Gitterkonstanten $a = 8,977 \pm 0,009 \text{ \AA}$ und $Z = 4$ Molekeln pro Elementarzelle kristallisiert, wie dies aus Pulveraufnahmen (mit Fe- und Cu-Strahlung) hervorgeht [$d(\text{röntg.}) = 1,014 \text{ gcm}^{-3}$]. Die Translationsgruppe ist flächenzentriert, d. h. die Molekelzentren bilden eine kubisch-dichteste Packung und weisen kubische Symmetrie auf. Um die trigonale Eigensymmetrie der Molekeln mit der kubischen Symmetrie ihrer Lagen in Einklang zu bringen, kann man entweder freie Rotation der Molekeln um ihre Zentren oder aber eine statistisch-ungeordnete Verteilung¹⁻⁸⁾ der Molekelachsen parallel den vier Raumdiagonalen des Elementarwürfels annehmen. Röntgenographisch — auf Grund der Intensitäten — ist ein Entscheid nicht möglich, da beide Annahmen äusserst geringe Differenzen in den Intensitäten ergeben und die Diagramme linienarm (es sind nur die Reflexe 111, 002, 113, 222, 004, 133, 024, 224 und 333—115 vorhanden) und mit einer starken Untergrundschwärzung versehen sind. Die (I)-Molekel, als Kugel aufgefasst, hat einen Durchmesser von ca. 5,3 Å; der kürzeste Abstand zweier Molekelzentren beträgt $a\sqrt{2}/2 = 6,3 \text{ \AA}$. Es ist demnach nur sehr wenig Platz zwischen den Molekeln vorhanden, so dass die statistische Anordnung wahrscheinlicher ist [vgl. die entsprechende Sachlage bei $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ über 23,2° C (W. G. Perdok⁵⁾7)].

Die physikalischen Eigenschaften von (I) stehen mit der Anschauung einer z. T. ungeordneten Struktur bei Vorhandensein kugelliger Molekeln in vollkommener Übereinstimmung. (I) ist ausserordentlich flüchtig; es weist stets nur abgerundete Flächen, Kanten und Ecken auf; es ist sehr plastisch. Sein Raman-Spektrum (im festen Zustand) wurde von J. Wagner⁹⁾ untersucht. Der Autor vermutete eine Ähnlichkeit mit demjenigen von Bicyclo-[2,2,2]-octan(II) (Ersatz von N durch CH), die aber nicht beobachtet wurde, und auch wegen der Möglichkeit der Bildung von (N...H—C)-Wasserstoffbindungen gar nicht zu erwarten ist. Die Raman- und Ultrarotspektren kristallisierter Substanzen mit frei rotierenden bzw. statistisch orientierten

1) F. Zernike, Nederl. Tijdschr. Natuurk. **8**, 55 (1941) [C. **1941**, II, 2780].

2) H. A. Klasens et H. J. Backer, R. **61**, 513 (1942).

3) J. A. Lely, Diss. Univ. Utrecht, **1942**.

4) J. A. Lely and J. M. Bijvoet, R. **61**, 244 (1942).

5) W. G. Perdok, Diss. Univ. Groningen, **1942**.

6) H. J. Backer et W. G. Perdok, R. **62**, 533 (1943).

7) W. G. Perdok and P. Terpstra, R. **62**, 687 (1943).

8) W. Nowacki, Mitt. natf. Ges. Bern [N. F.] **2**, 58 (1945).

9) J. Wagner, Z. physikal. Ch. [B] **48**, 316 (1941).

Molekeln scheinen wenig untersucht worden zu sein¹⁻⁸), ein Problem, welches im Hinblick auf die spektroskopische Erkennbarkeit des „Vorschmelzens“ von Interesse sein dürfte.

Andere Substanzen, bei welchen auch statistische Orientierung der Molekeln angenommen wird, sind: Ester der Tetra-thioorthokieselsäure $(\text{BtS})_3\text{SiSCH}(\text{CH}_3)_2$ ⁹), Tetramethyl-ortho-thiocarbonat $\text{C}(\text{SCH}_3)_4$ ¹⁰⁻¹²), Alkalicyanide¹³)¹⁴). — (I) ist ein typischer Vertreter der organischen Verbindungen mit Kugelmolekeln. Die Einteilung der organischen Verbindungen nach der Form der Molekeln stammt von *H. J. Backer*¹⁵)¹⁶), der kugelige, tafelige und kettenförmige unterschied und darauf basierend eine Klassifikation aufbaute. Die Verbindungen mit Kugelmolekeln weisen alle obige Eigenschaften auf [*W. G. Perdok*¹⁰⁻¹²)]; insbesondere sind sie unterhalb des Schmelzpunktes kubisch, und zwar in einem umso weiteren Bereich, je mehr sich die Molekelgestalt der idealen Kugelform nähert [Smp. von (I) = 158—59° C] und existieren in verschiedenen Modifikationen. Es ist ziemlich sicher, dass (I) bei tieferen Temperaturen nicht mehr kubisch kristallisiert.

Den HH. Prof. *L. Ruzicka* und *V. Prelog* (Zürich) danke ich bestens für die Anregung zu dieser Arbeit und die Bereitstellung des Materials.

Bern, Mineralogisch-petrographisches Institut der
Universität.

¹) *A. Eucken*, Z. El. Ch. **45**, 126 (1939), und Lehrbuch der chemischen Physik, 2. A. **1944**, Bd. II, 2, S. 687—718.

²) *G. Glockler*, Rev. mod. Phys. **15**, 112 (1943).

³) *R. S. Halford*, J. chem. Phys. **14**, 8 (1946).

⁴) *R. S. Halford* and *O. A. Schaefer*, J. chem. Phys. **14**, 141 (1946).

⁵) *A. Rousset* et *R. Lochert*, J. phys. radium [8] **3**, 146 (1942) [C. A. **38**, 3198¹].

⁶) *S. C. Sirkar* and *J. Gupta*, Indian J. Phys. **10**, 473 (1936).

⁷) *C. S. Venkateswaran*, Proc. Indian Acad. Sci. [A] **8**, 448 (1938).

⁸) *M. Vuks*, Acta physicochim. URSS. **20**, 851 (1945) [C. A. **40**, 4293⁶].

⁹) *H. A. Klasens* et *H. J. Backer*, R. **61**, 513 (1942).

¹⁰) *W. G. Perdok*, Diss. Univ. Groningen, **1942**.

¹¹) *H. J. Backer* et *W. G. Perdok*, R. **62**, 533 (1943).

¹²) *W. G. Perdok* and *P. Terpstra*, R. **62**, 687 (1943).

¹³) *J. A. Lely*, Diss. Univ. Utrecht, **1942**.

¹⁴) *J. A. Lely* and *J. M. Bijvoet*, R. **61**, 244 (1942).

¹⁵) *H. J. Backer*, Chem. Weekbl. **29**, 277, 666 (1932).

¹⁶) *H. J. Backer*, Natuurw. Tijdschr. **14**, 73, 175 (1932) [C. **1932**, II, 1121].

226. Über den Angriff von Metallen in feuchten Dämpfen der Halogenwasserstoffsäuren

von W. Feitknecht.

(7. X. 46.)

1. Einleitung.

Es ist erstaunlich, dass über die Frage des Angriffs von Metallen durch Säuredämpfe noch fast gar nichts Genaueres bekannt ist, ob schon diese Frage, abgesehen vom wissenschaftlichen Interesse, auch von grosser praktischer Bedeutung ist. Diese Art des Angriffs ist wohl die Hauptursache der atmosphärischen Korrosion der Metalle, vor allem aber auch für deren Korrosion in Laboratorien und Fabrikanlagen, wo Säuredämpfe irgendwelcher Art entstehen können.

Wie es scheint, hat sich bis jetzt einzig *Vernon* mit derartigen Versuchen abgegeben, und zwar nur mit der Einwirkung von Schwefeldioxyd auf die Metalle Kupfer, Zink, Nickel und Eisen¹). Das Hauptergebnis dieser Untersuchungen ist, dass die das Metall schützenden Oberflächenfilme unter dem Einfluss der Säuredämpfe zusammenbrechen und der Angriff weitergehen kann. Auf Grund der chemischen Identifizierung der Korrosionsprodukte wird dies gedeutet durch die Annahme, dass sich zuerst die Sulfate bilden, die sich nachher, je nach den Verhältnissen, zu Hydroxysalz und bei Eisen zu Hydroxyd hydrolysieren. Besondere Bedeutung wird der Feststellung beigemessen, dass ein verstärkter Angriff erst einsetzt, wenn die Feuchtigkeit über einem bestimmten kritischen Wert liegt, nämlich über 60—70%.

Zur Abklärung der allgemeineren Prinzipien und Gesetze, die den Angriff von Metallen durch saure Dämpfe beherrschen, erscheint es erforderlich, umfangreicheres Tatsachenmaterial zu sammeln und auch andere Säuren zu berücksichtigen. Die Resultate sind mit den Eigenschaften der entstehenden Reaktionsprodukte — wie erwähnt, handelt es sich dabei häufig um Hydroxysalze — in Beziehung zu bringen.

In einer Reihe von Arbeiten sind von uns vor allem die Hydroxyhalogenide einer Reihe von Metallen studiert worden. Es lag deshalb nahe, die von uns gesammelten Erfahrungen für die oben erwähnten Probleme zu verwerten. So wurden schon vor längerer Zeit Untersuchungen über den Angriff von Zink, Cadmium und Nickel aufgenommen²). Die Untersuchungen sind später ergänzt worden durch Arbeiten über die Korrosion von Zink in Zinksalzlösungen³) und den Angriff von Eisen in Salzsäuredampf⁴). Die Resultate, und vor allem

¹) *Trans. Faraday Soc.* **27**, 255 (1931); **31**, 1668 (1935); *J. Inst. Metals* **42**, 181 (1929); **44**, 389 (1930); **48**, 121 (1932).

²) *K. Bürgi*, Diss. Bern 1939.

³) *Feitknecht* und *Petermann*, *Korr. und Metallschutz* **7**, 181 (1943); *R. Petermann*, Diss. Bern 1946.

⁴) *H. Ziegler*, Diss. Bern 1946.

die Vorstellungen, welche sich aus diesen Untersuchungen ergeben haben, sollen im folgenden kurz mitgeteilt werden.

2. Methodik.

Da es sich bei unseren Versuchen darum handelte, umfangreicheres orientierendes Material zu sammeln, bedienen wir uns einfacher Methoden. Probestücke geeigneter Form und Grösse, meistens kleine, in geeigneter Weise vorbehandelte Bleche, wurden in eine Atmosphäre von bekanntem Gehalt an Säuredampf gehängt.

Dabei wurden drei verschiedene Verfahren verwendet. In dem am meisten angewandten wurde in ein grosses Reagensglas eine bestimmte Menge Säure bekannter Konzentration und mit bekanntem Dampfdruck gefüllt und die Bleche so eingehängt, dass sie einen bestimmten Abstand von der Säure hatten. Die Säuredämpfe diffundierten von unten nach oben, und es war die Möglichkeit gegeben, dass sich ein bestimmtes Konzentrationsgefälle einstellte, so dass die Versuche in einfacher Weise quantitativ auswertbar wurden.

In anderen Versuchsreihen wurden die Bleche in ein grösseres Gefäss gehängt, an dessen Boden sich die Säurelösung befand. Die Konzentrationsverhältnisse des Dampfes an der Oberfläche der Proben waren in diesem Falle weniger übersichtlich.

Schliesslich wurden in vereinzelt Fällen Salzsäuredämpfe bekannten Gehalts über die Proben geleitet. Die Dampfkonzentration an der Oberfläche der Bleche entsprach in diesem Falle derjenigen der übergeleiteten Atmosphäre.

Die Versuchsergebnisse wurden zunächst durch mikroskopische Untersuchung morphologisch ausgewertet. Die chemische Natur der Korrosionsprodukte wurde röntgenographisch ermittelt durch Vergleich der Röntgendiagramme mit vorhandenen oder besonders hergestellten Standardaufnahmen.

Der quantitative Verlauf des Angriffs wurde durch Wägung ermittelt. Aus der bekannten Zusammensetzung der Korrosionsprodukte liess sich die Menge des umgesetzten Metalls mit der für unsere Zwecke genügenden Genauigkeit berechnen.

3. Chemische Natur und Form der Korrosionsprodukte.

Wie schon erwähnt, sind die Verhältnisse besonders übersichtlich, wenn die Säuredämpfe langsam von unten zu den Probestücken diffundieren. Hierbei verhielten sich in den ersten Stadien Zink und Cadmium ähnlich, indem, besonders ausgeprägt bei einem Dampfdruck der Säure zwischen 0,016 bis 0,003 mm, nach wenigen Stunden Anlauffarben auftraten, die sich allmählich von unten nach oben verschoben, und zwar solche von I. bis III. Ordnung. Es muss sich demnach eine optisch homogene Schicht von einer Dicke von ungefähr $5-6 \times 10^{-5}$ cm bilden. Bei längerer Versuchsdauer wird sie grau und dispers.

Ähnliche Erscheinungen treten auch auf bei Zink, das durch Erhitzen mit einer etwas dickern Oxydschicht bedeckt ist, nur bedarf es eines etwas höheren HCl-Druckes, um drei Ordnungen der Anlauffarben zu erhalten.

Die chemische Natur dieser ersten Schicht ist noch nicht experimentell ermittelt. Eine einfache Überschlagsrechnung zeigt jedoch, dass das aus den Anlauffarben geschätzte Dickenwachstum gedeutet werden kann unter der Annahme, dass die ursprünglich vorhandene Oxydschicht unter dem Einfluss der sauren Dämpfe zusammenbricht,

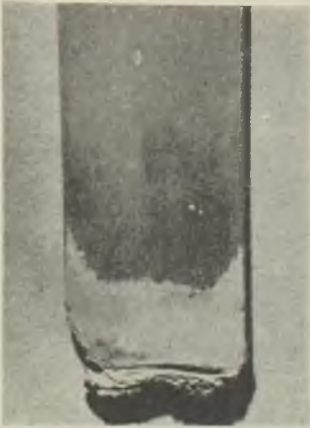


Fig. 1. (2×)
Zn über HCl, 0,0032 mm, 7 Monate.



Fig. 2. (25×)
Zn über HCl, 0,016 mm, 2 Monate.

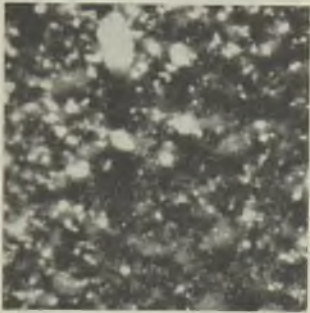


Fig. 3. (30×)
Zn über HCl, 0,0006 mm, 2 Monate.

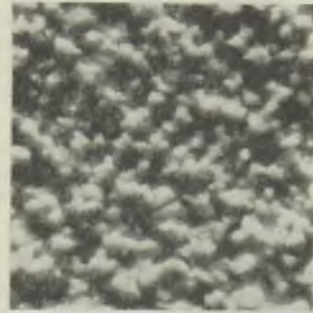


Fig. 4. (30×)
Zn über HCl, 0,032 mm, 4 Tage.

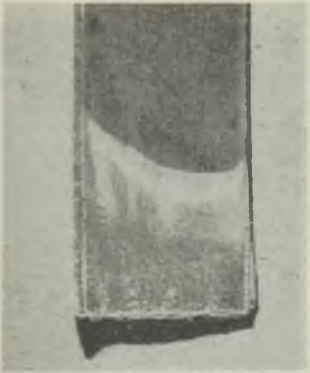


Fig. 5. (2×)
Cd über HCl, 0,008 mm, 5 Monate.

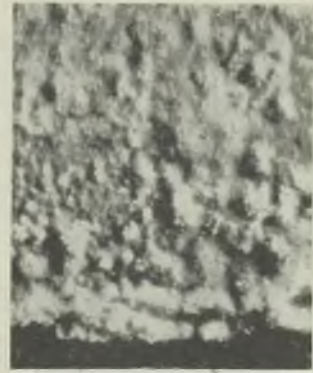


Fig. 6. (20×)
Cd über HCl, 0,008 mm, 5 Monate.
unterste Kruste von CdOHCl.

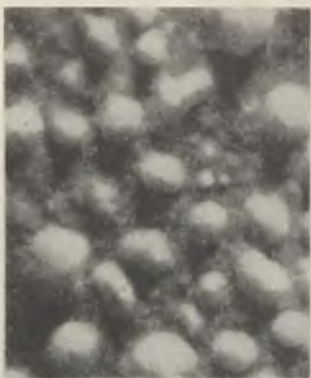


Fig. 7. (25×)

Ni über HCl, 20 mm, 8 Tage, $\text{NiCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$.



Fig. 8. (25×)

Ni über HCl, 2 mm, 8 Tage, $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$.



Fig. 9. (2×)

Ni über HBr, $p \sim 0,0002$ mm, 7 Jahre,
 $\text{NiBr}_2 \cdot 2 \text{Ni}(\text{OH})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$.



Fig. 10. (20×)

Dasselbe, obere Partie.



Fig. 11. (3×)

Fe über HCl, 0,0006 mm, 16 Tage.

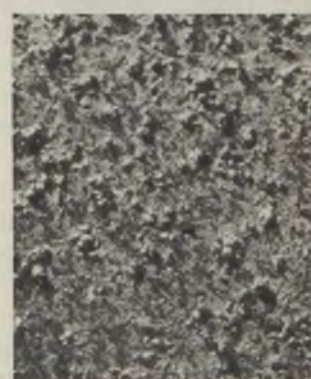


Fig. 12. (20×)

Dasselbe.

wie dies *Vernon* annimmt, und dass im weitem Sauerstoff und Chlorwasserstoff so wirken, dass sich Hydroxysalz zunächst auch in Form einer optisch homogenen Schicht bildet.

Beim weiteren Verlauf des Angriffs differenzierte sich das Verhalten je nach Metall sowie Natur und Konzentration des Dampfes.

Zink zeigte im langsam zudiffundierenden Chlorwasserstoff folgendes Verhalten. Bei einem Chlorwasserstoffdruck grösser als 0,4 mm bildete sich rasch normales Zinkchlorid, welches zerfloss, überschüssigen Chlorwasserstoff auflöste und eine Auflösung von Zink unter Wasserstoffentwicklung bedingte. Bei Chlorwasserstoffdrucken zwischen 0,4—0,016 mm bildete sich nebeneinander zerfliessliches Chlorid und festes Hydroxychlorid, $\text{ZnCl}_2 \cdot 4 \text{Zn}(\text{OH})_2$.

Bei noch kleineren Chlorwasserstoffdrucken entstand auch bei monatelanger Einwirkung nur das Hydroxychlorid $\text{ZnCl}_2 \cdot 4 \text{Zn}(\text{OH})_2$ in trockener Form. Aus der zuerst gebildeten, dispersen, grauen Schicht entwickelten sich bei nicht zu kleinem Dampfdruck runde weisse Auswüchse, die gegen die graue Schicht ziemlich scharf abgegrenzt waren (Fig. 1, Tafel I), die Grenze verschob sich zunehmend langsamer nach oben. Der weitere Angriff erfolgte im wesentlichen am untersten Teil des Bleches, das hier ein starkes Aufblättern zeigte (Fig. 2).

Die Menge des gebildeten weissen Korrosionsprodukts sank mit dem Chlorwasserstoffdruck; ebenso variierte die Form. Für tiefere Drucke war charakteristisch, dass sich zuerst eine Schicht mit flachen durchscheinenden Buckeln bildete, aus der sich erst später weisse Auswüchse entwickelten (Fig. 3), die weiter unten das ganze Blech bedeckten. Diese Form war für starken Angriff bei recht verschiedenem Chlorwasserstoffdruck zu beobachten (Fig. 4). Die untersten Partien bestanden bei starkem Angriff aus scholligen Krusten von feinkristallinem Material.

Bei Zinkstreifen, die in grösseren Gefässen mit einer Atmosphäre mit verdünntem Chlorwasserstoffdampf hingen, erfolgte der Angriff ähnlich. Ein Unterschied bestand insofern, als sich schon bei wesentlich niedrigerer Konzentration des Chlorwasserstoffs zerfliessliches normales Chlorid bildete.

Ähnliches gilt für die Versuche in strömender chlorwasserstoffhaltiger Atmosphäre. Bei diesen Versuchen wurde auch der Wasserdampfgehalt variiert. Dabei war besonders bemerkenswert, dass noch bis zu tiefen Wasserdampfdrucken, d. h. bis zu 1 mm, bei Chlorwasserstoffdrucken zwischen 0,3—0,001 mm ein lebhafter Angriff stattfand. Nur bei vollkommener Trocknung der chlorwasserstoffhaltigen Atmosphäre blieb der Angriff aus. Die „kritische Feuchtigkeit“ liegt also im vorliegenden Fall sehr viel niedriger als bei den Versuchen von *Vernon*, d. h. bei wenigen Prozent.

Für die Korrosion von Zink in verdünntem Dampf von Bromwasserstoff ist charakteristisch, dass — nachdem sich eine erste disperse Schicht gebildet hat — der weitere Angriff an einzelnen Stellen verstärkt einsetzt, dass sich aber bis zu einem Bromwasserstoffdruck von 0,0002 mm neben dem Hydroxybromid $\text{ZnBr}_2 \cdot 4 \text{Zn}(\text{OH})_2$ normales Bromid bildet, welches feucht wird. Mit der Zeit nimmt die Menge des letztern auf Kosten des ersteren zu.

Beim Angriff von Cadmium durch Chlorwasserstoffdampf entsteht bei Drucken von ca. 0,04 mm und mehr ausschliesslich das normale Chlorid, und zwar scheidet es sich als Dihydrat aus. Über konzentrierterer Säure löst es sich teilweise auf und tropft ab, bei niedrigerer Konzentration bildet es eine schwach feuchte Kruste, die aus langen Nadeln besteht. Bei Drucken von 0,01 mm und weniger bildet sich ausschliesslich das Hydroxychlorid CdClOH . Morphologisch unterscheiden sich normales Salz und Hydroxychlorid dadurch, dass ersteres in langen Nadeln auskristallisiert, letzteres ähn-

lich wie das Hydroxychlorid des Zinks eine Schicht von kleinen runden Buckeln bildet, die nach oben ebenfalls ziemlich scharf gegen eine graue disperse Schicht abgegrenzt ist (Fig. 5). Unten am Blech zeigt die Kruste flache, z. T. gesprungene Aufwölbungen (Fig. 6), und man gewinnt den Eindruck, dass sie sich unter Mitwirkung kleiner Flüssigkeitsmengen gebildet hat.

Der Angriff des Cadmiums in einer bromwasserstoffhaltigen Atmosphäre ist morphologisch prinzipiell ähnlich. Auch hier grenzt eine dickere Kruste ziemlich unvermittelt an eine nach oben allmählich dünner werdende, disperse Schicht. Das Reaktionsprodukt besteht auch bei den kleinsten verwendeten Drucken zur Hauptsache stets aus dem normalen wasserfreien Bromid CdBr_2 . Die Ausbildungsform variiert ziemlich stark mit den äusseren Bedingungen.

Die ersten Stadien des Angriffs von Nickel in den erwähnten Säuredämpfen scheinen anders zu verlaufen als bei Zink und Cadmium. Anlauffarben konnten keine beobachtet werden. Ein Zusammenbruch der das Nickel überziehenden Oxydschicht und eine nachfolgende Verdickung erfolgte nicht. Es war dies besonders deutlich sichtbar bei Proben, die durch längeres Erhitzen mit einer dickeren Oxydschicht überzogen waren. In diesem Falle verfärbte sich die Schicht an einzelnen Stellen braun und erhielt dort Risse. Bei höherem Chlorwasserstoffdruck löste sich die ganze Schicht ab und das Korrosionsprodukt bildete sich darunter aus; das Oxyd bedeckte dieses als braune Schichtfetzen.

Nach den entstehenden Korrosionsprodukten lassen sich drei Druckgebiete unterscheiden. Bei hohem Chlorwasserstoff- und entsprechend kleinerem Wasserdampfdruck entstanden verschiedene Hydrate des Nickelchlorids. Über konzentrierter Salzsäure mit einem HCl -Partialdruck von 40—20 mm überzog sich das ganze Blech sehr rasch mit einer Schicht von $\text{NiCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$; nach 1—2 Wochen wandelte es sich in das 4-Hydrat um. Es bildete eine festhaftende, relativ dünne Schicht mit rundlichen Auswüchsen von feinkristallinem Salz (Fig. 7, Tafel II).

Bei HCl -Partialdrucken von 10 und 5 mm entstand zuerst ebenfalls über das ganze Blech das $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, das sich nach 2—3 Wochen in das Tetrahydrat umwandelte; das Reaktionsprodukt war in diesem Falle lockerer.

Bei 2 und 0,4 mm HCl blieb das trockene Hexahydrat als sehr lockerer Überzug erhalten (Fig. 8). Im letzteren Falle wurde das Blech im wesentlichen nur unten angegriffen.

Über Salzsäure mit HCl -Partialdrucken zwischen 0,08 und 0,0032 bildete sich zuerst unten am Blech eine konzentrierte Lösung von Nickelchlorid. Allmählich schied sich daraus das Hydroxychlorid $\text{NiCl}_2, 2 \text{Ni}(\text{OH})_2, 3 \text{H}_2\text{O}$ aus; nach längerer Zeit war das Korrosionsprodukt trocken. In einer untern Zone bildete es sehr unregelmässige, stark nach aussen tretende Massen. Darüber befand sich eine Zone, in der vereinzelte, grössere, rundliche Auswüchse von Hydroxysalz das daneben nicht angegriffene Blech bedeckten.

Bei noch kleinerem HCl -Partialdruck bildete sich von vornherein langsam Hydroxychlorid in einzelnen rundlichen Auswüchsen, die nur sehr langsam zu einer zusammenhängenden Kruste zusammenwuchsen. Darüber war wiederum eine Zone mit vereinzelt rundlichen Auswüchsen ähnlich (Fig. 9 und 10).

Über Bromwasserstoff, bei dem nur Partialdrucke von 0,0016 und darunter verwendet wurden, waren die Erscheinungen genau gleich wie über den verdünntesten Salzsäurelösungen, d. h. es entstand von vornherein in Form von Einzelauswüchsen das Hydroxybromid $\text{NiBr}_2, 2 \text{Ni}(\text{OH})_2, 4 \text{H}_2\text{O}$ (Fig. 9 und 10).

Es ist charakteristisch, dass sich unter allen Bedingungen von den möglichen Hydroxysalzen nur die bei höherer Konzentration

stabilen bilden. Es spricht dies dafür, dass sie in Berührung mit konzentrierter Salzlösung entstanden.

Wird Eisen in verdünnten Chlorwasserstoffdämpfen angegriffen, so bildet sich Rost, und zwar entsteht bei rascherem Angriff vorwiegend das metastabile γ -FeOOH, bei langsamem vorwiegend das stabile α -FeOOH. Bei etwas höherer HCl-Konzentration bildet sich auch Fe_3O_4 .

Die morphologischen Erscheinungen sind im einzelnen recht komplex und Form wie Farbe der Korrosionsprodukte sind sehr mannigfaltig. Wesentlich ist, was besonders deutlich bei sehr kleinem Partialdruck des Chlorwasserstoffs in Erscheinung tritt, dass der Angriff punktförmig erfolgt, d. h. es bilden sich ähnlich wie beim Nickel nur an vereinzelten Stellen Angriffszentren, an denen sich Rostpusteln ausbilden, während die übrige Blechoberfläche fast nicht angegriffen wird. Bei etwas höherem HCl-Druck ist die Zahl der Zentren grösser, und bei längerer Einwirkung verwachsen sie zu einer unregelmässigen, die ganze Oberfläche bedeckenden Kruste.

Bei der Versuchsanordnung mit zudiffundierendem Chlorwasserstoff ist charakteristisch, dass sich der Angriff viel ausgeprägter über das ganze Blech erstreckt und die unten befindliche, stark zerklüftete Rostschicht allmählich in die Bezirke übergeht, wo sich vereinzelte unregelmässige Angriffsstellen neben nicht angegriffenem Metall befinden (Fig. 11 und 12).

Bei mittleren Chlorwasserstoffdrucken (einige mm) erfolgte ähnlich wie beim Nickel die Bildung des normalen festen Chlorids, und zwar sehr wahrscheinlich des Hexahydrats. Bei hohen Drucken dagegen bildete sich eine Lösung vom Chlorid des dreiwertigen Eisens, die abtropfte.

Die Ergebnisse über die chemische Zusammensetzung der Korrosionsprodukte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Chemische Zusammensetzung der Korrosionsprodukte in Abhängigkeit vom Dampfdruck der Säurelösung.

Metall	Säure	Korrosionsprodukt bei Dampfdruck der Säure		
		klein	mittel	gross
Zn	HCl	$\text{ZnCl}_2 \cdot 4 \text{ Zn(OH)}_2$ (bis 0,016 mm)	ZnCl ₂ -Lösung (von 0,4 mm an)	ZnCl ₂ -Lösg., HCl
	HBr	$\text{ZnBr}_2 \cdot 4 \text{ Zn(OH)}_2$ + ZnBr ₂ -Lösung	ZnBr ₂ -Lösg., HBr	—
Cd	HCl	CdClOH (bis 0,012 mm)	CdCl ₂ · 2 H ₂ O fest + wenig Lösung (von 0,4 mm an)	CdCl ₂ · 2 H ₂ O fest + Lösung, HCl
	HBr	CdBr ₂	—	—
Ni	HCl	$\text{NiCl}_2 \cdot 2 \text{ Ni(OH)}_2$ · 3 H ₂ O (bis 0,016 mm)	$\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (von 0,4 mm an)	$\text{NiCl}_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$, HCl. (von 2 mm an)
	HBr	$\text{NiBr}_2 \cdot 2 \text{ Ni(OH)}_2$ · 4 H ₂ O	—	—
Fe	HCl	FeOOH	$\text{FeCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$	FeCl_3 -Lösg., HCl

4. Die Geschwindigkeit des Angriffs.

a) Abhängigkeit des Angriffs von der Zeit und vom Druck des Säuredampfes.

In verdünnten Säuredämpfen steigt in allen untersuchten Beispielen, auch bei Eisen, der Angriff weitgehend linear mit der Zeit an. Es gilt dies für die Versuchsanordnung mit zudiffundierendem Säuredampf und mit allseitig von Dampf umgebenen Proben. Gelegentlich wurde eine geringe Abbiegung der Kurven nach unten beobachtet. Es findet also keine oder nur eine unbedeutende Schutzwirkung durch das gebildete Korrosionsprodukt statt.

Ein besonderes Verhalten zeigt Nickel bei hohem Chlorwasserstoffdruck. Hier erfolgt der Angriff zunächst rasch, verlangsamt sich dann, um später wieder etwas rascher und linear zu verlaufen. Die gebildete Salzsäure-Schicht übt demnach eine Schutzwirkung aus, die durch die oben erwähnte chemische Veränderung wieder abgeschwächt wird¹⁾.

Die Angriffsgeschwindigkeit ist bei kleinen Säuredampfdrücken innerhalb recht weiter Grenzen dem Druck proportional. Es gilt dies wiederum auch für Eisen und für beide Versuchsanordnungen. Sie ist aber bei zudiffundierendem Säuredampf wesentlich kleiner als bei den allseitig von Dampf umgebenen Blechen, z. B. bei Eisen, wo vergleichbare Werte vorliegen, ca. 10-mal.

Ein ganz anderes Bild ergibt sich für Nickel bei hohen Chlorwasserstoffdrücken. Hier steigt die Angriffsgeschwindigkeit bis zu einem HCl-Druck von 2 mm an, sinkt nachher stark ab und ist zwischen 10 und 40 mm Druck unabhängig davon, was auf die oben geschilderten chemischen Verhältnisse zurückzuführen ist.

b) Der Nutzeffekt bei zudiffundierendem Säuredampf.

Wie schon erwähnt, ergeben sich quantitativ besonders leicht deutbare Verhältnisse bei der Versuchsanordnung mit zudiffundierendem Dampf. Aus den äusseren Erscheinungen ist zu folgern, dass bei niedrigem Druck der Dampf vollkommen unten am Blech absorbiert wird. Es ist naheliegend, anzunehmen, dass die Konzentration hier auf Null absinkt, und dass sich von der Oberfläche der Säurelösung bis ans Blech ein Konzentrationsgefälle vom Sättigungsdruck bis Null einstellt. Die nach oben diffundierende Säuremenge kann dann aus folgender Formel berechnet werden:

$$m = \frac{p \cdot t \cdot q \cdot D \cdot s}{760 \cdot l}$$

dabei bedeuten:

p = Sättigungsdruck der Säure	D = Diffusionskoeffizient des Dampfes in Luft
t = Versuchsdauer	s = Litergewicht des Dampfes
q = Querschnitt des Gefässes	l = Abstand Säure-Blech

¹⁾ Feitknecht, Schweizer Archiv 6, 1 (1940).

Da die erforderlichen Daten bekannt sind, kann diese Menge berechnet werden. Aus der Gewichtszunahme der Proben und der röntgenographisch ermittelten Zusammensetzung lassen sich die pro zudiffundierte Säuremolekel umgesetzte Anzahl Metallatome berechnen. Die so erhaltenen Werte für eine Reihe typischer Fälle sind in der fünften Kolonne der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Zusammenhang zwischen umgesetzter Metallmenge und zudiffundierter Menge HCl.

Metall	Druckgebiet in mm Hg	Verbindung	Nutzeffekt	pro HCl umges. Atome Metall
Fe	2,6—14,6 × 10 ⁻⁴	FeOOH	11	11
Zn	0,6—16,0 × 10 ⁻³	ZnCl ₂ · 4 Zn(OH) ₂	1	2,5
Ni	1,6 × 10 ⁻²	NiCl ₂ · 3 Ni(OH) ₂ · 3 H ₂ O	0,8	1,2
Ni	0,4	NiCl ₂ · 6 H ₂ O	1	0,5
Cd	5,5—12,0 × 10 ⁻³	CdOHCl	0,3	0,3
Cd	5,5 × 10 ⁻²	CdCl ₂ · 2 H ₂ O	0,3	0,15
Ni	20—40	NiCl ₂ · 4 H ₂ O	5—2 × 10 ⁻³	2,5—1 × 10 ⁻³

Ferner lässt sich der sog. „Nutzeffekt“ berechnen. Wir verstehen darunter das Verhältnis der gefundenen Menge Korrosionsprodukt (m_g) zu der aus der zudiffundierten Halogenwasserstoffmenge berechneten (m_{th}). Diese Berechnung des Nutzeffektes ist nicht sehr genau, da die Zusammensetzung der festen Korrosionsprodukte nicht völlig konstant ist, z. B. noch Feuchtigkeit adsorbiert sein kann. Das wirkliche m_g dürfte im allgemeinen etwas kleiner als das eingesetzte sein. Ferner ist l nicht genau definiert; der eingesetzte Wert ist eher zu klein, das wirklich m_{th} ist deshalb auch kleiner als das eingesetzte. So kompensieren sich die Fehler teilweise und die erhaltenen Werte sind für unsere Betrachtungen von genügender Genauigkeit.

Wie man sieht, ist die pro Säuremolekel umgesetzte Anzahl von Metallatomen sehr verschieden. Berücksichtigt man nur die verdünnten Säuredämpfe, so ist sie bei Eisen mit dem stärksten Angriff fast 100-mal grösser als bei Cadmium bei etwas höherem Chlorwasserstoffdruck. Es ist dies auf die verschiedene Zusammensetzung der Reaktionsprodukte und den verschiedenen Nutzeffekt zurückzuführen.

Hinsichtlich des Nutzeffektes lassen sich drei verschiedene Fälle unterscheiden.

1. Der Nutzeffekt ist grösser als 1. Es trifft dies beim Eisen zu, wobei der Nutzeffekt berechnet wurde unter der Annahme, dass sich das einzig bekannte basische Salz des dreiwertigen Eisens, das FeOCl, bilden würde. An Stelle dieses basischen Salzes entsteht aber FeOOH, die zudiffundierende Säure wird nicht verbraucht und kann weiteres Metall angreifen.

2. Der Nutzeffekt ist 1. Die gesamte hinzudiffundierende Säuremenge wird verwendet, um die sich unter den herrschenden Bedingungen bildende Verbindung zu geben. Ein weiterer Angriff findet nicht statt. Es ist dies der Fall bei Zink, bei Säurekonzentrationen, die zur Bildung von Hydroxychlorid führen, ferner bei Nickel und Chlorwasserstoffdämpfen, welche zum Nickelchloridhexahydrat führen. Nicht ganz erreicht wird der Wert beim Nickel bei Drucken, die zum Hydroxysalz führen. In diesen Fällen wird der zudiffundierende Säuredampf restlos verbraucht zur Umsetzung von Metall, und es wird nur gerade soviel Metall durch Korrosion zerstört, als Säure zudiffundiert.

3. Der Nutzeffekt ist kleiner als 1. Nicht die gesamte Säuremenge, die unter den Voraussetzungen der oben angegebenen Gleichung zu der Metallprobe gelangen könnte, wird umgesetzt. Die Säuredampfkonzentration ist demnach an der Oberfläche der Probe nicht Null, das Konzentrationsgefälle somit kleiner. Es kann dies darauf zurückzuführen sein, dass zum Umsatz des Metalls eine etwas erhöhte Säurekonzentration nötig ist; es scheint dies beim Cadmium der Fall zu sein. Ferner kann sich über dem Metall eine Schicht bilden, welche die Zudiffusion der Säuredämpfe behindert, wie dies für die niedrigen Hydrate des Nickelchlorids zutrifft. Aus dem qualitativ festgestellten, sehr geringen Angriff von Nickel in sehr verdünnten Säuredämpfen scheint unter diesen Bedingungen die vorhandene Nickeloxydhaut einen Schutz zu gewähren.

5. Der Chemismus des Angriffs.

Aus den Feststellungen über die chemische Natur der Reaktionsprodukte, den morphologischen Erscheinungen und den Ergebnissen der quantitativen Messungen lassen sich allgemeinere Schlüsse über den Reaktionsablauf des Angriffs von Metallen durch Säuredämpfe ziehen. Sie dürften auch auf andere Metalle und andere Säuredämpfe übertragbar sein, die hier nicht berücksichtigt wurden.

Auffallend ist das individuell stark verschiedene Verhalten der Metalle. Dieses ist, wie aus dem mitgeteilten Tatsachenmaterial ohne weiteres ersichtlich ist, auf die Verschiedenheit des chemischen Charakters der Reaktionsprodukte, zum kleineren Teil auf das verschiedene elektrochemische Verhalten der Metalle selbst zurückzuführen.

Für die ersten Stadien des Angriffs ist massgebend die Reaktionsfähigkeit der das Metall stets überziehenden Oxydhaut. Zinkoxyd reagiert mit feuchten Säuredämpfen rasch, sehr wahrscheinlich unter Bildung von Hydroxysalz. Deshalb besteht der Oberflächenfilm von in gewöhnlicher Atmosphäre gelagertem Zink aus Hydroxycarbonat¹⁾. Der in feuchten Dämpfen von Halogenwasser-

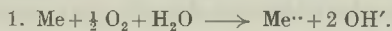
¹⁾ *Anderson und Fuller, Metals and Alloys* **10**, 882 (1939).

stoffsäure gebildete Film besitzt eine beträchtliche Durchlässigkeit für diese und für Sauerstoff und verdickt sich deshalb ziemlich rasch, wie aus dem Auftreten der Anlauffarben zu schliessen ist. Dabei ist der Mechanismus wohl der, dass das Metall durch den Sauerstoff oberflächlich oxydiert und die Oxydhaut durch den nachfolgenden Säuredampf laufend umgewandelt wird; der Angriff erfolgt rein chemisch. Ähnliches gilt für Cadmium.

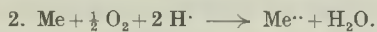
Anders verhalten sich die Oxydfilme von Nickel und Eisen; diese reagieren nur sehr langsam oder nicht mit verdünnten Säuren unter Bildung von basischen Salzen. Es findet bei diesen Metallen deshalb nur ein Angriff an schwachen Stellen statt und schreitet von hier aus weiter.

In den nachfolgenden Stadien des Angriffs spielen wohl elektrochemische Vorgänge eine massgebende Rolle. Sind in den Fällen, wo eine entsprechende Reaktion möglich ist, wie bei Zink und Cadmium, die Schichten so dick geworden, dass die Sauerstoffzudiffusion zu stark behindert wird, so wird sich an schwachen Stellen der Schicht auf der Metalloberfläche ein Flüssigkeitsfilm ausbilden, der Säure gelöst enthält. Bei Metallen mit resistentem Oxyd, wie bei Nickel und Eisen, ist dies von Anfang an der Fall.

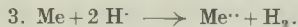
In dieser Lösungsschicht gehen an anodischen Stellen Metallionen in Lösung. Bei genügend rascher Zudiffusion des Sauerstoffs übernimmt dieser an kathodischen Stellen Elektronen und geht in den Ionenzustand über. Beide Reaktionen können in folgende Formel zusammengefasst werden:



Die Reaktion kann sich aber auch so abspielen, dass Wasserstoffionen entladen werden und der atomare Wasserstoff durch Sauerstoff oxydiert wird, was zusammengefasst formuliert ergibt:



Bei zu langsamer Zudiffusion des Sauerstoffs kann es zu einer Entwicklung von Wasserstoff kommen, sich also die Reaktion abspielen:



In der Flüssigkeitsschicht sammeln sich demnach Metallionen, Hydroxylionen, Säureanionen und eventl. auch Wasserstoffionen an. Die Konzentration der letzteren wird im wesentlichen von der Geschwindigkeit der Zudiffusion des Säuredampfes abhängig sein, bei langsamer Zudiffusion eventl. auch von der relativen Geschwindigkeit der Reaktionen 1 + 2. Die Natur des festen Reaktionsproduktes, das sich aus dem Flüssigkeitsfilm ausscheidet, hängt ab von den entstehenden Ionenkonzentrationen und der Löslichkeit der möglichen Verbindungen, nämlich der Hydroxyde, Hydroxysalze und normalen Salze. Es sind also drei Fälle möglich.

1. Es entsteht Hydroxyd. Dies wird dann der Fall sein, wenn kein schwerlösliches Hydroxysalz existiert, das Hydroxyd sehr schwerlöslich ist und die Säuredämpfe nicht so rasch hindiffundieren, dass die Hydroxylionenkonzentration zu stark herabgesetzt wird. Dies trifft beim Eisen zu, bei dem bei langsamem Angriff eine Oxydation in die dreiwertige Stufe erfolgt. In dieser Wertigkeitsstufe sind keine schwerlöslichen Hydroxysalze bekannt, dagegen ist das Hydroxyd so schwerlöslich, dass es sich schon aus schwach saurer Lösung ausscheidet. Dadurch wird die zudiffundierende Säure nicht verbraucht und vermag weiteres Metall umzusetzen; der Nutzeffekt ist deshalb gross. Es wäre sogar zu erwarten, dass ein mit der Zeit sich verstärkender Angriff stattfinden sollte. Da dies nicht zutrifft, muss angenommen werden, dass ein beträchtlicher Teil von Chlorid durch das Hydroxyd adsorptiv gebunden und dadurch für eine weitere Reaktion unwirksam gemacht wird. Unsere Deutung des starken Angriffs von Eisen durch saure Dämpfe weicht demnach etwas von derjenigen *Vernon's* ab, der sie auf die Hydrolyse der Eisen(III)-salze zurückführte, während wir die Nichtexistenz von festen basischen Salzen und die Schwerlöslichkeit des Hydroxyds dafür verantwortlich machen möchten. Möglicherweise spielt dabei auch noch das intermediäre Auftreten von zweiwertigen Eisenverbindungen eine Rolle.

2. Es entsteht ein Hydroxysalz. Die Bedingungen hierfür sind gegeben, wenn das betreffende Metall schwerlösliche Hydroxysalze gibt und wenn die Reaktionen 1 + 2 vorherrschen, d. h. die H^+ -Ionenkonzentration im Lösungsfilm niedrig bleibt. Ferner spielt auch die Bildungsgeschwindigkeit des Hydroxysalzes eine Rolle.

Besonders übersichtlich liegen die Verhältnisse bei Zink in Chlorwasserstoff. Aus dem bekannten Löslichkeitsprodukt des $ZnCl_2 \cdot 4 Zn(OH)_2$ bzw. $ZnCl_{0.4}(OH)_{1.6}$, für das wir schreiben können

$$L = [Zn][Cl]^{0.4}[OH]^{1.6} = 1,13 \times 10^{-15} \text{ 1),}$$

ergibt sich, dass aus konzentrierteren Zinksalzlösungen dieses Hydroxysalz schon in saurem Milieu ausfällt. Bei langsamer Zudiffusion des Chlorwasserstoffs wird dieser vollständig zur Bildung des Hydroxychlorids verbraucht; es bildet sich nur ein sehr dünner Lösungsfilm über dem Metall, in dem die Reaktion stattfindet. Das einmal gebildete Hydroxychlorid wird wegen der Beständigkeit in schwach saurem Milieu nicht in normales Salz umgewandelt. Es tritt dies aber ein, wenn die Zudiffusion des Chlorwasserstoffs rascher wird, es bildet sich dann überschüssiges Zinkchlorid, welches infolge der grossen Löslichkeit zerfliesst. Diese grosse Löslichkeit des Zinkchlorids ist auch dafür verantwortlich, dass der kritische Wasserdampfdruck wesentlich niedriger liegt, als ihn *Vernon* bei Schwefeldioxyddämpfen festgestellt hat.

1) *E. Häberli*, Bern, veröffentlichte Untersuchungen.

Die Tatsache, dass sich bei Zink in Dämpfen von Bromwasserstoff auch bei sehr viel kleinern Drucken neben dem Hydroxysalz Lösung von normalem Salz bildet, ist darauf zurückzuführen, dass das Zinkhydroxybromid wesentlich weniger beständig ist¹⁾ und eine höhere Hydroxylionenkonzentration zu seiner Bildung benötigt. Einmal gebildet, wird es durch zudiffundierenden Bromwasserstoff viel eher zu normalem Bromid gelöst.

Cadmium in Chlorwasserstoff verhält sich in verdünnten Chlorwasserstoffdämpfen ähnlich wie Zink, was wiederum mit dem geringen Löslichkeitsprodukt des Hydroxychlorids zusammenhängt. Das normale Chlorid ist weniger löslich und weniger zerfließlich und so ist das Übergangsbereich zwischen Hydroxychlorid und normalem Chlorid enger, weil sich ersteres fest ausscheidet.

Es ist auffallend, dass Cadmium in Bromwasserstoff kein Hydroxysalz bildet, obschon die Hydroxybromide des Cadmiums fast ebenso beständig sind wie die Hydroxychloride²⁾. Möglicherweise hängt dies mit der geringen Löslichkeit und dem starken Autokomplexbildungsvermögens des Cadmiums zusammen.

Für Nickel bei etwas höheren Chlorwasserstoffdrucken ist charakteristisch, dass zuerst konzentrierte Lösungen von Nickelchlorid entstehen, aus denen sich das Hydroxychlorid erst nachträglich ausscheidet. Es dürfte dies darauf zurückzuführen sein, dass sich die Hydroxysalze des Nickels sehr langsam bilden³⁾. Nur bei sehr langsamer Zudiffusion des Halogenwasserstoffs vermag die Bildung des Hydroxychlorids mit dieser Schritt zu halten.

Es ist zu erwarten, dass im Falle der Bildung von Hydroxysalz der Nutzeffekt eins betragen sollte, da sich gerade soviel von diesem bildet, wie Säure hinzudiffundiert. Es ist dies bei Zink und Nickel auch weitgehend der Fall.

Beim Cadmium in Chlorwasserstoff ist der Nutzeffekt wesentlich kleiner als eins, was sehr auffallend ist. Es bedeutet dies, dass der Chlorwasserstoffdruck über dem Hydroxychlorid nicht Null ist. Dass sich das Hydroxychlorid in dieser Chlorwasserstoff enthaltenden Atmosphäre bzw. in dem dünnen säurehaltigen Film von Cadmiumchlorid nicht auflöst, hängt mit seiner Zusammensetzung und seinem Löslichkeitsprodukt zusammen. Letzteres lässt sich aus den Angaben von *Feitknecht* und *Gerber*⁴⁾ zu

$$[\text{Cd}^{2+}][\text{OH}^-][\text{Cl}^-] = 2 \times 10^{-11}$$

schätzen. Die Wasserstoffionenkonzentration, welche zur Auflösung des Hydroxysalzes nötig ist, hängt nach obiger Formel stark von der

¹⁾ *Feitknecht* und *Weidmann*, *Helv.* **26**, 1564 (1943).

²⁾ *W. Gerber*, Bern, unveröffentlichte Versuche; ferner *Feitknecht*, *Helv.* **28**, 1444 (1945).

³⁾ *Feitknecht* und *Collet*, *Helv.* **22**, 1428 (1939).

⁴⁾ *Helv.* **20**, 1344 (1937).

Cadmiumionenkonzentration ab und ist in konzentrierter Lösung von der Grössenordnung 10^{-2} bis 10^{-3} .

Der niedrige Nutzeffekt ist nun möglicherweise so zu deuten, dass als Folge der hohen Wasserstoffüberspannung des Cadmiums die Reaktionen 1–3 langsam verlaufen und so der Lösungsfilm auf der Metalloberfläche einen geringen Säureüberschuss aufweist.

Die pro zudiffundierte Molekel Halogenwasserstoff umgesetzte Anzahl Atome Metall ist umso grösser, je hydroxyreicher das Hydroxysalz, also auch abgesehen vom kleinen Nutzeffekt am geringsten bei Cadmium.

3. Es entsteht das normale Salz. Wie im vorangehenden Abschnitt angedeutet, ist dies stets der Fall, wenn die sich durch die Konkurrenz der Bildung von Hydroxylionen nach Gleichung 1 und der Geschwindigkeit der Zudiffusion des Halogenwasserstoffs einstellende Konzentration der Hydroxylionen nicht ausreicht, um das Löslichkeitsprodukt des Hydroxysalzes zu überschreiten. Wie schon erwähnt, ist der hierzu erforderliche Dampfdruck der Säurelösung individuell recht verschieden.

Je nach der Löslichkeit des Salzes und dem Wasserdampfdruck über der Säurelösung entstehen Lösungen des Salzes (Zink über HCl), Lösung und krystallisiertes Salz (Cadmium über HCl) oder trockenes Salz, und zwar eventl. verschiedene Hydratstufen (Nickel und Eisen über konz. HCl-Lösungen) oder sogar wasserfreies Salz (Cadmium über HBr).

Auch in diesem Falle ist die Voraussetzung gegeben, dass der Nutzeffekt eins wird. Beobachtet wurde dies bei Nickel über Salzsäure mit einem Dampfdruck von 0,4 mm. Andererseits ist gerade bei diesen Fällen die Voraussetzung für einen kleineren Nutzeffekt gegeben. Es kann dies eintreten, wenn das Metall erst bei etwas höherer Wasserstoffionenkonzentration angegriffen wird, wie dies möglicherweise für Cadmium in Chlorwasser- und Bromwasserstoff zutrifft. Eine sehr viel stärkere Herabsetzung des Nutzeffektes wird erhalten, wenn das sich bildende feste Salz die Zudiffusion des Säuredampfes behindert, wie bei Nickel über konz. Salzsäurelösungen.

Kleine Nutzeffekte können auch erhalten werden, wenn das Metall mit von Säure schwer angreifbaren Oxydschichten bedeckt ist. Nach noch nicht einwandfrei bestätigten Versuchen trifft dies z. B. für Nickel bei sehr kleinen Chlorwasserstoffdrucken zu. Ein Nutzeffekt von Null kann beobachtet werden, wenn das Metall einen vollkommen säurefesten Überzug besitzt, wie beispielsweise rostfreier Stahl.

6. Zusammenfassung.

1. Es wurde der Angriff von Zn, Cd, Ni und Fe durch Luft, welche Dämpfe von HCl oder HBr enthielt, morphologisch und röntgenanalytisch-chemisch verfolgt und die Geschwindigkeit des Angriffs ermittelt.

2. Je nach den Versuchsbedingungen und der chemischen Natur der Metalle entstehen Hydroxyde, Hydroxysalze oder normale Salze.

3. Der Angriff erfolgt im wesentlichen elektrochemisch. Die sich im einzelnen bildende Verbindung kann auf die Geschwindigkeit der Zudiffusion des Säuredampfes und die Eigenschaften der möglichen Korrosionsprodukte, besonders deren Löslichkeit, sowie auf das elektrochemische Verhalten der Metalle zurückgeführt werden.

4. Es wird der Nutzeffekt definiert als das Verhältnis der gefundenen Menge Korrosionsprodukt zu der theoretisch berechneten unter der Annahme, dass jede auf das Metall auftreffende Säuremolekel sich zu dem beobachteten Korrosionsprodukt umsetzen würde. Der Nutzeffekt ist grösser als eins, wenn wie bei Eisen das Korrosionsprodukt aus Hydroxyd besteht. Ein Nutzeffekt von eins wird vor allem bei der Bildung von Hydroxysalzen beobachtet. Ein Nutzeffekt kleiner als eins resultiert, wenn der Angriff des Metalls erst in saurem Milieu rascher erfolgt, oder wenn sich schützende Schichten bilden.

5. Die sehr verschiedene Angriffsgeschwindigkeit der verschiedenen Metalle ist auf die Verschiedenheit der Zusammensetzung der Korrosionsprodukte und den verschiedenen Nutzeffekt zurückzuführen.

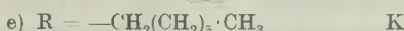
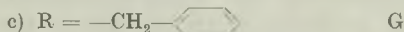
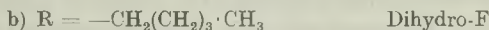
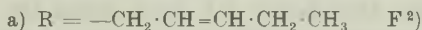
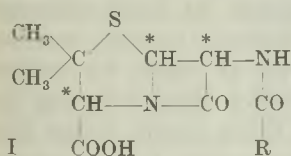
Universität Bern, Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie.

227. Synthese Penicillin-ähnlicher, acylierter Dipeptide I

von R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher.

(11. X. 46.)

Nach englischen und amerikanischen Autoren¹⁾ enthält die wahrscheinlichste Konstitutionsformel der natürlichen Penicilline (Ia—e)



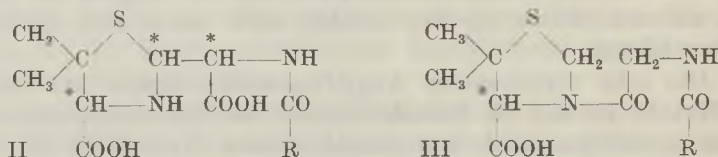
einen 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-Ring, kondensiert mit einem β -Lactam-Ring, der selbst wieder eine Acylamino-Gruppe trägt.

¹⁾ Nature **156**, 766 (1945); Sci. **102**, 627 (1945).

²⁾ Nomenklatur der amerikanischen Autoren. Die englischen Autoren nennen Penicillin F „I“, Penicillin G „II“ und Penicillin X „III“.

Die vorliegenden spärlichen Angaben über Penicillin-ähnliche Verbindungen deuteten zwar darauf hin, dass die antibakterielle Wirkung eng mit der beschriebenen Ringstruktur zusammenhängt, indem z. B. durch reduktive Entfernung des Schwefels und damit Öffnung des Thiazolidinringes und insbesondere auch schon durch hydrolytische Öffnung der Lactam-Bindung zur „Penicilloic acid“ (II) unwirksame Substanzen erhalten wurden. Es blieb aber von grossem praktischem Interesse, weitere Verbindungen zu prüfen, die sich durch Aufspaltung des Ringgerüsts an anderer Stelle ergeben.

Unsere Synthesen Penicillin-ähnlicher Verbindungen richteten sich demnach vorerst auf Derivate, in denen der präparativ schwer zugängliche Vierring zwischen den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen geöffnet ist. Solche Verbindungen stellen acylierte Dipeptide dar, nämlich Acylglycyl-dimethyl-thiazolidin-carbonsäuren (III), die zwei Wasserstoffatome mehr enthalten als die Penicilline und



in denen 2 der ursprünglich 3 Asymmetriezentren (*) wegfallen¹⁾. Sie sind auch im Hinblick darauf interessant, dass wichtige Antibiotika, wie Gramicidin und Tyrocidin, Polypeptid-Natur besitzen. In der vorliegenden Mitteilung wird über die Synthese von Verbindungen des genannten Typus berichtet, die sich aber vorerst von der (nicht-methylierten) *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure (IV) ableiten. Dafür variierten wir nicht nur den Acylrest R, sondern auch den Glycin-Rest.

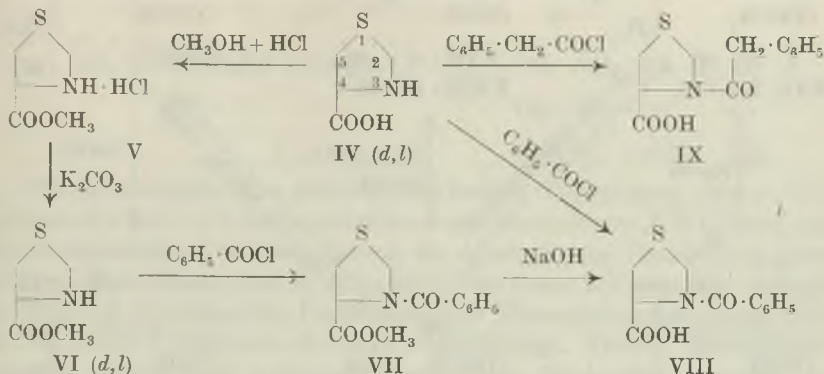
Die *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure (IV) wurde nach *S. Ratner* und *H. T. Clarke*²⁾ aus *d,l*-Cystein-hydrochlorid und Formaldehyd in fast quantitativer Ausbeute gewonnen. Sie ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leicht dagegen in Säuren, Alkalien oder Salzlösungen. Auch ihr Methylester-hydrochlorid (V) sowie der freie Methylester (VI) wurden bereits von den genannten Autoren hergestellt. Der Ester VI und seine im weiteren zu beschreibenden N-Substitutionsprodukte konnten leicht alkalisch verseift werden. Zur Überprüfung der Reaktionsfähigkeit von IV bzw. VI stellten wir neue acylierte Derivate davon her. Bei der Benzoylierung des Esters VI mit Benzoylchlorid in absolutem Äther wurde, neben dem Ester-hydrochlorid V, der N-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VII) als farbloses viskoses Öl erhalten. Er ist unlöslich

¹⁾ Ein anders geartetes acyliertes Dipeptid, ohne Schwefel und heterocyclische Ringe, das Phenacetyl-*l*-alanyl-*d*-valin, ist durch Reduktion von Penicillin G erhalten worden³⁾.

²⁾ *S. Ratner* und *H. T. Clarke*, *Am. Soc.* **59**, 203 (1937).

³⁾ *Nature* **156**, 766 (1945); *Sci.* **102**, 627 (1945).

in Wasser, aber löslich in organischen Lösungsmitteln. Durch Verseifung in methanolischer Natronlauge liess er sich in die freie *N*-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VIII) überführen, die auch durch direkte Benzoylierung von IV in alkalischem Medium zugänglich war.



VIII erwies sich ebenfalls als viskoses farbloses Öl¹⁾, das in Wasser sehr schwer, in organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther leicht löslich ist. — Im weiteren wurde die *N*-Phenacetylthiazolidin-4-carbonsäure (IX) hergestellt. Sie konnte aus IV mittels Phenacetylchlorid und Natronlauge in Form farbloser Krystalle vom Smp. 121—122° gewonnen werden.

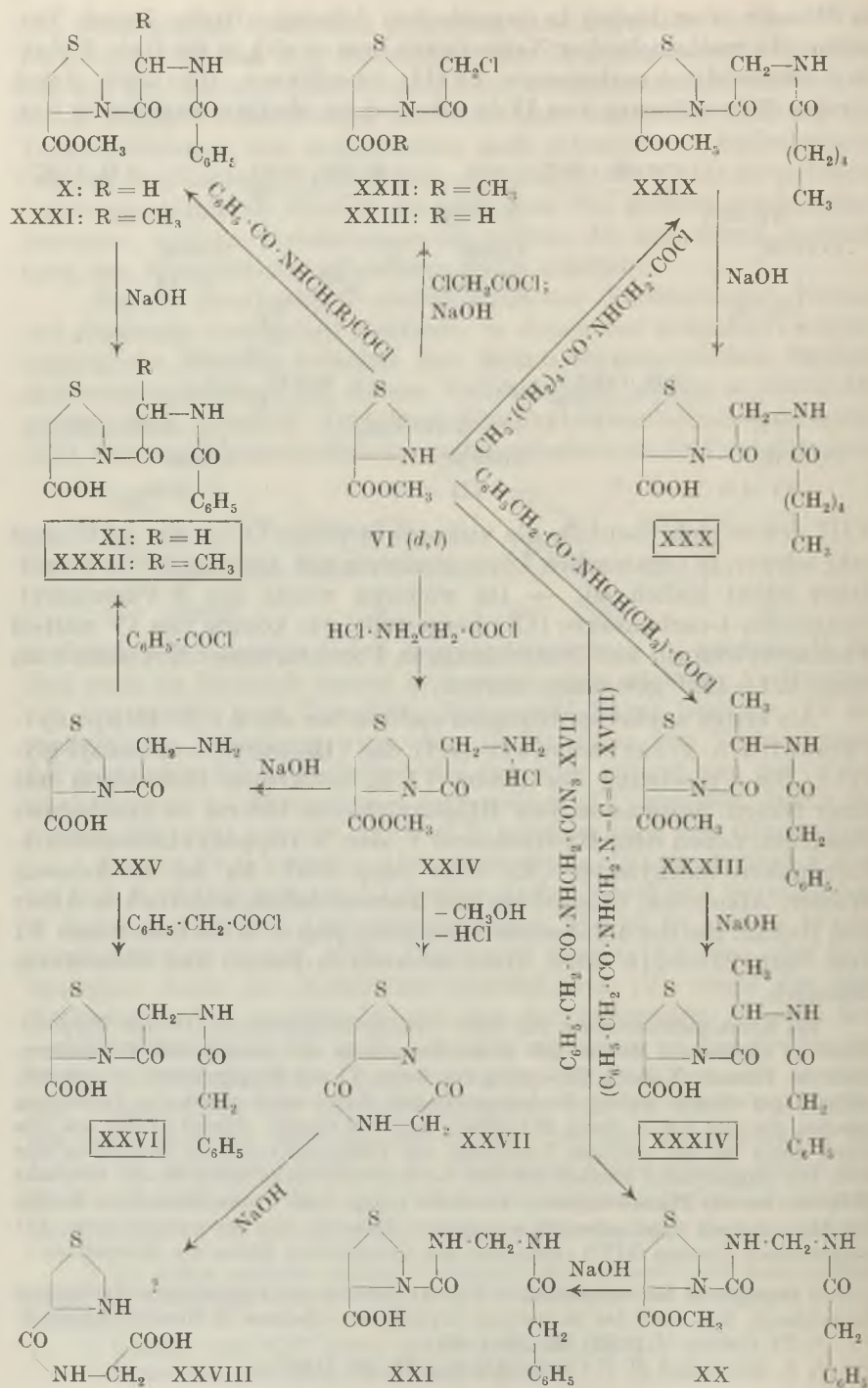
Als erstes acyliertes Dipeptid stellten wir die *d,l*-*N*-Hippurylthiazolidin-4-carbonsäure (XI) dar (Hippuryl- = Benzoyl-glycyl-). Die Umsetzung des Esters VI in trockenem Chloroform mit einer feinen Suspension von Hippurylchlorid lieferte in exothermer Reaktion, neben dem Hydrochlorid V, den *N*-Hippurylthiazolidin-4-carbonsäure-methylester (X) vom Smp. 104°. Er ist in heissem Wasser, Alkoholen, Chloroform und Benzol löslich, unlöslich in Äther und Hexan. Bei der alkalischen Verseifung ging er in die freie Säure XI vom Smp. 211—216° über. Diese ist auch in Benzol und Chloroform unlöslich.

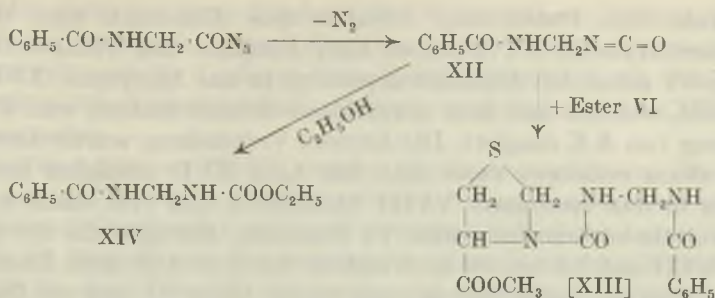
Ein Kondensationsversuch von freier Thiazolidin-carbonsäure (IV) mit Hippurylchlorid in alkalischem Medium gab in der Hauptsache nur rückgebildete Hippursäure. Auch der Versuch, X durch Umsetzung des Esters VI mit Hippurylazid²⁾ zu erhalten, schlug wegen offenbar anderer Reaktionsweise fehl. Dabei wurde aber keine Verbindung erhalten, die sich von X durch Mehrgehalt einer NH-Gruppe ableitet (XIII), wie dies weiter unten bei der analogen Umsetzung mit Phenacetyrlazid zu beschreiben sein wird. Das Hippurylazid wandelt sich also bei weitem nicht so leicht in sein Isocyanat (XII) um, wie das Phenacetyrlazid. Immerhin erfolgt diese Umwandlung beim Kochen mit Alkohol, denn dabei entstand in normaler Weise das dem Isocyanat XII entsprechende Urethan XIV³⁾ (vergleiche den Curtius'schen Abbau der Säureazide).

¹⁾ Dagegen ist das entsprechende *N*-Acetyl-Derivat als krystallisierte Verbindung beschrieben³⁾. Vgl. auch das im weiteren krystallisiert erhaltene *N*-Phenacetyl-Derivat.

²⁾ Th. Curtius, J. pr. [2] 52, 243 (1894).

³⁾ S. Ratner und H. T. Clarke, Am. Soc. 59, 203 (1937).





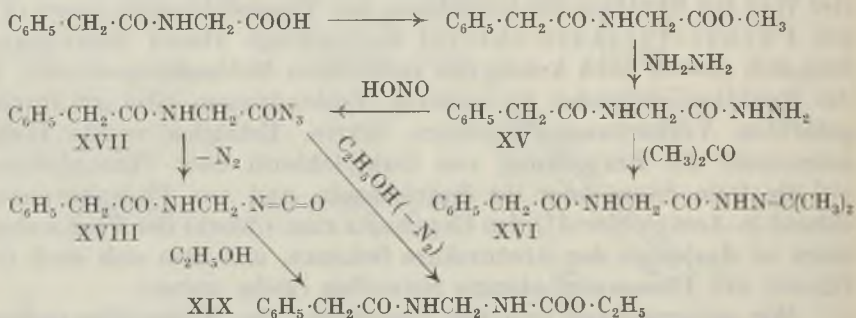
Die Gewinnung des zweiten acylierten Dipeptides, der *d,l*-N-Phenacetyl-glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXVI), machte unvorhergesehene Schwierigkeiten. In Analogie zur Darstellung ihres niederen Homologen, des N-Hippuryl-Derivates XI, war als einfacher Weg zur Synthese die Umsetzung des Thiazolidinsäure-esters (VI) mit Phenacetursäure-chlorid beabsichtigt. Dieses Säurechlorid liess sich jedoch nach keiner der versuchten Methoden gewinnen, da die Reaktion entweder zu anderen Verbindungen oder zu dunkel gefärbten Verharzungs-Produkten führte. Erfolglos wurde bisher untersucht die Einwirkung von Oxalylchlorid oder Thionylchlorid auf die freie Säure oder ihr Natriumsalz, und von Phosphor-pentachlorid in Acetylchlorid¹⁾. Im Gegensatz zum Chlorid der Phenacetursäure ist dasjenige der Acetursäure bekannt, und liess sich auch das Chlorid des Phenacetyl-alanins herstellen (siehe unten).

Wir untersuchten nun die Umsetzung des Thiazolidin-carbonsäure-esters VI mit Phenacetylazid (XVII). Diese Verbindung liess sich leicht aus dem Phenacetursäure-methylester über das Hydrazid XV gewinnen, das durch sein Aceton-hydrason XVI charakterisiert wurde. Das Phenacetylazid (XVII) vom Smp. 85—86° lieferte beim Kochen mit Alkohol erwartungsgemäss das Urethan XIX. Das dabei intermediär, unter Verlust von N₂ gebildete Iso-cyanat XVIII ist natürlich auch ohne Gegenwart von Alkohol recht unbeständig und polymerisiert sich leicht. Es konnte immerhin durch Kochen einer Chloroform-Lösung des Azids XVII in rohem Zustande als fruchtartig riechendes Öl gewonnen werden, das mit Alkohol wieder das Urethan XIX ergab.

Normalerweise reagieren Acyl-aminosäure-azide mit anderen Aminosäuren unter Bildung von acylierten Dipeptiden. Unter den eingehaltenen Bedingungen führte aber die Umsetzung von VI mit XVII nicht zum N-Phenacetyl-glycyl-thiazolidin-carbonsäure-ester, sondern zu einer um eine NH-Gruppe reicheren Verbindung, die als diacyliertes Methyldiamin XX aufgefasst werden kann. Sie

¹⁾ Neuerdings wurde beobachtet, dass in einem Gemisch von feingepulverter Phenacetursäure und Acetylchlorid teilweise Umchlorierung stattfindet. Diese Reaktion gibt anscheinend die Möglichkeit, Phenacetylchlorid zu erhalten und damit direkt Phenacetyl-glycyl-Reste einzuführen.

verdankt ihre Entstehung offenbar dem Umstand, dass sich das Phenacetyrlazid XVII unter dem Einfluss des Thiazolidinsäureesters VI schon bei Zimmertemperatur in das Isocyanat XVIII umwandelt, welches mit dem sekundären Stickstoffatom von VI unter Bildung von XX reagiert. Die letztere Verbindung wurde demgemäss auch dann erhalten, wenn man das Azid XVII zunächst durch Erhitzen in das Isocyanat XVIII überführte und erst dann mit dem Thiazolidin-carbonsäure-ester VI umsetzte. Erfolgte die Einwirkung von XVII auf VI bei 0°, so erhielten wir trotzdem kein Phenacetyl-glycyl-Derivat, dafür viel unveränderten Ester VI und ein Polymerisationsprodukt des Isocyanates XVIII, neben geringen Mengen seines Derivates XX. Ein Umsetzungsversuch von freier Thiazolidin-4-carbonsäure IV mit Phenacetyrlazid in alkalischem Medium misslang ebenfalls, da nur Phenacetursäure zurückgebildet wurde.



Der Ester XX konnte in üblicher Weise alkalisch in die freie Carbonsäure XXI übergeführt werden.

Da die Verwendung reaktionsfähiger Phenacetursäure-Derivate bisher nicht zur Synthese der N-Phenacetyl-glycyl-thiazolidincarbon-säure (XXVI) führte, bemühten wir uns, letztere Verbindung stufenweise aufzubauen.

Dazu sollte vorerst der Weg über die N-Halogenacyl-Derivate dienen. Nun liess sich zwar der Thiazolidinester VI mit Chloracetylchlorid in Chloroform in glatter Reaktion zum *d, l*-N-Chloracetyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXII) umsetzen. Letzterer konnte aber nicht eindeutig zum Dipeptidester XXIV aminiert werden; ebenso wenig gelang eine Umsetzung mit Phenacetamid und Natriumamid zur Verbindung XXVI. Der Ester XXII wurde noch alkalisch zur *d, l*-N-Chloracetyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXIII) verseift.

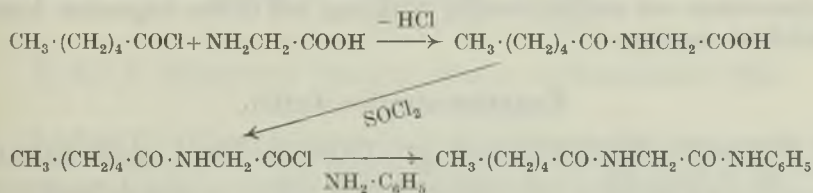
Die Synthese der N-Phenacetyl-glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXVI) gelang nach der Aminosäurechlorid-Methode. Dabei wurde der Thiazolidin-carbonsäure-ester VI zuerst mit Glycylchlorid-hydrochlorid in Chloroform zum N-Glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-ester (XXIV) umgesetzt. Seine Aufarbeitung musste sehr vorsichtig erfolgen, um die Bildung des Diketopiperazin-Derivates XXVII zu vermeiden oder einzuschränken. Letzteres entstand nämlich recht leicht aus XXIV unter Abspaltung von Methanol. Es liess sich alka-

lisch nicht mehr ins freie Dipeptid XXV überführen, lieferte dabei vielmehr ein Aufspaltungsprodukt, das wegen seiner schweren Benzoylierbarkeit und in Analogie zum Reaktionsverlauf mit dem entsprechenden Dimethyl-thiazolidin-Derivat¹⁾ versuchsweise als XXVIII formuliert wird.

Der Dipeptidester XXIV wurde alkalisch zum freien Dipeptid XXV, der *d,l*-N-Glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure verseift, die bei 194—197° schmilzt und in Wasser leicht, in absolutem Alkohol unlöslich ist. Zum Beweis des richtigen Reaktionsverlaufes führten wir XXV mit Benzoylchlorid in die bereits auf anderem Wege gewonnene N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) über. Es gelang auch, letztere aus VI über XXIV und XXV ohne Isolierung dieser Zwischenstufen herzustellen.

Zur schliesslichen Gewinnung des phenacetylierten Dipeptids kombinierte man zweckmässig Verseifung und Acylierung des Dipeptidesters XXIV, indem man ihn mit Phenacetylchlorid in alkalischem Medium umsetzte. Die so gewonnene *d,l*-N-Phenacetyl-glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXVI) schmilzt bei 164—166°. Sie ist unlöslich in Äther, schwerlöslich in Wasser und Essigester und leichter löslich in Alkohol, Aceton und Dioxan.

Als drittes acyliertes Dipeptid wurde die *d,l*-N-Capronyl-glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXX) dargestellt. Die Synthese gelang ohne weiteres über das Capronylglycyl-chlorid, das seinerseits durch Acylierung von Glycin mit n-Capronylchlorid zum n-Capronylglycin und Chlorierung des letzteren mittels Thionylchlorid zugänglich war. Das Capronylglycyl-chlorid wurde bisher nicht in reiner Form gewonnen. Um es zu charakterisieren, setzten wir es mit Anilin zum Capronylglycin-anilid um.



Bei der Einwirkung des n-Capronylglycyl-chlorids auf den Thiazolidin-4-carbonsäure-ester VI in Chloroform entstand der rohe N-Capronylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXIX) in öligem Form. Durch übliche alkalische Verseifung ging er in die freie Säure XXX über. Sie schmolz bei 134—136° und war leicht löslich in Alkohol, heissem Wasser oder Essigester, unlöslich in Äther oder Hexan.

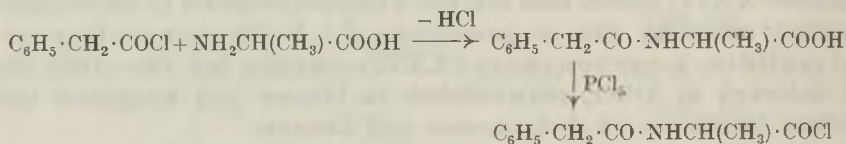
Die erhaltenen drei acylierten Dipeptide XI, XXVI und XXX lassen sich durch Variation der drei Hauptbestandteile vielfältig ab-

¹⁾ Vgl. die folgende Arbeit II.

wandeln. Im Rahmen dieser Arbeit, d. h. unter Verwendung von *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure, wurden noch zwei analoge Verbindungen hergestellt, die an Stelle von Glycin *d,l*-Alanin enthalten. Ihre Synthese gestaltete sich nach den gewonnenen Erfahrungen relativ einfach.

d,l-Benzoylalanyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXXII) konnte durch Umsetzung des Thiazolidin-esters VI mit *d,l*-Benzoylalanyl-chlorid in Chloroform und alkalische Verseifung des ölig anfallenden rohen Methylesters XXXI gewonnen werden. Sie schmilzt bei 174—177° und lässt sich aus Wasser umkrystallisieren.

Auch die Darstellung des Phenacetylalanyl-Derivates gelang über das Acylaminosäure-chlorid, denn dieses liess sich, wie bereits bemerkt, im Gegensatz zum Phenacetursäure-chlorid leicht herstellen: Durch Acylierung von *d,l*-Alanin mit Phenylessigsäure-chlorid erhielten wir das Phenacetylalanin vom Smp. 150—152° und aus letz-



terem mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid das Phenacetylalanyl-chlorid. Dieses reagierte erwartungsgemäss mit dem Thiazolidinester VI zum öligen rohen Methylester XXXIII der *d,l*-N-Phenacetylalanyl-thiazolidin-4-carbonsäure, welcher sich durch alkalische Verseifung in die krystalline freie Säure XXXIV überführen liess.

Über die Prüfung der gewonnenen fünf acylierten Dipeptide, insbesondere auf antibakterielle Wirkung, soll in der folgenden Arbeit berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Einfache Derivate der *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure.

Der *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VI)²⁾ und seine N-Substitutionsprodukte liessen sich durch $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ -stündige Behandlung mit 2-n. Natronlauge bei 20° oder mit 2-n. Sodalösung auf dem siedenden Wasserbad verseifen.

N-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VIII).

a) Über den Methylester in organischem Lösungsmittel: 4 g Ester VI wurden in 25 cm³ absolutem Äther unter Kühlung mit 1,58 cm³ Benzoylchlorid versetzt. Dabei schied sich das Ester-hydrochlorid V ab. Man gab etwas Essigester zu, schüttelte die Lösung mit Wasser, Sodalösung und Wasser aus, trocknete sie über Na₂SO₄ und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand bildete ein farbloses viskoses Öl, das nicht zur Krystal-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ S. Ratner und H. T. Clarke, Am. Soc. 59, 203 (1937).

lisation gebracht werden konnte und den N-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VII) darstellte:

$C_{12}H_{13}O_3NS$	Ber. C 57,35	H 5,21%
	Gef. „ 56,96	„ 5,20%

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und löslich in Methanol, Äther oder Essigester.

Zur Verseifung wurde mit 10 cm³ 2-n. NaOH und 5 cm³ Methanol 30 Minuten bei 20° geschüttelt. Nach Abdunsten des Methanols im Vakuum fällte man mit 2-n. HCl ein farbloses Öl, das in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen wurde. Nach Trocknen der Lösung über Na₂SO₄, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum erhielten wir die N-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VIII) als farbloses Öl, das in Methanol, Äther, Essigester oder Benzol gut, in Wasser sehr schwer und in Petroläther nicht löslich ist. Zur Entfernung von Spuren anorganischen Rückstandes wurde das Präparat in heissem absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung bei -10° filtriert und der Alkohol verdampft.

$C_{11}H_{11}O_3NS$	Ber. C 55,68	H 4,67%
	Gef. „ 55,46	„ 4,87%

b) Durch direkte Benzoylierung der freien Thiazolidin-4-carbonsäure: 1 g Säure IV wurde in der Kälte in 10 cm³ 2-n. NaOH mit 0,87 cm³ Benzoylchlorid umgesetzt. Nach dem Filtrieren fällte man mit verdünnter Salzsäure ein schmieriges Produkt und nahm es in Essigester auf. Bei üblicher Aufarbeitung und Waschen mit Petroläther zur Entfernung von Benzoesäure erhielten wir ein farbloses harziges Öl, die N-Benzoyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VIII), die nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

$C_{11}H_{11}O_3NS$	Ber. C 55,68	H 4,67%
	Gef. „ 55,64	„ 4,87%

N-Phenacetyl-thiazolidin-4-carbonsäure (IX).

2 g Säure IV wurden in 2-n. NaOH mit 2,1 g Phenacetylchlorid acyliert. Nach Filtrieren säuerten wir die Lösung mit verdünnter Salzsäure an, wobei ein schmieriges Produkt ausfiel, welches sich mit Äther extrahieren liess. Man trennte die Schichten und wusch die ätherische mit Wasser. Inzwischen begannen sich aus der ätherischen Lösung farblose Krystalle abzuscheiden. Man erhielt so leicht die Verbindung IX, welche in Chloroform oder viel warmem Äther löslich, in Wasser oder Essigester unlöslich ist. Smp. 121—122°.

$C_{12}H_{13}O_3NS$	Ber. C 57,35	H 5,21%
	Gef. „ 57,51	„ 5,08%

2. d,l-N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI).

(Hippuryl- = Benzoyl-glycyl-)

2 g Ester VI in 20 cm³ trockenem, über P₂O₅ destilliertem Chloroform wurden mit einer feinen Suspension von 1,5 g Hippurylchlorid in 20 cm³ Chloroform in der Kälte zusammengebracht. Unter Selbsterwärmung ging alles sofort in Lösung und nach kurzer Zeit begann sich das Ester-hydrochlorid V abzuscheiden. Nach zweistündigem Schütteln bei 20° wusch man die Suspension mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser, trocknete die Chloroformlösung über Na₂SO₄ und dampfte sie ein. Der ölige Rückstand ergab, aus Isopropanol umkrystallisiert, nadelförmige Krystalle vom Smp. 104°; Ausbeute bis 58% der Theorie. Der N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (X) ist löslich in heissem Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform oder Benzol, unlöslich in Äther oder Hexan.

$C_{14}H_{16}O_4N_2S$	Ber. C 54,53	H 5,23	N 9,09	S 10,40%
	Gef. „ 54,55	„ 5,07	„ 8,95	„ 10,52%

Die Kondensation liess sich auch — aber ohne Vorteile — in Gegenwart von Pyridin oder NaHCO₃ durchführen; in Pyridin allein, ohne organisches Lösungsmittel, entstand eine grössere Menge von Nebenprodukten.

Zur Verseifung schüttelte man 1 g des Esters X, mit oder ohne Zusatz von Äthanol, mit 5 cm³ 2-n. NaOH 25 Minuten bei 20°. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fiel die N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) aus, die, aus Isobutanol umkrystallisiert, bei 211—216° schmilzt. Sie ist löslich in Alkoholen oder Hydrogencarbonatlösung, wenig löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Essigester, Benzol oder Chloroform.

$C_{13}H_{14}O_4N_2S$	Ber. C 53,05	H 4,79	N 9,52	S 10,89%
	Gef. „ 53,10	„ 4,80	„ 9,53	„ 10,58%

Urethanderivat XIV: 500 mg Hippurylazid¹⁾ wurden in 20 cm³ absolutem Äthanol 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Filtrieren und Einengen der Lösung krystallisierte das rohe Urethanderivat XIV aus. Es wurde abgetrennt und in warmem Essigester gelöst; man filtrierte von Ungelöstem und krystallisierte den Eindampf-Rückstand der Essigesterlösung aus Benzol um. Die erhaltene Verbindung vom Smp. 166—167° ist offensichtlich identisch mit dem „Hippenyl-äthylurethan“ von Curtius¹⁾.

$C_{11}H_{14}O_3N_2$	Ber. C 59,45	H 6,35%
	Gef. „ 59,57	„ 6,13%

3. Umsetzung von *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VI) mit Phenacetyrlazid (XVII).

Darstellung des Phenacetyrlazides (XVII).

Phenacetsäure-hydrazid (XV): Zu 9 g Hydrazinhydrat liess man auf dem Wasserbad 36 g Phenacetsäure-methylester (gewonnen aus Phenacetsäure und Diazomethan) in 150 cm³ warmem Alkohol zutropfen. Nach 2-stündigem Kochen wurde abkühlen gelassen, wobei das rohe Hydrazid auskrystallisierte. Es wurde abgetrennt, mit Alkohol und Äther gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. Dabei filtrierten wir vom ungelösten Teil heiss ab und später nochmals von der sich beim Abkühlen bis 40° abscheidenden Trübung. Es wurde so ein voluminöses Präparat erhalten, das wir gut absaugten und im Vakuumexsikkator trockneten. Aus Dioxan krystallisierte das reine Hydrazid XV in Nadelbüscheln vom Smp. 144—145°.

$C_{10}H_{13}O_2N_3$	Ber. C 57,95	H 6,32	N 20,29%
	Gef. „ 57,94	„ 6,38	„ 20,39%

Durch kurzes Kochen mit Aceton konnte das Hydrazid XV leicht in sein Acetonhydrazon XVI vom Smp. 151° übergeführt werden.

$C_{13}H_{17}O_2N_3$	Ber. C 63,13	H 6,93	N 17,00%
	Gef. „ 62,91	„ 6,97	„ 17,14%

Phenacetyrlazid (XVII): 5 g Phenacetylhydrazid und 2,4 g Natriumnitrit löste man in 350 cm³ warmem Wasser, filtrierte die Lösung nach Abkühlen auf Raumtemperatur und versetzte sie mit 9 cm³ Eisessig, worauf sich bald das Azid in farblosen Krystallen abzuscheiden begann. Nach einstündigem Stehen bei 0° wurde es abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äther umkrystallisiert. Es schmilzt bei 85—86° und ist unlöslich in Wasser und löslich in warmem Äther, Benzol oder Chloroform. In der Flamme verpufft es.

$C_{10}H_{10}O_2N_4$	Ber. C 55,04	H 4,62	N 25,65%
	Gef. „ 55,05	„ 4,61	„ 25,60%

Urethanderivat XIX: 1 g Phenacetyrlazid (XVII) wurde in 20 cm³ absolutem Alkohol 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man filtrierte vom Ungelösten, engte das Filtrat ein und sog die weissen Krystallnadelchen ab. Beim Behandeln mit warmem Essigester blieb ein kleiner Teil ungelöst. Nach Eindampfen des Filtrates und Umkrystallisieren des Rückstandes aus absolutem Alkohol erhielt man das reine Urethanderivat XIX vom Smp. 140—141°.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$	Ber. C 61,00	H 6,83%
	Gef. „ 60,99	„ 6,78%

¹⁾ Th. Curtius, J. pr. [2] 52, 243 (1894).

Rohes Isocyanat XVIII: Man löste 100 mg Azid XVII in Chloroform, filtrierte die Lösung und kochte sie dann eine halbe Stunde. Beim Abdampfen des Chloroforms im Vakuum blieb ein fruchtartig riechendes Öl zurück, das mit absolutem Alkohol in das oben beschriebene Urethanderivat XIX übergeführt werden konnte.

Einwirkung von Phenacetylazid (XVII) auf Thiazolidin-carbonsäure-ester (VI).

Man versetzte 3 g Ester VI in 35 cm³ Chloroform bei 20° mit 2 g Phenacetylazid (XVII) und liess dann 2 Stunden stehen. Die Chloroformlösung wurde hierauf mit Wasser und Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte allmählich. Aus Isopropanol umkrystallisiert, wurde das diacylierte Methylendiamin XX in Form feiner Nadeln vom Smp. 140—145° erhalten. Die Verbindung ist löslich in heissem Alkohol, Benzol, Chloroform, Aceton oder Wasser, unlöslich in kaltem Wasser, Alkohol oder Äther.

$C_{15}H_{19}O_4N_3S$	Ber. C 53,40	H 5,68	N 12,46%
	Gef. „ 53,44	„ 5,76	„ 12,31%

Derselbe Ester XX konnte auch in guter Ausbeute erhalten werden, wenn man zunächst Phenacetylazid (XVII) wie oben beschrieben durch Hitze in das Isocyanat XVIII überführte und erst dann mit Thiazolidinester VI umsetzte.

Zur Verseifung wurde XX in üblicher Weise mit 2-n. NaOH unter Zusatz von Alkohol behandelt. Die freie Säure XXI krystallisierte gut aus Wasser oder Isopropanol. Sie schmilzt bei 167—169° unter Zersetzung und ist löslich in heissem Alkohol oder Wasser.

$C_{14}H_{17}O_4N_3S$	Ber. C 52,00	H 5,30	N 13,00%
	Gef. „ 52,13	„ 5,28	„ 13,20%

4. Umsetzung von *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VI) mit Monochlor-acetylchlorid.

N-Chloracetyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXII).

Unter Kühlung gaben wir 17,3 g Thiazolidinester VI in 80 cm³ Chloroform mit 6,75 g Chloracetylchlorid in 40 cm³ Chloroform zusammen. Sofort begann die Ausscheidung des Ester-hydrochlorids V. Nach 4-stündigem Stehen wurde mit Sodalösung, verdünnter Salzsäure und wenig Wasser neutral gewaschen und die Chloroformlösung über Na₂SO₄ getrocknet. Beim Verdunsten schieden sich aus ihr farblose Krystalle von XXII ab. Sie schmolzen bei 52—55° und waren löslich in Wasser, Aceton, Essigester, Dioxan, Benzol oder Chloroform, unlöslich in Äther oder Hexan.

$C_7H_{10}O_3NCIS$	Ber. C 37,59	H 4,51	Cl 15,85%
	Gef. „ 37,70	„ 4,69	„ 15,44%

N-Chloracetyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXIII).

500 mg Ester XXII wurden 20 Minuten bei Raumtemperatur mit 2,5 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt. Man filtrierte die Lösung, säuerte sie an, brachte sie im Vakuum zur Trockene und extrahierte den Rückstand mit absolutem Dioxan. Nach Filtrieren und Verdampfen des Dioxans im Vakuum krystallisierte der Rückstand allmählich durch. Aus wenig Isopropanol umkrystallisiert, wurde die Säure XXIII in farblosen Krystallen vom Smp. 160—162° (unter Zersetzung) erhalten. Sie ist leicht löslich in Wasser, Dioxan oder Alkohol, unlöslich in Hexan.

$C_6H_8O_3NCIS$	Ber. C 34,37	H 3,85%
	Gef. „ 34,26	„ 3,89%

Der Ester XXII wurde mehrere Tage mit konz. wässrigem Ammoniak bei 25° stehen gelassen und das rohe Reaktionsprodukt teils benzoylet, teils phenacetyliert, doch konnte danach weder das Benzoylderivat XI, noch das Phenacetylderivat XXVI isoliert

werden. Ein Aminierungsversuch mit flüssigem Ammoniak und Ammoniumnitrat ergab dasselbe negative Resultat. Auch mit Natriumamid in kochender benzolischer Lösung blieb der Ester XXII unverändert. Bei der Einwirkung von Phenacetamid und Natriumamid auf XXII in benzolischer Lösung wurden in der Hauptsache nur Ausgangsstoffe zurückgewonnen.

5. Darstellung von *d,l*-N-Phenacetylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXVI) nach der Aminosäurechlorid-Methode.

N-Glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXIV).

Zu 9 g Thiazolidinester VI in 50 cm³ Chloroform gaben wir unter Kühlung in kleinen Portionen 4 g Glycylchlorid-hydrochlorid, das sich jeweils rasch löste. (Wie zu erwarten war, verhinderte ein Zusatz von Pyridin die Bildung des Dipeptidesters XXIV). Da bei der Darstellung des Glycylchlorid-hydrochlorides meist nicht 100-proz. Präparate erhalten werden konnten, bestimmten wir vor der Umsetzung mit dem Ester VI (im molaren Verhältnis Chlorid: Ester = 1:2) stets den Gehalt an Säurechlorid im Gemisch mit unumgesetztem Glycin.

Man liess den Ansatz einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, wobei sich allmählich Ester-hydrochlorid V abschied. Dann wurde das Chloroform im Vakuum bei niedriger Temperatur abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 cm³ absolutem Methanol aufgenommen und die Lösung von Ungelöstem (hauptsächlich Glycin) abfiltriert. In der Lösung bestimmte man den Chloridgehalt auf titrimetrischem Wege, fügte die berechnete Menge einer methanolischen Natrium-methylat-Lösung zu und liess einige Zeit bei -10° stehen. Es wurde wieder filtriert, das Methanol aus dem Filtrat im Vakuum bei niedriger Temperatur entfernt und der Rückstand (auch der Rückstand der Natrium-methylat-Fällung) einige Male mit absolutem Alkohol ausgekocht. Aus der alkoholischen Lösung krystallisierte der Dipeptidester XXIV in Nadelchen vom Smp. 160—161° unter Zersetzung. Es scheint jedoch fraglich, ob dieser Schmelzpunkt, der von Ansatz zu Ansatz variierte, dem reinen Dipeptidester zugeschrieben werden kann, da dieser beim Erhitzen sehr leicht in das Diketopiperazinderivat XXVII überging. Die Analysenzahlen sind zur Beurteilung der Beimischung nicht gut brauchbar, da schon beim Hochvakuumtrocknen der Substanz erhebliche Teile des Esters in das Diketopiperazin übergeführt werden. Auf eine Wiedergabe der Analysendaten wird daher verzichtet. Der Dipeptidester XXIV ist löslich in Wasser, heissem Alkohol oder Essigester und unlöslich in Äther, Aceton oder Benzol; er reagiert in wässriger Lösung schwach alkalisch gegenüber Lackmus.

N-Glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXV).

1 g des Dipeptidesters XXIV wurde mit 10 cm³ 2-n. NaOH bei Raumtemperatur 30 Minuten geschüttelt. Man neutralisierte hierauf die Lösung mit 20 cm³ n. H₂SO₄, dampfte sie im Vakuum ein und kochte den Rückstand mit 95-proz. Alkohol aus. Schon in der Hitze schieden sich aus dem eingeengten Filtrat weisse Krystallnadeln des Dipeptides XXV ab. Sie schmolzen bei 194—197° unter Zersetzung und waren in Wasser leicht löslich, in absolutem Alkohol unlöslich.

C ₆ H ₁₀ O ₃ N ₂ S	Ber. C 37,88	H 5,30%
	Gef. „ 37,82	„ 5,24%

N-Phenacetylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXVI).

1,3 g des Dipeptidesters XXIV setzte man in 2-n. NaOH in der Kälte mit 0,85 cm³ Phenacetylchlorid um, filtrierte und säuerte das Filtrat mit verdünnter HCl an. Das ausgefällte Produkt wurde in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Bald begann sich die acylierte Dipeptid-Säure XXVI spontan aus der Essigesterlösung in farblosen Krystallen abzuschcheiden. Man trennte sie ab, wusch mit Wasser das Natriumsulfat heraus und trocknete den Rückstand. Die

Säure schmilzt bei 164—166° unter Zersetzung, ist unlöslich in Äther, schwer löslich in Wasser oder Essigester und leichter löslich in Alkohol, Aceton oder Dioxan.

$C_{14}H_{16}O_4N_2S$	Ber. C 54,53	H 5,23%
	Gef. „ 54,28	„ 5,31%

N-Glycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-anhydrid (XXVII) (Diketopiperazin-derivat).

Zur Darstellung dieses Diketopiperazins verfuhr man genau so wie bei der Synthese des Dipeptidesters XXIV und erhitzte das Rohprodukt lediglich einige Zeit mit absolutem Alkohol. Statt des Dipeptidesters krystallisierte nach Einengen das Diketopiperazin XXVII in Nadeln vom Smp. 190—192° aus. Es ist löslich in Wasser, Alkohol oder Aceton, unlöslich in Äther oder Chloroform.

$C_6H_8O_2N_2S$	Ber. C 41,85	H 4,68%
	Gef. „ 41,80	„ 4,69%

Bei der Verseifung der Verbindung XXVII mit 2-n. NaOH von 20° färbte sich die Lösung citronengelb (vgl. auch später beim dimethylierten Produkt¹⁾). Aus dem Reaktionsprodukt konnte durch Benzoylierung keine N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) gewonnen werden; ob trotzdem wenigstens teilweise Benzoylierung stattgefunden hat, steht noch offen.

6. Darstellung von *d,l*-N-Capronylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXX).

n-Capronyl-glycin.

22 g Glycin wurden in 2-n. NaOH in der Kälte mit 39,5 g n-Capronylchlorid (aus Capronsäure und Thionylchlorid) sorgfältig acyliert. Nach Filtrieren der Lösung und Ansäuern mit verdünnter HCl erfolgte neben einer öligen eine krystallinische Abscheidung. Man saugte die letztere von der wässrigen Mutterlauge und der zurückgebildeten Capronsäure scharf ab, wusch sie solange mit Hexan, bis kein Capronsäuregeruch mehr wahrzunehmen war und trocknete sie im Vakuumtopf bei 60—70°. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther schmolz das n-Capronyl-glycin bei 91—92°. Es erwies sich als löslich in Äther, Alkohol, Essigester, Aceton oder Chloroform und als unlöslich in Wasser oder Petroläther.

$C_8H_{15}O_3N$	Ber. C 55,47	H 8,73%
	Gef. „ 55,29	„ 8,70%

Chlorid: 3 g Capronyl-glycin wurden in 20 cm³ Chloroform gelöst, die Lösung in einer Kältemischung gekühlt, mit 2 cm³ Thionylchlorid (speziell gereinigt) versetzt und bei Zimmertemperatur 5 Minuten geschüttelt, wobei sie sich gelb färbte. Man entfernte das Chloroform und den Thionylchlorid-Überschuss im Vakuum und löste den nun dunkelgelb bis gelbrot gewordenen Rückstand in 25 cm³ Chloroform.

Capronylglycin-anilid: Zum rohen Capronylglycyl-chlorid, wie es aus 5 g Capronyl-glycin nach dem Abdunsten des Chloroforms und des überschüssigen Thionylchlorids erhalten worden war, wurden 6 cm³ Anilin in Essigester bei niedriger Temperatur zugegeben und das Ganze 2 Stunden geschüttelt. Dann filtrierte man, wusch die Essigesterlösung mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, trocknete sie über Na₂SO₄, engte sie ein und versetzte sie mit wenig Petroläther. Die erhaltenen Krystalle wurden zunächst aus Methanol-Wasser und dann aus Benzol umkrystallisiert. Smp. 151,5—153,5°. Das Anilid ist löslich in Alkohol, Essigester, Benzol oder Äther, unlöslich in Wasser.

$C_{14}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 67,71	H 8,12%
	Gef. „ 67,39	„ 7,95%

¹⁾ In der folgenden Arbeit II.

N-Capronylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXX).

Zur Lösung des obigen rohen Capronylglycyl-chlorides fügte man 5g Thiazolidinsäure-ester VI in 25 cm³ Chloroform unter Eiskühlung, liess 3 Stunden bei 25° stehen, wobei sich Ester-hydrochlorid V ausschied, wusch dann mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser (Vorsicht wegen Emulsions-Bildung!), trocknete die Chloroformlösung über Na₂SO₄ und dampfte sie im Vakuum ein. Der rohe N-Capronylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXIX) fiel als dunkelgelbes Öl an, das in methanolischer Lösung mit 10 cm³ 2-n. NaOH 1 Stunde bei 25° verseift wurde. Nach Abdunsten des Methanols im Vakuum, Filtrieren und Ansäuern nahm man die Ausfällung in Essigester auf, wusch die Lösung mit Wasser und trocknete sie mit Na₂SO₄. Aus der eingeeengten Essigesterlösung krystallisierte die freie Säure XXX nach Reiben mit dem Glasstab aus. Durch Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan erhielten wir sie in feinen Nadelchen vom Smp. 134 bis 136°. Das acylierte Dipeptid ist löslich in Alkohol, heissem Wasser oder Essigester, unlöslich in Äther oder Hexan.

C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	Ber. C 49,98	H 6,99	N 9,72%
	Gef. „ 49,96	„ 6,97	„ 9,49%

Die freie Säure XXX liess sich besonders leicht rein gewinnen, wenn man ihren Methylester XXIX vor der Verseifung durch Aluminiumoxyd-Chromatographie reinigte.

7. *d,l*-N-Benzoylalanyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXXII).

Zu 3 g Thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VI) in 30 cm³ Chloroform gaben wir unter Kühlung 2 g *d,l*-Benzoylalanyl-chlorid zu. Nach völliger Lösung begann sich das Ester-hydrochlorid V abzuscheiden. Der Ansatz wurde eine Stunde bei Raumtemperatur geschüttelt und dann mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung trockneten wir über Na₂SO₄ und dampften sie im Vakuum ein, wobei der rohe Methylester XXXI in öligor Form zurückblieb. Diesen verseifte man mit 2-n. NaOH und etwas Alkohol 45 Minuten bei 20°, destillierte den Alkohol im Vakuum ab, filtrierte die Lösung und säuerte das Filtrat mit verdünnter HCl an. Die ausgefällte Säure XXXII wurde aus Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 174—177° unter Zersetzung.

C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	Ber. C 54,53	H 5,23	N 9,09%
	Gef. „ 54,63	„ 5,41	„ 9,24%

8. *d,l*-N-Phenacetylalanyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXXIV).

Phenacetylalanyl-chlorid.

22,5 g *d,l*-Alanin wurden in 2-n. NaOH auf übliche Weise mit 39 g Phenyllessigsäure-chlorid acyliert. Beim Ansäuern fiel ein dicker Brei aus, den man absog, mit wenig Wasser wusch, trocknete und mit Petroläther auskochte. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde das Phenacetylalanin in schönen Krystallblättchen vom Smp. 150—152° erhalten.

C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N	Ber. C 63,75	H 6,32%
	Gef. „ 63,59	„ 6,24%

5 g *d,l*-Phenacetylalanin wurden in der Kälte mit 50 cm³ Acetylchlorid und 6,5 g PCl₅ versetzt. Während ¼-stündigem Schütteln ging alles mit gelblich-roter Farbe in Lösung. Man destillierte das Acetylchlorid bei höchstens 0° im Vakuum so lange ab, bis sich plötzlich ein gelber Krystallbrei abschied. Nach Absaugen desselben unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit, Waschen mit wenig Acetylchlorid und viel Petroläther und Trocknen im Vakuumexsikkator erhielten wir das Säurechlorid als schwach gelbliches Produkt vom Smp. 70—75° unter Zersetzung. Es ist ziemlich unbeständig und zersetzt sich leicht beim Aufbewahren.

C ₁₁ H ₁₂ O ₂ NCl	Ber. Cl 15,71	Gef. Cl 15,70%
--	---------------	----------------

N-Phenacetylalanyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXXIV).

3,4 g Thiazolidin-ester VI in 50 cm³ Chloroform wurden in der Kälte mit 2,6 g Phenacetylalanyl-chlorid versetzt, wobei sofort Lösung und hierauf Abscheidung des Ester-hydrochlorides V erfolgte. Man liess das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 20° stehen und erhielt daraus nach üblicher Aufarbeitung den rohen Methylester XXXIII als Öl. Dieser wurde mit 2-n. NaOH in alkoholischer Lösung bei 20° während 20 Minuten verseift, der Alkohol im Vakuum abgedunstet und die freie Säure mit verd. HCl gefällt. Man goss die Mutterlauge ab, wusch das halbste Produkt mit Wasser und krystallisierte es aus Wasser um. Das acylierte Dipeptid XXXIV schmolz nach vorangehendem Sintern unscharf bei 170—180° unter Zersetzung.

C ₁₅ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	Ber. C 55,88	H 5,63	N 8,69%
	Gef. „ 55,77	„ 5,65	„ 8,55%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

228. Mono- und Di-epoxyde des α -Jonons und β -Jonons und Umwandlungsprodukte dieser Verbindungen

von P. Karrer und H. Stürzinger.

(14. X. 46.)

Die natürlichen und synthetischen Carotinoid-epoxyde enthalten, soweit sie bis heute untersucht werden konnten, den Oxidosauerstoff an der Stelle, an der die Kohlenstoffdoppelbindung des β -Jononringes im zugrunde liegenden Pigment vorhanden gewesen war. Der β -Jononring wird somit durch Perphtalsäure besonders leicht angegriffen und in ein Epoxyd übergeführt. Darum schien es wünschenswert, das Verhalten der beiden Jonone selbst (α - und β -Jonon) gegenüber Perphtalsäure und Wasserstoffperoxyd zu untersuchen.

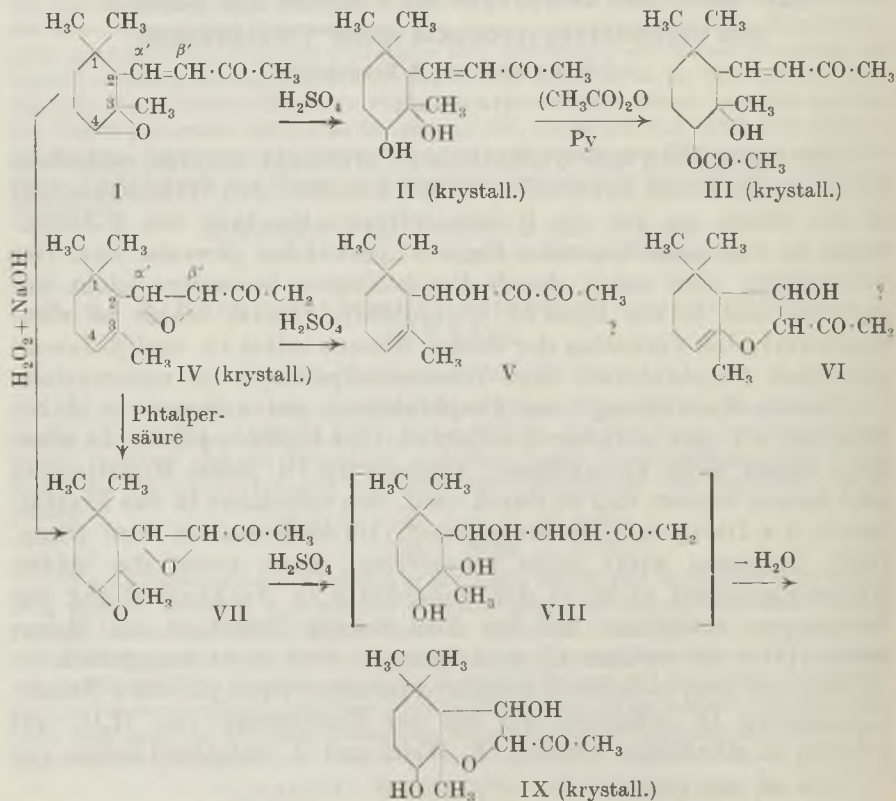
Durch Einwirkung von Perphtalsäure auf α -Jonon in Äther erhielten wir das α -Jonon-3,4-epoxyd (3,4-Oxido- α -jonon) I, allerdings bisher nicht krystallisiert, sondern als Öl. Seine Konstitution geht daraus hervor, daß es durch verd. Schwefelsäure in das krystallisierte 3,4-Dioxy-3,4-dihydro- α -jonon (II) aufgespalten wird (Smp. 128°). Letzteres wirkt nicht reduzierend, kann somit die beiden Hydroxylgruppen nicht in der Seitenkette in Nachbarstellung zur Ketogruppe enthalten. Bei der Acetylierung liefert es ein Monoacetat (III); die tertiäre Hydroxylgruppe wird nicht angegriffen.

Ein mit dem α -Jonon-3,4-epoxyd isomeres Epoxyd, das α -Jonon- α' , β' -epoxyd IV erhielten wir bei der Einwirkung von H₂O₂ auf α -Jonon in alkalischer Lösung. E. Weitz und A. Scheffer¹⁾ haben vor

¹⁾ B. 54, 2327 (1921).

längerer Zeit an zahlreichen Beispielen gezeigt, daß unter diesen Reaktionsbedingungen α, β -ungesättigte Ketone in Oxidverbindungen verwandelt werden. Das α -Jonon- α', β' -epoxyd ist kristallisiert, Smp. 38° . Durch verd. Schwefelsäure wird es zu einer Verbindung aufgespalten, die ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduziert und nur 1 aktives H-Atom enthält; mit p-Nitrophenylhydrazin und o-Phenylendiamin lieferte sie rotbraune Öle, die wir nicht reinigen konnten. Für die Substanz kommen die Formulierungen V und VI (bzw. enolisierte Formen dieser Grundkörper) in Betracht. Die Acetylierung führt zu einem Monoacetat.

Bei der Einwirkung von Phtalpersäure auf α -Jonon- α', β' -epoxyd IV erhielten wir das α -Jonon-di-epoxyd VII; dieselbe Substanz kann auch aus dem α -Jonon-3,4-epoxyd durch Oxydation mit H_2O_2 in alkalischer Lösung gewonnen werden. Ihre Krystallisation ist noch nicht gelungen. Behandelt man dieses Di-epoxyd mit verd. Schwefelsäure, so entsteht eine kristallisierte Verbindung $C_{13}H_{22}O_4$ vom Smp. 141° . Von den 4 Sauerstoffatomen gehören 2 Hydroxylgruppen an (2 aktive H-Atome nach Zerewitinoff), eines wahrscheinlich einer Ketogruppe; das vierte O-Atom muss in ätherartiger Bindung stehen.



Daher kommt für die Substanz Formel IX in Betracht; als Zwischenprodukt der Hydrolyse ist die Verbindung VIII anzunehmen, die unter Wasseraustritt spontan in das furanoide Oxyd IX (2-Acetyl-3,8-dioxy-5,5,9-trimethyl-hexahydro-cumaran) übergeht. Von den vorhandenen zwei OH-Gruppen lässt sich nur eine unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen acetylieren.

Ähnliche Epoxyde wie in der α -Jonon-Reihe liessen sich auch aus β -Jonon darstellen. Die Oxydation dieser Verbindung mit Phtalpersäure führte zum β -Jonon-2,3-epoxyd (X), einer kristallisierten, bei 46° schmelzenden Verbindung. Ihr Absorptionsspektrum weist bei 230 $m\mu$ ein Maximum auf, was für ein α, β -ungesättigtes Keton spricht¹⁾. Verd. Schwefelsäure hydrolysierte β -Jonon-2,3-epoxyd zum 2,3-Dioxy-2,3-dihydro- β -jonon (XI), das gut kristallisiert und bei 111° schmilzt. Es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung nicht, wodurch bewiesen wird, daß die beiden OH-Gruppen nicht in der Seitenkette in Nachbarschaft des Carbonyls stehen können. Da beide Hydroxyle des 2,3-Dioxy-2,3-dihydro- β -jonons tertiären Charakter besitzen, lassen sie sich unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen nicht acetylieren.

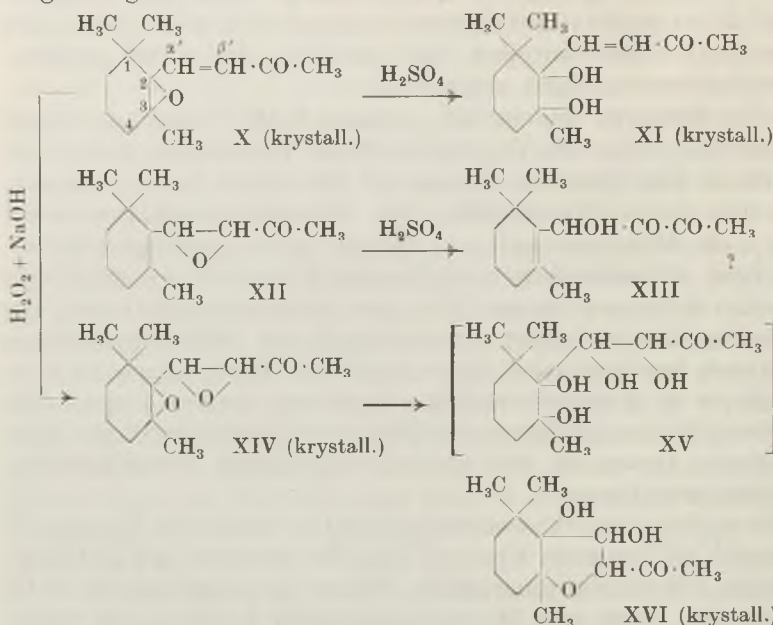
Die Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung auf β -Jonon ergab ein isomeres Epoxyd, dem die Struktur des β -Jonon- α' , β' -epoxyds zukommen muss (XII). Bisher ist es nur unrein als Öl erhalten worden. Auch sein Hydrolysenprodukt konnten wir bisher nicht kristallisieren und nicht rein gewinnen. Es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung stark; ob es der Formel XIII oder einer furanoiden (Struktur VI) entspricht, ist unsicher. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* zeigte, dass höchstens 1 aktives H-Atom vorhanden ist.

Ein gut charakterisiertes Di-epoxyd des β -Jonons bildete sich aus β -Jonon-2,3-epoxyd (X) bei der Weiteroxydation mit H_2O_2 in alkalischer Lösung. Die Verbindung kristallisierte leicht und schmilzt bei 75°. Ihre Struktur wird durch Formel XIV dargestellt. Wird sie mit 5-proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur hydrolysiert, so bildet sich eine Substanz der Zusammensetzung $C_{13}H_{22}O_4$, die dem analogen Spaltprodukt IX der α -Jononreihe entspricht und sehr wahrscheinlich die Konstitution XVI besitzt. Sie enthält 2 Hydroxylgruppen (2 aktive H-Atome bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung). Als Zwischenprodukt zwischen XIV und XVI ist das Diglykol XV anzunehmen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass in den beiden Jononen, ähnlich wie bei den Carotinoidpigmenten, Phtalpersäure vorzugsweise die Kohlenstoffdoppelbindungen im Kohlenstoffring an-

¹⁾ Nach *R. Woodward* (Am. Soc. **63**, 1123 (1941)) sind für α, β -ungesättigte Ketone mit einem Substituenten in α - oder in β -Stellung Absorptionsmaxima bei 225 $m\mu$ ($\pm 5 m\mu$) charakteristisch.

greift, während Wasserstoffperoxyd die der Carbonylgruppe benachbarte Äthylenbindung aufoxydiert, wie dies auch bei anderen α, β -ungesättigten Ketonen der Fall ist.



Hervorgehoben zu werden verdient, dass das Glykol XI, das durch Hydrolyse des β -Jonon-2,3-epoxydes entsteht, beständig ist, während die analogen Verbindungen, die sich bei der Spaltung von Carotinoid-epoxyden primär bilden müssen, in Furanerivate übergehen. Dagegen haben wir bei der hydrolytischen Spaltung der α - und β -Jonon-di-epoxyde Stoffe erhalten, die mit grösster Wahrscheinlichkeit die Konstitution von Hexahydro-cumaranderivaten besitzen (IX, XVI), so dass in diesen Fällen Ringschlüsse zu hydrierten Furanringen eintreten.

Experimenteller Teil.

α -Jonon-3, 4-epoxyd (Formel I).

15 g α -Jonon wurden in 50 cm³ trockenem Äther gelöst und unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 15,7 g Phtalpersäure in 200 cm³ Äther tropfenweise zufließen gelassen. Eine jodometrische Titration zeigte, daß nach 24-stündigem Stehen 96% der Theorie an Phtalpersäure verbraucht worden waren. Nach zwei Tagen haben wir die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt, die Ätherschicht getrocknet, den Äther abdestilliert und das zurückgebliebene Öl im Vakuum fraktioniert.

- | | |
|--------------|-------------------------------------|
| Druck 13 mm | 1. Fraktion Sdp. 125—144° |
| | 2. „ „ 144—146° |
| | 3. „ Hauptmenge Sdp. 146—148° |
| Druck 0,3 mm | 4. „ Sdp. 105—110° |
| | 5. Brauner harziger Rückstand (1 g) |

Analysen der Fraktion 3:

$C_{13}H_{20}O_2$ (208,16)	Ber. C 74,92	H 9,68%
	Gef. „ 74,13; 74,85	„ 9,71; 9,42%

Die Analysen der übrigen Fraktionen wichen beträchtlich vom theoretischen Wert ab; der Kohlenstoffgehalt der Fraktion 4 war etwas zu tief, ein Hinweis, dass diese etwas Di-epoxyd enthalten dürfte.

3,4-Dioxy-3,4-dihydro- α -jonon (Formel II).

Man löste 4,0 g α -Jonon-3,4-epoxyd in 20 cm³ alkoholischer Schwefelsäure (bereitet aus 5 cm³ 20-proz. wässriger Schwefelsäure und 15 cm³ Äthanol) und liess die Mischung 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach dem Einengen der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung setzten wir Petroläther hinzu, worauf nach dem Reiben der Glaswand Krystallisation einsetzte. Nach 3-maligem Umkrystallisieren der Verbindung aus einem Gemisch von Äther und Petroläther schmolz diese bei 128°.

$C_{13}H_{22}O_3$ (226,19)	Ber. C 68,96	H 9,80	akt. H 0,88%	(f. 2 OH-Gr.)
	Gef. „ 68,23; 69,11	„ 9,77; 9,91	„ „ 0,85%	

3,4-Dioxy-3,4-dihydro- α -jonon reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung nicht.

Zur Acetylierung der Verbindung wurde 1 g in 8 cm³ Pyridin gelöst, 1,8 g Essigsäure-anhydrid zugesetzt und die Mischung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf verdünnte man mit Wasser, schüttelte mit Äther aus, wusch die Ätherschicht mit verd. Schwefelsäure, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und engte sie ein. Dabei krystallisierte das Monoacetylderivat (Formel III) aus, das nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläthergemisch bei 96° schmolz.

$C_{15}H_{24}O_4$ (268,19)	Ber. C 67,11	H 9,01%	CH ₃ COOH 1	Mol (nach alkal. Vers.)
	Gef. „ 67,17	„ 8,80%	„ 0,91	„ „ „ „

α -Jonon- α' , β' -epoxyd (Formel IV).

25 g α -Jonon (130 Millimol) wurden in 150 cm³ Methanol gelöst; dazu liess man unter Rühren bei 0° 32,5 cm³ 4-n. Kalilauge (130 Millimol) und 39 cm³ 15-proz. Wasserstoffperoxyd gleichzeitig zutropfen und stellte die Lösung hierauf bei 0° in den Eisschrank. Nach 2 und nach 4 Tagen gab man je 20 cm³ 15-proz. Wasserstoffperoxyd neu hinzu und gleichzeitig so viel Methanol, dass sich kein Öl ausschied. Am sechsten Tag wurde ein ausgeschiedener Niederschlag, bestehend aus Kaliumperoxyd, abgenutscht, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Den nach dem Verdampfen des Äthers zurückgebliebenen Rückstand nahm man in Petroläther auf und kühlte diese Lösung durch Kohlendioxyschnee. Dabei krystallisierte das α -Jonon- α' , β' -epoxyd aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus stark gekühltem Petroläther schmolz es bei 38°. Ausbeute 28—31% der Theorie.

$C_{13}H_{20}O_2$ (208,16)	Ber. C 74,92	H 9,68%
	Gef. „ 74,99	„ 9,64%

Die Verbindung lässt, in Äthanol gelöst, bis 215 μ keine Absorptionsbande erkennen sie kann daher keine α , β -ungesättigte Ketongruppierung enthalten. Wenig Chlorwasserstoff enthaltendes Chloroform, wie es zur Umlagerung von Carotinoid-epoxyden dient, verändert das darin gelöste Epoxyd innerhalb 1—2 Tagen nicht merklich.

Lässt man das α -Jonon- α' , β' -epoxyd in verd. alkoholischer Schwefelsäure (5 cm³ 20-proz. wässrige Schwefelsäure auf 15 cm³ Äthanol) 48 Stunden stehen und arbeitet die Mischung in der gleichen Weise auf wie bei der Darstellung des 3,4-Dioxy-3,4-dihydro- α -jonons (vgl. oben), so erhält man ein Öl, das durch Destillation im Fraktionierkolben bei 0,03 mm Druck in Fraktionen zerlegt wurde. Durch wiederholte Destillation gelang es, eine bei 105—110° übergehende Fraktion abzutrennen, welche auf die Formel $C_{13}H_{22}O_3$ stimmende Analysenwerte ergab.

$C_{13}H_{22}O_3$ (226,19)	Ber. C 68,96	H 9,80	1 akt. H 0,44%
	Gef. „ 69,34	„ 9,90	1 „ „ 0,46%

Es handelt sich bei diesem Hydrolysenprodukt möglicherweise um ein Oxyketon der Formel V, VI oder einer ähnlichen. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs (*Zerewitinoff*) beweist, dass nur eine Hydroxylgruppe vorhanden ist. Damit in Übereinstimmung steht die Feststellung, dass Perjodsäure kein Methylglyoxal erzeugt (wie es ein Glykol mit der Seitenkette $-\text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ tun müsste) und dass die Substanz bei der Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin ein flüssiges Mono-acetylderivat liefert, das im Kugelrohr bei 100° Luftbadtemperatur und 0,04 mm Druck destilliert.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (268,19)	Ber. C 67,11	H 9,01%
	Gef. „ 67,54	„ 9,00%

Versuche, das Produkt der Hydrolyse des α -Jonon- α' , β' -epoxyds in ein gut charakterisierbares *p*-Nitrophenylhydrazon, Semicarbazon oder mittels *o*-Phenylendiamin in ein Chinoxalinderivat überzuführen, misslangen.

α -Jonon-di-epoxyd (Formel VII).

α -Jonon- α' , β' -epoxyd wurde in wenig trockenem Äther gelöst und dazu so viel ätherische Phtalpersäurelösung gefügt, dass einem Mol Epoxyd 1,1 Mol Phtalpersäure entsprachen. Man liess die Mischung 4 Tage stehen und arbeitete sie hierauf in gewohnter Weise auf. Das Umsetzungsprodukt, das α -Jonon-di-epoxyd, destillierte in der Kugelröhre unter 0,05 mm Druck bei 90–100° Luftbadtemperatur als farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (224,16)	Ber. C 69,60	H 8,98%
	Gef. „ 69,16	„ 8,96%

2-Acetyl-3, 8-dioxy-5, 5, 9-trimethyl-hexahydro-cumaran (Formel IX).

Die Hydrolyse des α -Jonon-di-epoxyds mit verd. Schwefelsäure erfolgte in analoger Weise wie diejenige der α -Jonon-mono-epoxyde (vgl. vorstehend). Das Hydrolysenprodukt wurde mit Äther ausgezogen und durch Zusatz von Petroläther zur Ätherlösung zum Krystallisieren gebracht. Nach mehrmaliger Krystallisation aus einem Gemisch von Äther und Petroläther schmolz das 2-Acetyl-3, 8-dioxy-5, 5, 9-trimethyl-hexahydro-cumaran bei 141°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (242,17)	Ber. C 64,43	H 9,15	2 aktive H 0,82%
	Gef. „ 64,15; 64,30	„ 9,24; 8,95	2 „ „ 0,86%

Wir haben uns überzeugt, dass die Verbindung bei einer 4-tägigen Nachbehandlung mit verd. Schwefelsäure keine weitere Veränderung erfährt, also sicher keinen Äthylenoxydring mehr enthält.

Ein Mono-acetylderivat der Hexahydro-cumaranverbindung IX wurde durch Acetylierung mittels Essigsäure-anhydrid in Pyridin (2 Tage bei Zimmertemperatur) erhalten. Die mit Wasser verdünnte Lösung gab die Acetylverbindung beim Ausziehen mit Äther an diesen ab; diese wurde nachher dreimal aus einem Gemisch von Äther und Petroläther umkrystallisiert. Smp. 141°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (284,19)	Ber. C 63,33	H 8,51	1 akt. H 0,352%
	Gef. „ 63,19	„ 8,90	1 „ „ 0,364%

Die titrimetrische Bestimmung der freigesetzten Essigsäure nach der Verseifung des Esters durch zweitägiges Stehen mit 0,1-n. Kalilauge ergab 1,06 Mol Essigsäure auf 1 Mol des 2-Acetyl-3, 8-dioxy-5, 5, 9-trimethyl-hexahydro-cumaran-acetates.

2-Acetyl-3, 8-dioxy-5, 5, 9-trimethyl-hexahydro-cumaran ist auch aus einem α -Jonon-di-epoxydpräparat dargestellt worden, welches aus α -Jonon-3,4-epoxyd durch Weiteroxydation mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung erhalten worden war; die Oxydation zum Di-epoxyd erfolgte hier somit in umgekehrter Reihenfolge als oben beschrieben wurde. Dieses α -Jonon-di-epoxydpräparat war etwas weniger rein, lieferte aber trotzdem krystallisiertes 2-Acetyl-3, 8-dioxy-5, 5, 9-trimethyl-hexahydro-cumaran.

β -Jonon-2,3-epoxyd (Formel X).

Reines, über das krystallisierte Semicarbazon dargestelltes β -Jonon wurde in ätherischer Lösung mit Perphthalsäure in gleicher Weise oxydiert, wie dies weiter oben für die analoge Oxydation des α -Jonons beschrieben worden ist. Wir wandten pro Mol β -Jonon 1,1 Mol Perphthalsäure an. Das Reaktionsprodukt, das β -Jonon-2,3-epoxyd, liess sich aus Petrolätherlösung durch starke Abkühlung (festes CO₂) krystallisiert abscheiden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther-Gemisch schmolz es bei 46°. Ausbeute 60—70% der Theorie.

C₁₃H₂₀O₂ (208,16) Ber. C 74,92 H 9,68%
Gef. „ 75,19 „ 9,79%

Das Absorptionsspektrum dieser Verbindung (alkoholische Lösung) weist ein Absorptionsmaximum bei 230 m μ auf und schliesst sich darin anderen α , β -ungesättigten Ketonen an¹).

Die Hydrolyse dieses Epoxydes mit verd. alkoholischer Schwefelsäure führte zum

2,3-Dioxy-2,3-dihydro- β -jonon (Formel XI).

Die Hydrolyse und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgten wie bei der Darstellung des entsprechenden α -Jononderivates (II). Das 2,3-Dioxy-2,3-dihydro- β -jonon wurde aus Äther-Petroläthergemisch umkrystallisiert und schmolz bei 111°.

C₁₃H₂₂O₃ (226,19) Ber. C 68,96 H 9,80 2 aktive H 0,88%
Gef. „ 68,87 „ 9,88 2 „ „ 0,70%

Dieses Glykol wirkt auf ammoniakalische Silbersalzlösung nicht reduzierend, lässt sich mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid nicht acetylieren und liefert bei der Einwirkung von Perjodsäure kein Methylglyoxal. Diese Eigenschaften stimmen mit der Konstitution des 2,3-Dioxy-2,3-dihydro- β -jonons überein.

 β -Jonon- α' , β' -epoxyd (XII).

Wir versuchten, diese Verbindung aus β -Jonon durch Oxydation mit H₂O₂ in Natronlauge, wie das entsprechende α -Jononderivat, darzustellen, erhielten aber nur ölige Reaktionsprodukte, die man durch Vakuumdestillation in Fraktionen trennte. Die analytische Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen zeigte grosse Differenzen, was beweist, dass Mischungen von verschiedenen Stoffen vorlagen. Eine in der Kugelhöhre unter 0,05 mm Druck bei 75—80° Luftbadtemperatur übergehende Fraktion kam in ihrer Zusammensetzung dem Mono-epoxyd am nächsten, war aber auch nicht einheitlich. Die alkalische Oxydation des β -Jonons mit H₂O₂ bedarf weiterer Untersuchung.

 β -Jonon-di-epoxyd (Formel XIV).

3,5 g krystallisiertes β -Jonon-2,3-epoxyd wurden, gelöst in 20 cm³ Methanol, bei 0° mit 4,7 cm³ 4-n. Kalilauge und 5,6 cm³ 15-proz. Wasserstoffperoxyd allmählich versetzt und 3 Tage bei 0° stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser schüttelte man mit Äther aus, trocknete die Ätherschicht und verdampfte das Lösungsmittel. Das zurückgebliebene Öl liess sich aus Petroläther nicht krystallisieren und wurde daher im Kugelhöhre bei 0,05 mm Druck destilliert. 1,5 g destillierten zwischen 100—115° (Luftbadtemperatur), eine kleine Menge zwischen 115—140°. Der Rückstand (2 g) war ein braunes Harz.

Das Destillat erstarrte beim Abkühlen und konnte jetzt aus Petroläther umkrystallisiert werden (Eiskühlung). Die so erhaltene Verbindung bildete grobe, vierkantige Säulen und schmolz bei 75°. Die Analyse zeigte, dass das β -Jonon-di-epoxyd vorlag.

C₁₃H₂₀O₃ (224,16) Ber. C 69,60 H 8,98%
Gef. „ 69,18; 69,1 „ 9,30; 8,89%

¹) Am. Soc. 63, 1123 (1941).

2-Acetyl-3,4-dioxy-5,5,9-trimethyl-hexahydro-cumaran (Formel XVI)?

Eine Verbindung, der wahrscheinlich die im Titel genannte Konstitution zukommt, entsteht bei der Hydrolyse des β -Jonon-di-epoxyds mit verd. alkoholischer Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Die Aufarbeitung geschah wie in den analogen, vorbeschriebenen Beispielen.

Die Substanz krystallisiert aus Äther-Petroläthermischung in farblosen, glänzenden Nadeln vom Smp. 150°.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,17)	Ber. C 64,43	H 9,15	2 akt. H 0,82%
	Gef. „ 64,09	„ 9,07	2 „ „ 0,82%

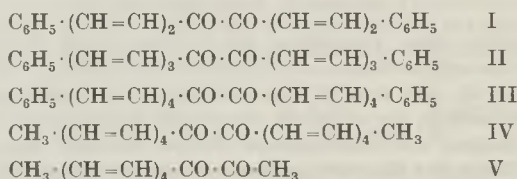
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

229. Weitere Mitteilung über Polyen-diketone

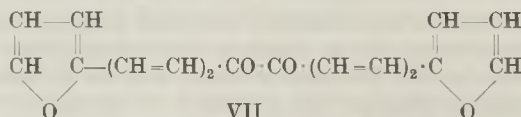
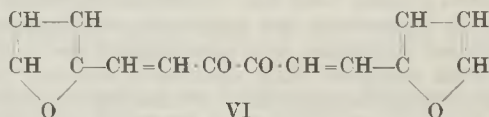
von P. Karrer, Ch. Cochand und N. Neuss.

(14. X. 46.)

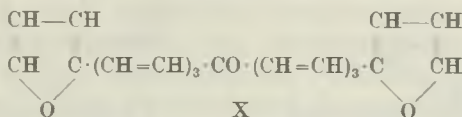
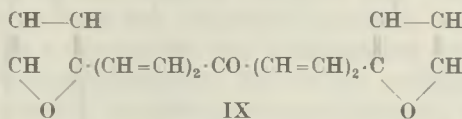
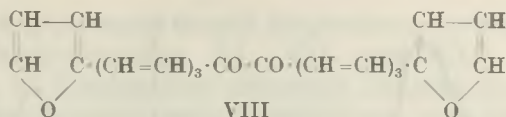
In früheren Abhandlungen¹⁾ haben wir eine Reihe von Polyen-diketonen beschrieben, nämlich Di- $[\omega$ -phenyl-butadienyl]-diketon (I), Di- $[\omega$ -phenyl-hexatrienyl]-diketon (II), Di- $[\omega$ -phenyl-octatetraenyl]-diketon (III), Di- $[\omega$ -methyl-octatetraenyl]-diketon (IV) und $[\omega$ -Methyl-octatetraenyl]-methyl-diketon (V).



In ähnlicher Weise wurden jetzt einige Polyen-diketone mit endständigen Furangruppen dargestellt: 1,6-[Bis- α -furyl]-3,4-dioxo-hexadien-(1,5) (VI), 1,10-[Bis- α -furyl]-5,6-dioxo-decatetraen-(1,3,7,9) (VII) und 1,14-[Bis- α -furyl]-7,8-dioxo-tetradecaheptaen-(1,3,5,9,11,13) (VIII).



¹⁾ P. Karrer, Ch. Cochand, Helv. 28, 1181 (1945). — P. Karrer, Norbert Neuss, Helv. 28, 1185 (1945).



Höhere Vinyloge dieser Reihe liessen sich infolge ihrer fast vollkommenen Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln nicht reinigen und konnten daher nicht analysenrein erhalten werden. — Die dargestellten Di-furyl-polyen-diketone sind gelbe bis gelbrote, beständige Verbindungen. Ihre Absorptionsspektren werden durch die Figuren 1, 2 und 3 veranschaulicht. Zum Vergleich der spektralen Eigenschaften haben wir noch das bekannte¹⁾ 1,9-[Bis- α -furyl]-5-oxo-nonatetraen-(1,3,6,8) (IX) und das bisher noch nicht beschriebene 1,13-[Bis- α -furyl]-7-oxo-trideca-hexaen-(1,3,5,8,10,12) (X) beigezogen; ihre Absorptionsspektren werden durch die Figuren 4 und 5 veranschaulicht.

Die spektralen Aufnahmen zeigen, daß die Absorptionsmaxima der Di-ketone nur ca. 10 $m\mu$ längerwellig liegen als diejenigen der entsprechenden Mono-ketone; der chromophore Einfluss der zweiten Carbonylgruppe ist also sehr gering. Ähnliche Beobachtungen sind früher in anderen Verbindungsgruppen gemacht worden, beispielsweise beim Paar Carotinon-Semicarotinon, die — trotz verschiedener Zahl von Ketogruppen — praktisch dieselben Absorptionsmaxima besitzen²⁾.

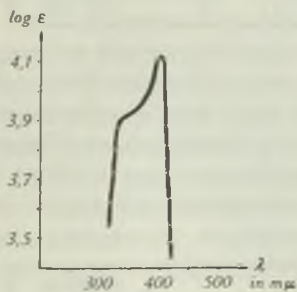


Fig. 1.

1,6-[Bis- α -furyl]-3,4-dioxohexadien-(1,5) (VI).

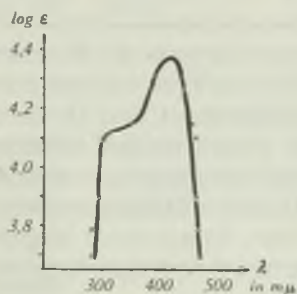


Fig. 2.

1,10-[Bis- α -furyl]-5,6-dioxodecatetraen-(1,3,7,9) (VII).

¹⁾ B. 76, 676 (1943).

²⁾ R. Kuhn, H. Brockmann, B. 66, 1319 (1933).

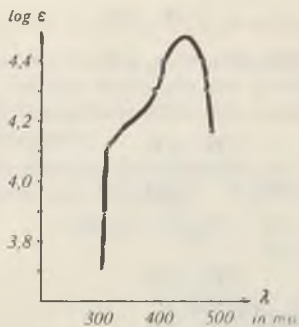


Fig. 3.

1, 14-[Bis- α -furyl]-7, 8-dioxo-tetra-
dcahexaen-(1, 3, 5, 9, 11, 13) (VIII).

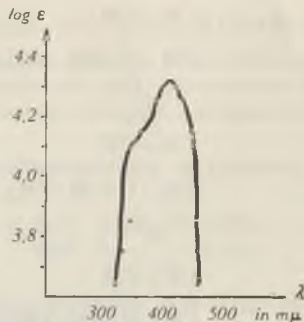


Fig. 4.

1, 9-[Bis- α -furyl]-5-oxo-
nonatetraen-(1, 3, 6, 8) (IX).

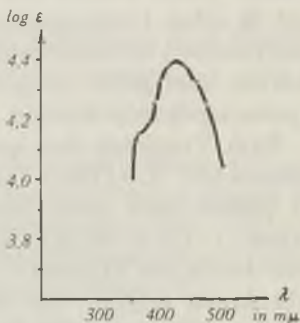


Fig. 5.

1, 13-[Bis- α -furyl]-7-oxo-tridecahexaen-(1, 3, 5, 8, 10, 12) (X).

	Absorpt. Max.		Absorpt. Max.
Verbindung VI	400 m μ	Verbindung IX	410 m μ
„ VII	420 m μ	„ X	426 m μ
„ VIII	435 m μ		

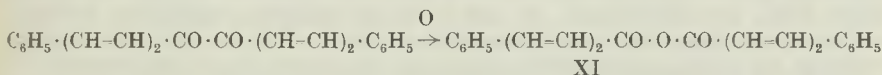
Vergleicht man die Lichtabsorption der Di-[ω -furyl-polyen]-diketone VII und VIII mit denjenigen der entsprechenden Di-[ω -phenyl-polyen]-diketone I und II, so stellt man fest, dass die Furangruppen in diesen Verbindungen bedeutend stärkere chromophore Wirkung als die Phenylreste zeigen, indem die Absorptionsmaxima der Furyl-diketone VII und VIII gegenüber jenen der Diphenyl-diketone I und II um 45 bzw. 23 m μ nach längeren Wellenlängen verschoben sind:

	Absorpt. Max.		Absorpt. Max.
Verbindung VII	420 m μ	Verbindung I	375 m μ ¹⁾
„ VIII	435 m μ	„ II	412 m μ

¹⁾ Helv. 28, 1182 (1945).

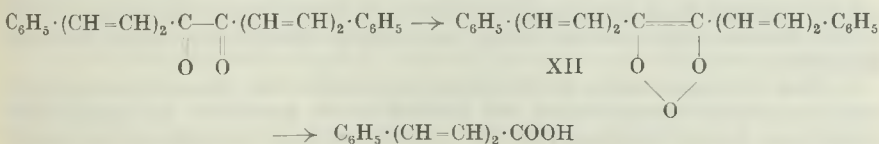
Schliesslich muss noch darauf hingewiesen werden, dass in den Di-[ω -furyl-polyen]-diketonen VI, VII und VIII der Eintritt zweier neuer, in Konjugation stehender Äthylen-doppelbindungen nur eine Absorptionsmaximum-Verschiebung von 20—15 $m\mu$ zur Folge hat, während bei den Diphenyl-polyenen und den Carotinoid-farbstoffen schon eine neu in die Konjugation eintretende Doppelbindung die Absorptionsbanden um 20 $m\mu$ verlagert.

Durch Oxydation mit Phtalpersäure konnten wir in den letzten zwei Jahren aus vielen natürlichen Carotinoidpigmenten gut charakterisierte Epoxyde darstellen, von denen mehrere in Pflanzen vorkommen. Wir wollten daher auch das Verhalten eines Di-[ω -phenyl-polyen]-diketons gegen Perphtalsäure kennenlernen und haben zu diesem Zweck das Di-[ω -phenyl-butadienyl]-diketon (I) der Behandlung mit Phtalpersäure unterworfen. Dabei bildete sich unter starker Farbaufhellung eine gut krystallisierte, hell-bräunlichgelbe Verbindung, die 1 Atom Sauerstoff mehr enthielt als die Ausgangssubstanz und daher das erwartete Epoxyd zu sein schien. Das Verhalten der Substanz zu Säuren und Alkalien lässt sich aber mit einer solchen Formulierung nicht in Einklang bringen. Man erhält nämlich aus ihr durch Einwirkung verdünnter alkoholischer Schwefelsäure bei Zimmertemperatur oder durch Einwirkung alkoholischer Lauge in Ausbeuten von 60—75% δ -Phenyl-pentadiensäure-(2,4) $C_6H_5 \cdot (CH=CH)_2 \cdot COOH$. Die nächstliegende Annahme ist daher die, dass in dem aus Di-[ω -phenyl-butadienyl]-diketon und Perphtalsäure gebildete Oxydationsprodukt das Anhydrid der δ -Phenyl-pentadiensäure-(2,4) (XI) vorliegt:



Eine Verbindung dieser Konstitution ist angeblich früher als Nebenprodukt erhalten worden¹⁾; sie kann aber nach der Beschreibung mit unserem Oxydationsprodukt nicht identisch sein; ihre Struktur ist übrigens durch keine Versuche bewiesen.

Sollte Formel XI für unser Oxydationsprodukt des Di-[ω -phenyl-butadienyl]-diketons nicht zutreffen, so käme höchstens noch diejenige eines Peroxyds, etwa der Struktur XII, in Frage, das dann unter der Wirkung von Säure oder Alkali eine ähnliche Zersetzung wie ein Ozonid erleiden und δ -Phenyl-pentadiensäure-(2,4) liefern würde.



¹⁾ O. Doebner und H. Staudinger, B. 36, 4318 (1903).

Experimenteller Teil.

1,6-[Bis- α -furyl]-3,4-dioxo-hexadien-(1,5) (VI).

Man lässt die Mischung von 25 g Furfurol und 12,5 g Diacetyl in 20 cm³ trockenem Äthylalkohol nach Zusatz von 4 Tropfen Piperidin eine Woche bei Zimmertemperatur stehen, nutsch hierauf den gebildeten Krystallbrei ab und krystallisiert die Verbindung aus wenig Alkohol um. Sie bildet hellgelbe, feine Nadeln und löst sich leicht in Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff, etwas schwerer in Alkohol, noch schwerer in Äther und Petroläther. Smp. 156—157° (unkorr.).

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber. C 69,42	H 4,16%
	Gef. „ 69,36	„ 4,39%

Konz. Schwefelsäure löst die Verbindung mit tiefblauer Farbe, die später nach Grün umschlägt. Die Reaktion mit Antimontrichlorid-Chloroform ist violett.

1,10-[Bis- α -furyl]-5,6-dioxo-decatetraen-(1,3,7,9) (VII).

1 g Furyl-acrolein¹⁾ wurde in 10 cm³ absolutem Äthanol gelöst und mit 0,4 g Diacetyl und 5 Tropfen Piperidin vermischt. Die Flüssigkeit färbte sich sofort rot, nach 18 Stunden war der Kolbeninhalt zu einem Krystallbrei erstarrt. Die Krystalle wurden abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und aus heissem Benzol umkrystallisiert. Smp. 182—184° (unkorr.). Die Verbindung bildet rote Nadeln, die in Chloroform ziemlich leicht, in anderen Lösungsmitteln schwerer löslich sind. Sie lösen sich in konz. Schwefelsäure mit tiefgrüner Farbe, die später in Blau übergeht; in Antimontrichlorid-Chloroform ist die Lösungsfarbe ebenfalls grün und wird nachher violett.

$C_{18}H_{14}O_4$ (294,1)	Ber. C 73,43	H 4,79%
	Gef. „ 73,38	„ 4,82%

1,14-[Bis- α -furyl]-7,8-dioxo-tetradecahexaen-(1,3,5,9,11,13) (VIII).

Man löste in 25 cm³ absolutem Alkohol 1 g Furyl-pentadienal¹⁾, 0,32 g Diacetyl und 3—4 Tropfen Piperidin. Die sofort rot werdende Lösung blieb 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erstarrte dabei zu einer Krystallmasse. Die Krystalle wurden abgesaugt, gut mit Benzol nachgewaschen und zweimal aus siedendem Benzol umkrystallisiert. Feine, rotviolette Nadeln, die sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer lösen. Von konz. Schwefelsäure wird die Substanz mit permanganatvioletter, von Antimontrichlorid-Chloroform mit blauvioletter Farbe aufgenommen.

$C_{22}H_{18}O_4$ (346,14)	Ber. C 76,28	H 5,24%
	Gef. „ 76,40	„ 5,52%

1,9-[Bis- α -furyl]-5-oxo-nonatetraen-(1,3,6,8) (IX).

Die Substanz wurde nach bekannter Vorschrift hergestellt²⁾. Sie schmilzt indessen nicht, wie angegeben, bei 121°, sondern bei 130°. Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure blau, in Antimontrichlorid-Chloroformlösung grün, mit späterem Farbumschlag nach blau.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,1)	Ber. C 76,68	H 5,24%
	Gef. „ 76,69	„ 5,34%

1,13-[Bis- α -furyl]-7-oxo-tridecahexaen-(1,3,5,8,10,12) (X).

5 g Furyl-pentadienal und 0,98 g Aceton wurden in 25 cm³ Alkohol gelöst und auf 5° abgekühlt. Dazu setzte man unter Rühren 2,5 cm³ 10-proz. Natronlauge. Nach 10—15 Minuten trübte sich die Lösung und erstarrte allmählich zu einem blutroten Krystallbrei.

Nach 16 Stunden wurde die Verbindung abgenutscht, mit Alkohol gewaschen und aus heissem Benzol umkrystallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Das Keton bildet tiefrotorange Nadeln vom Smp. 175—176° (unkorr.). In konz. Schwefelsäure löst es sich

¹⁾ B. 58, 2559 (1925).

²⁾ B. 76, 676 (1943).

mit violetter, in Antimontrichlorid-Chloroform mit grüner Farbe; letztere wird allmählich grünblau.

$C_{21}H_{18}O_3$ (318,1)	Ber. C 79,22	H 5,68%
	Gef. „ 79,18	„ 5,83%

Oxydation von Di-[ω -phenylbutadienyl]-diketon (I) mit Phtalmonopersäure.

Zu der Lösung von 14 g des Diketons in 1 l trockenem Chloroform wurden 496 cm³ einer Phtalpersäure-Ätherlösung zugesetzt, die pro Mol Diketon etwas weniger als 4 Atome aktiven Sauerstoff enthielten. Hierauf blieb diese Lösung 2 Wochen bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen. Dann wurde sie mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wiederholt ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel verdampft.

Den Rückstand haben wir aus heissem Alkohol fraktioniert kristallisiert. Dabei erhielt man als schwerstlösliche Krystallfraktion 2 g Ausgangsmaterial (Di-[ω -phenylbutadienyl]-diketon) zurück und aus den leichter löslichen Fraktionen 2,0 g einer Verbindung, die in gelblichen, langen flachen Nadeln kristallisierte und nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den Smp. 105° beibehielt; aus den Mutterlaugen dieser Substanz konnten weitere 1,2 g derselben Verbindung abgetrennt werden.

$C_{22}H_{18}O_3$ (330,14)	Ber. C 79,97	H 5,50%
	Gef. „ 79,84; 80,09	„ 5,47; 5,17% akt. H: keiner

Die letzten Mutterlaugen, aus welchen die Verbindung $C_{22}H_{18}O_3$ gewonnen worden war, enthielten etwas Styryl-acrylsäure.

Saure Hydrolyse des Oxydationsproduktes $C_{22}H_{18}O_3$.

1 g Substanz wurde in 150 cm³ Alkohol gelöst, 1,8 g konz. H_2SO_4 zugefügt und die Flüssigkeit 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf verdünnte man mit konz. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und schüttelte die alkalische Flüssigkeit wiederholt mit Chloroform aus. Die wässrige, hydrogencarbonatalkalische Schicht wurde abgetrennt, mit Schwefelsäure angesäuert und die in kristalliner Form ausgefallene Styryl-acrylsäure mit Äther ausgezogen. Aus der Ätherlösung erhielt man die Verbindung nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in Form blättriger Krystalle, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol bei 165—166° schmolzen. Ausbeute 0,6 g.

$C_{11}H_{10}O_2$ (174,08)	Ber. C 75,82	H 5,80%
	Gef. „ 75,68; 75,63	„ 6,20; 5,85%

Durch Veresterung mit Methanol und etwas konz. H_2SO_4 bereiten wir den Methyl-ester der Styryl-acrylsäure. Weisse, glänzende Blättchen, Smp. 71°.

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,1)	Ber. C 76,56	H 6,43%
	Gef. „ 76,63; 76,43	„ 6,78; 6,12%

Alkalische Hydrolyse des Oxydationsproduktes $C_{22}H_{18}O_3$.

0,08 g der Verbindung wurden in 10 cm³ Alkohol gelöst, unter Eiskühlung 50 cm³ n. alkoholische Natronlauge zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Hierauf haben wir die Lösung mit 50 cm³ Wasser versetzt und neutrale Anteile durch Extraktion mit Chloroform entfernt. (Die Chloroformlösung hinterliess nach dem Waschen und Verdunsten Spuren eines öligen Rückstandes.) Die alkalische, wässrig-alkoholische Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure angesäuert, mit Äther erschöpfend extrahiert und der Äther nach dem Waschen verdampft. Der Rückstand bestand aus kristallisierter Styryl-acrylsäure. Nach Krystallisation aus Benzol lag der Schmelzpunkt bei 165°. Ausbeute 0,06 g.

Das Oxydationsprodukt $C_{22}H_{18}O_3$ löst sich in Benzol und Chloroform leicht, in Alkohol und Äther in der Kälte ziemlich schwer, in heissem Alkohol gut; in wässrigem Ammoniak und in Sodalösung ist es unlöslich. Von konz. Schwefelsäure wird es mit olivgrüner Farbe aufgenommen, die nachher über Braunorange nach Rotorange umschlägt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

230. Les propriétés thermoélastiques du caoutchouc

par Kurt H. Meyer et A. J. A. van der Wyk.

(14 X 46)

Dans une première communication¹⁾, nous avons pu montrer qu'entre certaines limites de l'étirage (100 à 300 %) et à élongation constante, la tension du caoutchouc varie proportionnellement à la température absolue. Dans ces limites, la tension du caoutchouc est donc analogue à la pression d'un gaz idéal, laquelle à volume constant est également proportionnelle à T. Un tel comportement du caoutchouc ou d'une autre substance gommoïdale est dit *idéal*.

Cependant, un échantillon de caoutchouc qui se comporte idéalement à des étirages de 100 % et plus, s'écarte de ce comportement lorsque l'étirage est inférieur à 100 % et supérieur à 500 %. Une des raisons de ces écarts à forte déformation a déjà été traitée dans une publication antérieure²⁾: sous l'influence de la traction, le caoutchouc commence à cristalliser. Les cristallites ne contribuent pas à la force élastique, mais si l'on élève la température, ils fondent et augmentent ainsi la tension qui s'accroît alors plus rapidement que celle d'un caoutchouc idéal.

Les écarts du comportement idéal lors de petites déformations n'ont pas encore été traités d'une manière approfondie; c'est de ceux-ci que nous allons nous occuper en premier lieu dans le présent travail. Voici d'abord les faits expérimentaux:

Le coefficient thermique de la force F à allongement Δl constant:

$$\left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_{\Delta l}$$

est négatif pour des allongements faibles jusqu'à environ 10 %, c'est-à-dire la force diminue si la température s'élève, et le coefficient de dilatation linéaire dans la direction de la traction reste positif comme celui d'un corps normal. A un allongement d'environ 10 %, la tension est indépendante de la température; à ce moment, le coefficient de dilatation linéaire dans la direction d'étirage est donc égal à 0. A des déformations plus élevées, la tension augmente avec la température, ce qui indique un coefficient de dilatation linéaire négatif.

D'autre part, si nous imposons au caoutchouc une déformation en sens inverse à l'élongation (en exerçant une pression dans une seule direction), on observe que le coefficient de dilatation linéaire

$$\left(\frac{\partial l}{\partial T}\right)_F$$

¹⁾ K. H. Meyer, G. v. Susich et E. Valkó, Koll. Z. **59**, 208 (1932).

²⁾ K. H. Meyer et C. Ferri, Helv. **28**, 570 (1935).

reste toujours positif. La pression exercée par le caoutchouc contre cette force augmente d'abord très rapidement avec T , lorsque la déformation est petite. A déformation plus grande, le comportement tend vers l'idéal.

Thermodynamique des déformations isothermes.

Pour arriver à une interprétation moléculaire de ces phénomènes, nous allons d'abord établir les équations thermodynamiques des déformations isothermes. Jusqu'à maintenant, les variations du volume, lors d'une déformation élastique, ont été négligées: les substances ont été traitées comme si elles étaient incompressibles¹). Or, une compression unilatérale entraîne certainement une augmentation de la pression au moins en certains endroits de l'échantillon et une traction aura l'effet contraire. Une augmentation de la pression entraîne une diminution du volume et, par conséquent, une augmentation du volume sera provoquée par une traction; elle sera d'autant plus grande que la substance est plus compressible.

Il est facile de montrer que par l'étirage, le caoutchouc a tendance à augmenter son volume. Un tube cylindrique en caoutchouc vulcanisé, disposé horizontalement, est rempli d'eau; il est fermé à une extrémité et un capillaire en verre est introduit dans l'autre. Lorsqu'on étire le tube, l'eau est aspirée: le volume à l'intérieur du tube a donc augmenté²).

Si l'eau à l'intérieur du tube est remplacée par du caoutchouc, le volume de ce dernier doit également augmenter, quoique beaucoup plus faiblement. Nous allons en tenir compte dans les considérations suivantes.

Une partie du travail fourni au caoutchouc par l'étirage est donc absorbée comme travail de volume contre la pression extérieure, par exemple la pression atmosphérique. Si, à température T et pression P constantes, sous une force de traction F , on provoque la déformation (allongement) infinitésimale dl , le travail fourni au caoutchouc est $F dl$. Ce travail est égal à la somme des variations de l'énergie et du produit $-TS$ (ou S est l'entropie), plus le travail de volume contre la pression $P dV$:

$$F dl = dE - T \cdot dS + P dV \quad (1)$$

En se rappelant qu'il s'agit d'une transformation à température et pression constantes, on peut écrire:

$$F = \left(\frac{\partial E}{\partial l} \right)_{T,P} - T \left(\frac{\partial S}{\partial l} \right)_{T,P} + P \left(\frac{\partial V}{\partial l} \right)_{T,P} \quad (2)$$

¹) Comparer notes 3 et 4 page 1844.

²) La détermination quantitative de la variation du volume fera l'objet de recherches ultérieures.

En dérivant par rapport à T nous obtenons, en maintenant la longueur l et la pression P constantes,

$$\left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_{l,P} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial T \partial l} - T \frac{\partial^2 S}{\partial T \partial l} \right] - \frac{\partial S}{\partial l} + P \frac{\partial^2 V}{\partial T \partial l} \quad (3)$$

Le terme entre crochets peut s'écrire:

$$\frac{\partial}{\partial l} \left[\frac{\partial E}{\partial T} - T \frac{\partial S}{\partial T} \right] \quad (3a)$$

Si l et P sont constantes, $dl = 0$ et $dP = 0$ et (1) devient:

$$0 = dE - TdS + PdV$$

d'où, en mettant en évidence la constance de l et P :

$$\left(\frac{\partial E}{\partial T}\right)_{l,P} - T \left(\frac{\partial S}{\partial T}\right)_{l,P} + P \left(\frac{\partial V}{\partial T}\right)_{l,P} = 0$$

de sorte que le terme entre crochets (3a) se réduit à:

$$- \frac{\partial}{\partial l} P \frac{\partial V}{\partial T} = -P \frac{\partial^2 V}{\partial l \partial T} \quad (3b)$$

Ainsi (3) devient:

$$\left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_{l,P} = - \left(\frac{\partial S}{\partial l}\right)_{P,T} \quad (4)$$

En substituant en (2) les expressions (3b) et (4):

$$F = \left(\frac{\partial E}{\partial T}\right)_{T,P} + T \left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_{l,P} + P \left(\frac{\partial V}{\partial l}\right)_{T,P} \quad (5)$$

Nous arrivons ainsi à la même équation que *Elliott* et *Lippmann*¹⁾.

Ces auteurs font remarquer que pour une pression infiniment petite, l'équation se réduit à celle déduite par *Wiegand* et *Snyder*²⁾, et, indépendamment, par *Meyer* et *Ferri*³⁾. Mais il en est de même si $\partial V/\partial l = 0$, quel que soit P , et c'est cette dernière approximation (invariabilité du volume pendant une déformation isotherme) qui avait été introduite dans le calcul⁴⁾. Dans le cadre de cette théorie approximative, une distinction entre $(\partial E/\partial l)_{PT}$ et $(\partial E/\partial l)_{VT}$ (comp. les éq. 38 et 39 de *Elliott* et *Lippmann*) n'est donc guère possible. — Nous sommes d'accord avec ces auteurs que la „correction“ apportée à la force élastique dans le premier travail³⁾ n'est pas bien fondée: un des buts de notre travail est précisément de l'éliminer. Nous nous abstenons de discuter les autres conclusions de *Elliott* et *Lippmann*, en particulier leurs équations 38 et 45, qui ne nous paraissent pas justifiées.

Examinons l'importance numérique du travail de volume par rapport au travail élastique. Pour le caoutchouc, le module de traction est d'environ $\varepsilon = 10^7$ dyne/cm². Le travail nécessaire pour étirer 1 cm³ de caoutchouc au double de la longueur primitive est alors d'environ 5×10^6 ergs. Avec la compressibilité⁵⁾ de $5,1 \times 10^{-11}$ cm²/dyne une diminution de la pression hydrostatique de 10^7 dyne/cm² provoque une augmentation de volume de 0,05%. Lors d'une traction unilatérale de 10^7 dyne/cm² on peut s'attendre à une

¹⁾ *D. R. Elliott* et *S. A. Lippmann*, *J. applied Physics* **16**, 50 (1945).

²⁾ *W. B. Wiegand* et *J. W. Snyder*, *Trans. Inst. Rubb. Ind.* **10**, 234 (1934).

³⁾ *K. H. Meyer* et *C. Ferri*, *Helv.* **18**, 570 (1935).

⁴⁾ *K. H. Meyer* „Die hochpolymeren Verbindungen“, *Akadem. Verlags-Ges. Leipzig*, p. 139 (1940).

⁵⁾ *W. L. Holt* et *A. T. McPherson*, *Bur. Stand. J. Res.* **17**, 657 (1936).

augmentation de l'ordre d'un tiers de ce chiffre, soit 0,02%. Le travail de volume contre la pression atmosphérique, soit environ 10^6 dyne/cm², est alors de 2×10^2 ergs. Nous avons donc:

$$\begin{aligned} \text{travail fourni} & \dots \dots \dots 5 \times 10^6 \text{ ergs,} \\ \text{dont travail volume (P=10}^6\text{)} & \dots \dots 2 \times 10^2 \text{ ergs.} \end{aligned}$$

On peut donc, au moins pour des pressions relativement petites, négliger le travail de volume par rapport au travail total.

Il en est de même pour le travail de surface qui résulte de l'accroissement de surface contre la tension superficielle: l'accroissement de la surface est de 0,66 cm² et donc assez sensible, mais la tension superficielle est certainement inférieure à 100 dyne/cm², et le travail de surface n'est que de l'ordre de quelques dizaines d'ergs.

Les équations utilisées jusqu'ici peuvent donc être considérées comme des approximations pratiquement suffisantes. Mais, si nous pouvons négliger numériquement la variation du volume par rapport au travail, nous ne pouvons plus la négliger si l'on veut interpréter les variations de l'énergie interne ou de l'entropie en termes de statistique moléculaire. En effet, une très petite variation isotherme du volume du caoutchouc est accompagnée d'une variation considérable de l'entropie et de l'énergie interne. *A. H. Scott*¹⁾ a déterminé le coefficient cubique de dilatation

$$\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)$$

du caoutchouc vulcanisé à $6,61 \times 10^{-11}$ par degré et la compressibilité

$$\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)$$

à $-5,10 \times 10^{-11}$ cm² par dyne.

D'après les relations générales:

$$-\left(\frac{\partial S}{\partial V} \right)_T = \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_P : \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T \quad \text{et} \quad \left(\frac{\partial E}{\partial V} \right)_T = \left(\frac{\partial S}{\partial V} \right)_T - P$$

on obtient, pour T=300⁰ K et sous la pression atmosphérique P = 10⁶ dyn/cm²:

$$\left(\frac{\partial S}{\partial V} \right)_T = +1,3 \times 10^7 \text{ ergs par (cm}^3 \text{ degré)} \quad \text{et} \quad \left(\frac{\partial E}{\partial V} \right)_T = +3,9 \times 10^9 \text{ ergs par cm}^3$$

Sous ce rapport, le comportement du caoutchouc ne diffère guère de celui des liquides usuels. Avec les coefficients de dilatation et de compressibilité de la littérature, on trouve par exemple les valeurs suivantes (T=300⁰ K et P=10⁶ dyne/cm²):

liquides	$\left(\frac{\partial S}{\partial V} \right)_T$ en $\frac{\text{ergs}}{\text{cm}^3 \text{ degré}}$	$\left(\frac{\partial E}{\partial V} \right)_T$ en $\frac{\text{ergs}}{\text{cm}^3}$
benzène.	+1,65 × 10 ⁷	+490 × 10 ⁷
éther.	+1,33 × 10 ⁷	+400 × 10 ⁷
paraffine liq. . . .	+1,24 × 10 ⁷	+370 × 10 ⁷
caoutchouc	+1,3 × 10 ⁷	+390 × 10 ⁷

¹⁾ *A. H. Scott*, Bur. Stand. J. Res. **14**, 99 (1935).

La variation de E pour une augmentation de volume de 0,02 % ressort donc pour le caoutchouc à $0,8 \times 10^6$ erg par cm^3 , chiffre qui est presque du même ordre de grandeur que le travail nécessaire pour un allongement de 100 %. Même une variation de volume encore plus petite, qui ne serait que difficilement mesurable, ne peut donc pas être négligée.

Théorie statistique.

Nous avons montré qu'à des étirages moyens, le comportement du caoutchouc est presque parfaitement idéal. Cela signifie que l'énergie interne ne varie pas et que l'énergie libre est pratiquement égale au produit de la température et de la variation de l'entropie. Cette dernière est une façon d'exprimer la probabilité. Celle-ci est diminuée par une déformation parce que les segments des chaînes moléculaires s'arrangent d'une façon plus régulière et, par conséquent, moins probable.

Revenons maintenant à des étirages faibles; sans doute, ceux-ci aussi rendent plus régulier l'arrangement géométrique des segments. Mais l'expérience montre qu'au lieu de diminuer, l'entropie augmente par un faible étirage¹). Nous attribuons cette augmentation de l'entropie à l'augmentation de volume provoquée par l'étirage. Les variations de l'entropie résultent alors de la superposition de deux causes: réarrangement des segments et variation de volume. Lorsque l'étirage est faible, la deuxième domine et l'entropie s'accroît; lorsqu'il atteint environ 10 %, les deux causes se compensent et la variation de l'entropie est nulle; à des étirages plus grands encore, la première domine et provoque une diminution de l'entropie.

La variation de volume se fait également sentir lorsque le caoutchouc est soumis à une compression unilatérale. Cette déformation-ci provoque une diminution du volume. Il en résulte une diminution de l'entropie qui, cette fois, vient s'ajouter à celle qui provient de l'arrangement moins irrégulier des segments. Par une faible compression unilatérale, l'entropie du caoutchouc doit donc diminuer plus rapidement que celle d'un corps gommoïdal incompressible; cette conclusion est bien conforme à l'observation.

Lors de la compression, comme lors de l'étirage, l'effet de volume masque d'autant mieux l'effet du réarrangement des segments que la déformation est petite.

Déformation par cisaillement.

L'influence des variations de volume est bien mise en évidence, si l'on compare les résultats précédents avec une déformation dans

¹) W. et H. Kuhn (Helv. 29, 1615 [1946]), ne tiennent aucun compte des variations considérables de l'énergie interne (voir p. ex. p. 1658) lors de petits étirages; ces variations de l'énergie furent pourtant signalées en 1935 déjà.

laquelle il y a simultanément extension et compression, de sorte que l'augmentation de volume provoquée par la première compense la diminution qui résulte de la seconde. Le volume demeure ainsi constant. C'est le cas pour un cisaillement rotatif tel qu'il est réalisé dans un rhéomètre (comp. fig. 1).

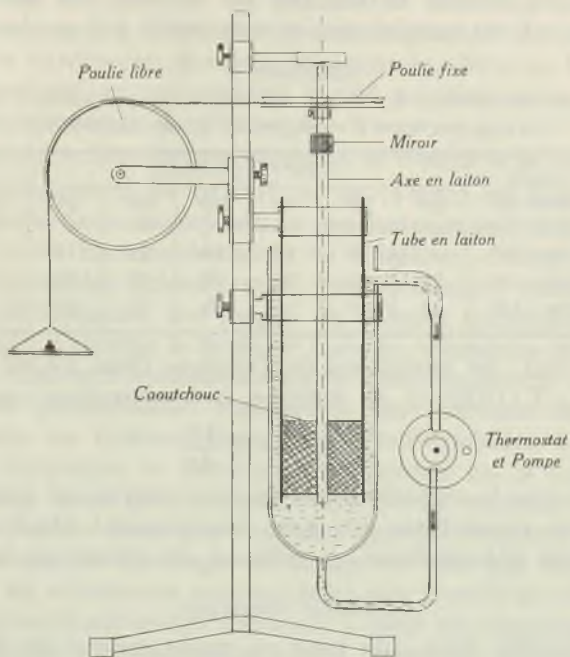


Fig. 1.

Un cylindre de caoutchouc est fixé sur toute sa surface latérale dans un tube rigide en laiton. Le caoutchouc est traversé coaxialement par une tige cylindrique en laiton qui porte à sa partie supérieure un petit miroir et une poulie. Un couple de torsion est exercé par des poids suspendus à un fil passant sur une deuxième poulie tournant librement et enroulé sur la première poulie qui est solidaire de la tige. Le couple de torsion C est mesuré par le produit du poids supporté par le fil, et le rayon (35 mm.) de la poulie fixe; l'angle de torsion α est déterminé à l'aide d'une échelle graduée placée à un mètre et observée, après réflexion dans le miroir, à travers une lunette.

Les résultats des mesures, sur le détail desquelles nous revenons dans la partie expérimentale de ce travail, sont reproduits dans le tableau suivant. Nous avons calculé $T / (\partial S / \partial \alpha)$, à partir des valeurs du coefficient thermique du couple, en choisissant pour ce dernier des valeurs très faibles. Même pour le couple le plus grand, l'angle

de rotation n'est que de deux degrés. Nous sommes donc certainement dans le domaine des déformations petites, domaine dans lequel les écarts de l'idéalité sont particulièrement sensibles, s'il s'agit d'un étirage. Dans la dernière colonne nous avons porté les valeurs de la variation de l'énergie libre A avec la déformation $(\partial A/\partial \alpha)_T$ (calculées dans les mêmes unités que les valeurs des colonnes précédentes). Les valeurs numériques se rapportent à 1 gr. de caoutchouc.

Tableau 1.

Comparaison des valeurs de $-T \partial S/\partial \alpha$ à différentes températures, à celles de $\partial A/\partial \alpha$ en ergs par degré d'angle, pour 1 gr. de caoutchouc.

force gr.	couple dyne cm	$-10^{-3} \cdot T (\partial S/\partial \alpha)_T$						10^{-3} $(\partial A/\partial \alpha)_T$
		20°	30°	40°	50°	60°	70°	
45	$1,55 \times 10^5$	—	13	13	14	12	12	12
95	$3,26 \times 10^5$	27	25	26	26	26	26	25
145	$4,98 \times 10^5$	48	47	39	38	37	37	38

Comme on voit, les variations de l'énergie libre $\partial A/\partial \alpha$ sont égales à celles de $-T \cdot (\partial S/\partial \alpha)$, et puisque, à température constante,

$$\frac{\partial A}{\partial \alpha} = \frac{\partial E}{\partial \alpha} - T \cdot \frac{\partial S}{\partial \alpha}$$

il en résulte que la variation de l'énergie interne est nulle. Le comportement du caoutchouc est donc sensiblement idéal, même pour de très faibles déformations, si celles-ci consistent en cisaillements.

Théorie cinétique.

Nous voyons donc que pour ce mode spécial de déformation, l'effet du réarrangement ressort clairement: la force élastique est due uniquement aux mouvements thermiques des segments; aucune variation des forces d'attraction n'intervient.

L'écart considérable du comportement idéal aux étirages faibles peut donc s'expliquer par une toute petite augmentation du volume du caoutchouc lorsqu'il est soumis à une traction, augmentation qui échappe à l'observation par les méthodes habituelles. L'augmentation de volume se traduit sur le plan moléculaire par un léger déplacement des groupes d'atomes, de segments de chaînes par exemple, qui sont écartés de leur position d'équilibre. L'expansion détermine une augmentation de l'énergie interne. Or, on sait que plus on s'écarte de cette position d'équilibre, plus la résistance contre le déplacement augmente. D'ailleurs, au fur et à mesure que l'étirage augmente, les chaînes s'orientent dans la direction de la force et celle-ci agit de plus en plus sur des valences principales. Mais celles-ci sont si rigides que le déplacement des atomes reste extrêmement petit et l'augmentation du volume très faible. C'est là une deuxième cause d'origine purement géométrique, de la diminution du facteur $(\partial V/\partial l)$ lorsque l

augmente. Les deux causes citées agissent ainsi dans le même sens et rendent compte de la disparition de l'anomalie à des étirages moyens.

S'il y a cristallisation, par exemple à une élongation de 200 à 400 %, l'entropie diminue (dégagement de chaleur de cristallisation) et l'énergie interne en fait autant. A proximité de la limite de rupture, c'est-à-dire au moment où les chaînes se trouvent dans un état d'orientation poussée, l'énergie interne augmente de nouveau, car alors la force extérieure, devenue très grande, déforme les angles de valence principale, ce qui conduit à une augmentation de l'énergie et à une augmentation de l'entropie.

Une compression détermine une diminution de l'énergie et de l'entropie.

Le comportement de $(\partial E/\partial l)$ et de $(\partial S/\partial l)$ est donc très compliqué par suite de la superposition des facteurs suivants: expansion contre les forces intermoléculaires de cohésion, extension et orientation des molécules caténiformes, éventuellement cristallisation et finalement déformation des angles de valence principale.

En ce qui concerne le premier facteur, rappelons que les forces de cohésion diffèrent considérablement selon la nature chimique de la substance gommoïdale; comparons par exemple les forces de cohésion dans les hydrocarbures élastiques apolaires à celles dans le ligament élastique, la kératine des cheveux ou le collagène, qui sont beaucoup plus grandes par suite de la présence de liaisons hydrogène. Il n'est donc pas étonnant que la variation de l'énergie interne en fonction du degré d'étirage ne soit pas du tout égale pour toutes les substances gommoïdales. On trouve en effet un comportement quantitativement différent à celui du caoutchouc pour le copolymère GRS (butadiène-styrène)¹). Pour les cheveux, la différence est encore plus marquée comme l'a constaté récemment *Woods*²). Mais à notre avis, il serait erroné de tirer de cette différence quantitative la conclusion que les phénomènes moléculaires, lors de l'extension d'un cheveu, soient qualitativement différents de ceux dans le caoutchouc ou dans n'importe quelle substance à élasticité gommoïdale. Nous croyons au contraire que la « long range elasticity » des kératines ne doit pas être attribuée à un pliage particulier des chaînes moléculaires sous l'influence des forces d'attraction, comme l'admet *Astbury*, mais qu'elle est de la même nature que celle des autres corps typiquement gommoïdaux.

Partie expérimentale.

Pour analyser le comportement thermo-élastique d'une substance, il importe de connaître le coefficient thermique de la force déformante, la déformation étant maintenue constante. Dans le cas d'un cisaillement rotatif, la force intervient sous forme d'un couple C et la déformation est mesurée par l'angle de rotation α . La grandeur à déterminer est donc $(\partial C/\partial T)_\alpha$ pour différentes déformations.

¹) *F. L. Roth et L. A. Wood*, *J. applied Physics* **15**, 749 (1944).

²) *H. J. Woods*, *Nature (London)* **157**, 229 (1946).

En vertu des équations précédentes

$$-\left(\frac{\partial C}{\partial T}\right)_\alpha = \left(\frac{\partial S}{\partial \alpha}\right)_T$$

et si le caoutchouc se comporte d'une manière idéale, il faut que

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \alpha}\right)_T = 0$$

et donc

$$\left(\frac{\partial A}{\partial \alpha}\right)_T = \left(\frac{\partial E}{\partial \alpha}\right)_T - T \left(\frac{\partial S}{\partial \alpha}\right)_T = \left(\frac{\partial C}{\partial T}\right)_\alpha$$

où A est l'énergie libre. Le premier membre n'est rien d'autre que le couple; le dernier membre est en principe directement mesurable. Cependant pour plusieurs raisons, dont l'une est que l'expérience à de très faibles déformations devient difficile, nous avons préféré un autre procédé.

On peut montrer que

$$\left(\frac{\partial C}{\partial T}\right)_\alpha = - \left(\frac{\partial C}{\partial \alpha}\right)_T \left(\frac{\partial \alpha}{\partial T}\right)_C$$

Le premier facteur du second membre est proportionnel au module de cisaillement; il est donc toujours positif. Le deuxième facteur représente la variation de la déformation avec la température; il peut être aussi bien positif que négatif. Leur produit est égal à la dérivée $(\partial S/\partial \alpha)_T$.

Nous nous sommes servis de l'appareil déjà décrit (p. 1847).

Chacun des deux facteurs a été mesuré séparément; il importe que chaque paire de chiffres ainsi obtenus se rapporte au même état du caoutchouc et qu'il représente une transformation réversible. Il est donc indispensable de se débarrasser d'effets comme la déformation plastique ou l'hystérésis. Cette condition est assez difficile à remplir, car l'épaisseur relativement grande du caoutchouc empêche un échange rapide de la température. Un thermomètre, dont le réservoir avait le même diamètre que l'axe de laiton traversant le cylindre de caoutchouc et fixé à sa place, indiquait que l'équilibre thermique ne s'établit qu'au bout de 20 minutes environ, si la température de l'eau est changée brusquement de 10 degrés. Il fallait au moins environ 45 minutes pour s'assurer que l'angle de torsion ne variait plus, et chaque mesure de $\partial \alpha/\partial T$, comportant nécessairement deux déterminations, demande donc au minimum une heure et demie. Voici la méthode suivie pour éliminer l'influence d'effets secondaires.

Le coefficient $(\partial \alpha/\partial T)_C$ a été mesuré de 10 en 10 degrés entre 20° et 70° de la façon suivante: le caoutchouc a été maintenu sous la plus faible tension qui permettait d'obtenir des effets mesurables et à une température de 70° jusqu'à ce que l'angle de torsion ne variât plus d'une façon appréciable pendant deux heures. Ensuite la température a été portée à 75° et maintenue pendant 45 minutes, puis à 65° pendant la même durée, puis à 75° et ainsi de suite. En notant chaque fois la différence $\alpha_{75} - \alpha_{65} = \Delta \alpha_{70}$ on obtient une série de valeurs correspondant alternativement à une augmentation et une diminution de la température. La déformation plastique (qui se retranche dans le premier cas et s'ajoute dans le second) tend à disparaître dans la moyenne de ces valeurs $\overline{\Delta \alpha}_{10}$. Cette moyenne correspond à la température 5° plus haute et 5° plus basse que la température moyenne de 70° de sorte que $\Delta T = 10^\circ$. Ainsi $(\overline{\Delta \alpha}/10)$ doit s'approcher de la valeur de $(\partial \alpha/\partial T)_C$ pour la température moyenne de 70°.

Après cette série de déterminations, la température de l'eau est portée à 60° et maintenue jusqu'à ce que α ne varie plus pendant deux heures, puis des observations à 65 et 55° nous permettent de calculer $(\partial \alpha/\partial T)_C$ à la température moyenne de 60°. De cette façon, toutes les $(\partial \alpha/\partial T)$ ont été déterminées entre 70° et 20° pour une charge de 45 gr. A la plus basse température (15°), les résultats ne sont plus utilisables; le caoutchouc devient très «lent».

Pendant cette première suite d'opérations la force de traction était de 45 gr., correspondant à un couple de $1,55 \times 10^5$ dyne cm. Une deuxième suite d'observations avec une charge de 95 gr. permet de déterminer les valeurs correspondantes de $(\partial\alpha/\partial T)_C$ pour un couple de $3,26 \times 10^5$ dyne cm; une troisième suite a été faite avec une charge de 145 gr. correspondant à un couple de $4,98 \times 10^5$ dyne cm. Les résultats de ces mesures sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2.

Valeurs de $-(\partial\alpha/\partial T)_C$ en degrés d'angle par degré centig.

force gr.	Toutes les valeurs à multiplier par 10^{-3}					
	20°	30°	40°	50°	60°	70°
45	—	2,2	2,3	2,2	1,9	1,8
95	4,5	4,2	4,2	4,2	4,2	3,9
145	7,8	8,0	6,4	6,1	5,6	5,5

Pour déterminer $(\partial C/\partial\alpha)_T$, nous avons interrompu chaque série de mesures de $(\partial\alpha/\partial T)_C$ au milieu, porté la température à la valeur moyenne de la série, attendu que l'équilibre s'établit, puis alternativement augmenté et diminué de 5 gr. la charge. Les $\Delta\alpha$ ainsi mesurées correspondent à une variation de la force de 10 gr., c'est à dire à $\Delta C = 3,43 \times 10^4$ dyne cm. La valeur du quotient $\Delta C/\Delta\alpha$ doit être pratiquement identique à celle de $(\partial C/\partial\alpha)_T$ du caoutchouc, lorsqu'il se trouve dans l'état pour lequel le $(\partial\alpha/\partial T)_C$ correspondant a été mesuré. Les résultats sont consignés dans le tableau 3.

Tableau 3.

Valeurs de $(\partial C/\partial\alpha)$ en dyne cm par degré d'angle.

force gr.	Toutes les valeurs à multiplier par 10^3					
	20°	30°	40°	50°	60°	70°
45	265	250	243	250	246	254
95	268	260	254	245	242	253
145	274	250	253	251	255	257

Il est assez difficile d'estimer les erreurs expérimentales: elles sont certainement plus grandes pour $(\partial\alpha/\partial T)$ que pour $(\partial C/\partial\alpha)$ et relativement plus grandes pour les couples faibles. Nous croyons cependant, qu'en moyenne la précision est de l'ordre de $\pm 10\%$ sur $(\partial\alpha/\partial T)$ et d'environ 2% pour $(\partial C/\partial\alpha)$.

Une des sources d'erreur provient du glissement possible du cylindre de caoutchouc par rapport à l'axe ou au tube. Ce glissement disparaît lorsqu'on utilise du laiton dégraissé: en chauffant le dispositif sans tension pendant quelques jours à 50—60°, il s'établit une adhérence parfaite entre le métal et le caoutchouc, sans qu'il soit nécessaire de serrer, et donc de déformer ce dernier, ou d'employer des adhésifs.

Le caoutchouc employé était un produit commercial (bouchon) qui, d'après le fabricant, avait la composition suivante:

caoutchouc	100	accélérateur (D.P.G.)	1
oxyde de zinc	5	plastifiant (paraffine)	3
soufre	3	antioxydant (aldol + naphtylamine)	2

Il a été rendu cylindrique par meulage au tour à l'aide d'une pierre à gros grains; en travaillant lentement, on a évité des échauffements locaux excessifs.

Par multiplication des valeurs correspondantes des deux tableaux 2 et 3, division des résultats par le poids de caoutchouc (13 gr.) et multiplication par T, les chiffres du tableau 1 (p. 1848) ont été obtenus.

Cisaillement et étirage.

Le tableau 3 permet aussi de comparer les déformations par cisaillement à celles que l'on obtient par étirage. Les deux sortes de déformation sont géométriquement dissemblables, seule l'énergie accumulée peut se comparer.

On voit d'après le tableau 3 que $\partial C/\partial \alpha$ est sensiblement constant $\approx 2,55 \times 10^5$. L'énergie libre du caoutchouc soumis au couple C est donc

$$\int C d\alpha = \int C \frac{d\alpha}{2,55 \times 10^5} \approx \frac{10^{-5}}{5,1} C^2 \text{ ergs}$$

Le poids de l'échantillon étant 13 gr., l'énergie libre par gramme de caoutchouc est

$$A_C = \frac{10^{-5}}{5,1 \times 13} C^2 \text{ ergs} \quad (6)$$

Calculons quel étirage correspond à cette énergie libre. Pour un cube de 1 cm de côté (pesant sensiblement 1 gr.), nous avons $A_1 = \int f dl$.

Nous savons que le module de traction est en moyenne

$$\varepsilon = \frac{\partial f}{\partial l} \approx 1,4 \times 10^7$$

pratiquement constant entre 0 et 30% d'allongement. Si on désigne ce dernier par Δl , on a donc

$$f = 1,4 \times 10^7 \Delta l$$

et

$$A_1 = \int 1,4 \times 10^7 (\Delta l) dl = 0,7 \times 10^7 (\Delta l)^2 \quad (7)$$

Si cette énergie est égale à celle obtenue par cisaillement, on a d'après (6) et (7)

$$(\Delta l)^2 = \frac{10^{-5}}{5,1 \cdot 13} \cdot \frac{10^{-7}}{0,7} \cdot C^2$$

d'où $\Delta l = 1,47 \times 10^{-7} C$.

Ainsi les trois couples utilisés correspondent aux étirages suivants:

couple dyne cm	étirage %
$1,55 \times 10^5$	2,3
$3,26 \times 10^5$	4,8
$4,98 \times 10^5$	7,3

Les couples choisis correspondent bien à des étirages compris entre 0 et 10%, c'est-à-dire à la région où les écarts du comportement idéal sont particulièrement prononcés.

RÉSUMÉ.

Les déviations du comportement idéal des corps gommoidaux lors de petits étirages ou compressions proviennent de petites variations du volume qui déterminent des variations considérables de l'énergie interne et de l'entropie. Par contre, le comportement est idéal, même lors de très petites déformations, si on applique un cisaillement, car ce dernier ne provoque aucune variation de volume.

Note ajoutée lors de la correction des épreuves. Ce n'est que maintenant que nous parvient un travail récent de *G. Gee* (Trans. Faraday Soc. **42**, 585 (1946), fascicule d'août). L'augmentation du volume du caoutchouc lors de l'étirage y est calculée d'une manière différente de la nôtre; le résultat 0,027% pour une extension de 70%, est confirmé par des mesures directes qui conduisent à une valeur moyenne de 0,035% pour une elongation de 80%. Notre estimation (0,02% à 100% extension) est donc bien du même ordre de grandeur.

Genève, Laboratoire de Chimie inorganique
et organique de l'Université.

231. Über Curare-alkaloide aus Calebassen

(I. Mitteilung)

von P. Karrer und H. Schmid.

(15. X. 46.)

Die wirksamen Curare-alkaloide der Calebassen sind von *H. Wieland* und Mitarbeitern¹⁾ in den Jahren 1937—1941 einer ersten Untersuchung unterzogen worden. Sie haben hierbei zweierlei Arten von Calebassen zur Verfügung gehabt, die verschiedene wirksame Stoffe enthielten.

Aus Calebassen, welche die Firma *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) vermittelte, und aus solchen, die aus dem mittleren Orinokogebiet, oberhalb Urbana in Venezuela, stammten, haben die genannten Autoren als Hauptalkaloid das Calebassen-Curarin I (C-Curarin I) $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$ isoliert, als Nebenalkaloide C-Curarin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$ und C-Curarin III $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$.

Andere Calebassenarten aus Columbia und Venezuela enthielten neben C-Curarin I die Alkaloide C-Dihydro-toxiferin I $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$ und C-Isodihydro-toxiferin I $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$, C-Toxiferin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^- \cdot H_2O$ und Toxiferin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$. Letzteres ist neben dem Hauptalkaloid Toxiferin I $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$ auch im Rindenextrakt aus *Strychnos toxifera* enthalten.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, dass die Eingeborenen zur Bereitung ihrer Pfeilgifte offenbar verschiedenartige Pflanzen verarbeiten, deren Natur bisher nicht mit Sicherheit abgeklärt werden konnte.

Für unsere eigenen Untersuchungen standen Calebassen zur Verfügung, die uns die chemische Fabrik *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) in sehr entgegenkommender Weise überlassen hatte. Wir danken der genannten Firma auch an dieser Stelle bestens für das

¹⁾ *H. Wieland, Konz, Sonderhoff, A. 527, 160 (1937).* — *H. Wieland, H. J. Pistor, A. 536, 68 (1938).* — *H. Wieland, H. J. Pistor, K. Bähr, A. 547, 140 (1941).* — *H. Wieland, K. Bähr, B. Witkop, A. 547, 156 (1941).*

wertvolle Material. Dieses war im wesentlichen wahrscheinlich identisch mit demjenigen, welches *H. Wieland* und Mitarbeiter von der gleichen Firma bezogen hatten.

Bei der Aufarbeitung des Materials haben wir uns in den ersten Arbeitsstufen im allgemeinen an das von *H. Wieland* und Mitarbeitern angegebene Verfahren gehalten, d. h. es wurden die Reineckate der Curare-alkaloide einer chromatographischen Trennung an einer Aluminiumoxydsäule unterworfen. Auf diese Weise gelang es, bisher vier sicher verschiedene Curare-alkaloide zu isolieren, von denen zwei allerdings in nur geringer Menge vorhanden sind. Es ist möglich, dass in einigen noch nicht vollständig aufgearbeiteten Fraktionen noch andere Curare-Basen vorkommen.

Das Hauptalkaloid der von uns bearbeiteten Calebassen ist dasselbe, welches *H. Wieland* und Mitarbeiter aufgefunden und beschrieben haben, das C-Curarin I. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren finden wir für diese Verbindung die Molekularformel $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$, wobei allerdings 1 Mol H_2O die meisten Salze begleitet, so dass die Frage nach wie vor offen bleibt, ob dieses als Krystall- oder Konstitutions-Wasser anzusprechen ist.

In zweitgrösster Menge liess sich aus dem Curare-Ausgangsmaterial ein zweites Alkaloid der Bruttoformel $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$ bzw. $[C_{20}H_{25}ON_2]^+X^-$ gewinnen, welches Ähnlichkeit mit dem von *H. Wieland* und Mitarbeitern beschriebenen C-Curarin II besitzt. Dass es indessen mit diesem Stoff nicht identisch sein kann, geht daraus hervor, dass es als Curaregift 7—15mal wirksamer ist als Curarin II und ein in Aceton so schwer lösliches Pikrat bildet, daß es von diesem Lösungsmittel nur spurenweise gelöst wird und daraus nur schwer umkrystallisiert werden kann, während C-Curarin II-pikrat sogar aus mit Wasser verdünntem Aceton umkrystallisiert worden ist. Wir geben dem neuen Curare-aktiven Stoff die Bezeichnung Calebassin.

Zwei weitere Alkaloide, die wir aus unserem Calebassen-Rohcurare abtrennen konnten, bezeichnen wir vorläufig als „Alkaloid A“ und „Alkaloid B“, da die geringen Substanzmengen eine eingehende Untersuchung noch nicht erlaubten. Die Analysen des Alkaloids B stimmen auf die Formel $C_{20}H_{23}N_2Cl + 1H_2O$ oder etwas weniger gut für $C_{20}H_{21}N_2Cl + 1H_2O$. Alkaloid B besitzt beim Frosch eine mindest doppelt so starke Curarewirkung als C-Curarin I und auch die Wirksamkeit des Alkaloids A übertrifft diejenige des Curarins I:

Curare-Wirkung (Grenzdosis) bezogen auf		
	35 g Froschgewicht	1 kg Froschgewicht
C-Curarin I	3 γ	0,1 mg
Alkaloid A	1,5—2,0 γ	0,05—0,07 mg
Alkaloid B	1—1,5 γ	0,03—0,05 mg
Calebassin	6—14 γ	0,2 —0,5 mg

Die Farbreaktionen der vier Verbindungen mit Säuren und Oxydationsmitteln lassen sich folgender Zusammenstellung entnehmen:

	Farbreaktion mit				Smp. der Pikrate
	konz. HNO ₃	konz. H ₂ SO ₄	Cr ₂ O ₇ ''	Cer(IV)-sulfat	
C-Curarin I	grün	gelborange	blau	blau	306—307°
Alkaloid A	braunrot	farblos	karmin	karmin	
Alkaloid B	grünorange ¹⁾	grünviolett ¹⁾	rotviolett	rotviolett	195—196°
Calebassin	karminrot	farblos	rotviolett	rotviolett	210—212°

Auch die Absorptionsspektren der Curare-alkaloide unterscheiden sich deutlich und sind in den Fig. 1 und 2 wiedergegeben.

Das Calebassin wurde aus einer Reineckatfraktion als Pikrat abgetrennt; dieses Salz eignet sich wegen seiner ausserordentlichen Schwerlöslichkeit zur Reinigung der Verbindung von Begleitstoffen. Da die Zerlegung des Pikrats durch verdünnte Salzsäure wegen der Schwerlöslichkeit des Pikrates Schwierigkeiten machte, haben wir das Calebassin-pikrat in einer mit Chlorionen beladenen Wofatit-M-Säule in das Chlorid verwandelt und letzteres dabei in kristallisierter Form erhalten.

Vom C-Curarin I standen uns bisher nur sehr beschränkte Mengen zur Verfügung (1,5 g). Trotzdem haben wir seine chemische Bearbeitung aufgenommen und können darüber folgendes berichten.

Von den beiden N-Atomen des C-Curarins I gehört das eine, wie man weiß, einer Ammoniumsalz-Gruppierung an; über die Natur des zweiten war bisher nichts bekannt. Durch elektrometrische Titration liess sich zeigen, daß es keine basische (und keine saure) Funktion besitzt. Dagegen gelang es, ein N-Nitrosoderivat aus C-Curarin I darzustellen, woraus hervorgeht, dass dieses zweite N-Atom einer sekundären, nicht basischen NH-Gruppe angehört, wie sie im Diphenylamin, Indol und Carbazol vorkommt. Im Zusammenhang mit dieser Gruppierung scheint eine Farbreaktion zu stehen, welche das C-Curarin I zeigt. Wenn man die Substanz in wässriger Lösung mit einer wässrigen Lösung von Cer(IV)-sulfat versetzt, tritt intensive Blaufärbung ein.

Die Empfindlichkeit der Farbreaktion des C-Curarins I mit Cer(IV)-sulfat ist gross. Bei einer Konzentration von 100 γ C-Curarin I (Trihydrat) pro cm³ Wasser ist sie noch intensiv, mit 10 γ pro cm³ noch eben wahrnehmbar. Die anderen Alkaloide verhalten sich ähnlich, nur ist die Cer(IV)-salzreaktion des Alkaloids A karminfarbig, diejenige des Alkaloids B und jene des Calebassins rotviolett.

Eine Ähnlichkeit im Verhalten mit den Curare-Alkaloiden zeigt Diphenylamin, welches nach Zusatz von Cer(IV)-sulfat zu seiner

¹⁾ Farbreaktion schwach.

wässrigen Lösung eine rotviolette Farbreaktion auslöst; unter denselben Verhältnissen blieben Yohimbin, Carbazol und Strychnin farblos.

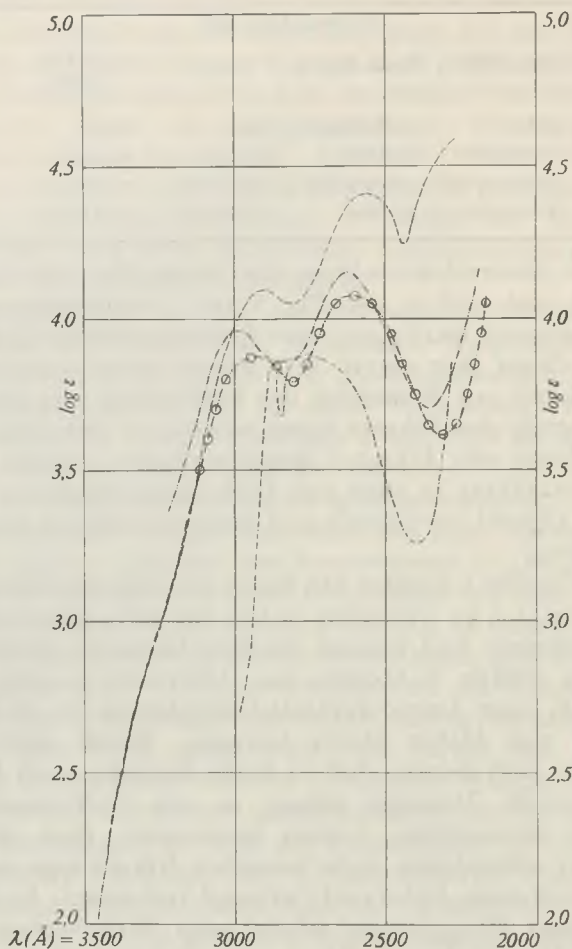


Fig. 1.

- C-Curarin I-chlorid-Hydrat in Wasser
- o o o o C-Curarin I-chlorid-Hydrat aus Norcurarin I resynthetisiert, in Wasser
- - - - Norcurarin I in absolutem Alkohol
- Dimere Base aus C-Curarin I in absolutem Alkohol
- Indol in absolutem Alkohol

Harvey, Miller und Robson¹⁾ haben gefunden, daß Yohimbin und andere Carbolinderivate in konz. Schwefelsäure gelöst, bei Zusatz eines Oxydationsmittels Blaufärbung ergeben; unter denselben Bedingungen liefert Carbazol einen grünen Farbstoff, während Harman, Strychnin und Tetrahydro-isochinolin zu keinen Färbungen

¹⁾ Soc. 1941, 153.

Anlass geben. Trägt man C-Curarin I in konz. Schwefelsäure ein, die etwas Eisen(III)-salz enthält, so wird die Lösung gelb (Halochromie); die für Carbolinderivate charakteristische Blaufärbung tritt nicht auf. Setzt man aber als Oxydationsmittel Cer(IV)-sulfat hinzu, so wird auch hier die Lösung blau.

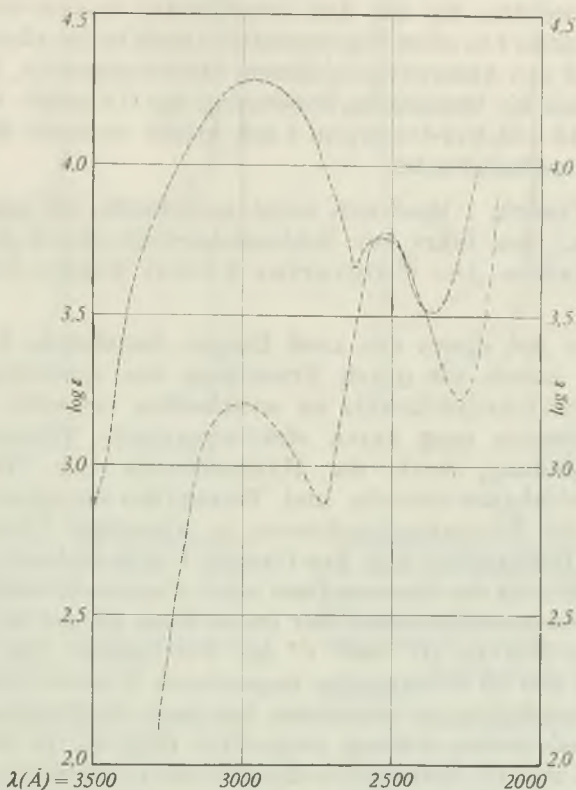


Fig. 2.

----- Alkaloid B-chlorid-Hydrat in Wasser
 - - - - - Calebassin-chlorid-Hydrat in Wasser

Wir ziehen aus den eben erwähnten Beobachtungen die Schlussfolgerung, dass das eine N-Atom des C-Curarins I einer Diphenylamin-, Carbazol- oder Indolgruppe angehört. Das Vorkommen eines aromatischen Ringes im Alkaloid hatten bereits *H. Wieland* und Mitarbeiter durch den Nachweis der leichten Nitrier- und Bromierbarkeit wahrscheinlich gemacht.

Zur Ermittlung der Funktion des zweiten Stickstoffatoms war es notwendig, aus dem quartären Salz C-Curarin I die zugehörige tertiäre Base zu bereiten. Dies ist durch Erhitzen des C-Curarin I-chlorids in der Molekulardestillation-Apparatur auf 300° gelungen.

Hierbei dissoziiert das quartäre Salz ohne nennenswerte Zersetzung in Methylchlorid und Nor-C-Curarin I. Das Jodid und das Fluorid des C-Curarins I eignen sich für diese Zersetzungsreaktion weniger.

Nor-C-Curarin I konnte durch Anlagerung von Methyljodid wieder in C-Curarin I-jodid, dieses in C-Curarin I-pikrat und C-Curarin I-chlorid verwandelt werden, die mit den betreffenden Salzen des ursprünglichen C-Curarins I in allen Eigenschaften (auch in der physiologischen Wirkung und den Absorptionsspektren) übereinstimmen. Dadurch ist bewiesen, dass die thermische Zersetzung des C-Curarin I-chlorids in Methylchlorid und Nor-C-Curarin I mit keiner weiteren Veränderung der Molekel verbunden ist.

Nor-C-Curarin I lässt sich nicht acetylieren, ist somit ein tertiäres Amin. Dies führt zur Schlussfolgerung, dass das zweite Stickstoffatom des C-Curarins I zwei Ringsystemen angehört.

Welcher Art dieses aus zwei Ringen bestehende kondensierte System ist, haben wir durch Ermittlung des Aciditätsgrades des Nor-C-Curarin I-hydrochlorids zu entscheiden versucht. Zu diesem Zweck bestimmte man durch elektrometrische Titration das p_K dieser Verbindung, sowie der Hydrochloride von Chinolin, Isochinolin, Tetrahydro-chinolin und Tetrahydro-isochinolin. Bei der Aufnahme der Neutralisationskurven in wässriger Lösung (Fig. 3) kommt das Puffergebiet von Nor-Curarin I-hydrochlorid (sowie auch des Hydrochlorids der dimeren Base aus C-Curarin I) infolge der vollständigen Wasserunlöslichkeit der freien Base zu tief zu liegen. Die gestrichelten Kurven (B' bzw. C' für Nor-Curarin und die dimere Base) geben den zu erwartenden ungestörten Kurvenverlauf an. Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, hat man die Titrationsen zudem noch in alkoholischer Lösung ausgeführt (Fig. 4). In alkoholischer Lösung sind aber Py-Tetrahydro-chinolin und Isochinolin als Basen zu schwach, als dass ihr p_K -Wert genau angegeben werden könnte. Die aus den Fig. 3 und 4 erhältlichen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Neg. Log. der Aciditätskonstanten der Hydrochloride:		
	in Wasser	in Alkohol
Nor-Curarin	8,5	6,26
Dimere Base ($-\lg \sqrt{K_1 \cdot K_2}$) . .	5,68	1. Stufe 4,59 2. Stufe 5,76
Chinolin	4,89	—
Isochinolin	5,36	~ 3
Py-Tetrahydro-chinolin	5,03	~ 3,06
Py-Tetrahydro-isochinolin. . .	9,41	6,87

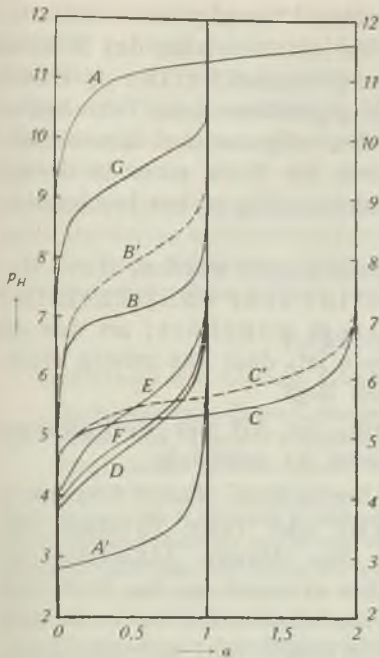


Fig. 3.

Neutralisationskurven der Hydrochloride nachfolgend angeführter Basen, aufgenommen mit 0,1-n. Natronlauge in Wasser. a = Äquivalente Lauge pro Formelgewicht des Hydrochlorids. Basenkonzentration ca. 2×10^{-3} .

Kurven:

- A 0,1-n. Natronlauge allein oder bei Gegenwart von C-Curarinchlorid
- A' 0,1-n. Salzsäure allein oder bei Gegenwart von C-Curarinchlorid
- B Nor-Curarin
- B' berechnetes normales Puffergebiet
- C Dimere Base aus C-Curarin-I-chlorid
- C' berechnetes normales Puffergebiet
- D Chinolin
- E Isochinolin
- F Py-Tetrahydro-chinolin
- G Py-Tetrahydro-isochinolin

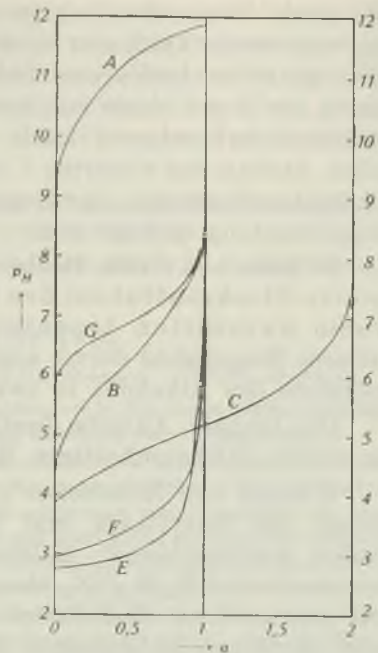


Fig. 4.

Neutralisationskurven der Hydrochloride der nachfolgend angeführten Basen, aufgenommen mit 0,1-n. Natronlauge, in Alkohol. a = Äquivalente Lauge pro Formelgewicht Hydrochlorid. Basen-Konzentration ca. 2×10^{-3} .

Kurven:

- A 0,1-n. Natronlauge allein bei einer Alkoholkonzentration von 74%
- B Nor-Curarin bei einer Alkoholkonzentration von 78%
- C Dimere Base aus C-Curarin-I-chlorid bei einer Alkoholkonzentration von 95%
- E Isochinolin bei einer Alkoholkonzentration von 93%
- F Py-Tetrahydro-chinolin bei einer Alkoholkonzentration von 79%.
- G Py-Tetrahydro-isochinolin bei einer Alkoholkonzentration von 79%

Chinolin, Isochinolin und Tetrahydro-chinolin erweisen sich somit sowohl in wässriger als auch in alkoholischer Lösung als bedeutend schwächer basisch als das Nor-Curarin I, während Py-Tetrahydro-isochinolin etwas stärker ist. Es darf daraus gefolgert werden, dass das zweite (basische) Stickstoffatom des Curarins I nicht dasjenige eines Chinolin-, Isochinolin- oder Tetrahydro-chinolinringes

sein kann. Wahrscheinlich gehört es einem Tetrahydro-isochinolin-ring oder einem ähnlichen System an, bei welchem aber das N-Atom nicht direkt an einen aromatischen Kern gebunden ist. Der p_K -Unterschied des Nor-Curarin I-hydrochlorids gegenüber dem Tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid kann durch den allgemeinen konstitutionellen Aufbau des Curarins I oder durch die Nähe einer in diesem Alkaloid enthaltenen, allerdings noch nicht völlig sicher bewiesenen, Doppelbindung bedingt sein.

Es kann aus diesen Beobachtungen gefolgert werden, dass das zweite Stickstoffatom des C-Curarins sehr wahrscheinlich einem hydrierten Isochinolinsystem angehört, an das ein weiteres Ringsystem derart angeschlossen ist, dass das zweite Stickstoffatom des Alkaloids in zwei Ringen liegt.

Die nächste Aufgabe besteht darin, die Art der Verknüpfung der beiden stickstoffhaltigen Ringsysteme zu ermitteln.

Wieland und Mitarbeiter¹⁾ haben beobachtet, dass C-Curarin I-chlorid mit Barytlauge und Silberoxyd oder beim Erhitzen mit starker methanolischer Kalilauge in eine dimere Ätherbase der Summenformel $C_{40}H_{42}ON_4$ übergeht. Dies erinnert an das Verhalten von quarternären Chinolinium- bzw. Isochinoliniumbasen, die sich unter ähnlichen Bedingungen in die, allerdings recht unbeständigen, Dihydro-chinoyl- bzw. Dihydro-isochinoyläther umwandeln lassen. Die genannten Autoren zogen daraus den Schluss, dass im C-Curarin I ein Chinolin- oder Isochinolinkern enthalten sei.

Wir haben den geschilderten Versuch *Wieland's* wiederholt und können für die Base die Summenformel $C_{40}H_{42}ON_4$ bestätigen. Obwohl die in Cyclopentadecanon als Lösungsmittel gefundenen Molekulargewichte für diese Base etwas zu tief liegen (Gef. $M=537,524$ statt Ber. $M=594$), kann an der dimeren Natur der Base kein Zweifel bestehen, da sich ihr Hydrochlorid bei der elektrometrischen Titration in Alkohol als zweiprotonige Base verhält ($p_{K_1}=4,95$, $p_{K_2}=5,76$). Diese Base ist immer noch stärker als Chinolin, Isochinolin oder Tetrahydro-chinolin, aber etwas schwächer als Nor-Curarin I. Aus dem geringen Unterschied der p_K -Werte ($\Delta p_K=1,17$) lässt sich, unter der Voraussetzung eines symmetrischen Baues, der Schluss ziehen, dass die beiden basischen N-Atome um mehrere C-Atome voneinander entfernt sein müssen.

Die Base $C_{40}H_{42}ON_4$ zeigt die für das Curarin I oder das Nor-Curarin I charakteristischen Farbreaktionen mit Säuren nicht mehr, hingegen sind die Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat oder Dichromat unverändert geblieben; der das nicht basische N-Atom enthaltende Anteil der C-Curarin I-molekel scheint demnach bei der zur Dimerisierung führenden Reaktion nicht betroffen worden zu sein.

¹⁾ Loc. cit.

Wir können heute für diese eigenartige Reaktion noch keine Erklärung geben; sicher ist jedoch, dass die von den früheren Autoren geäußerte Vermutung über den Reaktionsverlauf nicht zutreffen kann, weil das basische N-Atom des Curarins I, wie oben gezeigt wurde, nicht einem (unhydrierten) Chinolin- oder Isochinolinring angehört.

Herrn Prof. G. Schwarzenbach, Zürich, danken wir bestens für die Ausführung der in dieser Abhandlung beschriebenen potentiometrischen Bestimmungen.

Der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel, sind wir für die Ausführung der Toxicitätsbestimmungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Isolierung der Curare-Alkaloide aus Calebassen-Curare „Roche“.

Die Aufarbeitung dieser Curarepräparate haben wir in den ersten Stufen derjenigen von Wieland und Mitarb.¹⁾ angeglichen und sind dabei wie folgt vorgegangen:

200 g Calebassen-Curare „Roche“, welches ein tiefbraunes, wasseranziehendes Pulver darstellt, hat man mit 75 cm³ Wasser gut verrieben und mit 1200 cm³ Methanol auf der Schüttelmaschine 9 Stunden extrahiert. Danach saugte man vom Ungelösten ab, teigte den Rückstand abermals mit 50 cm³ Wasser an und extrahierte nochmals mit 1200 cm³ Methanol. Das Ungelöste haben wir abgetrennt und die dunkelrotgefärbten Extrakte bei 40° im Vakuum eingedampft. Im ersten Methanolauszug waren 91 g, im zweiten 17,7 g Substanz enthalten. Der ungelöst gebliebene Rückstand, ein braunes Pulver, wog 91,0 g.

Die vereinigten Rückstände der Methanolextrakte (108,7 g) hat man in 200 cm³ Wasser gelöst und mit einer gesättigten wässrigen Reinecke-Säurelösung im Überschuss versetzt. (Die Reinecke-Säure wurde aus reinem Ammoniumreineckat durch Lösen in Wasser, Versetzen mit der berechneten Menge Salzsäure und Ätherextraktion bereitet. Die Ätherlösung haben wir mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und den Äther abdestilliert; zum Schluss im Vakuum. Die freie Säure wurde über Kalilauge im Hochvakuum bei 20° getrocknet.) Die Reineckate der Curarebasen wogen nach dem Trocknen 77,0 g.

Diese Reineckate wurden nun in 770 g (= 980 cm³) reinem Aceton gelöst und durch ein doppeltes Filter filtriert. Den Rückstand verrieb man mit 150 cm³ Aceton und saugte wieder ab. Der Aceton-unlösliche Teil der Reineckate wog nach dem guten Trocknen 22,8 g.

Die Lösung der Aceton-löslichen Reineckate betrug 1050 cm³. Unter stetem Rühren versetzte man langsam mit 5000 cm³ Wasser von 70°. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Den Niederschlag nahm man in 550 cm³ Aceton auf und fällte wie vorher mit 2750 cm³ Wasser von 70°. Nach dem Erkalten wurden die Reineckate abgenutscht; sie wogen 31,9 g. Zur dritten Fällung löste man sie in 400 cm³ Aceton und fällte mit 2000 cm³ heissem Wasser. Diese Reineckatfraktion wog 29,8 g.

Die drei Fällungsmutterlaugen haben wir vereinigt und im Vakuum bei 35–40° Badtemperatur eingedampft. Gewicht der löslichen Reineckatfraktion 25,4 g. Ihre Aufarbeitung wurde auf einen späteren Zeitpunkt zurückgestellt.

Chromatographie der in Wasser schwer löslichen Reineckate.

Diese 29,8 g Reineckate hat man in 2000 cm³ reinem Aceton (mehrere Stunden über Calciumchlorid gekocht und dann abdestilliert) gelöst und auf eine Säule von 1100 g Aluminiumoxyd (Brockmann) (Säule: 4,8 × 60 cm) gegossen. Die Säule war vorher mit 300 cm³ Aceton vorgewaschen worden. Man spülte mit insgesamt 4630 cm³ Aceton nach.

¹⁾ H. Wieland, H. J. Pistor, A. 536, 68 (1938); H. Wieland, H. J. Pistor, K. Bähr, A. 547, 140 (1941).

Zunächst bildete sich auf der Säule eine blau-violette Zone aus, gefolgt von einer breiten wenig differenzierten rosafarbenen Zone. Die blaue Zone trieb man ins Filtrat: Fraktion D I 3,24 g (nach dem Eindampfen). Nachher gelangte ins Filtrat eine Mischzone: Fraktion D II: 9,50 g. Die folgenden 1000 cm³ des nunmehr rot gefärbten Filtrates hinterliessen nach dem Eindampfen 0,94 g Substanz (D III). Vor dem Wägen haben wir die Eindampfrückstände der Reineckate zur Entfernung des in der Säule gebildeten Diacetonylalkohols mehrmals mit absolutem Äther ausgekocht und dann im Hochvakuum getrocknet.

Die Aluminiumoxydsäule wurde halbtrocken gesaugt und entsprechend dem allerdings wenig ausgeprägten Säulenbild zerschnitten: Die einzelnen Abschnitte hat man mit Aceton-Methanol eluiert, im Vakuum bei 30—40° eingedampft, mit absolutem Äther ausgekocht und nach dem Trocknen gewogen.

oben

9 cm braun	S VI	1,27 g
10 cm braun rosa	S V	2,79 g
10 cm rosa	S IV	3,11 g
7 cm gelbrosa	S III	2,15 g
13 cm stark rosa	S II	2,72 g
11 cm schwach rosa	S I	2,14 g

in 14,18 g + Fraktionen D (13,68) = 27,86 g

Die Fraktion D I stellte, wie aus einem Vorversuch hervorging, das praktisch reine Reineckat des C-Curarins I dar. Aufarbeitung siehe später. Die Fraktionen D II, D III und S I wurden vereinigt (12,58 g), in 800 cm³ Aceton gelöst und nochmals an 1100 g Al₂O₃ (Brockmann; Säule 4,8×62 cm) adsorbiert. Vorwaschen mit 350 cm³ Aceton. Man entwickelte das Chromatogramm mit Aceton, bis sich der Hauptteil der ersten blau gefärbten Zone im Filtrat befand. Die Säule wurde dann entsprechend der Zonenbildung zerschnitten und wie oben geschildert weiter vorgegangen.

Chromatogramm:

oben

7 cm braun	SN VIII	0,15 g
11 cm } rosa, keine Zonen,	SN VII	1,05 g
11 cm } daher empirisch	SN VI	2,34 g
11 cm } aufgeteilt	SN V	2,53 g
12 cm } gelb	SN IV	2,19 g
12 cm } rosa		
4 cm } braun	SN III	0,68 g
4 cm } rot		
5 cm } gelb	SN II	0,65 g
5 cm } blau	SN I	1,71 g
5 cm } blau		
Filtrat		in 11,30 g

Weitere Aufarbeitung der einzelnen Fraktionen.

1. Fraktion D I (des ersten Chromatogramms) und Fraktion SN I (des zweiten Chromatogramms) wurden vereinigt (4,95 g) und wie folgt in das Chlorid übergeführt. Man löste in 60 cm³ Aceton, verdünnte mit 20 cm³ Wasser und setzte tropfenweise unter Rühren 153 cm³ einer heissen Silbersulfatlösung hinzu (3,80 g Ag₂SO₄ in 500 cm³ heissem Wasser). Nachdem sich der Niederschlag am Boden abgesetzt hatte, wurde er abzentrifugiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten, schwach rosa gefärbten Lösungen haben wir mit 33 cm³ einer Bariumchloridlösung (5,954 g BaCl₂ · 2H₂O in 200 cm³ Wasser) versetzt, nach längerem Stehen das abgeschiedene Bariumsulfat abzentrifugiert und zweimal mit Wasser ausgewaschen. Die mit den Waschwässern ver-

einigte Lösung wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft, mehrmals reiner, absoluter Alkohol zugesetzt und wieder abdestilliert. Dann haben wir den Rückstand mit absolutem Alkohol ausgekocht, die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuumexsikkator eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig Methanol auf und filtrierte erneut. Beim vorsichtigen Versetzen mit absolutem Äther schied sich das C-Curarin I-chlorid in farblosen Krystallen ab (1,527 g). Durch Einengen der Mutterlauge und vorsichtige Ätherzugabe liessen sich noch weitere 305 mg gewinnen. Insgesamt betrug die Ausbeute somit 1,832 g C-Curarin I-hydrochlorid. Dieser Stoff stellt das Hauptalkaloid des Calebassen-Curare *Roche* dar. Auf die weiteren Untersuchungen an diesem Alkaloid wird unten eingegangen werden.

2. Fraktion SN II (0,65 g) wurde mit der entsprechenden Fraktion eines kleinen Vorversuches (0,07 g) vereinigt und mit 31 cm³ Ag₂SO₄-Lösung bzw. 6,7 cm³ BaCl₂-Lösung, wie vorher geschildert, in das Chlorid übergeführt. Man erhielt schliesslich nach analoger Aufarbeitung 0,165 g Krystalle, die, wie aus den Farbreaktionen mit den Mineralsäuren folgt, C-Curarin I-hydrochlorid darstellten.

3. Fraktion SN III (0,68 g) mit der entsprechenden Fraktion (0,07 g) eines Vorversuches vereinigt, lieferte nach der Zerlegung kein krystallisierendes Chlorid oder Pikrat. Man nahm daher das amorphe Chlorid in 3 cm³ Methanol auf, versetzte mit 12 cm³ Aceton und chromatographierte an Aluminiumoxyd (*Brockmann*, Adsorptionssäule 1,3×16 cm). Zur Entwicklung des Chromatogramms diente eine Mischung von Aceton: Methanol = 10:1. Im Filtrat fand sich eine gelbe, im Ultraviolett stark fluoreszierende Substanz. Auf der Säule war zuoberst eine Mischzone, dann eine etwa 8 cm lange scharf ausgeprägte rote Zone, gefolgt von einer gelben Mischzone zu sehen. Die rote Zone wurde herausgeschnitten und wie üblich aufgearbeitet. Das rot gefärbte Hydrochlorid zeigte in Aceton-Methanol eine schwache Bande bei ca. 540 m μ . Krystalle liessen sich daraus aber nicht gewinnen. Die Fraktion war mit 0,30 mg/kg Frosch wirksam. Letale Dosis beim Kaninchen 0,18 mg/kg.

4. Die Reineckatfraktion SN IV (2,19 g) wurde in 100 cm³ Aceton gelöst und an Aluminiumoxyd (*Brockmann*, Säule 3,0×28 cm), das mit Aceton vorgewaschen worden war, chromatographiert. Entwicklungsflüssigkeit: Aceton. Die ersten 180 cm³ des Durchlaufes enthielten keine Substanz. In den folgenden 60 cm³ war die Fraktion ZN 1 enthalten. Die Säule wurde dann zerschnitten und wie üblich aufgearbeitet.

oberste Zone 4 cm violett rosa	ZN 6	65 mg
8 cm rosa	ZN 5	327 mg
8 cm rosa	ZN 4	694 mg
5 cm gelb	ZN 3	396 mg
1 cm rot	ZN 2	52 mg
Durchlauf	ZN 1	167 mg
		1,701 g

Aus der Fraktion ZN 1 liessen sich nach der Überführung in die Chloride geringe Mengen von C-Curarin I-chlorid gewinnen.

ZN 3 wurde in 5 cm³ Aceton und zwei cm³ Wasser gelöst und mit 15 cm³ heiss gesättigter Silbersulfatlösung und 3,2 cm³ der früher verwendeten Bariumchloridlösung in das Chlorid übergeführt. Ein krystallisiertes Alkaloid liess sich aber nicht erhalten.

ZN 4 und ZN 5 hat man auf gleiche Weise in die Chloride umgewandelt. Da sich aber keine Krystallisation erreichen liess, hat man die Chloride vereinigt, in 5,5 cm³ abs. Alkohol und 40 cm³ Aceton gelöst und an Aluminiumoxyd adsorbiert (Adsorptionssäule 2,0×19,0 cm). Mit dem Aceton-Alkohol-Gemisch 10:1 liess sich keine Substanz in das Filtrat treiben. Die Säule wurde dann empirisch zerschnitten und mit Methanol eluiert. Von den 4 erhaltenen Fraktionen (von unten nach oben: ZZN 1 50 mg, ZZN 2 218 mg, ZZN 3 218 mg, ZZN 4 78 mg) krystallisierte nur die letzte aus Alkohol-Äther

Man erhielt 12 mg farbloser Krystalle, die als Alkaloid A bezeichnet werden. Das Alkaloid A zeigt die folgenden Farbreaktionen:

- mit konz. Salzsäure: gelblich
- mit konz. Salpetersäure: braunrot
- mit konz. Schwefelsäure: farblos, nach wenig Wasserzusatz bräunlich
- mit 2-n. H_2SO_4 und 1 Tropfen Dichromatlösung: karminrot
- mit 2-n. H_2SO_4 und 1 Tropfen Cer(IV)-sulfatlösung: rotviolett.

Das Alkaloid ist mit 0,05—0,07 mg/kg Frosch wirksam, ist also etwa doppelt so aktiv als das C-Curarin I-chlorid.

Zur Reinigung haben wir die Verbindung aus Methanol-Isopropyläther umgelöst. Das Alkaloid krystallisiert daraus in schönen, farblosen Nadelchen. Das bei Zimmertemperatur im Vakuum über P_2O_5 getrocknete Präparat ergab folgende Analysenwerte:

C 63,79 H 7,22%

(Für eine Formel $C_{20}H_{21}N_2Cl \cdot 3 H_2O$ berechnen sich

C 63,37 H 7,19%)

Der Schmelzpunkt des aus Aceton-Wassergemisch umkrystallisierten Pikrates lag bei 269° (Zersetzung, unkorrt.). Dieser Schmelzpunkt ist noch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da bisher sehr wenig Material zur Verfügung stand.

Aus den anderen Fraktionen liess sich kein krystallisierter Stoff abscheiden. Das rohe ZZN 3-Chlorid war noch mit 0,10 mg/kg Frosch wirksam und die letale Dosis für Kaninchen betrug 0,08 mg/kg.

5. Die Reineckatfraktion SN V (2,53 g) wurde nach dem Lösen in 30 cm^3 Aceton und 10 cm^3 Wasser mit 78 cm^3 Ag_2SO_4 -Lösung und $16,4 \text{ cm}^3$ $BaCl_2$ -Lösung wie früher zerlegt. Man erhielt 1,15 g amorphes, rot gefärbtes Chlorid.

Man löste in wenig absolutem Methanol, filtrierte durch ein doppeltes Filter und versetzte vorsichtig mit Äther. Beim Reiben trat Krystallisation ein. Nach 12 Stunden wurde abgesaugt. Man erhielt 38 mg farbloser Krystalle, welche als Alkaloid B (Hydrochlorid) bezeichnet werden. Zur Reinigung haben wir die Verbindung aus Methanol-Äther umgelöst; farblose Nadelchen. Zur Analyse wurde sie 5 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet, dann im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd eingeschmolzen und 80 Stunden bei 60° aufbewahrt. Die Substanz enthielt noch 1,53% Asche, was bei den Analysenwerten berücksichtigt ist.

$C_{20}H_{25}ON_2Cl$ Ber. C 69,63 H 7,31 N 8,13%

(344,68) Gef. „ 69,63 „ 7,20 „ 8,35%

$C_{20}H_{23}ON_2Cl$ Ber. „ 70,04 „ 6,77 „ 8,18%

(342,66)

Die Mutterlauge der Umkrystallisation des Alkaloid B-Chlorids haben wir mit überschüssigem Äther versetzt. Das ausgeschiedene Chlorid löste man in wenig Wasser und gab überschüssige, kalt gesättigte wässrige Pikrinsäurelösung hinzu. Das Pikrat wurde mit Wasser ausgewaschen und aus Aceton-Wasser-Gemisch umkrystallisiert. Smp. 193 bis 195° (Sintern ab 175°).

Zur Analyse haben wir es 3 Stunden bei 90° unter P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{25}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$ Ber. C 58,07 H 5,07 N 13,04%

(537,26) Gef. „ 58,37 „ 4,81 „ 13,10%

$C_{20}H_{23}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$ Ber. „ 58,29 „ 4,71 „ 13,09%

(535,24)

Das Chlorid des Alkaloids B zeigte die folgenden Farbreaktionen:

- mit konz. Salzsäure: schwach orange
- mit konz. Salpetersäure: schwach grün orange
- mit konz. Schwefelsäure: schwach grün violett, beim Verdünnen gleich bleibend
- mit 2-n. Schwefelsäure und Dichromat: stark rotviolett.
- mit 2-n. Schwefelsäure und Cer(IV)-sulfat: stark rotviolett.

Das Chlorid ist mit 0,05 mg/kg Frosch wirksam.

Aus der eingeengten Mutterlauge der Alkaloid B-Krystallisation liessen sich noch Spuren weiterer Krystalle gewinnen, die vermutlich mit dem ersteren identisch sind. (Physiologische Wirksamkeit (Grenzwert): 0,04 mg/kg Frosch).

Da sich keine weitere Krystallfraktion mehr gewinnen liess, wurden die noch vorhandenen Chloride aus der Mutterlauge durch Zusatz von Äther vollständig ausgefällt. Dann löste man sie in wenig kaltem Wasser, filtrierte und versetzte mit einer gesättigten wässrigen Pikrinsäurelösung im Überschuss. Die amorphen Pikrate wurden nach einigem Stehen abzentrifugiert und mit gesättigter Pikrinsäurelösung und dann gründlich mit Wasser gewaschen. Beim Erwärmen der noch feuchten Pikrate mit Aceton trat Krystallisation ein. Nach längerem Stehen wurde die Verbindung abgesaugt, mit Aceton-Wasser-Gemisch 5:1, mit Aceton-Äther und schliesslich mit Äther allein gewaschen. Man erhielt 0,652 g krystallisiertes Pikrat. Es handelt sich um das Pikrat einer Base, die wir Calebassin nennen.

Versuche, die nicht krystallisierenden Pikrate dieser Fraktion durch direkte Chromatographie an Aluminiumoxyd weiter zu zerlegen, führten nicht zum Ziel.

6. Die Reineckatfraktion SN VI (2,34 g) wurde wie üblich in das Chlorid umgewandelt (1,004 g). Nach dem Aufnehmen in wenig absolutem Alkohol trat nach längerem Stehen im Eisschrank Krystallisation ein. Man erhielt 25 mg farblose Nadelchen, die zur weiteren Reinigung aus absolutem Alkohol umkrystallisiert wurden. Wir haben sie 6 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet, dann 14 Tage bei 20° im Hochvakuum über P₂O₅ eingeschmolzen. Das Präparat enthielt noch 0,37% Asche, was bei den Analysenzahlen berücksichtigt ist:

C ₂₀ H ₂₅ ON ₂ Cl	Ber. C 69,63	H 7,31%
(344,68)	Gef. .. 69,16	.. 7,57%

Es handelt sich vermutlich um das Chlorid des Alkaloids B. Das Präparat war mit 0,03 mg/kg Frosch aktiv. Letale Dosis beim Kaninchen: 0,005—0,01 mg/kg.

Farbreaktionen: konz. Salpetersäure: schwach gelbgrün
 konz. Salzsäure: unscheinbar gelblich
 konz. Schwefelsäure: farblos, mit Eisessig unscheinbar gelblich
 2-n. H₂SO₄ und Kaliumdichromat: intensiv rotviolett
 2-n. H₂SO₄ und Cer(IV)-sulfat: intensiv rotviolett.

Das Pikrat erhielt man aus der Mutterlauge der zweiten Umkrystallisation des Chlorids in üblicher Weise. Umlösen aus Aceton-Wasser. Smp. 195—196° (Zersetzung).

C ₂₀ H ₂₅ ON ₂ ·C ₈ H ₂ O ₇ N ₃ ·½ H ₂ O	Ber. C 57,12	H 5,17	N 12,82%
(546,27)	Gef. .. 57,29	.. 5,10	.. 12,46%

Die ursprüngliche Mutterlauge der Chloride hat man, wie früher geschildert, in die Pikrate umgewandelt. Dieses zunächst amorphe Salz krystallisierte beim Aufkochen mit Aceton teilweise. Man erhielt 0,558 g Calebassinpikrat.

7. Auch die Reineckatfraktion SN VII (1,05 g) haben wir in das Chlorid umgewandelt (0,461 g), doch liessen sich daraus keine Krystalle gewinnen. Man wandelte daher die gesamte Fraktion in die Pikrate um, die bei der Behandlung mit Aceton 0,222 g Calebassinpikrat lieferten.

Die nicht krystallisierenden Pikratmutterlauge der Fraktionen SN VI und SN VII hat man vereinigt, in 30 cm³ Aceton gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und 2,3 cm³ 2-n. HCl zugefügt. Die in Freiheit gesetzte Pikrinsäure wurde erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Lösung mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, bei 40° im Vakuum eingedampft und die Chloride dem Rückstand durch Auskochen mit absolutem Alkohol entzogen. Man erhielt 0,505 g Chloride als rotbraunes Pulver. Weder Verteilen zwischen Butanol-Wasser noch Chromatographie an Aluminiumoxyd führten aber zu einem krystallisierten Produkt.

Die Aufarbeitung der anderen Fraktionen der beiden Hauptchromatogramme ist gegenwärtig noch im Gange.

Calebassin¹⁾.

Dieses Alkaloid erhielt man als Pikrat aus den Fraktionen SN V, SN VI und SN VII in einer Gesamtausbeute von 1,432 g. Zur weiteren Reinigung hat man das sehr schwer lösliche Pikrat zweimal aus Aceton unter Benützung eines Soxhlet-Apparates umkrystallisiert. Smp. 216—218° (Zersetzung, rasch erhitzt).

$C_{20}H_{25}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$	Ber. C 58,07	H 5,07	N 13,04%
(537,26)	Gef. ,, 58,11; 58,04	,, 4,82; 5,14	,, 12,75; 13,40%

Das Pikrat ist vollständig unlöslich in Wasser, Methanol, Alkohol, Dioxan, schwer löslich in Aceton, aus dem es in schönen Blättchen krystallisiert. Das Pikrat gibt mit konz. Salpetersäure eine intensive rote, mit Cer(IV)-sulfat in wässrigem Aceton intensiv rotviolette Färbung. Zur physiologischen Prüfung wurde seine Lösung in 20-proz. wässrigem Aceton angewandt. Die wirksame Grenzdosis betrug: 0,2 mg/kg Frosch.

Umwandlung des Calebassin-pikrates in das Calebassin-chlorid.

Versuche, das Pikrat durch Aufschlänmen in ganz verdünnter Salzsäure und Extraktion mit Äther zu zerlegen, scheiterten an seiner vollständigen Unlöslichkeit. Sehr gut gelingt dagegen die Zerlegung an einer Wofatitsäule: 150 mg reines Calebassin-pikrat werden in 100 cm³ siedendem Aceton gelöst (die Menge des Lösungsmittels reichte knapp aus) und anschliessend mit 100 cm³ siedendem Wasser versetzt. Man kühlte rasch auf 20° ab und goss die Lösung durch eine Wofatit M-Säule (10 × 1,3 cm). (Das Wofatit M-Pulver der Korngrösse 0,06—0,09 mm war vorher durch Behandeln mit 2-n. Salzsäure in einen Chlorionenüberträger verwandelt worden. Dann wurde es mehrere Tage zuerst mit destilliertem Wasser und hierauf mit 50-proz. wässrigem Aceton nachgewaschen.) Man wusch nun so lange mit Aceton-Wasser 1:1 nach, bis eine Probe des Durchlaufs mit Cer(IV)-sulfatlösung keine Farbreaktion mehr gab. Das Filtrat dampfte man bei 35° im Vakuum ein und krystallisierte den Rückstand nach Filtration dreimal aus Methanol-Äther um. Das Calebassin-chlorid stellt schöne farblose Nadelchen dar. Ausbeute fast quantitativ.

Das mit Äther gewaschene Präparat liess man zur Sättigung mit Krystallwasser mehrere Tage an der Luft stehen.

$C_{20}H_{23}N_2Cl \cdot 3 H_2O$	Ber. C 63,04	H 7,68	N 7,36	Cl 9,31%
(380,71)	Gef. ,, 62,96	,, 7,81	,, 7,58	,, 9,85%

Das Trihydrat diente zur Prüfung auf Curarewirkung und zur Aufnahme des Spektrums. Es war mit 0,5 mg/kg beim Frosch wirksam.

Eine Probe des Chlorids wurde über P₂O₅ 3 Stunden bei 60° getrocknet, im Hochvakuum über P₂O₅ eingeschmolzen und 3 Wochen bei 30° aufbewahrt.

$C_{20}H_{23}N_2Cl \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 67,86	H 7,41%
(353,68)	Gef. ,, 68,08	,, 7,31%

Lösungsfarbe in konz. H₂SO₄ farblos, ebenso in konz. Salzsäure, in konz. Salpetersäure karminrot, beim Verdünnen mit Wasser rosa werdend. Bei Zusatz von Cer(IV)-sulfat oder Kaliumdichromat zur Lösung von Calebassin-chlorid in 2-n. Schwefelsäure nimmt diese rotviolette Farbe an.

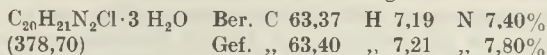
Die Mutterlaugen der zweiten und dritten Umkrystallisation des Calebassin-chlorids wurden wie üblich in das amorphe Pikrat verwandelt (49 mg). Beim Aufkochen desselben mit Aceton trat Krystallisation ein (31 mg). Man löste es in etwa 20 cm³ siedendem Aceton, filtrierte und engte ein. Das Pikrat, das, wie das ursprünglich erhaltene, in schönen Plättchen krystallisierte, schmolz bei 208—210° (Zersetzung); unter gleichen Bedingungen schmolz Calebassin-pikrat bei 210—212°. Nach dem Verreiben im Achatmörser schmolz das Pikrat schon bei 186—188°. Die gleichen Eigenschaften wies das ursprüngliche Calebassin-pikrat auf. Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Pikrate lag bei 187—188° (Zersetzung), zeigte also keine Erniedrigung. Bei der Zerlegung des Calebassin-pikrates an der Wofatit M-Säule war daher keine Isomerisierung eingetreten.

¹⁾ Sämtliche Operationen mit diesem Alkaloid wurden tunlichst unter Lichtabschluss ausgeführt.

Versuche mit den C-Curarin I.

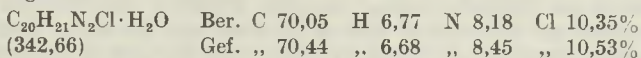
Die Gewinnung dieses Hauptalkaloides ist weiter oben beschrieben worden. Die Reinigung geschah, entsprechend den Angaben von *Wieland* und Mitarb.¹⁾ durch wiederholtes Umlösen aus Methanol-Äther oder Methanol-Isopropyläther.

Eine Probe liess man nach dem Trocknen 4 Tage an der Luft stehen.



0,10 mg/kg löste beim Frosch noch starke Curarewirkung aus; 0,03 mg/kg wirkten beim Kaninchen letal.

Eine weitere Probe des Chlorids haben wir bis zur Gewichtskonstanz bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



Farbreaktionen: mit konz. Salzsäure: rotviolett, beim Verdünnen farblos.

Mit konz. Schwefelsäure: gelborange, beim Verdünnen mit Wasser violett, mit mehr Wasser farblos. Beim Verdünnen mit Eisessig weinrot; mit mehr Eisessig farblos²⁾.

Mit konz. Salpetersäure: grün, beim Verdünnen mit Wasser gelblich.

Mit 95-proz. Trichloressigsäure: farblos, beim Erwärmen schwach violett.

Mit verd. Schwefelsäure + 1 Tropfen einer verdünnten Dichromatlösung: blau.

Mit verd. Schwefelsäure oder Wasser + 1 Tropfen einer schwach sauren Cer(IV)-sulfatlösung: blau.

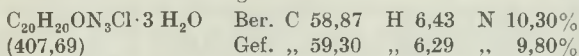
Die Farbe ist ebensowenig beständig wie diejenige, welche durch $\text{Cr}_2\text{O}_7^{--}$ hervorgerufen wird und geht allmählich über grün in braun über.

Grössere Beständigkeit besitzt die Färbung in konz. Schwefelsäure.

Mit p-Dimethylamino-benzaldehyd in konz. Schwefelsäure zeigt C-Curarin I keine spezifische Farbreaktion, dagegen Halochromie, wie in Schwefelsäure allein.

N-Nitroso-curarin I-chlorid.

In einer geeigneten Apparatur wurden 40 mg C-Curarin I-chlorid, gelöst in 1,5 cm³ Eisessig, nach dem vollständigen Verdrängen der Luft durch CO₂, einige Minuten mit Distickstofftrioxyd (aus NaNO₂ und verd. Schwefelsäure entwickelt) behandelt. Die nitrosen Gase haben wir dann im Reaktionskölbchen wieder vollständig durch CO₂ verdrängt, die Lösung im Vakuum bei 30° eingedampft, zweimal absoluten Alkohol zugesetzt und diesen im Vakuum wieder völlig vertrieben. Der Rückstand wurde nach dem Lösen in Methanol durch Aluminiumoxyd filtriert und schliesslich aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Man erhielt etwa 10 mg Krystalldrusen, die zuerst mit Methanol-Äther-Gemisch, dann mit Äther gewaschen wurden. Zur Analyse hat man die Verbindung 10 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.



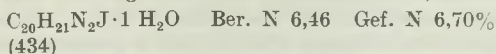
Farbreaktionen: mit konz. Schwefelsäure: grün, beim Verdünnen gelblich;

mit konz. Salzsäure: gelb;

mit K₂Cr₂O₇ in verd. Schwefelsäure: keine Farbreaktion;

mit Cer(IV)-sulfat in Wasser: wenig intensive Grünfärbung, die bald verschwindet.

C-Curarin I-jodid. Darstellung nach *Wieland* und Mitarb.¹⁾.



¹⁾ l. c.

²⁾ Die Halochromiefärbung mit Schwefelsäure-Eisessig ist mehr als 24 Stunden beständig.

Nor-C-Curarin I.

144 mg C-Curarin I-chlorid hat man in einem kleinen Molekulardestillationskolben¹⁾ in möglichst wenig Methanol gelöst und das Lösungsmittel derart im Vakuum langsam verdampft, dass das Chlorid den Boden der Destillationsapparatur als möglichst gleichförmige, lackartige Schicht bedeckte. Nun wurde im Vakuum der Molekularpumpe (Druck $< 10^{-4}$ mm) langsam auf 300° (Badtemperatur) erhitzt und so lange bei dieser Temperatur gehalten, bis alle Substanz auf den mit Kohlendioxyd-Aceton gekühlten Kondensationszapfen destilliert war. Nach dem Erkalten hat man den Kühlpfropfen zuerst gründlich mit absolutem Äther, dann mit Chloroform und schliesslich mit Methanol abgespült. Die das Nor-C-Curarin enthaltende Ätherlösung wurde filtriert und der Rückstand zuerst mit Äther, dann mit Chloroform nachgewaschen und letztere Chloroformlösung mit der ersten Chloroformlösung vereinigt. Eventuell noch ungelöst gebliebene Substanz hat man mit Methanol in Lösung gebracht und der ersten Methanollösung beigefügt. Meistens blieb nur sehr wenig Substanz übrig, die nicht in Äther und Chloroform ging. Bei dieser handelte es sich um Ausgangsmaterial, das infolge Spritzens während der Destillation an den Kondensationszapfen geschleudert worden war. Der Chloroformauszug enthielt wenige Milligramme einer zweiten, von Nor-C-Curarin I verschiedenen Base.

Letztere Substanz aus mehreren Ansätzen haben wir nach der Extraktion mit Äther, Verdampfen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum bei 80° direkt der Analyse unterworfen. Sie stellt ein bräunlich gefärbtes, amorphes Pulver dar und gibt mit Säuren und Cer(IV)-sulfat die gleichen Farbreaktionen wie C-Curarin I.

Gef. C 67,11 H 6,68 N 8,22%

Die Ätherauszüge liessen nach dem Verdampfen das Nor-C-Curarin I als farbloses, amorphes Pulver zurück. Die Ausbeute erreichte fast die theoretische. Versuche, die Base in kristallisiertem Zustand zu gewinnen, schlugen bisher fehl. Selbst Chromatographie an Aluminiumoxyd, das die Base (in Benzol-Petroläther-Gemisch 1:1) sehr leicht passiert, führten nicht zum Erfolg. Zur Reinigung löste man sie in verdünnter Salzsäure, schüttelte die Lösung öfters mit Äther aus, wusch die vereinigten Ätherauszüge einmal mit wenig Wasser, das man der ursprünglichen Lösung beifügte. Die Salzsäurelösung der Base erwärmte man mit Norit 3—4 Minuten auf 60°, filtrierte, wusch mit heissem Wasser nach und fällte die Base unter Eiskühlung durch Ammoniakzugabe wieder aus. Nach einstündiger Aufbewahrung bei 0° wurde sie abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und in wässriger Aufschlammung durch tropfenweise Zugabe von verdünnter Salzsäure wieder in Lösung gebracht. Die Behandlung mit Aktivkohle haben wir hierauf wiederholt. Die schliesslich erhaltene Base hat man sehr gut mit Wasser, worin sie vollständig unlöslich ist, ausgewaschen, getrocknet, in absoluten Äther aufgenommen, die Lösung durch doppeltes Filter filtriert und den Äther abgedampft. Das Nor-C-Curarin I blieb als schneeweisses, amorphes Pulver zurück.

Zur Analyse wurde es mehrere Stunden bei 90° im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH getrocknet.

C₁₉H₁₈N₂ Ber. C 83,16 H 6,62 N 10,22%
(274,16) Gef. „ 80,68; 81,24 „ 6,64; 6,85 „ 10,14 Cl 0,3%

1. Analyse einer redestillierten Probe (ohne sonstige Reinigung).
2. Analyse einer umgefällten Probe.

Äquivalentgewichtsbestimmungen: 26,572; 27,276 mg Nor-Curarin verbrauchten bei der elektrometrischen Titration 0,92; 0,98 cm³ 0.1-n. Salzsäure. Äquivalentgewicht: Ber. 274; Gef. 287; 277.

Ausser dem C-Curarin I-chlorid haben wir noch das Jodid und Fluorid (aus dem Chlorid mit Silberfluorid bereitet) auf ihr thermisches Verhalten untersucht. Sie erwiesen sich aber als ungeeignet. Nor-C-Curarin I bildete sich in geringer Menge, wenn die Zersetzung des C-Curarin-chlorids mit trockenem Pyridinhydrochlorid bei 180—200° vorgenommen wurde.

¹⁾ Vgl. Helv. 26, 1767 (1943).

Farbreaktionen: Mit konz. Salzsäure: rotviolett, beim Verdünnen farblos.

Mit konz. Schwefelsäure: gelborange, bei der Zugabe von wenig Wasser violett, mit mehr Wasser farblos; bei der Zugabe von Essig intensiv weinrot, dann farblos.

Mit konz. Salpetersäure: grün, beim Verdünnen mit Wasser gelblich.

Mit $K_2Cr_2O_7$ oder $Ce(SO_4)_2$: blau (in verdünnter Schwefelsäure).

Nor-Curarin I-hydrochlorid. 137,4 mg C-Curarin I-hydrat wurden wie üblich thermisch zersetzt. Den ätherlöslichen Teil der entstandenen Basen hat man in absolutem Äther aufgenommen und zur Ausfällung des Hydrochlorids trockenes Salzsäuregas darübergeleitet. Nach kurzem Stehen unter Wasserausschluss saugte man das Salz ab und wusch gründlich mit absolutem Äther nach. Zur Entfernung der letzten Reste von Salzsäure trocknete man die Substanz einige Stunden bei 40° über Kalilauge im Hochvakuum. Das Gewicht des Hydrochlorids betrug dann 97,5 mg, das sind 82% der Theorie. Das Nor-Curarin I-hydrochlorid schied sich aus einem Gemisch von sehr wenig Methanol und Aceton in Form harter, farbloser Krystalle ab. Im elektrischen Schmelzpunktsapparat erhitzt, verfärbte es sich ab 210° , war aber bei 300° noch nicht geschmolzen. Die vereinigten Mutterlauge der verschiedenen Umkrystallisationen krystallisierten beim Eindunstenlassen im Exsikkator bis auf sehr geringe Mengen amorpher Anteile vollständig durch. Die Farbreaktionen dieser Verbindung entsprechen denjenigen des Curarin I-chlorids vollständig.

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{18}N_2 \cdot HCl + 1 H_2O$	Ber. C 69,37	H 6,44	N 8,53	Cl 10,78%
(328,65)	Gef. ,, 69,10	,, 6,45	,, 8,64	,, 10,27%

Das Nor-C-Curarin I-pikrat erhielt man durch Einwirkung von ätherischer Pikrinsäurelösung auf die Lösung der Base und Umlösen aus Aceton (*Soxhlet*-Prinzip) als mikrokrystallines Pulver. Es färbt sich ab 230° dunkel, ohne bis 320° richtig zu schmelzen.

$C_{19}H_{18}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 1 H_2O$	Ber. C 57,56	H 4,45	N 13,44%
(521,23)	Gef. ,, 57,58	,, 4,76	,, 12,83%

Acetylierungsversuch: 22 mg Nor-C-Curarin I (Base) liess man mit $0,5 \text{ cm}^3$ trockenem Pyridin und $0,2 \text{ cm}^3$ Essigsäure-Anhydrid 12 Stunden bei 30° stehen. Man dampfte im Vakuum ein und nahm in Wasser auf; beim Versetzen mit 0,1-n. Kalilauge fiel die Base sofort aus und ging mit ganz verdünnter Salzsäure wieder in Lösung. N-Acetylierung hat demnach nicht stattgefunden.

Nor-C-Curarin I-jodmethylat.

Man löste 55 mg Nor-C-Curarin I in $0,5 \text{ cm}^3$ absolutem Benzol und setzte $0,5 \text{ cm}^3$ frisch destilliertes Methyljodid zu. Es trat sofort eine Fällung auf. Unter Lichtausschluss erwärmte man die Mischung in einem zugeschmolzenen Glasrohr 12 Stunden auf 30° und 1 Stunde auf 50° . Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol-Äther und Methanol (sehr wenig) und Aceton umkrystallisiert. Das Jodmethylat war in der Krystallform vom C-Curarinjodid nicht zu unterscheiden. Zur Analyse wurde es 8 Stunden im Hochvakuum unter P_2O_5 auf 100° erwärmt.

$C_{20}H_{21}N_2J \cdot 1 H_2O$	Ber. C 55,33	H 5,34	N 6,45	J 29,24%
(434,21)	Gef. ,, 55,76	,, 5,42	,, 6,40	,, 28,83%

0,1—0,075 mg/kg Frosch¹) besaßen starke Curarewirkung.

Die Farbreaktionen mit den Mineralsäuren sowie mit Kaliumdichromat und Cer(IV)-sulfat entsprechen denjenigen des C-Curarin I-chlorids.

¹) Das Präparat ist in verdünnter wässriger Lösung nicht ohne Abschwächung haltbar.

Nor-C-Curarin I-chlormethylat.

42,1 mg reines Nor-C-Curarin I-jodmethylat wurden in 15 cm³ Aceton-Wasser-Gemisch 1:1 gelöst und durch eine mit Chlorionen aktivierte Säule von Wofatit M (2,0×4,0 cm) filtriert. Man wusch mit Aceton-Wasser-Gemisch 1:1, bis im Filtrat die Cer(IV)-sulfatreaktion negativ war. Das Filtrat wurde bei 35° im Vakuum eingedampft, zweimal absoluter Alkohol zugefügt und wieder abdestilliert und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Beim vorsichtigen Versetzen mit Äther trat leicht Krystallisation ein. Ausbeute fast quantitativ. Man löste nochmals aus Methanol-Äther um und erhielt das im Titel erwähnte Chlorid in Form schöner farbloser Nadelchen, die in der Krystallform von C-Curarin I-chlorid nicht zu unterscheiden waren. Dasselbe trifft für die Farbreaktionen zu.

$C_{20}H_{21}N_2Cl$	Ber. N 8,40	Cl 10,92%
(324,65)	Gef. „ 8,45	„ 10,84%

Pikrat aus dem Nor-C-Curarin I-jodmethylat.

20 mg des erwähnten Jodmethylats wurden in wenig heissem Wasser gelöst, die Flüssigkeit abkühlen gelassen und mit Pikrinsäurelösung gefällt. Das zunächst amorphe Pikrat krystallisierte man aus Aceton-Wasser um. Es bildete schöne Nadelchen. Smp. 308 bis 309° (Zersetzung).

$C_{20}H_{21}N_2 \cdot C_6H_2O_7N_2$	Ber. C 59,18	H 4,40%
(527,23)	Gef. „ 58,78	„ 4,86%

Das Pikrat von C-Curarin I krystallisierte aus Aceton-Wasser in schönen Plättchen. Smp. 306—307° (Zersetzung). Als man aber dieses Pikrat nochmals aus Aceton-Wasser umkrystallisierte, jetzt aber mit Spuren des in Nadelchen krystallisierenden Pikrates animpfte, bildete das erstere gleichfalls Nadelchen. An der Identität der beiden Pikrate kann daher nicht gezweifelt werden.

$C_{20}H_{21}N_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$	Ber. C 59,18	H 4,40	N 13,28%
(527,23)	Gef. „ 59,34	„ 4,64	„ 13,17%

Dimere Base aus Curarin I-chlorid.

Die oben genannte Base haben wir nach der Vorschrift von *Wieland* und Mitarb. durch Erhitzen von Curarin I-chlorid mit 20-proz. methanolischer Kalilauge im Bombenrohr auf 140—160° erhalten. Smp. 148° (Äther-Methanol). Die Base zeigt gegenüber Cer(IV)-sulfat oder Dichromat die gleichen Farbreaktionen wie das Ausgangsmaterial. Hingegen geben Säuren die charakteristischen Halochromiefärbungen des Ausgangsmaterials nicht mehr; mit konz. Salpetersäure z. B. tritt nur Braunfärbung auf.

$C_{40}H_{42}ON_4$	Ber. C 80,81	H 7,07	N 9,43%
(594)	Gef. „ 80,56	„ 7,19	„ 9,32%

Molekulargewichtsbestimmungen: 1,217; 0,600 mg Substanz in 17,565; 10,260 mg Cyclopentadecanon (Smp. 63,8°; R = 21,3) gaben eine Erniedrigung von 2,75; 2,38°. Molekulargewicht = 537; 524 (ber. 594).

Äquivalentgewichtsbestimmungen: 30,020; 34,839 mg Base verbrauchten bei der elektrometrischen Titration 1,01, 1,19 cm³ 0,1-n. Salzsäure. Äquivalentgewicht = 295; 293 (ber. 297).

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

232. Die organischen Säuren aus Calebassen-Curare

von P. Karrer und E. Matter.

(15. X. 46.)

Im rohen Calebassen-Curare haben *Wieland*, *Konz* und *Sonderhoff*¹⁾ als sauren Bestandteil Protocatechusäure gefunden. Aus dem von uns bearbeiteten Material konnten wir neben Protocatechusäure noch Bernsteinsäure und Mesaconsäure isolieren. Letztere Verbindung wurde in der Natur bisher sehr selten festgestellt. Bernsteinsäure hatte schon *R. Boehm*²⁾ in Calebassen nachgewiesen, während *Wieland* und Mitarb. diese Säure nicht finden konnten.

Experimenteller Teil.

Die rotviolette wässrige Lösung, welche die Pflanzensäuren und *Reinecke*-Säure, die zur Fällung der Alkaloide benützt worden war, enthielt, haben wir mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, wobei die Hauptmenge der *Reinecke*-Säure in den Äther ging. Nach dem Verdampfen des Äthers nahm man den Rückstand in Wasser auf, fällte die *Reinecke*-Säure durch Pyridinzusatz als Pyridinsalz aus, nutschte letzteres ab, engte das Filtrat zwecks Vertreibung des überschüssigen Pyridins stark ein, machte mit Salzsäure sauer und zog die Lösung mit Äther aus. Dieser Ätherextrakt wird mit R I bezeichnet.

Die wässrige Lösung, aus welcher mit Äther nicht alle *Reinecke*-Säure hatte entfernt werden können, wurde mit Pyridin versetzt und hierauf das ausgeschiedene Pyridin-Reineckat durch Abnutschen und Zentrifugieren entfernt. Die klare, rotbraune Lösung haben wir im Vakuum stark eingengt und nach dem Ansäuern mit Salzsäure im *Soxhlet*-Apparat mit Äther extrahiert (ca. 40 Stunden). Der Ätherextrakt bestand nunmehr aus einer gelben klaren Lösung (bezeichnet mit R 2A) sowie einem in Äther schwer löslichen, braunen Öl (bezeichnet mit R 2B).

Aus Fraktion R I erhielten wir nach Verdampfen des Äthers und fraktionierter Hochvakuum-Sublimation des Rückstandes (0,03 mm Druck) Protocatechusäure und etwas Brenzcatechin; letzteres wird aus Protocatechusäure durch Abspaltung von CO₂ entstanden sein.

Auch Fraktion R 2A wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum sublimiert. Unter 0,04 mm Druck wurden zunächst folgende Fraktionen aufgefangen:

- | | | |
|--|----------|-----------------|
| 1. Fraktion, farblose Krystalle, Lufttemp. | 120—130° | (Smp. 181—183°) |
| 2. „ „ „ „ | 135° | („ 189—194°) |
| 2. „ „ „ „ | 135—145° | („ 194—204°). |

Bei der zweiten Sublimation, unter 0,02 mm Druck ausgeführt, erhielten wir folgende Fraktionen:

Luftbadtemperatur	115—120°	Smp. 182—184°
„	130—135°	„ 196—202°
„	135—140°	„ 194—199°
„	140—145°	„ 199—202°.

¹⁾ A. 527, 160 (1937).

²⁾ *R. Boehm*, Abh. Sachs. Akad. 22, 201 (1895); 24, 1 (1897). — *R. Boehm* in *A. Hejter's Handb. d. exp. Parmakol.* 2, 1, S. 197 (1920).

Die Fraktion vom Sublimationspunkt 115—120° und Smp. 182—184° war Bernsteinsäure.

$C_4H_6O_4$ (118,05) Ber. C 40,6 H 5,12%
Gef. „ 40,24 „ 4,90%

Die Fraktion, die zwischen 140—145° sublimierte und bei 199—202° schmolz, zeigte alle Reaktionen der Mesaconsäure (mit $FeCl_3$ Braungelbfärbung, bei 250° unter Abgabe von Wasser Bildung des Citraconsäure-anhydrids), gab in Mischung mit Mesaconsäure keine Schmelzpunktserniedrigung und folgende Analysenwerte:

$C_5H_8O_4$ (130,05) Ber. C 46,15 H 4,65%
Gef. „ 46,27 „ 4,70%.

Aus der öligen Fraktion R 2B ist uns die Isolierung einer einheitlichen Substanz bisher nicht gelungen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

233. Über die Kinetik des enzymatischen Pektinabbaus. Bemerkungen zur Arbeit von G. Weitnauer¹⁾

von H. Deuel und F. Weber.

(16. X. 46.)

Nach *Weitnauer* ist die Wirkung der Pektinase „bisher nur qualitativ untersucht worden, da keine brauchbare Methode für die quantitative Bestimmung ausgearbeitet werden konnte“. Die Pektinase, die 1898 von *Bourquelot* und *Hérissey*²⁾ entdeckt wurde und auch als Pektolase³⁾ oder Polygalakturonase⁴⁾ bezeichnet wird, ist jedoch schon öfters eingehend untersucht worden. Der enzymatische Pektinabbau wurde wiederholt an der Zunahme der Aldehydgruppen und der Abnahme der Viskosität, des Geliervermögens, der Fällbarkeit und der optischen Aktivität verfolgt⁵⁾. Gerade die von *Weitnauer* studierte Verminderung der Viskosität wässriger Pektinlösungen wurde oft zur Bewertung von Pektinase-Präparaten herangezogen. Es sind auch bereits früher verschieden definierte Pektinase-Einheiten vorgeschlagen worden.

Wenn auch für praktische Zwecke die Ermittlung der Enzymaktivität durch Viskositätsbestimmungen in befriedigender Weise ausgeführt werden kann, ist diese Methode gerade für kinetische Untersuchungen wenig geeignet. Oft wurde gezeigt, dass bei sehr starkem Abfall der Viskosität erst ein sehr geringer Prozentsatz der glykosidischen Bindungen gesprengt ist. Dies ist auf die an-isodiametrische Form der Pektin-Makromolekel zurückzuführen. Für den Beginn des enzymatischen Abbaus erweist sich daher die Viskosität als höchst empfindlich. Aber selbst wenn die Viskosität der Pektinlösung schon fast die Viskosität des reinen Lösungsmittels erreicht hat, sind

¹⁾ *G. Weitnauer*, *Helv.* **29**, 1382 (1946).

²⁾ *E. Bourquelot* und *H. Hérissey*, *C. r.* **127**, 191 (1898).

³⁾ *F. Ehrlich*, *Bioch. Z.* **250**, 525 (1932).

⁴⁾ *Z. I. Kertesz*, *Erg. Enzymforsch.* **5**, 233 (1936).

⁵⁾ *S. A. Waksman* und *M. C. Allen*, *Am. Soc.* **55**, 3408 (1933); *W. Grassmann* und *Mitarb.*, *A.* **502**, 20 und **503**, 167 (1933); *F. Ehrlich*, *Enzymologia* **3**, 185 (1937); *Z. I. Kertesz*, *Am. Soc.* **61**, 2544 (1939); *A. Mehlitz* in *Bamann-Myrbäck*, *Meth. Fermentforsch.* **2865** (1941); *E. F. Jansen* und *L. R. Macdonnell*, *Arch. Biochem.* **8**, 97 (1945); *R. J. McColloch* und *Z. I. Kertesz*, *J. Biol. Chem.* **160**, 149 (1945); *F. Weber* und *H. Deuel*, *Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.* **36**, 368 (1945); *H. Pallmann*, *J. Matus*, *H. Deuel* und *F. Weber*, *R.* **65**, (1946) etc.

meist erst 15 bis 25 Prozent der glykosidischen Bindungen hydrolysiert. Die weitere Reaktion lässt sich viskosimetrisch kaum mehr nachweisen. — Es ist auch nicht zulässig, die durch Enzymwirkung verminderte Viskosität einer verminderten Pektinkonzentration, die aus einer Eichkurve (Pektinkonzentration gegen relative Viskosität) abgelesen wird, zuzuordnen. Die Menge an Uronsäure bleibt ja während des gesamten Abbaus konstant. Wenn die Beziehung zwischen Viskosität und Molekulargewicht des Pektins genau bekannt wäre, könnte für den Anfang der enzymatischen Hydrolyse aus der Abnahme der Viskosität auf den Umfang der Reaktion geschlossen werden. Es ist jedoch höchst schwierig, eine solche Funktion für diese polydispersen Systeme anzugeben.

Zur Ermittlung der Kinetik sind Bestimmungen der Aldehydgruppen¹⁾ bedeutend geeigneter, da hier die Reaktion bis zum Ende verfolgt werden kann. Auch dann sind die Verhältnisse noch sehr kompliziert und bisher nur schwer mathematisch fassbar. Als monomolekulare Reaktion ist die Pektinhydrolyse nicht zu beschreiben. Eventuell sind Ansätze für andere enzymatische Hydrolysen brauchbar²⁾.

Da bereits die Grundannahmen *Weinauer's* nicht zutreffen, soll hier auf seine Ableitungen nicht eingegangen werden. Die von ihm eingeführte Konstante *K* darf nicht als Reaktionskonstante bezeichnet werden. Seine Formeln dürfen höchstens als empirische Gleichungen, die den Viskositätsabfall bei Einwirkung von Pektinase mehr oder weniger gut wiedergeben, betrachtet werden. — Selbstverständlich sind Rückschlüsse auf das Molekulargewicht des Enzyms aus den Viskositätsmessungen in keiner Weise statthaft.

Merkwürdig erscheint, dass *Weinauer* bei seinen Versuchen über den Einfluss der Temperatur die Konstante *K* nicht berechnet, sondern sich mit Angaben relativer Aktivitäten begnügt. — Beim hydrolytischen Pektinabbau ohne Enzym haben *Merrill* und *Weeks*³⁾ aus viskosimetrischen Bestimmungen unter Annahme einer Reaktion erster Ordnung Aktivierungsenergien berechnet. Bei der sauren Hydrolyse liegen jedoch die Verhältnisse einfacher.

Die Viskosität wässriger Pektinlösungen⁴⁾ ist höchst kompliziert und wird von den verschiedensten Faktoren sehr stark beeinflusst. Es zeigen sich unter anderem Abweichungen vom *Hagen-Poiseuille'schen* Gesetz. Die Inkonstanz der Viskosität kann als „Strukturviskosität“ bezeichnet werden. Von einem Zerreißen der Makromolekel beim Durchströmen der Viskosimeter-Kapillare kann nicht die Rede sein. — Die Proportionalität zwischen Pektinkonzentration und Logarithmus der relativen Viskosität entspricht der bekannten Formel von *Arrhenius*⁵⁾. Diese Gleichung wurde bereits früher auf Pektinlösungen angewandt⁶⁾, sie stimmt jedoch nur annähernd.

Für kinetische Untersuchungen ist es angezeigt, die Pektinkonzentration genau zu bestimmen. Da Pektinpräparate verschiedenen Gehalt an Wasser, Asche, Kohlehydraten und Methoxygruppen enthalten, erscheint die Angabe der Einwaage ungenügend. Durch Titration⁷⁾ oder Decarboxylierung⁸⁾ kann die Konzentration leicht bestimmt werden. Die Menge an glykosidischen Bindungen, die der Anfangskonzentration entspricht, kann nach vollständigem enzymatischen Abbau zu Galakturonsäure durch Aldehydbestimmung ermittelt werden. Die Angabe der Pektinkonzentration in Molen ist von geringerem Interesse, da beim Abbau nicht die Anzahl der Pektinmakromolekel, sondern die Anzahl der glykosidischen Bindungen die wesentliche Rolle spielt.

¹⁾ Z. B. nach *R. Willstätter* und *G. Schudel*, B. **51**, 780 (1918).

²⁾ Z. B. *D. D. van Slyke*, *Advances Enzymol.* **2**, 33 (1942).

³⁾ *R. C. Merrill* und *M. Weeks*, *Am. Soc.* **67**, 2244 (1945).

⁴⁾ *H. Deuel* und *F. Weber*, *Helv.* **28**, 1089 (1945).

⁵⁾ *S. Arrhenius*, *Z. physikal. Ch.* **1**, 285 (1887).

⁶⁾ *G. L. Baker* und *M. W. Goodwin*, *Delaware Agr. Exp. Stat. Bull.* **216**, (1939); *S. Sävberborn*, *Acid Polyuronides*, Uppsala (1945).

⁷⁾ *C. F. Ahmann* und *H. D. Hooker*, *Ind. Eng. Chem.* **18**, 412 (1926); *A. G. Olsen*, *R. F. Stuever*, *E. R. Fehlberg* und *N. M. Beach*, *Ind. Eng. Chem.* **31**, 1015 (1939).

⁸⁾ *D. R. Nanji*, *F. J. Paton* und *A. R. Ling*, *J. Soc. Chem. Ind.* **44**, 253 (1925); *R. M. McCready*, *H. A. Swenson* und *W. D. Maclay*, *Ind. Eng. Chem. Anal.* **18**, 290 (1946).

Die enzymatische Pektinhydrolyse ist ein Vorgang, der durch verschiedenste Faktoren sehr stark beeinflusst wird. So wird die Kinetik des Abbaus durch Neutralsalze beschleunigt. Die Aktivierung nimmt bei den Alkalichloriden gesetzmässig vom Lithium zum Cäsium zu. Höchst bemerkenswert ist auch, dass ein Pektinpräparat um so langsamer enzymatisch abgebaut wird, je höher es mit Methanol verestert ist¹⁾. Methoxylfreie Pektinsäure wird am raschesten hydrolysiert. Völlig veresterte Pektinsäure wird dagegen von der Pektinase überhaupt nicht angegriffen. Die glykosidische Bindung kann wahrscheinlich nur gespalten werden, wenn sich in Nachbarschaft freie Carboxylgruppen befinden. — Die Verhältnisse werden noch dadurch kompliziert, dass die Pektinase-Präparate meist noch Pektase, die die Verseifung des Methylesters katalysiert, enthält²⁾. Durch die Wirkung der Pektase wird das Pektin für die Pektinase leichter angreifbar. Ausserdem kann das p_H verschoben werden und die Viskosität durch Demethoxylierung ohne jeglichen Abbau der Makromolekel sehr stark abnehmen. Zur genauen Bestimmung der Kinetik des enzymatischen Abbaus muss man daher entweder mit pektase-freier Pektinase (Adsorption an Kationen-Austauscher oder Säurebehandlung) oder mit Pektinstoffen wie Pektinsäure, die von der Pektase nicht verändert werden, arbeiten. — Bei der viskosimetrischen Verfolgung des Abbaus hat es sich bewährt, die Enzymwirkung zur gewünschten Zeit durch Zugabe von Natronlauge im Überschuss zu unterbrechen. Man misst die Viskosität dann erst nach vollständiger Pektinverseifung in verdünnter Natronlauge. — Diese wenigen Bemerkungen zeigen deutlich, dass entgegen der Meinung von *Weitnauer* die Zusammensetzung des Pektin- und des Enzympräparates für kinetische Untersuchungen von grosser Bedeutung ist.

Der durch das Enzym Pektinase katalysierte hydrolytische Abbau der Pektinmakromolekel ist ein noch längst nicht geklärter Prozess. Es müssen noch Versuche unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt werden. Möglichst sollte die Degradation nach verschiedenen Methoden verfolgt werden. Selbstverständlich ist es erstrebenswert, den Abbau mathematisch zu formulieren. Dabei sollten jedoch bereits bekannte Tatsachen Berücksichtigung finden.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

234. Synthese Penicillin-ähnlicher, acylierter Dipeptide II³⁾

von R. Neher, M. Spillmann, L. H. Werner, A. Wettstein und K. Miescher.

(16. X. 46.)

Kürzlich haben wir Penicillin-ähnliche, acylierte Dipeptide beschrieben³⁾, die aus *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure und Glycin oder *d,l*-Alanin zusammengesetzt und mit Benzoesäure, Phenyllessigsäure oder *n*-Capronsäure acyliert sind (I—V).

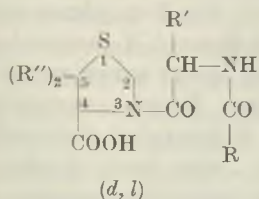
Im folgenden soll nun über die Synthese analoger, acylierter Dipeptide berichtet werden, die näher mit den natürlichen Penicillinen verwandt sind, indem sie an Stelle von *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure

¹⁾ *E. F. Jansen* und *L. R. Macdonnell*, *Arch. Biochem.* **8**, 97 (1945).

²⁾ *V. B. Fish* und *R. B. Dustman*, *Am. Soc.* **67**, 1155 (1945); *E. F. Jansen*, *L. R. Macdonnell* und *R. Jang*, *Arch. Biochem.* **8**, 113 (1945); *R. J. McColloch* und *Z. I. Kertesz*, *J. Biol. Chem.* **160**, 149 (1945).

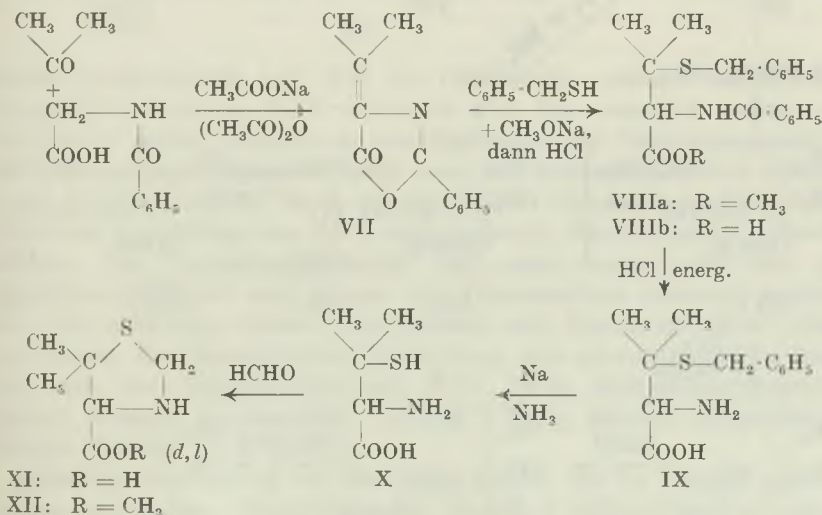
³⁾ *I. Mitt.* siehe *Helv.* **29**, 1815 (1946).

die *d, l*-5, 5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) enthalten. Es kommt ihnen demgemäss Formel VI zu. Im Gegensatz zu den Penicillinen stellen sie noch Racemate dar.



- I: $R = C_6H_5$ $R' = H$ $R'' = H$
- II: $R = CH_2C_6H_5$ $R' = H$ $R'' = H$
- III: $R = (CH_2)_4CH_3$ $R' = H$ $R'' = H$
- IV: $R = C_6H_5$ $R' = CH_3$ $R'' = H$
- V: $R = CH_2C_6H_5$ $R' = CH_3$ $R'' = H$
- VI: R und R' wie oben $R'' = CH_2$

Zur Herstellung von XI gingen wir von der bekannten Tatsache aus, dass sich Hippursäure mit Aldehyden, wie Benzaldehyd oder Acetaldehyd, in Gegenwart von Natriumacetat und Acetanhydrid zu Azlactonen von α, β -ungesättigten α -Benzoylamino-carbonsäuren kondensieren lässt¹⁾. Auch die Einführung des Schwefelatoms in β -Stellung ist bereits an ähnlichen Azlactonen und entsprechenden α, β -ungesättigten α -Benzoylamino-carbonsäure-estern durchgeführt worden. Sie bestand in der Anlagerung von Mercaptanen an die Äthylenbindung²⁾, insbesondere von Benzyl- und *p*-Tolyl-mercaptan, in Gegenwart von Natriumalkoholat oder Piperidin, und anschliessender Abspaltung der Benzylgruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak³⁾.

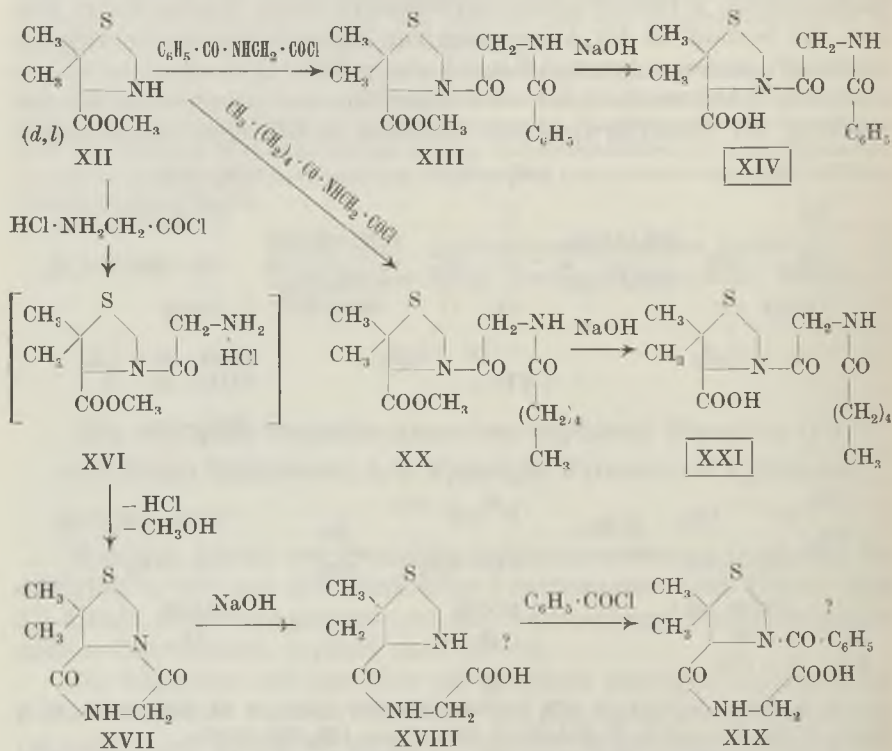


¹⁾ E. Erlenmeyer jun., A. 275, 1 (1893); 337, 265 (1904); B. 33, 2036 (1900); H. E. Carter, P. Handler und D. B. Melville, J. Biol. Chem. 129, 359 (1939).

²⁾ B. H. Nicolet, J. Biol. Chem. 95, 389 (1932); Am. Soc. 57, 1098 (1935); H. E. Carter, C. M. Stevens und L. F. Ney, J. Biol. Chem. 139, 247 (1941). Vgl. auch die analoge Reaktion mit α, β -ungesättigten Ketonen.

³⁾ Vgl. V. du Vigneaud und Mitarb., J. Biol. Chem. 108, 753 (1935); 109, 97 (1935); 111, 393 (1935); 112, 149 (1935); H. E. Carter, C. M. Stevens und L. F. Ney, ibid. 139, 247 (1941).

Analog der bekannten Synthese von β -Monomethyl-cystein nach *H. E. Carter* und Mitarb.¹⁾ kondensierten wir²⁾ also Hippursäure mit Aceton und erhielten dabei das Azlacton der α -Benzoylamino- β , β -dimethyl-acrylsäure (VII) vom Smp. 99—100°. Mit Benzylmercaptan und Natriummethylat lieferte dieses den S-Benzyl-N-benzoyl- β , β -dimethyl-cystein-methylester (VIIIa), den wir sofort sauer zur freien Säure VIIIb vom Smp. 168—169° verseiften. Durch energischere saure Behandlung entstand daraus das S-Benzyl- β , β -dimethyl-cystein (IX) vom Smp. 201—202° (u. Zers.), das auch direkt aus VII durch Umsetzung mit mindestens 2 Mol Benzylmercaptan und Piperidin als Katalysator und anschliessende energische Verseifung zugänglich war³⁾. Bei der Einwirkung von Natrium in flüssigem Ammoniak auf IX wurde erwartungsgemäss die Benzylgruppe abgespalten. Das entstandene β , β -Dimethyl-cystein (X) stellt das dem natürlichen *d*-Penicillamin⁴⁾ entsprechende Racemat dar, wurde aber nicht in freier Form gefasst, sondern als Rohprodukt mit Form-



¹⁾ loc. cit.

²⁾ Bearbeitet von *M. Spillmann* und *L. H. Werner*.

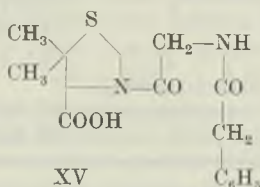
³⁾ Die letztere vorteilhafte Ausführungsform verdanken wir Prof. *Pl. A. Plattner* und *H. Gunthard*, E. T. H., Zürich.

⁴⁾ Nach Vorträgen von Dr. *B. Chain* und Prof. *Sir Robert Robinson* wird die Synthese des *d*-Penicillamins in Oxford auf prinzipiell gleiche Weise durchgeführt.

aldehyd¹⁾ zur *d,l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) vom Smp. 200—201° (u. Zers.) umgesetzt. Sie lieferte mit Diazomethan den entsprechenden Methylester XII.

Als erstes von der *d,l*-Dimethyl-thiazolidin-carbonsäure abgeleitetes acyliertes Dipeptid konnte, analog I, die *d,l*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XIV) erhalten werden. Dazu wurde der Ester XII mit Hippurylchlorid in Chloroform und Pyridin zum rohen, öligen N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XIII) umgesetzt, der sich alkalisch zur freien Säure XIV vom Smp. 182—184° (u. Zers.) verseifen liess. Diese ist in allen Lösungsmitteln etwas besser löslich als die unsubstituierte Säure I.

Dagegen war es nicht möglich, nach der früher bei der un-methylierten Thiazolidin-carbonsäure erfolgreichen Aminosäurechlorid-Methode zur N-Phenacetyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XV) zu gelangen. Der bei Einwirkung von Glycyl-



chlorid-hydrochlorid auf XII in Chloroform primär entstehende Dipeptid-methylester XVI wandelte sich hier nämlich sofort und quantitativ unter Abspaltung von Methanol und Chlorwasserstoff in das Diketopiperazinderivat XVII um. Aus letzterem konnte ebenso wenig wie früher beim nicht dimethylierten Diketopiperazin²⁾ durch alkalische Verseifung das XVI entsprechende freie Dipeptid erhalten werden. Das Verseifungsprodukt war zwar isomer mit dem gewünschten Dipeptid und konnte mit Diazomethan verestert werden, liess sich aber nur schwer benzoyleieren und überhaupt nicht phenacetylieren. Die benzoyleierte Verbindung war ausserdem nicht identisch mit dem Hippuryl-Derivat XIV. Dem Aufspaltungsprodukt kommt deshalb mutmasslich Formel XVIII, seinem benzoyleierten Derivat Formel XIX zu.

Schliesslich gelang es aber, das dritte der in Angriff genommenen acylierten Dipeptide, die *d,l*-N-Capronylglycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXI), analog der nicht dimethylierten Verbindung III zu synthetisieren. Nach der früheren Vorschrift stellten wir Capronylglycyl-chlorid her und setzten es in Chloroform mit Dimethyl-thiazolidin-carbonsäure-methylester (XII) um. Das Hauptprodukt, der rohe Methylester XX, wurde durch

¹⁾ Vgl. S. Ratner und H. T. Clarke, Am. Soc. 59, 200 (1937).

²⁾ Formel XXVII der I. Mitt.

Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt und so als gelbliches viskoses Öl gewonnen. Es lieferte durch alkalische Verseifung das acylierte Dipeptid (XXI), das bei 153—155° schmolz und in Methanol oder Essigester löslich, in Wasser, Äther oder Hexan unlöslich war.

Die 7 bisher dargestellten acylierten Dipeptide, alles racemische Verbindungen, wurden in vitro auf antibakterielle Wirkung untersucht. Sie erwiesen sich ausnahmslos als unwirksam noch in folgenden geprüften Maximal-Konzentrationen (Vd = Verdünnungstest; Pl = Plattentest):

Formel	Acylrest	Aminosäurerest	Subst. Thiazolidin	Staph. aureus	Verschiedene Bakterien
I	Benzoyl	Glycyl	<i>d,l</i> -4-Carbonsäure	0,1% Vd.	B. coli 0,1% Vd. 3 Tb-Stämme 0,25% Vd. Cl. Welchii 0,25% Vd.
II	Phenacetyl	„	„	3% Vd.	B. coli 3% Vd.
III	Capronyl	„	„	2% Pl.	—
IV	Benzoyl	<i>d,l</i> -Alanyl	„	1% Vd.	B. coli 1% Vd.
V	Phenacetyl	„	„	2% Vd.	B. coli 2% Vd.
XIV	Benzoyl	Glycyl	<i>d,l</i> -5,5-Dimethyl-4-carbonsäure	2% Vd. Pl.	—
XXI	Capronyl	„	„	2% Vd. Pl.	—

Auch die im Verdünnungs- und Plattentest bis zu Konzentrationen von 2% an *Staph. aureus* geprüften Acyl-aminosäuren waren unwirksam: Phenacetyl- und Capronyl-glycin sowie Benzoyl- und Phenacetyl-*d,l*-alanin; desgleichen das diacylierte Methylen-diamin¹⁾, das sich ausserdem in 2-proz. Lösung gegen *B. coli* und in 0,1-proz. Lösung gegen 3 Tuberkulose-Stämme (Tb) als wirkungslos erwies. Von sämtlichen geprüften Verbindungen zeigte einzig die *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure²⁾ eine ganz geringe antibakterielle Wirkung, indem sie in einer Verdünnung von 1 : 500 das Wachstum von *Staph. aureus* verhinderte. Interessanterweise war die entsprechende *d,l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) auch 1 : 100 noch unwirksam.

Über entsprechende optisch aktive acylierte Dipeptide werden wir demnächst berichten.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Synthese von *d,l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI).

Azlacton der α -Benzoylamino- β , β -dimethylacrylsäure (VII).

Zu einem Gemisch von 358 g pulverisierter Hippursäure, 164 g wasserfreiem Natriumacetat und 1 Liter Acetanhydrid wurden innert 3—4 Stunden bei Zimmertemperatur 1,32 Liter Aceton unter Rühren zuge tropft. Anschliessend erwärmt man die Reaktions-

¹⁾ Formel XXI der I. Mitt. ²⁾ Formel IV der I. Mitt.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

gemisch 4—5 Stunden auf 65—70°, kühlten es ab, gossen es unter gutem Rühren innert 30 Minuten in 20 Liter Eiswasser ein und rührten noch weitere 30 Minuten. Die ausgefallene Substanz wurde abgenutscht und das so erhaltene rohe Azlacton, das 2-Phenyl-4-isopropyliden-oxazolone-(5) (VII), aus Methanol umkrystallisiert. Es schmolz rein bei 99—100°.

$C_{12}H_{11}O_2N$	Ber. C 71,62	H 5,51%
	Gef. ,, 71,81	,, 5,51%

S-Benzyl- β , β -dimethyl-cystein (IX).

a) Anlagerung von Benzyl-mercaptan mit Natriummethylat und Verseifung:

Zu einer Lösung von 11,5 g Natrium in 500 cm³ absolutem Methanol wurden 62,5 g Benzyl-mercaptan gegeben, bei 0° unter Rühren innert 4 Stunden 100 g Azlacton (VII) zutropft und anschliessend noch 3—4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch neutralisierten wir mit 2-n. Salzsäure und dampften es im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wurde, zur Verseifung des entstandenen VIIIa, mit 1250 cm³ Eisessig, 750 cm³ Wasser und 375 cm³ konz. Salzsäure 1½ Stunden am Rückfluss gekocht, dann das Gemisch erneut im Vakuum völlig eingedampft. Den so erhaltenen Rückstand nahmen wir in Wasser und Äther auf, wobei sich ein verseiftes Nebenprodukt, die α -Benzoylamino- β , β -dimethyl-acrylsäure, als schwerlösliche Zwischenschicht abschied, die abgenutscht wurde. Smp. 212—213° unter Zersetzung. Sie konnte durch Behandlung mit Eisessig und Acetanhydrid wieder in das Azlacton zurückgeführt werden.

$C_{12}H_{13}O_3N$	Ber. C 65,74	H 5,98	N 6,39%
	Gef. ,, 65,77	,, 6,15	,, 6,53%

Die Ätherlösung wurde zur Gewinnung der sauren Anteile mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen und die erhaltene Säure aus Methanol umkrystallisiert. Das S-Benzyl-N-benzoyl- β , β -dimethyl-cystein (VIIIb) schmolz bei 168—169°.

$C_{19}H_{21}O_3NS$	Ber. C 66,44	H 6,16	S 9,34%
	Gef. ,, 66,40	,, 6,39	,, 9,85%

Die Mutterlaugen, welche viel Benzoesäure enthalten, gaben bei der Behandlung mit Eisessig und Acetanhydrid in geringer Ausbeute wieder das Azlacton zurück. Der Neutralteil der Aufarbeitung enthielt noch Methylester der α -Benzoylamino- β , β -dimethyl-acrylsäure vom Smp. 130—132°.

$C_{13}H_{15}O_3N$	Ber. C 66,93	H 6,48	N 6,01%
	Gef. ,, 66,89	,, 6,19	,, 6,03%

Energische Verseifung: 37 g VIIIb erhitzen wir mit je 530 cm³ Ameisensäure, konz. Salzsäure und Wasser 4 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand zweimal mit je 150 cm³ Petroläther und dreimal mit total 350 cm³ heissem Wasser ausgekocht und zuletzt mit ganz verdünnter Salzsäure ausgezogen. Ungelöst blieb so das noch acylierte Material. Der wässrige Auszug wurde mit Kohle geklärt und mit Ammoniak neutralisiert, wobei das S-Benzyl- β , β -dimethyl-cystein (IX) in voluminöser Form ausfiel. Smp. 201—202° unter Zersetzung.

$C_{12}H_{17}O_2NS$	Ber. C 60,24	H 7,16	N 5,85%
	Gef. ,, 60,15	,, 7,33	,, 5,71%

b) Anlagerung von Benzyl-mercaptan mit Piperidin und Verseifung:

100 g Azlacton VII wurden in 500 cm³ absolutem Benzol und 500 cm³ absolutem Methanol gelöst und die Lösung auf 0° abgekühlt. Dann gab man zu dieser Lösung 150 g Benzyl-mercaptan und 3 cm³ Piperidin zu und liess das Reaktionsgemisch noch weitere 65 Stunden bei 0° stehen. Jetzt wurde es mit 10 cm³ Eisessig neutralisiert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand versetzten wir mit 2,75 Liter Eisessig, 0,85 Liter konz. Salzsäure und 1,65 Liter Wasser und kochten ihn 43 Stunden am Rückfluss. Das Verseifungsgemisch wurde wieder zur Trockne gedampft, der Rückstand mit 1,5 Liter

Äther versetzt und im Scheidetrichter mit Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure ausgeschüttelt, bis eine Probe des wässerigen Auszugs mit verdünntem Ammoniak nur noch eine schwache Trübung ergab. Der salzsaure, wässrige Auszug wurde zum Sieden erhitzt und mit Kohle behandelt und das Filtrat mit konz. Ammoniak auf p_H 4—5 eingestellt. Beim Erkalten krystallisierte das S-Benzyl- β, β -dimethyl-cystein (IX) aus. Es wurde abgenutscht, auf der Nutsche mit Alkohol gewaschen und dann getrocknet. Nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt war es mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch.

d, l-5, 5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI).

Zur Abspaltung des Benzylrestes wurden 10 g S-Benzyl- β, β -dimethyl-cystein (IX) in 200 cm³ flüssigem Ammoniak suspendiert und mit 3 g Natrium in kleinen Stücken versetzt, wobei die Substanz in Lösung ging und sich letztere schliesslich blau färbte. Nach Zugabe von 8 g Ammoniumchlorid wurde das Ammoniak abgedampft. Den Rückstand digerierten wir bei 0° mit 200 cm³ absolutem Äther und 13 cm³ konz. Salzsäure und dekantierten den Äther. Das ungelöste Produkt wurde mit 250 cm³ absolutem Alkohol unter Zusatz von einigen Tropfen konz. Salzsäure extrahiert und der Alkohol-extrakt im Vakuum zur Trockne gebracht.

Das so erhaltene rohe Hydrochlorid des *d, l*- β, β -Dimethylcysteins (X; rac. Penicillamin) wurde in 30 cm³ Wasser gelöst und die Lösung mit 5 cm³ 40-proz. Formalinlösung versetzt. Beim Stehen krystallisierte das *d, l*-5, 5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid vom Smp. 201—205° (unter Zersetzung) aus.

$C_6H_{11}O_2NS \cdot HCl$	Ber. C 36,45	H 6,12	Cl 17,94%
	Gef. „ 36,53	„ 6,19	„ 18,10%

Aus den Mutterlaugen konnte nach Zusatz von 5 cm³ Pyridin weiter *d, l*-5, 5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) vom Smp. 200—201° (unter Zersetzung) gewonnen werden.

$C_6H_{11}O_2NS$	Ber. C 44,70	H 6,88	N 8,69%
	Gef. „ 44,83	„ 6,62	„ 8,72%

Methylester XII: 200 mg 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XI) wurden in 20 cm³ warmem absolutem Methanol teils gelöst, teils suspendiert und mit einem geringen Überschuss ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach völliger Lösung und Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum erhielt man einen farblosen, öligen Rückstand, der allmählich krystallisierte. Er wurde mit warmem Essigester behandelt, abgeseugt und mit Essigester gewaschen. Beim Erwärmen der Substanz schien sich unterhalb 100° eine Veränderung zu vollziehen, worauf sie bei 204—207° unter Zersetzung schmolz. Der Methylester ist löslich in Methanol oder Chloroform, unlöslich in Äther, Benzol, Hexan, Essigester, Dioxan oder Tetrachlorkohlenstoff.

$C_7H_{13}O_2NS$	Ber. C 47,96	H 7,48%
	Gef. „ 47,92	„ 7,57%

2. *d, l*-N-Hippuryl-5, 5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XIV).

Man veresterte 500 mg Dimethyl-thiazolidin-carbonsäure XI mit Diazomethan, löste den rohen Ester XII in 20 cm³ Chloroform und fügte 0,6 cm³ Pyridin und nach Abkühlen 740 mg Hippurylchlorid in kleinen Portionen zu. Nach klarer Lösung und Gelbfärbung blieb der Ansatz noch 17 Stunden bei 20° stehen. Dann wurde die Lösung mit Sodalösung, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den hellbraunen, öligen Rückstand (970 mg), enthaltend den N-Hippuryl-5, 5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester XIII, verseiften wir in alkoholischer Lösung bei 20° durch halbstündiges Schütteln mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge. Nach Verjagen des Alkohols im Vakuum und Ansäuern des Rückstandes wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Hernach war der Rückstand in Äther schwer

löslich. Man behandelte ihn mit warmem Benzol, worauf Krystallisation einsetzte. Die Krystalle trennten wir ab und kochten sie mehrmals mit Äther aus, der die noch beigemengte Hippursäure löste. Durch Umkrystallisieren aus Essigester wurde die rein bei 182—184° unter Zersetzung schmelzende N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XIV) erhalten. Sie ist löslich in Methanol, Äthanol, Isobutanol, Aceton, Dioxan, Wasser, Chloroform oder Essigester, schwer löslich in warmem Äther und unlöslich in Benzol oder Petroläther; in allen Lösungsmitteln ist ihre Löslichkeit etwas grösser als die von I.

$C_{15}H_{18}O_4N_2S$	Ber. C 55,88	H 5,63%
	Gef. ,, 55,51	,, 5,50%

3. Umsetzung von *d*, *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XII) mit Glycylchlorid-hydrochlorid. Darstellung des Diketopiperazinderivates XVII.

3,7 g Ester XII in öliger Form wurden in 80 cm³ Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit der berechneten Menge Glycylchlorid-hydrochlorid in Portionen versetzt (Ester: Chlorid = 2:1 Mol; titrimetrische Bestimmung des Gehaltes an Glycylchlorid-hydrochlorid). Unter Selbsterwärmung erfolgte fast völlige Lösung. Trotz des angegebenen stöchiometrischen Verhältnisses begann sich kurz darauf Salzsäuregas zu entwickeln, was auf Ringschluss des primär entstandenen Glycyl-dimethyl-thiazolidincarbonsäure-methylester-hydrochlorids (XVI) unter Abspaltung von Methanol und Chlorwasserstoff hindeutet.

Man liess den Ansatz über Nacht stehen, dampfte das Chloroform im Vakuum ab, nahm den Rückstand in absolutem Methanol auf und filtrierte etwas ungelöste Substanz (Glycin) ab. Nach titrimetrischer Chloridbestimmung im Filtrat wurde dieses mit der berechneten Menge Natriummethylat in Methanol versetzt, 1 Stunde bei -10° gehalten und dann filtriert. Die Lösung brachte man im Vakuum zur Trockne, nahm den Rückstand in heissem Essigester auf und engte die Lösung im Vakuum ein, wobei sich weisse Krystalle abschieden. Diese ergaben beim Umkrystallisieren aus Benzol das reine Diketopiperazin-derivat XVII in farblosen Nadeln vom Smp. 161—163°. Es war leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton oder Chloroform, mässig löslich in Essigester, wenig in Benzol und unlöslich in Äther oder Petroläther. Es reagierte in wässriger Lösung neutral.

$C_8H_{12}O_2N_2S$	Ber. C 47,98	H 6,04%
	Gef. ,, 47,88	,, 5,95%

Auch in mehreren anderen Versuchen gelang es nicht, den Dipeptidester XVI zu fassen.

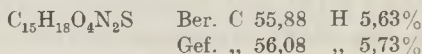
Verseifung: 500 mg Diketopiperazin XVII wurden 15 Minuten auf dem Wasserbad mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge erwärmt, wobei Gelbfärbung eintrat. Das neue Diketopiperazin XVII war schwerer verseifbar als das früher erhaltene¹⁾. Nach Abkühlen neutralisierten wir mit 10 cm³ n. Schwefelsäure, brachten die Lösung im Vakuum zur Trockne und kochten den Rückstand mit 95-proz. Alkohol aus. Die kalte alkoholische Lösung wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den farblosen amorphen Rückstand (380 mg) nahm man in heissem absolutem Alkohol auf, filtrierte die Lösung und dampfte sie im Vakuum ein. Auch dieser Rückstand konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden. Er reagierte in wässriger Lösung sauer und stellte wohl das Aufspaltungsprodukt XVIII dar. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Wasser, wenig löslich in heissem Benzol und unlöslich in Essigester, Äther, Chloroform, Petroläther, Dioxan oder Aceton.

$C_8H_{14}O_3N_2S$	Ber. C 44,02	H 6,46%
	Gef. ,, 44,18	,, 6,62%

¹⁾ Formel XXVII der I. Mitt.

Dieses mit dem gesuchten Dipeptid isomere Peptid reagierte in wässriger Lösung sauer und setzte sich gut mit Diazomethan um, offenbar unter primärer Bildung des entsprechenden Methylesters. In alkalischer Lösung liess sich XVIII nicht phenacetylieren und nur in sehr schlechter Ausbeute benzoylieren:

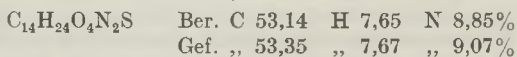
600 mg des Aufspaltungsproduktes XVIII wurden wie üblich in alkalischer Lösung benzoyliert. Beim Ansäuern schied sich viel Benzoesäure ab. Das Filtrat schüttelte man mit Chloroform aus, behandelte die Chloroformlösung mit 2-n. Sodalösung, säuerte letztere an und extrahierte mit Essigester. Die Essigesterlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, der Rückstand mit Äther gewaschen und die verbleibenden 60 mg aus Essigester umkristallisiert. Das Benzoylierungsprodukt schmolz bei 157—159° unter Zersetzung und gab im Mischschmelzpunkt mit der Hippuryl-dimethyl-thiazolidin-carbonsäure XIV eine leichte Schmelzpunktserniedrigung. Offenbar handelte es sich um die isomere Verbindung XIX.



4. *d, l*-N-Capronylglycyl-5, 5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXI).

5 g Dimethyl-thiazolidincarbonsäure-methylester XII in 25 cm³ Chloroform wurden mit rohem Capronylglycyl-chlorid (aus 4 g Capronylglycin in 20 cm³ Chloroform und 2,1 cm³ Thionylchlorid dargestellt¹⁾) in 35 cm³ Chloroform bei 0° versetzt. Der Ansatz färbte sich rot und blieb eine Stunde bei 20° stehen, ohne dass sich das nebenbei gebildete Hydrochlorid von XII ausschied. Nach Waschen der Chloroformlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen erhielten wir den rohen Methylester XX als dunkel-braunes Öl (3,37 g). Dieses wurde in 35 cm³ Benzol durch 75 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die erste Benzolfraktion war stark gefärbt. Für die Verseifung verwendete man die letzte Benzolfraktion, ferner alle 3 Benzol-Äther- und 5 Benzol-Essigester-Fractionen (mit Essigester allein wurden nur noch wenige Verunreinigungen eluiert).

Die gesammelten Fractionen ergaben 1,12 g eines gelben Öles, das in 5 cm³ Methanol mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge 25 Minuten bei 20° verseift wurde. Man entfernte das Methanol im Vakuum, filtrierte vom Unverseiften ab, säuerte das Filtrat mit verdünnter Salzsäure an und schüttelte es mit Essigester aus. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Essigesters kristallisierte die freie Säure XXI bereits teilweise aus. Wir lösten den Rückstand wiederum in heissem Essigester und fügten wenig Hexan zu, worauf rasche Krystallisation in farblosen Blättchen erfolgte. Die N-Capronylglycyl-5, 5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (XXI) schmolz bei 153—155°. Sie war löslich in Methanol, Essigester oder Hydrogencarbonatlösung und unlöslich in Wasser, Äther oder Hexan.



Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ Siehe Arbeit I.

235. Über die Reaktionsprodukte von diazotiertem 5,8-Dichlor-1-naphthylamin mit Kaliumxanthogenat.

Ein Beitrag zur Kenntnis der *Leuckart'schen* Xanthogenatmethode

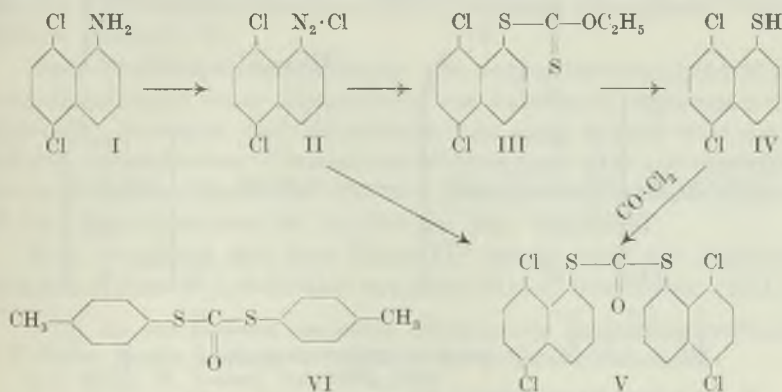
von K. Hölzle.

(17. X. 46.)

Im Zusammenhang mit Arbeiten über dihalogenierte Thionaphthole wurde 5,8-Dichlor-1-naphthylamin (I) der *Leuckart'schen* Xanthogenatreaktion¹⁾ unterworfen, um durch Verseifung des entsprechenden Xanthogensäure-esters III zum 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) zu gelangen.

Die Reaktion des Diazoniumsalzes II mit Kaliumxanthogenat bei 70–72° in schwach alkalischem Milieu führte aber nicht ausschliesslich zum erwarteten 5,8-Dichlor-naphthyl-(1)-xanthogensäure-äthylester (III) (Smp. 99°), sondern es entstand daneben in beträchtlichen Mengen (33–34% der Theorie, bezogen auf diazotiertes Amin) der symmetrische Dithiokohlensäure-S, S'-di-[5,8-dichlor-naphthyl-(1)]-ester (V), vom Smp. 207–207,5°. Die beiden Ester III und V konnten durch ihre verschiedene Löslichkeit in Benzol getrennt werden. Die Konstitution von V liess sich durch die Synthese aus 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) und Phosgen sicherstellen.

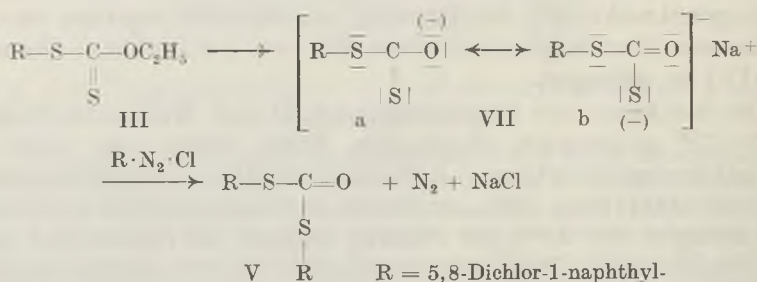
Die Bildung eines symmetrischen Dithiokohlensäure-esters bei der Xanthogenatreaktion wurde bis jetzt erst in einem einzigen Fall kurz vermerkt. *R. Leuckart*²⁾ fand beim Umsatz von diazotiertem p-Toluidin mit Kaliumxanthogenat als Nebenprodukt den symmetrischen Ester VI. Über die Ausbeute und den Mechanismus der Bildung hat er jedoch keine Angaben gemacht.



¹⁾ *R. Leuckart*, J. pr. [2] 41, 179 (1890).

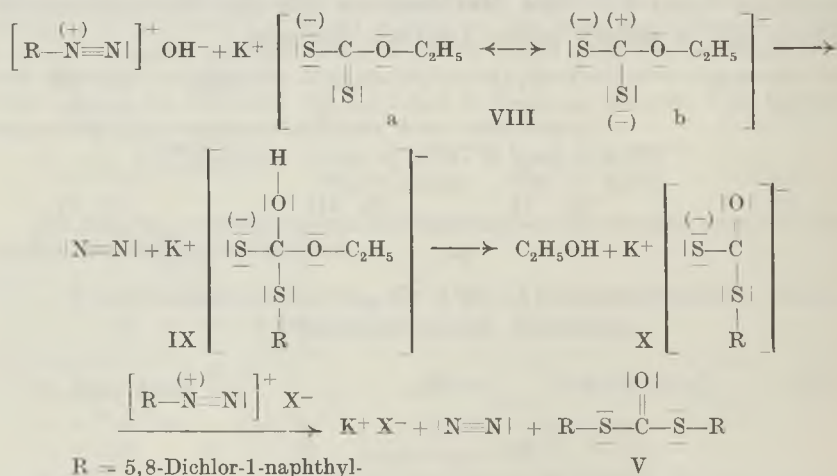
²⁾ *R. Leuckart*, l. c. S. 190.

Der Reaktionsmechanismus, der zu symmetrischen Estern führt, ist nicht ohne weiteres klar ersichtlich. Die nächstliegende Annahme, dass durch eine teilweise Verseifung des Esters III in der schwach alkalischen Lösung ein mesomeres Anion VIIa gebildet würde, das seinerseits in der Grenzform VIIb mit Diazoniumchlorid II unter Bildung von V weiterreagieren würde, musste fallen gelassen werden, weil der Xanthogensäure-ester III unter den Bedingungen der Reaktion nicht verseifbar ist. Ausserdem führt bekanntlich die Verseifung von Estern des Typus III zuerst zur Sprengung der einfachen Kohlenstoff-Schwefelbindung unter Abspaltung von Mercaptan¹⁾, also in diesem Falle von 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV).



Die Beobachtung, dass die Ausbeuten an symmetrischem Ester V vom p_{H} der Reaktionslösung abhängen, in dem Sinne, dass bei sinkendem p_{H} -Wert die Bildung von V ebenfalls zurückgeht und z. B. bei p_{H} 1,3 noch 1% beträgt, lässt darauf schliessen, dass in diesem Falle das Diazoniumhydroxyd sich an der Reaktion mit Kaliumxanthogenat beteiligt.

Vom Standpunkt der Elektronentheorie aus lässt sich daher der Ablauf der Reaktion folgendermassen formulieren:



¹⁾ Vgl. *F. Salomon*, B. 8, 1506 (1875); *O. Wallach*, B. 13, 530 (1880).

Durch den polarisierenden Einfluss des Lösungsmittels (Wasser) reagiert das Xanthogenatanion VIII in der mesomeren, polaren Grenzform VIIIb. Der durch den Zerfall des Diazoniumhydroxyds¹⁾ gebildete aromatische Rest, der durch die Abspaltung von Stickstoff am Kohlenstoff C₁ eine Oktettlücke aufweist, tritt in Bindung mit einem negativierten Schwefelatom, während gleichzeitig ein Hydroxylanion in die Elektronenlücke des Xanthogenatkohlenstoffatoms eintritt. Das unbeständige Anion IX geht unter Abspaltung von Alkohol in die beständigere Form X über. Letztere reagiert mit einem weiteren Diazoniumion unter erneuter Abspaltung von Stickstoff und bildet den symmetrischen Dithiokohlensäure-ester V.

Reagiert aber das Xanthogenatanion VIII in der nicht polarisierten Grenzform VIIIa mit dem Diazoniumion, so bildet sich der als Hauptprodukt der Reaktion auftretende Xanthogensäure-ester III. Dieser ist, wie verschiedene Versuche ergaben, durch seine Unlöslichkeit in Wasser jeder weiteren Reaktion mit Diazoniumhydroxyd entzogen.

Die in diesem Beispiel zur Formulierung des Reaktionsverlaufes erforderliche Polarisierung kann sowohl auf den Einfluss des Lösungsmittels, wie auch auf die Einwirkung des mit zwei Chloratomen in 5- und 8-Stellung besetzten Diazoniumions zurückgeführt werden, während in dem von *Leuckart* angegebenen Beispiel die stark polarisierend wirkende Methylgruppe²⁾ die Reaktion beeinflusst.

Zur Frage, ob nicht in schwach alkalischer Lösung das Diazohydroxyd an Stelle des Diazoniumhydroxyds in Reaktion trete, sei auf eine kürzlich erschienene Arbeit von *H. Hodgson*³⁾ über den Mechanismus der *Gomberg*-Reaktion hingewiesen. Der Autor bejaht ebenfalls die Existenz von Diazoniumionen in alkalischer Lösung. Dagegen nimmt er für die *Gomberg*-Reaktion einen Zerfall des Diazoniumhydroxyds in freie Radikale als wahrscheinlich an. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass die *Gomberg*-Reaktion sich im Gegensatz zur Xanthogenat-Reaktion nicht in einem homogenen wässrigen Medium abspielt.

Dass Diazoniumverbindungen mit aufgerichteten (polarisierten) Doppelbindungen unter Abspaltung von Stickstoff reagieren können, zeigten *H. Meerwein* und Mitarbeiter⁴⁾ in einer Arbeit über die Einwirkung aromatischer Diazoniumverbindungen auf α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Die Autoren formulieren ebenfalls einen Zerfall des Diazoniumions in Arylkation und Stickstoff.

Zum Vergleich mit dem Ester III wurde noch der isomere Dithiokohlensäure-S-[5,8-dichlor-naphthyl-(1)]-S'-äthylester (XII) aus

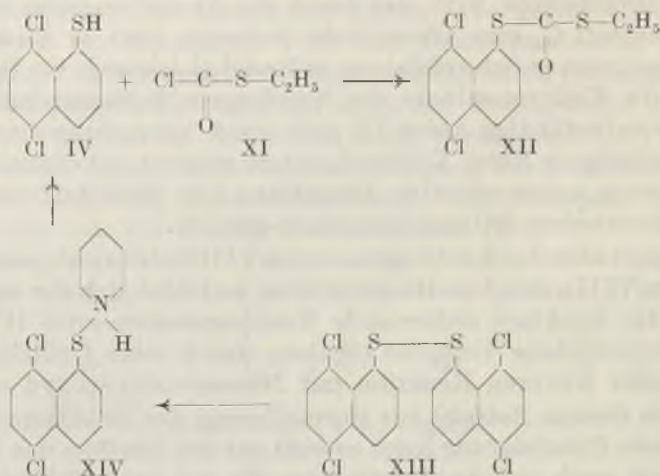
¹⁾ Vgl. die verschiedenen mesomeren Grenzzustände der Diazoniumverbindungen bei *E. Müller*, Neuere Anschauungen der organischen Chemie 1940, S. 242.

²⁾ *J. Baker, W. Nathan, Soc. 1935, 1844.*

³⁾ *H. Hodgson, J. Soc. Dyers Col. 62, 199 (1946).*

⁴⁾ *H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, J. pr. [2] 152, 237 (1938).*

Chlor-thio-kohlensäure-S-äthylester (XI) und 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) synthetisiert. Er bildet schwach gelblich gefärbte Nadelchen (aus Ligroin) und schmilzt bei 88°.



Die drei Dithiokohlensäure-ester III, V und XII sind mit alkoholischem Ätzkali oder Ätznatron leicht verseifbar und geben dasselbe 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) vom Smp. 107–108°. Bei der Verseifung entsteht jeweils als Nebenprodukt infolge von Oxydation das Disulfid XIII, eine in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer lösliche Substanz vom Smp. 218,5–219° (aus Pyridin). Die üblichen Methoden zur reduktiven Aufspaltung von Disulfiden versagten im vorliegenden Fall ganz oder verliefen unbefriedigend, wohl infolge der Schwerlöslichkeit. Hingegen gelang die Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig in warmem Pyridin¹⁾ leicht. Dabei wurde das Pyridiniumsalz XIV isoliert, und dieses durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure in der Kälte in das Thionaphthol IV übergeführt.

Experimenteller Teil²⁾.

Xanthogenatreaktion mit 5,8-Dichlor-1-naphthylamin (I).

84,4 g (0,4 Mol) reines 5,8-Dichlor-1-naphthylamin³⁾ wurden in Form des Hydrochlorids in Suspension bei 0–5° diazotiert. Die filtrierte und mit verd. Sodalösung auf einen p_H-Wert von 2,5–2,7 zurückgestellte Diazoniumsalzlösung liess man anschliessend innert 15 Minuten in eine gut gerührte Lösung von 70,4 g (10% Überschuss) Kaliumxanthogenat in 400 cm³ Wasser bei 70–72° unter Niveau einlaufen. Während des Einlaufens hielt man das Gemisch durch Zugabe kleiner Sodamengen stets schwach alkalisch. Das Reaktionsprodukt schied sich unter Stickstoffentwicklung als halbfeste Masse ab. Nach dem Erkalten wurde das festgewordene rötliche Produkt genutscht, mit Wasser

¹⁾ R. Kuhn, A. Winterstein, B. 65, 650, 1737 (1932). Vgl. auch: P. Ruggli, K. Hölzle, Helv. 26, 822 (1943).

²⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

³⁾ P. Friedländer, S. Karamessinis, O. Schenk, B. 55, 51 (1922).

neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 115,6 g eines Gemisches von III und V, Schmelzpunkt zwischen 80 und 150°.

Zur Trennung des Gemisches wurde mit 500 cm³ Benzol aufgekocht und nach mehrstündigem Stehen die ausgeschiedenen Krystalle des Dithiokohlensäure-esters V durch Absaugen isoliert und mit kaltem Benzol gewaschen. Ausbeute: 31,9 g vom Smp. 200—204°. Durch Konzentrieren des Filtrates im Vakuum auf ca. 250 cm³ konnten noch weitere 1,3 g derselben Substanz vom gleichen Schmelzpunkt gewonnen werden. Rohausbeute also 33,2 g = 34,3% der Theorie (bezogen auf diazotiertes Amin).

Der Dithiokohlensäure-S, S'-di-[5, 8-dichlor-naphthyl-(1)]-ester (V) bildet, nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol oder Chloroform, fast farblose, verwachsene, derbe Krystalle vom Smp. 207—207,5°.

3,962 mg Subst. gaben 7,58 mg CO₂ und 0,71 mg H₂O

5,427 mg Subst. gaben 6,477 mg AgCl

3,620 mg Subst. verbrauchten 1,502 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₁H₁₀OCl₄S₂ Ber. C 52,06 H 2,08 Cl 29,30 S 13,25%
Gef. „ 52,21 „ 2,01 „ 29,52 „ 13,31%

Aus dem Benzolfiltrat konnte durch fast vollständiges Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der Xanthogensäure-ester III in krystallisierter Form gefasst werden. Durch wiederholtes Aufarbeiten der Mutterlaugen wurden total 58,4 g vom Rohsmp. 95—97° gewonnen (46,1% der Theorie, bezogen auf diazotiertes Amin).

Der 5, 8-Dichlor-naphthyl-(1)-xanthogensäure-äthylester (III) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin scharf bei 99° und bildet schwach gelblich gefärbte, harte Krystalldrusen.

3,850 mg Subst. gaben 6,89 mg CO₂ und 1,13 mg H₂O

4,216; 4,320 mg Subst. verbrauchten 2,644; 2,711 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₃H₁₀OCl₂S₂ Ber. C 49,19 H 3,18 S 20,22%
Gef. „ 48,84 „ 3,28 „ 20,10; 20,12%

Synthese des Dithiokohlensäure-esters V aus 5, 8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) und Phosgen.

Eine kleine Menge 5,8-Dichlor-1-thionaphthol wurde durch Lösen in heisser verdünnter Natronlauge und Erkaltenlassen unter Kochsalzzusatz in das Natriumsalz übergeführt. Das getrocknete und fein pulverisierte Salz wurde in Chlorbenzol suspendiert, worauf bei kurzem Einleiten von Phosgen bei 0° und unter Rühren das Thionaphtholat in Lösung ging, während sich Kochsalz abschied. Nach Filtration der Lösung und nach dem Einengen im Vakuum wurde der Dithiokohlensäure-ester V durch Zugabe von Petroläther ausgefällt. Rohsmp. 194—200°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol zeigte er den Smp. 207—207,5° und war mit dem aus dem Xanthogenatgemisch isolierten, in Benzol schwerer löslichen Ester identisch (Mischschmelzpunkt).

Synthese des Dithiokohlensäure-S-[5, 8-dichlor-naphthyl-(1)]-S'-äthylesters (XII).

3,69 g Chlor-thio-kohlensäure-S-äthylester (XI), dargestellt nach *J. Salomon*¹⁾ wurden mit 50 cm³ Pyridin übergossen, wobei sich die Masse erwärmte und bald die Pyridinumverbindung in prachtvollen grossen Blättchen ausschied. Nach der Zugabe von 5,72 g 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) wurde das Gemisch eine halbe Stunde auf 90° erwärmt und nach dem Erkalten in Eis und Wasser eingerührt und mit Salzsäure deutlich kongosauer gestellt. Das zuerst ölig ausgefallene Produkt erstarrte nach kurzem Rühren. Es wurde sodann abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum zeigte das Rohprodukt (7,2 g) den Smp. 68—71°. Beim einmaligen Umkrystallisieren aus Alkohol und anschliessend zweimaligen Umkrystallisieren aus Ligroin

¹⁾ *J. Salomon*, *J. pr.* [2] 7, 253 (1873); *K. Jensen*, *J. pr.* [2] 148, 105 (1937).

erhält man den Dithiokohlensäure-S-[5,8-dichlor-naphthyl-(1)]-S'-äthylester (XII) in Form feiner, schwach gelblich gefärbter Nadelchen vom Smp. 88°.

3,910 mg Subst. gaben 7,10 mg CO ₂ und 1,10 mg H ₂ O
3,330; 3,281 mg Subst. verbrauchten 2,108; 2,079 cm ³ 0,02-n. KJO ₃
C ₁₃ H ₁₀ OCl ₂ S ₂ Ber. C 49,19 H 3,18 S 20,22%
Gef. „ 49,52 „ 3,15 „ 20,29; 20,31%

Disulfid XIII.

Bei den verschiedenen Versuchen zur Darstellung von 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV), durch Verseifen des Gemisches von III und V mittels alkoholischem Ätzkali, konnte die Bildung von Disulfid in kleineren oder grösseren Mengen beobachtet werden.

Zur Darstellung des Disulfids verseift man das Reaktionsprodukt aus der Xanthogenatreaktion durch einstündiges Kochen mit 400 cm³ Alkohol und 50 g Ätzkali. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand mit 400 cm³ Wasser versetzt und durch mehrstündiges Einleiten von Luft oder Zugabe einer konz. Lösung von Trikaliumhexacyanoferrat(III) oxydiert, bis mit Natriumplumbitlösung kein Thionaphthol mehr nachgewiesen werden kann. Den ockerfarbigen Niederschlag wäscht man nach dem Filtrieren mit Wasser, dann mit heissem Eisessig und kristallisiert ihn aus Pyridin um. Das in Alkohol, Benzol und Eisessig sehr schwer lösliche Disulfid XIII erhält man so in gelben Krystallen vom Smp. 218,5—219°.

4,112 mg Subst. gaben 7,98 mg CO ₂ und 0,83 mg H ₂ O
4,811 mg Subst. verbrauchten 2,148 cm ³ 0,02-n. KJO ₃
C ₂₀ H ₁₀ Cl ₄ S ₂ Ber. C 52,63 H 2,21 S 14,06%
Gef. „ 52,93 „ 2,26 „ 14,31%

5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV).

Zu einer Suspension von 18,2 g (0,04 Mol) Disulfid XIII in 150 cm³ Pyridin von 80° wurden nach Zugabe von 4 g Zinkstaub 4,7 cm³ (Theorie 4,57 cm³) Eisessig, verdünnt mit 10 cm³ Pyridin, unter gutem Rühren innert 3 Minuten zugetropft¹⁾. Die Temperatur stieg auf 95°, und das Disulfid ging in Lösung. Nach kurzem Nachrühren wurde die gelbe Lösung durch Filtration bei 90° vom Zinkstaub befreit. Beim Stehen in der Kälte krystallisierte das Pyridiniumsalz XIV in grossen gelben Krystallen aus und wurde durch Absaugen isoliert.

Das Pyridinsalz XIV des Thionaphthols schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Pyridin zwischen 191 und 195° unter Aufblähen. Ab 180° ist bereits Pyridinabgabe zu konstatieren.

6,415 mg Subst. gaben 0,265 cm ³ N ₂ (23°, 725 mm)
4,993 mg Subst. verbrauchten 1,587 cm ³ 0,02-n. KJO ₃
C ₁₅ H ₁₁ NCl ₂ S Ber. N 4,55 S 10,41%
Gef. „ 4,54 „ 10,19%

Zur Gewinnung des freien Thionaphthols wurde das Pyridiniumsalz XIV durch Eintragen in ein Gemisch von Eis und verd. Salzsäure zersetzt. Nach einstündigem Rühren wurde das Thionaphthol abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde aus Ligroin umkrystallisiert. Das 5,8-Dichlor-1-thionaphthol (IV) krystallisierte in breiten, lanzettförmigen, schwach gelblichen Blättchen vom Smp. 107—108°.

5,055; 4,511 mg Subst. verbrauchten 2,199; 1,978 cm ³ 0,02-n. KJO ₃
C ₁₀ H ₆ Cl ₂ S Ber. S 13,98 Gef. S 13,95; 14,06%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. H. Gubser ausgeführt.

Wissenschaftliche Abteilung des Farbendepartements
der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

¹⁾ Vgl. P. Ruggli, K. Hölzle, Helv. 26, 822 (1943).

236. Über Steroide.

55. Mitteilung¹⁾.

Hydrierungs- und Umlagerungs-Reaktionen in der Doisynolsäure-Reihe. Oestrogene Carbonsäuren XII

von G. Anner und K. Miescher.

(18. X. 46.)

In früheren Arbeiten²⁾³⁾ konnten wir über die Totalsynthese von Bisdehydro-doisynolsäuren (Vc) berichten, welche Tetrahydro-phenanthren-carbonsäuren darstellen. Naturgemäss stiess die Synthese höher hydrierter Stufen auf grössere Schwierigkeiten. Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei den Monodehydro-doisynolsäuren (IIIc). Wegen der ringständigen 11,12-Doppelbindung ist hier die Zahl der möglichen Isomeren nicht grösser als bei den Bisdehydro-doisynolsäuren (Vc). Dagegen ist sie bei den Octahydro-phenanthren-carbonsäuren IVb, wozu die Doisynolsäure selbst zählt, noch 4mal höher, da 2 neue Asymmetriezentren hinzutreten.

Durch eine soeben erschienene kurze Mitteilung von *J. H. Hunter* und *J. A. Hogg*⁴⁾ über Versuche zur Synthese einer Doisynolsäureartigen Verbindung sahen wir uns veranlasst, über einige bisher erhaltene Resultate an anderem Ort kurz zu berichten⁵⁾, um so mehr, als die amerikanischen Autoren einen von uns eröffneten Weg zur Synthese von 1,2-Dialkyl-hydrophenanthren-2-carbonsäuren²⁾ verwendeten. Nachfolgend unterbreiten wir das entsprechende Versuchsmaterial.

Um die beiden rac. Monodehydro-doisynolsäuren (IIIc) zu erhalten, setzten wir den Keto-ester I⁶⁾ mit Äthylmagnesiumjodid um, wobei unter gleichzeitiger Dehydratisierung der Ester IIa vom Smp. 146–147⁰ gebildet wurde. Durch Verseifung von IIa mit Kaliumhydroxyd bei 160⁰ entstand die Säure IIb vom Smp. 194–195⁰. Die Hydrierung derselben in alkalischem Medium in Gegenwart von *Rupe*-Nickel kam nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand. Es wurden so zwei rac. Methoxy-hexahydro-phenanthren-carbonsäuren IIIb erhalten, eine solche vom Smp. 168–170⁰, die wir wegen ihrer sehr hohen oestrogenen Wirkung⁷⁾ mit α

¹⁾ 54. Mitteilung und XI, siehe Exper. 2, 409 (1946).

²⁾ *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, Helv. 28, 1342 (1945).

³⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, Helv. 29, 586 (1946).

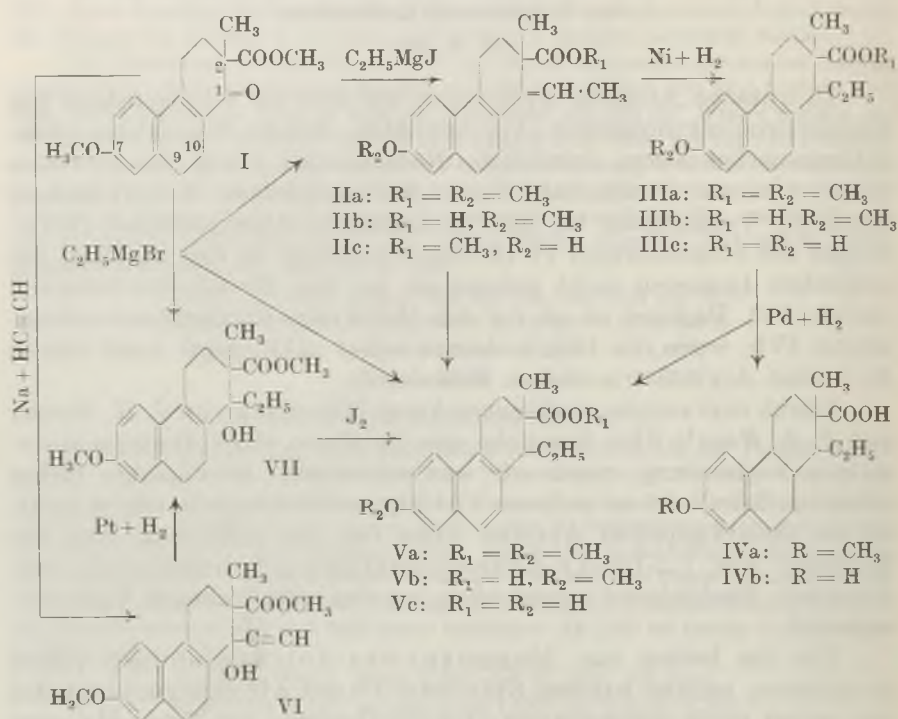
⁴⁾ Am. Soc. 68, 1676 (1946).

⁵⁾ Vgl. unsere vorläufige Mitteilung¹⁾.

⁶⁾ *W. E. Bachmann, S. Kushner* und *A. C. Stevenson*, Am. Soc. 64, 974 (1942).

⁷⁾ Der Schwellenwert bei oraler Applikation an der Ratte betrug nach *E. Tschopp*

bezeichnen, und die zweite vom Smp. 171–173°, die nur relativ wenig wirksam¹⁾ ist und deshalb β genannt wird. Die Methoxy-säuren IIIb führten wir mittels Diazomethan in die Methoxy-methyl-ester IIIa über, von denen die α -Verbindung bei 75–77° schmilzt, die β -Verbindung ein Öl darstellt. Schliesslich wurden aus IIIb durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid die entsprechenden freien Oxysäuren IIIc vom Smp. 184–186° (α) bzw. Smp. 189–193° (β) gewonnen.



Die Äthylendoppelbindung der beschriebenen Hexahydro-phenanthren-derivate erwies sich als relativ schwer hydrierbar, was aus ihrer ditertiären Lage verständlich ist. Katalytische Hydrierung von IIIb in Eisessiglösung mit Palladium-Mohr ergab nach Aufnahme von fast 1 Mol Wasserstoff ein nicht krystallisierendes Produkt, das wohl ein Gemisch von isomeren Octahydro-phenanthren-carbonsäuren IVa darstellt. Daneben wurde in geringer Menge der Methyläther der rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure (Vb) isoliert, der aus IIIb durch gleichzeitige Dehydrierung entstanden war. Die Ätherspaltung von IVa lieferte amorphe Oxy-säuren der vermutlichen Konstitution IVb. Sie erwiesen sich nach *E. Tschopp* im *Allen-Doisy-Test* als sehr wirksam. Ob ihre hohe oestrogene Wir-

¹⁾ Oraler Schwellenwert an der Ratte nach *E. Tschopp* > 3 γ .

kung IVb oder einer Beimischung von Vc zugeschrieben werden muss, ist noch nicht entschieden.

Die Auffindung der hochaktiven α -Bisdehydro-doisylnsäure im Hydrierungs- und Verseifungsprodukt von IIIb lässt an die Möglichkeit denken, dass auch das von *J. H. Hunter* und *J. A. Hogg* direkt aus IIa durch Hydrierung und totale Verseifung gewonnene amorphe Produkt, dem sie Formel IVb zuschreiben, ein Gemisch verschiedener Hydrierungsstufen von Phenanthren-carbonsäuren darstellt. Es ist denn u. E. auch hier der Beweis noch ausstehend, dass die beobachtete hohe oestrogene Wirkung nur auf IVb zurückzuführen ist.

Ein besonders interessantes Resultat unserer weiteren Versuche bildet die Feststellung der überaus leichten Isomerisierung in der Seitenkette ungesättigter Hexahydro-phenanthren-Derivate zu Tetrahydro-phenanthren-Verbindungen. Lässt man nämlich auf den Keto-ester I Äthylmagnesiumbromid einwirken, so erhält man ein Gemisch, bestehend aus dem Carbinol VII vom Smp. 91–92°, dem durch Wasserabspaltung daraus entstandenen Ester IIa vom Smp. 146–147° und den beiden rac. α - und β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylestern (Va). Der verwendeten *Grignard*-Verbindung kommt also neben dehydratisierender auch isomerisierende Wirkung zu. Um diese Nebenreaktionen des Äthylmagnesiumbromids auszuschalten, setzten wir den Keto-ester I nach einem von uns schon früher verwendeten Verfahren¹⁾ zuerst mit Natriumacetylenid zur Äthynyl-Verbindung VI vom Smp. 117–118° um und hydrierten dieselbe katalytisch zum Carbinol VII. Ausgedehnte Versuche, aus VII Wasser abzuspalten, verliefen jedoch nicht befriedigend. Neben Wasserabspaltung trat unter dem Einfluss des Dehydratisierungsmittels stets zum mindesten teilweise Isomerisierung ein. Je nach den Versuchsbedingungen kann die letztere Reaktion zur Hauptreaktion werden²⁾. Erwärmt man z. B. das Carbinol VII oder den oben erwähnten Methylester IIa in Chloroformlösung mit einer Spur Jod und verseift anschliessend alkalisch, so erhält man ausschliesslich isomerisierte Verbindungen Vb, und zwar zur Hauptsache das hochwirksame „normale“ α -Racemat.

Des weiteren wurde beobachtet, dass der nach Behandlung von IIa mit Pyridinhydrochlorid bei 170° erhaltene Oxy-ester IIc vom Smp. 196–198° bei der alkalischen Verseifung in überwiegender Menge unter Isomerisierung rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure (Vc) liefert. Die von *J. H. Hunter* und *J. A. Hogg* auf dem gleichen Wege erhaltene Säure vom Smp. 217–218°, für die sie keine Konstitutionsformel angeben, ist demnach höchst wahrscheinlich nichts anderes als ein Gemisch der beiden rac. Bisdehydro-doisylnsäuren (Vc) von den Schmelzpunkten 204° (α) bzw. 238–240° (β). Wie experimentell

¹⁾ *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

²⁾ Siehe Schweiz. Patentanm. vom 7. 3. 46.

festgestellt wurde, gelingt es ohne weiteres, Gemische mit einem Schmelzpunkt bei etwa 217° herzustellen.

Nach diesen Resultaten sind also die Bisdehydro-doisylnsäuren als Naphtalin-Derivate gegenüber Monodehydro-doisylnsäure-Derivaten energetisch stark bevorzugt.

Über weitere Hydrierungsergebnisse in der Doisylnsäure-Reihe werden wir später berichten.

Experimenteller Teil¹⁾.

1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IIb) aus dem Keto-ester I mit Äthylmagnesiumjodid und Verseifung.

Zu einer aus 1,08 g Magnesium, 6,95 g Äthyljodid und 135 cm³ Äther hergestellten *Grignard*-Lösung liess man bei 0° eine Lösung von 8,9 g Keto-ester I (1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester²⁾) in 135 cm³ Benzol zufließen, wobei sofort Reaktion eintrat. Anschliessend wurde die Reaktionslösung noch 20 Minuten auf dem Wasserbad gekocht und dann mit Eis und Schwefelsäure zersetzt. Der Eindampf-Rückstand der Äther-Benzol-Lösung krystallisierte beim Stehen mit Methanol. Nach Umlösen aus Aceton schmolz der Methylester IIa (1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester) bei 146—147°. Mit konz. Schwefelsäure gab er eine orange-rote Farbreaktion.

$C_{20}H_{24}O_3$	Ber. C 76,89	H 7,74%
	Gef. „ 77,12	„ 7,89%

Verseifung: 4,4 g IIa wurden in einer Mischung von 12 g Kaliumhydroxyd, 25 cm³ Alkohol und 4 cm³ Wasser bei 170° verseift. Die freie Säure, 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IIb), krystallisierten wir aus Aceton um. Smp. 194—195° (unter Zersetzung). Beim Versetzen mit konz. Schwefelsäure ergab sich eine rot-braune Färbung.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,30	„ 7,25%

Hydrierung der Säure IIb zu den α - und β -Monodehydro-doisylnsäuren (IIIb).

0,6 g Säure IIb wurde durch Erwärmen mit 0,6 g Natriumhydroxyd und 50 cm³ Wasser ins Natriumsalz übergeführt und anschliessend in Gegenwart von 1 g *Rupe*-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand. Nach dem Abnutschen vom Katalysator setzten wir die hydrierte Säure mit Salzsäure wieder in Freiheit und lösten sie aus Aceton um. In überwiegender Menge wurde die rac. α -1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IIIb) vom Smp. 168—170° erhalten. Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: gelb (ohne CO₂-Abspaltung).

$C_{19}H_{24}O_3$	Ber. C 75,97	H 8,05%
	Gef. „ 76,14	„ 8,04%

Aus der Mutterlauge der α -Säure IIIb vom Smp. 168—170° wurde nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und Methanol die reine isomere rac. β -Säure IIIb vom Smp. 171—173° gewonnen. Der Mischschmelzpunkt mit der α -Säure lag bei 137—140°. Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: gelb-orange (mit CO₂-Abspaltung).

$C_{19}H_{24}O_3$	Ber. C 75,97	H 8,05%
	Gef. „ 75,73	„ 7,81%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ *W. E. Bachmann, S. Kushner und A. C. Stevenson, Am. Soc. 64, 974 (1942).*

Methylester IIIa: Aus den Methoxy-säuren IIIb mittels ätherischer Diazomethanlösung.

α : Smp. 75—77° (aus Methanol)

$C_{20}H_{26}O_3$	Ber. C 76,40	H 8,34%
	Gef. „ 76,33	„ 8,46%

β : Sdp._{0,2 mm} 170°

$C_{20}H_{26}O_3$	Ber. C 76,40	H 8,34%
	Gef. „ 76,35	„ 8,34%

Spaltung der Methoxy-säuren IIIb zu den freien Oxy-säuren IIIc.

0,5 g α -Säure IIIb vom Smp. 168—170° wurde mit 5 g Pyridinhydrochlorid 4 Stunden auf 170° erhitzt. Das Reaktionsprodukt zog man mit Äther aus, wusch die Ätherlösung mit Salzsäure und Wasser und krystallisierte den Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Essigester um. Schmelzpunkt der rac. α -1-Äthyl-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IIIc) bei 184—186°.

$C_{18}H_{22}O_3$	Ber. C 75,49	H 7,74%
	Gef. „ 75,37	„ 7,44%

Die isomere β -Oxy-säure IIIc wurde aus der β -Säure IIIb vom Smp. 171—173° in analoger Weise erhalten und schmolz bei 189—193°

$C_{18}H_{22}O_3$	Ber. C 75,49	H 7,74%
	Gef. „ 75,41	„ 8,03%

Katalytische Hydrierung und Ätherspaltung von IIIb.

1,2 g α -Säure IIIb vom Smp. 168—170° wurden in 150 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladium-Mohr bei Raumtemperatur hydriert. Wasserstoffaufnahme: 0,84 Mol. Nach dem Abnutschen vom Katalysator goss man das Filtrat in Wasser und ätherte aus. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels gewonnene Öl lieferte beim Stehen in der Kälte aus Äther-Petroläther 0,2 g eines Krystallisates. Dieses schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 224—226° und gab im Gemisch mit dem Methyläther der rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure (Vb) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mutterlauge von Vb hinterliess beim Verdampfen des Lösungsmittels ein bräunlich gefärbtes öliges Säure-Gemisch (IVa), das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

0,5 g dieser Rohsäuren (IVa) wurde mit 5 g Pyridinhydrochlorid 4 Stunden auf 170° erhitzt, das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Salzsäure und Wasser gewaschen. Der beim Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene amorphe Rückstand, vermutlich Oxysäuren IVb, war in allen Lösungsmitteln sehr leicht löslich und konnte nicht krystallisiert werden.

Umsetzung des Keto-esters I mit Äthylmagnesiumbromid.

Eine Lösung von 4 g Keto-ester I (1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester) in 20 cm³ Benzol wurde bei 0° zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 0,53 g Magnesium, 2,3 g Äthylbromid und 20 cm³ Äther, getropft. Nach beendeter Reaktion kochte man noch $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Wasserbad, versetzte mit Eis und Salzsäure und ätherte aus. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl lösten wir in Methanol. Nach einiger Zeit krystallisierten 1,6 g des Carbinols VII aus (1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester). Smp. 91—92°.

$C_{20}H_{26}O_4$	Ber. C 72,70	H 7,93%
	Gef. „ 72,76	„ 7,76%

Aus der Mutterlauge von VII wurde eine zweite Krystallfraktion isoliert, die nach Umlösen aus Aceton bei 146—147° schmolz und mit dem 1-Äthyliden-2-methyl-7-meth-

oxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IIa) nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch war.

Das in der Mutterlauge von IIa verbliebene ölige Produkt wurde zwecks Reinigung chromatographiert. Benzol-Petroläther-Gemische 1:10 eluierten 0,5 g eines farblosen Öles, das beim Anspritzen mit Methanol sofort krystallisierte. Die Verbindung vom Smp. 115—117° war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem Methylester des rac. β -Bisdehydro-foisynsäure-methylesters (Va) identisch.

Verseifung der Mutterlauge von Va mit Kaliumhydroxyd bei 170° lieferte in geringer Menge eine Säure, die nach Umlösen aus Alkohol bei 224—226° schmolz und im Gemisch mit dem Methyläther der rac. α -Bisdehydro-foisynsäure (Vb) keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

1-Oxy-1-äthynyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VI).

Zu einer aus 0,1 g Natrium dargestellten Natriumacetylenid-Lösung in 20 cm³ flüssigem Ammoniak wurde bei -70° 1 g fein pulverisierter und in 30 cm³ Äther aufgeschlämmter Keto-ester I gegeben. Nach 1 Stunde liess man das Ammoniak verdampfen, zersetzte mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, nahm in Äther auf und krystallisierte den Rückstand der mit Wasser gewaschenen Ätherlösung aus Methanol um. Smp. 116—118°.

$C_{20}H_{22}O_4$	Ber. C 73,60	H 6,79%
	Gef. „ 73,55	„ 6,86%

Katalytische Reduktion von VI zu VII.

0,3 g Äthynyl-carbinol VI wurde in 20 cm³ Alkohol gelöst und in Gegenwart von 0,05 g vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Das erhaltene Produkt schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 91—92° und war mit dem direkt aus I erhaltenen 1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII) identisch (Mischschmelzpunkt).

Isomerisierung und Verseifung von IIa zu Vb.

0,4 g 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IIa) wurde in 10 cm³ Chloroform gelöst und mit 0,04 g Jod zum gelinden Sieden erwärmt. Nach 1½ Stunden verdünnten wir mit Äther und wuschen die Äther-Chloroform-Lösung mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser. Das beim Eindampfen erhaltene gelbgefärbte Reaktionsprodukt Va verseifte man mit Kaliumhydroxyd bei 170°. Die entstehende rohe Säure wurde aus Aceton umkrystallisiert und schmolz dann bei 225—227°. Die Verbindung ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem Methyläther der rac. α -Bisdehydro-foisynsäure (Vb). Aus der Mutterlauge wurde in geringer Menge auch der Methyläther der rac. β -Bisdehydro-foisynsäure (Vb) isoliert.

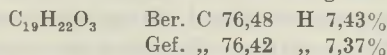
Dass die Isomerisierung bereits bei der Behandlung mit Jod, nicht erst bei der anschliessenden alkalischen Verseifung eintritt, ergibt sich aus der Möglichkeit, IIa ohne Umlagerung alkalisch zu IIb zu verseifen (s. oben!).

Wasserabspaltung, Isomerisierung und Verseifung von VII zu Vb.

0,4 g Carbinol VII wurde mit 10 cm³ Chloroform und 0,04 g Jod 1½ Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Es wurde wie oben aufgearbeitet und der isomerisierte Ester Va direkt verseift, worauf man wieder zur Hauptsache den Methyläther der rac. α -Bisdehydro-foisynsäure neben wenig Methyläther der rac. β -Bisdehydro-foisynsäure isolierte (Vb).

Spaltung des Methyläthers IIa zu IIc und Verseifung unter Umlagerung zu Vc.

0,5 g Ester IIa wurde mit 5 g Pyridinhydrochlorid 4 Stunden auf 170° erhitzt. Nach dem Erkalten goss man in Wasser, ätherte aus und wusch die Ätherlösung mit Salzsäure und Wasser. Der Rückstand der Ätherlösung krystallisierte beim Stehen mit Äther. Der 1-Äthyliden-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IIc) schmolz bei 196—198°. Mit konz. Schwefelsäure gab er eine dunkelgelbe Färbung.



Verseifung von IIc: 0,2 g Oxy-ester IIc wurde wie üblich mit Kaliumhydroxyd verseift. Die freie Oxy-säure schmolz nach Umlösen aus Essigester bei 202—204° und war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure (Vc) identisch. Wurde zur Verseifung der rohe Oxy-ester IIc verwendet, so erhielt man in geringer Menge auch die rac. β -Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 231—233°.

Die Analysen wurden in unseren Laboratorien unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

237. Über Steroide.

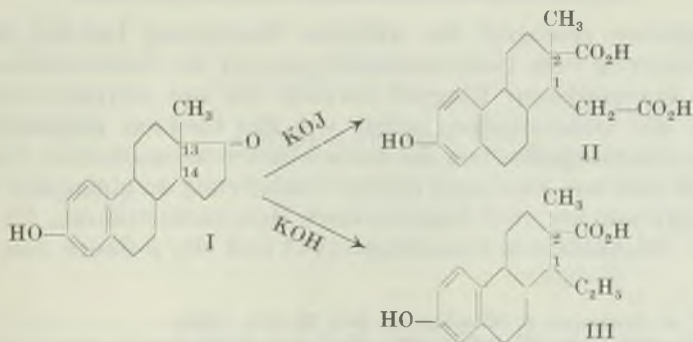
56. Mitteilung¹⁾.

Über Zusammenhänge der Verbindungen vom Doisylnsäuretypus mit den oestrogenen Hormonen. Oestrogene Carbonsäuren XIII

von J. Heer und K. Miescher.

(18. X. 46.)

Die Aufspaltung des 5-Ringes oestrogenen Hormone, wie Oestron (I) oder Equilenin, lässt sich auf zweierlei Art bewirken. Auf oxydativem Wege gelangt man zu Dicarbonsäuren vom „Marrianolsäuretypus“ (II), während die Kalischmelze hydrolytisch zu Monocarbonsäuren vom „Doisylnsäuretypus“ (III) führt.



¹⁾ 55. Mitteilung und XII, siehe G. Anner und K. Miescher, Helv. 29, 1889 (1946).

Da die oxydative Aufspaltung mit sehr milden Mitteln, z. B. Hypojodit, vorgenommen werden kann, so erscheint die sterische Zuordnung der erhaltenen Dicarbonsäuren bezüglich der Asymmetriezentren an C_1 und C_2 zu den oestrogenen Hormonen gesichert. Die beiden bekannten „natürlichen“ Dicarbonsäuren, die Marrianol- und die Bisdehydro-marrianolsäure, drehen wie die oestrogenen Hormone die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts. *Bachmann*¹⁾, der den Weg zur Totalsynthese der zwei racemischen Bisdehydro-marrianolsäuren, der α -Säure vom Smp. 228° und der β -Säure vom Smp. 212°, wies, zeigte überdies, dass sich beide leicht in die entsprechenden Steroidketone überführen lassen, wobei die β -Säure zum rac. Equilenin, die α -Säure zum rac. iso-Equilenin führt. Bemerkenswert ist, dass man aus der linksdrehenden α -Säure zum (+) iso-Equilenin und aus der rechtsdrehenden zum (–) iso-Equilenin gelangt. Nach Mischschmelzpunktversuchen stellt die von uns aus (+) Equilenin-methyläther dargestellte (+) 7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure vom Smp. 216–218° den (+) Antipoden des Methyläthers der racem. β -Säure von *Bachmann* dar. Über die gegenseitige sterische Lage an den Asymmetriezentren besteht demnach kaum ein Zweifel.

In Tabelle 1 sind die Schmelz- und Mischschmelzpunkte der racemischen und optisch aktiven 7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäuren bzw. ihrer Dimethylester aufgezeichnet.

Tabelle 1.
7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäuren.

	freie Säuren	Dimethylester
rac. α	A 228°	D 126°
rac. β	B 212–214°	E 111–112°
(+) β	C 216–218°	F 139°
Mischschmelzpunkte	A + C 200–205° B + C 212–215°	D + F 100–105° E + F 111–125°

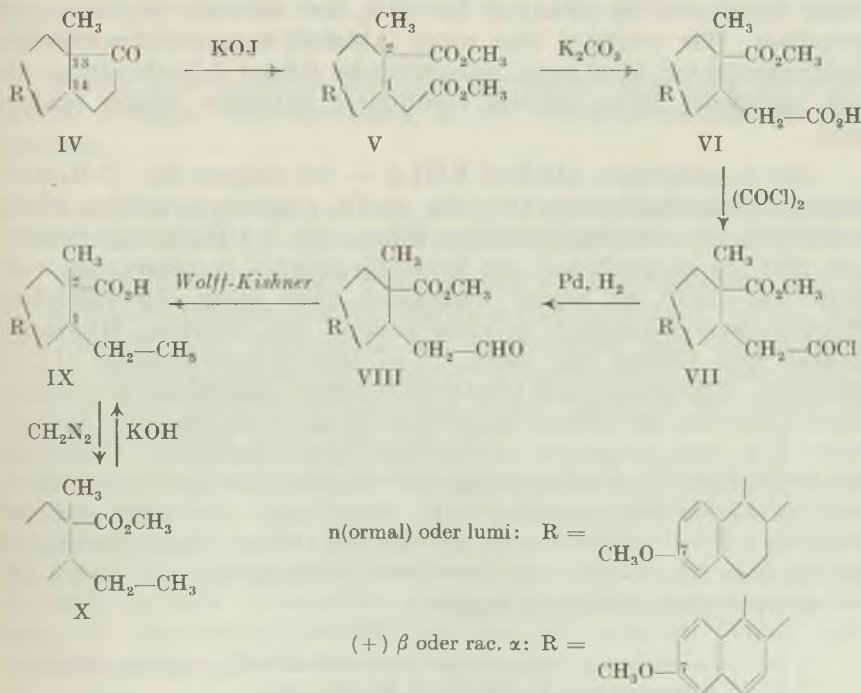
Fraglicher erscheint die sterische Zuordnung bei den Monocarbonsäuren vom Doisynolsäuretypus, da die Kalischmelze einen ungleich energischeren Eingriff darstellt als der oxydative Abbau. Zwar ist die Doisynolsäure selbst wie das Oestron rechtsdrehend; offenbar unter dem Einfluss des benachbarten aromatischen Ringes B entstehen aber aus Equilenin infolge Umkehrung an einem der beiden Asymmetriezentren zwei diastereomere Monocarbonsäuren, die α -Bisdehydro-doisynolsäure vom Smp. 161° und die β -Säure vom Smp. 235°²⁾.

¹⁾ *W. E. Bachmann* u. Mitarb., *Am. Soc.* **62**, 824 (1940).

²⁾ Betr. Bezeichnung α und β siehe *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 991 (1945).

Wider Erwarten erwies sich die rechtsdrehende β -Säure als nahezu wirkungslos, die linksdrehende α -Säure aber als hoch wirksam. Da nach den bisherigen Erfahrungen nur Steroidhormone mit „trans-Stellung“ der Ringe C und D Wirksamkeit zeigen, nicht aber solche mit „cis-Stellung“, man denke an das lumi-Oestron und das lumi-Androsteron von *Butenandt*¹⁾, vermuteten wir, dass trotz entgegengesetzter Drehungsrichtung die α -Säure bezüglich Carboxyl- und Äthylgruppe sterisch dem Equilenin, die β -Säure aber dem iso-Equilenin von *Bachmann* entspreche, und bezeichneten die α -Säure als normale und die β -Säure als iso-Verbindung.

In unserer Auffassung wurden wir noch dadurch bestärkt, dass bei der von uns gefundenen Synthese der racemischen Bisdehydrodoisynolsäuren aus der ungesättigten Vorstufe durch Hydrierung in alkalischer Lösung, wobei nach *Weidlich*²⁾ die trans-Form begünstigt sein soll, ganz vorwiegend die wirksame α -Säure entsteht. Da aber im vorliegenden Falle 3 Substituenten an den beiden Asymmetriezentren vorliegen, erscheint diese Regel nicht eindeutig. Auch andere schlüssige Beweise für unsere Annahme standen noch aus. Wir versuchten daher eine Klärung der sterischen Verhältnisse der Doisynol-



¹⁾ A. *Butenandt* und Mitarbeiter, B. **74**, 1308 (1941); **75**, 1931 (1942); **77**, 392, 394 (1944). ²⁾ H. A. *Weidlich* und M. *Meyer-Delius*, B. **74**, 1195 (1941).

säuren durch ihre Verknüpfung mit den sterisch besser gesicherten *Marrianosäuren*. Von verschiedenen Wegen, dieses Ziel zu erreichen, bewährte sich der in der vorstehenden Formelreihe skizzierte ganz besonders. Jede der Verbindungen IV—X wurde in 4 Formen, normal oder lumi bzw. (+) β oder rac. α , erhalten; sie unterscheiden sich durch die Reste R und die in der Formelreihe nicht zum Ausdruck gebrachten sterischen Verhältnisse.

1. Überführung von (+) *Marrianosäure* in (+) *Doisynolsäure*.

Wir führten den durch Halbverseifung des Dimethylesters V n gewonnenen (+) 7-Methyl-marrianosäure-monomethylester (VI n) mittels Oxalylechlorid¹⁾ in das Säurechlorid VII n über. Letzteres wurde mittels durchströmendem Wasserstoff in Toluol nach der Methode von *Rosenmund* zum Aldehyd VIII n reduziert. Dabei verwendeten wir hier und in den folgenden Beispielen als Katalysator nicht das übliche Palladium-Bariumsulfat, sondern 10-proz. Palladium-Tierkohle. Bei einer Reaktionstemperatur von 90—100° und ohne besondere Zugabe eines Katalysatorgiftes²⁾ wurden normalerweise innert 45—60 Minuten 70—80% der Theorie Salzsäure abgespalten. Wir reinigten den rohen Aldehyd von nichtketonischen Nebenprodukten über seine wasserlösliche *Girard*-T-Verbindung, die sich auffallend leicht mittels verdünnter Salzsäure wieder spalten liess.

Der so gereinigte Aldehyd VIII n — wir nennen ihn „7-Methyl-marrianosäure-halbaldehyd“ — ist ein Öl, zeigt die typischen Farbreaktionen mit fuchsinschweflicher Säure und 1,4-Dioxynaphthalin³⁾ und gibt ein einheitliches, gut krystallisierendes Semicarbazon vom Smp. 212—213°. Er wurde schliesslich nach einer abgewandelten *Wolff-Kishner*-Reaktion⁴⁾ in einer Lösung von Natrium, Hydrazinhydrat und Glykol zur rohen (+) 7-Methyl-doisynolsäure (IX n) reduziert. Reduktion nach *Clemmensen* führte, allerdings in schlechterer Ausbeute, zur selben Säure. Wir reinigten sie über den Methylester X n und gewannen schliesslich nach alkalischer Verseifung der Estergruppe und Aufspaltung der 7-Methoxygruppe, wie erwartet, rechtsdrehende *Doisynolsäure* (III) vom Smp. 198—200° und der Drehung $[\alpha]_D^{20} = +96,5^{\circ}$, welche mit der aus *Oestron* bzw. *Oestradiol* gewonnenen Säure vom Smp. 199—200° (Drehung $[\alpha]_D^{20} = +102^{\circ}$) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

1) Die Verwendung von Thionylechlorid hatte sich als weniger günstig erwiesen.

2) *K. W. Rosenmund* und *Fr. Zetzsche*, B. 54, 425 (1921).

3) *H. Raudnitz* und *G. Puluj*, B. 64, 2212 (1931); *K. Miescher*, *A. Wettstein* und *C. Scholz*, Helv. 22, 902 (1939).

4) *M. D. Softor* und Mitarb., Am. Soc. 67, 1435 (1945).

2. Überführung von (+) β -Bisdehydro-marrianolsäure in (+) β -Bisdehydro-doisyngsäure (iso).

Nach der Vorschrift von *Heer, Billeter* und *Miescher*¹⁾ wurde aus Equilenin-methyläther (IV β) der (+) β -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-monomethylester (VI β) hergestellt. Das unter der Einwirkung von Oxalylchlorid daraus entstandene Säurechlorid vom Smp. 135—136° (VII β) reduzierten wir zum (+) β -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbaldehyd (VIII β) vom Smp. 109—110°²⁾. Sein Semicarbazon krystallisierte aus Alkohol in schönen kleinen Nadeln vom Smp. 189—190°. Hierauf reduzierten wir den Aldehyd nach *Wolff-Kishner*, analog dem vorhergehenden Beispiel, und erhielten bemerkenswerterweise als Rohprodukt die physiologisch unwirksame (+) iso-7-Methyl-bisdehydro-doisyngsäure (IX β). Diese wurde über ihren Methylester (X β) vom Smp. 99—100° gereinigt. Der Ätherester gab im Gemisch mit demjenigen der (+) β -Bisdehydro-doisyngsäure (iso) aus Equilenin keine Schmelzpunktserniedrigung, wohl aber mit der entsprechenden „normalen“ hochwirksamen α -Verbindung. Verseifung und Aufspaltung der Ester- und Äthergruppe führte schliesslich zur freien (+) β -Bisdehydro-doisyngsäure (iso) vom Smp. 258°, welche identisch war mit der aus Equilenin durch Kalischmelze erhaltenen β -Säure.

Dieses überraschende Ergebnis veranlasste uns, auch die racemische α -Säure von *Bachmann* in die Monocarbonsäure zu verwandeln.

3. Überführung der racem. α -Bisdehydro-marrianolsäure in racem. α -Bisdehydro-doisyngsäure (n).

Wir behandelten den von *Bachmann* beschriebenen racem. α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-monomethylester (VI α) mit Oxalylchlorid und reduzierten das entstandene ölige Säurechlorid (VII α) zum racem. α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbaldehyd (VIII α). Zur Charakterisierung des öligen Aldehyds bereiteten wir sein Semicarbazon vom Smp. 206—207°.

Durch Reduktion der Aldehydgruppe nach *Wolff-Kishner* gelangten wir nun zur racem. „normalen“ 7-Methyl-bisdehydro-doisyngsäure (IX α). Ihr Methylester (X α) schmolz bei 75—76°, und die freie 7-Oxycarbonsäure bei 200—202°. Sowohl der Äther-ester als auch die freie Carbonsäure gaben keine Schmelzpunktserniedrigung mit den entsprechenden von uns auf anderem Wege³⁾ hergestellten racem. Verbindungen.

1) *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 991 (1945).

2) Wir erhielten einmal Krystalle vom Smp. 119—120° (Dimorphe Form?)

3) *J. Heer, J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

4. Überführung von (–) lumi-Oestron in (+) lumi-Marrrianolsäure und (+) lumi-Doisynolsäure.

Schliesslich schien uns die Überführung des von *A. Butenandt*¹⁾ hergestellten lumi-Oestrone in die entsprechenden Carbonsäuren vom Marrrianol- und Doisynol-Typus von Interesse. Bekanntlich gewann der deutsche Forscher das lumi-Oestron durch Bestrahlung von Oestron mit U.V.-Licht, wobei nach seiner Annahme das der absorbierenden Ketogruppe benachbarte Methyl an C₁₃ umklappt. Im lumi-Oestron würden demnach, wie in dem von *Bachmann* dargestellten iso-Equilenin, die Ringe C und D in cis-Stellung stehen.

Wir bereiteten uns nach der Vorschrift von *Butenandt* das linksdrehende lumi-Oestron bzw. dessen Methyläther vom Smp. 126–127° [α]_D²² = –29° (IV lumi) und konnten dabei seine Angaben bestätigen. Allerdings wurde neben dem neutralen Bestrahlungsprodukt noch eine primäre Carbonsäure vom Smp. 212–214° und der gleichen Zusammensetzung C₁₈H₂₄O₃ wie die Doisynolsäure isoliert; über sie werden wir später berichten.

Den lumi-Oestron-methyläther führten wir mit Hilfe von Kaliumhypoiodat in die Dicarbonsäure vom Smp. 194–195° — wir nennen sie lumi-Marrrianolsäure — bzw. deren Dimethylester (V lumi) vom Smp. 88–90° über. Dabei zeigte es sich, dass aus dem linksdrehenden lumi-Oestron eine rechtsdrehende Dicarbonsäure entsteht, was der Beobachtung von *Bachmann* entspricht, wonach aus der linksdrehenden α -Bisdehydro-marrrianolsäure das rechtsdrehende iso-Equilenin erhalten wird.

Mittels methanolischer Kaliumcarbonatlösung verseiften wir den lumi-7-Methyl-marrrianolsäure-dimethylester zum Monomethylester vom Smp. 99–100° (VI lumi). Das Säurechlorid (VII lumi) konnten wir analog den früheren Beispielen nach *Rosenmund* zum lumi-7-Methyl-marrrianolsäure-halbaldehyd vom Smp. 90,5–91° (VIII lumi) reduzieren. Sein Semicarbazon vom Smp. 171–173° wurde schliesslich nach *Wolff-Kishner* in die freie lumi-Doisynolsäure²⁾ übergeführt, unter gleichzeitiger Verseifung der Methoxygruppe. Die lumi-Doisynolsäure schmilzt bei 152–154° und ist wie die Doisynolsäure rechtsdrehend. Sie spaltet bei Behandlung mit konz. Schwefelsäure schon in der Kälte lebhaft Kohlendioxyd ab und verhält sich hierin wie die β -Bisdehydro-doisynolsäure und die Doisynolsäure, während die α -Bisdehydro-doisynolsäure erst in der Wärme lebhaft Kohlendioxyd entwickelt. Behandlung mit ätherischem Diazomethan und anschliessend mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung führte die freie Carbonsäure in den (+) lumi-7-Methyl-doisynolsäure-methylester (X lumi) vom Smp. 109° über.

1) loc. cit.

2) Formel IX lumi, aber mit freier 7-Oxy-gruppe.

Die freie Oxysäure wurde von *E. Tschopp* in unserer biologischen Abteilung an der kastrierten Ratte geprüft und zeigte im Oestrustest einen Schwellenwert von 250 gamma.

Unsere Ergebnisse sind in Tabelle 2 kurz zusammengefasst:

Tabelle 2¹⁾.

Keton	Oestrus- schwellen- wert (Ratte) gamma	Marrianol- säuren	Doisynol- säuren	Oestrus- schwellen- wert (Ratte) gamma
(+) Oestron	10—15*) 0,7—1 **)	(+) Marrianol- säure	(+) Doisynol- säure	0,7—1 ***)
(-) lumi- Oestron	keine Wirkung	(+) lumi- Marrianolsäure	(+) lumi- Doisynolsäure	250***)
(+) Equilenin	100—150*) 10—20**)	(+) β -Bis- dehydro- marrianol- säure	(+) β -Bis- dehydro- doisynolsäure (iso)	200—300***)
racem. iso- Equilenin	keine Wirkung	racem. α -Bis- dehydro- marrianolsäure	racem. α -Bis- dehydro- doisynolsäure (normal)	0,15***)

*) bei einmaliger Injektion in verdünntem Alkohol.

***) bei zweimaliger Injektion in Öl.

***) bei einmaliger Injektion einer wässrigen Lösung des Natriumsalzes.

Die bisherigen Anschauungen²⁾ gehen dahin, dass sich bei den wirksamen Hormonen Oestron und Equilenin die Ringe C und D in trans-Stellung befinden, in den unwirksamen Isomeren, beim iso-Equilenin und wahrscheinlich auch beim lumi-Oestron, aber in cis-Stellung.

Aus unseren Befunden ergibt sich nun folgende Alternative:

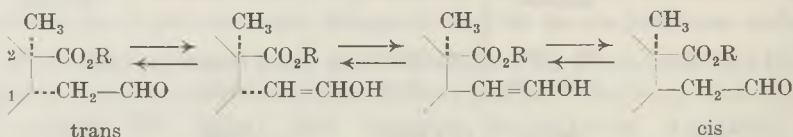
a) Wenn tatsächlich Oestron und Equilenin trans-Konfiguration der Ringe C und D zukommt, so stehen die 1-Äthyl- und die 2-Carboxylgruppe bei der wirksamen „normalen“ Bisdehydro-doisynolsäure (α) zueinander in cis-, bei der unwirksamen „Isoform“ (β), aber in trans-Stellung, oder

b) es weist die wirksame n-Bisdehydro-doisynolsäure die trans-, die Isoform aber die cis-Konfiguration auf; dann muss im Oestron und Equilenin die Verknüpfung der Ringe C und D eine verschiedene sein.

¹⁾ *E. Tschopp*, Schw. med. Wschr. **74**, 11 (1944); *E. Tschopp*, Helv. physiol. acta **4**, 271—284 (1946).

²⁾ *H. Wieland* und *E. Dane*, Z. physiol. Ch. **216**, 91 (1933); *L. Ruzicka*, *M. Furter* und *M. W. Goldberg*, Helv. **21**, 498 (1938).

Nach der ersten Annahme würden die wirksame Doisynolsäure und die wirksame α -Bisdehydro-doisynolsäure die entgegengesetzte, nach der zweiten aber die gleiche Konfiguration aufweisen. Wenn man auch geneigt ist, der ersten Alternative den Vorzug zu geben, so fehlt doch eine eindeutige sterische Verknüpfung der beiden weiblichen Hormone. Es liesse sich zwar denken, dass bei unserer Überführung der Säurechloride in die Aldehyde nach *Rosenmund* oder anlässlich der Reduktion der Aldehyd- bzw. der Hydrazon- und Semicarbazongruppe zur Methylgruppe Enolisierung eintritt; die



entstandene Doppelbindung würde das Kohlenstoffatom C₁ aktivieren, was Isomerisation zur Folge haben könnte¹⁾. Eine solche Möglichkeit darf wahrscheinlich ausgeschlossen werden, da sonst bei der Umwandlung über den Aldehyd jeweils ein Gemisch der beiden Formen oder aus beiden Bis-dehydro-marrianol-säuren dieselbe Bisdehydro-doisynolsäure entstehen würde.

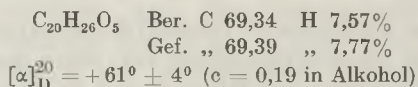
So bleibt die erwähnte Alternative bestehen, und es bedarf weiterer Versuche, um einen endgültigen Entscheid herbeizuführen.

Experimenteller Teil²⁾.

1. Überführung der (+) Marrianolsäure in (+) Doisynolsäure.

7-Methyl-marrianolsäure-2-monomethylester (VI n).

Wir erwärmten eine Lösung von 8,8 g 7-Methyl-marrianolsäure-dimethylester — hergestellt durch Behandlung von 9 g 7-Methyl-marrianolsäure³⁾ mit äther. Diazomethanlösung — und 4 g Kaliumhydroxyd in 60 cm³ Methanol und 20 cm³ Wasser 2½ Stunden auf dem Wasserbad. Hierauf verdünnten wir mit Wasser und nahmen unverseiften Dimethylester (4,4 g) in Äther auf; dieser Ester wurde erneut mit einer wässrig-alkoholischen Kalilauge verseift. Zur Aufarbeitung versetzten wir die vereinigten alkalischen Lösungen mit Salzsäure und behandelten die ausgefallte, ölige Rohsäure (8,0 g) mit einem Gemisch von je 5 cm³ Pyridin und Acetanhydrid. Nach dreistündigem Stehen nahm man das Gemisch in Äther auf und schüttelte wiederholt mit verdünntem Sodaausgang aus. Durch Ansäuern der sodaalkalischen Auszüge erhielt man 7 g 7-Methyl-marrianolsäure-monomethylester als farbloses Öl. Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Bad von 160° im Hochvakuum destilliert.



¹⁾ Diskussionsbemerkung von Prof. R. Robinson anlässlich eines Colloquiums vom 4. 9. 46 in der E.T.H., Zürich.

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ D. W. Mac Corquodale, L. Lewin, S. A. Thayer und E. A. Doisy, J. Biol. Chem. 101, 753 (1933).

7-Methyl-marrianolsäure-1-halbaldehyd (VIII n).

Wir behandelten eine Lösung von 3,55 g 7-Methyl-marrianolsäure-monomethylester (VI n) in 10 cm³ Benzol mit 4 cm³ Oxalylchlorid, erwärmten gelinde und destillierten nach dem Aufhören der Salzsäureentwicklung das Lösungsmittel im Vakuum ab. Nach Zugabe von wenig Benzol dampften wir erneut zur Trockne ein und wiederholten diese Operation, bis der Geruch von Oxalylchlorid verschwunden war. Das entstandene Säurechlorid VII n konnte nicht krystallisiert werden und wurde ohne weitere Reinigung nach der Methode von *Rosenmund* in 30 cm³ Toluol in Gegenwart von 4 g 10-proz. Palladium-Tierkohle mit Hilfe von durchströmendem Wasserstoff bei 100° reduziert. Die sich bildende Salzsäure titrierten wir im Laufe der Reaktion mittels 0,1-n. Natronlauge. Nach ca. 1 ½ Stunden waren 80% der Theorie Salzsäure abgespalten. Wir filtrierten vom Katalysator ab, dampften das Filtrat im Vakuum ein und lösten den öligen Rückstand in Äther. Durch Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung gewannen wir 470 mg Ausgangsmaterial zurück. Den neutralen Ätherrückstand (2,52 g) behandelten wir mit *Girard*-Reagens T und erhielten auf diese Weise neben 370 mg nichtketonischen Anteilen 1,78 g (54% der Theorie) Aldehyd¹⁾. Zur Analyse destillierten wir eine Probe des öligen 7-Methyl-marrianolsäure-halbaldehyds (VIII n) im Hochvakuum. (170°/0,1 mm).

C₂₀H₂₆O₄ Ber. C 72,70 H 7,93%

Gef. „ 72,81 „ 8,18%

$[\alpha]_D^{21} = +79^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,139 in Alkohol).

Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin: Wurde eine Spur des Aldehydes mit wenig 1,4-Dioxy-naphthalin versetzt und in etwa 0,5 cm³ Eisessig gelöst, dann die gleiche Menge konz. Salzsäure zugefügt und kurze Zeit auf 60—70° erwärmt, so entstand eine intensive Rotfärbung.

Semicarbazon: Es krystallisierte aus Alkohol in kleinen Plättchen vom Smp. 212—213°.

C₂₁H₂₉O₄N₃ Ber. C 65,09 H 7,54 N 10,85%

Gef. „ 65,10 „ 7,49 „ 10,90%

Reduktion des Halbaldehyds VIII n zur (+) 7-Methyl-doisylnsäure (IX n).

Eine Mischung von 1,08 g Halbaldehyd, 2,5 g Natrium und 0,23 g Hydrazinhydrat in 50 cm³ Glykol wurde 24 Stunden im Bad von 190° erhitzt. Hierauf gossen wir die Reaktionslösung in Wasser und entfernten mit Hilfe von Äther einen kleinen harzigen Neutralteil (80 mg). Die nach dem Ansäuern ausfallende Rohsäure (760 mg) führten wir mittels Diazomethan in den Methylester über und reinigten das rot gefärbte Produkt an einer Säule von 5 g Aluminiumoxyd. Mit Benzol wurden 620 mg farbloses Öl abgelöst. Schliesslich verseiften wir den Ester mit einem Gemisch von 2,4 g Kaliumhydroxyd, 1 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol im Bad von 130° und erhielten neben wenig unlöslichen Nebenprodukten 510 mg krystallisierte rohe 7-Methyl-doisylnsäure, welche aus verdünntem Methanol in dicken Platten krystallisierte und bei 195—196° schmolz.

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67%

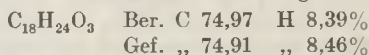
Gef. „ 75,54 „ 8,52%

$[\alpha]_D^{21} = +92^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,985 in Alkohol).

Zur Aufspaltung der 7-Methoxy-Gruppe wurden 250 mg 7-Methyl-doisylnsäure mit 1 g Pyridin-hydrochlorid 3 Stunden auf 180° erhitzt. Man nahm in Wasser auf, löste die ausfallende Carbonsäure in Äther, entfärbte vorsichtig mit wenigen Tropfen konz. Natriumhydrogencarbonatlösung und erhielt nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung 200 mg Doisylnsäure. Nach mehrmaligem Umlösen aus verdünntem Methanol und schliesslich aus Aceton-Petroläther-Gemisch schmolzen die farblosen Krystalle bei

¹⁾ Zur Abscheidung des Aldehydes genügte es jeweils, die wässrige *Girard*-Lösung nach der Entfernung des Nicht-Ketones anzusäuern und kurze Zeit bei Raumtemperatur stehen zu lassen.

198—200° (Sintern ab 188°) und gaben mit der aus Oestradiol durch Kalischmelze erhaltenen Doisynolsäure vom Smp. 199—200° keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

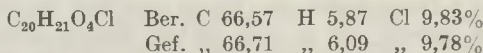


$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96,5^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,92 \text{ in Alkohol}).$$

2. Überführung der (+) β -Bisdehydro-marrianolsäure in die (+) β -Bisdehydro-doisynolsäure (iso).

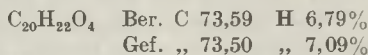
(+) β -Bisdehydro-marrianolsäure-halbaldehyd (VIII β).

2 g β -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-monomethylester (VI β) vom Smp. 192° wurden in 5 cm³ Benzol mit 3 cm³ Oxalylchlorid gelinde erwärmt. Dabei färbte sich die Mischung orange-gelb. Nach dem Aufhören der Salzsäureentwicklung dampfte man im Vakuum ein, versetzte den kristallisierten Rückstand mit wenig Benzol und destillierte das Lösungsmittel erneut ab. Man wiederholte diese Operation so oft, bis das kristallisierte Säurechlorid nur noch ganz schwach gelb gefärbt war. Aus Benzol-Pentan umgelöst kristallisierte das farblose 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-(1)-essigsäurechlorid (VII β) in Plättchen vom Smp. 135—136°. Zur Analyse trocknete man 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +99^{\circ} \pm 40 \quad (c = 0,946 \text{ in Chloroform}).$$

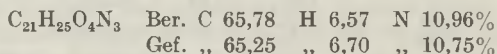
Das aus 2 g Mono-ester entstandene rohe Säurechlorid lösten wir in 30 cm³ Toluol und reduzierten, wie im vorhergehenden Beispiel beschrieben, in Gegenwart von 2 g Palladium-Tierkohle nach der Methode von *Rosenmund*. Inert 45 Minuten wurden 76% der Theorie Salzsäure abgespalten. Wir trennten zuerst 250 mg unangegriffene Dicarbonsäure ab und behandelten den Neutralteil (1,50 g) mit *Girard*-Reagens T. Schliesslich erhielten wir neben 370 mg nichtketonischen Harzen 1 g (52% der Theorie) Rohaldehyd vom Smp. (100°) 104—108°. Aus Benzol-Petroläther-Gemisch kristallisierte der 7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-1-halbaldehyd (VIII β) in kleinen Drusen vom Smp. 109—110°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +62^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,035 \text{ in Alkohol}).$$

Die Reaktion mit 1,4-Dioxynaphthalin ergab Rotfärbung.

Das Semicarbazon erwies sich als ziemlich unbeständige Substanz, deren Schmelzpunkt sich nach längerem Trocknen im Hochvakuum erniedrigte. Die beste Analyse erhielten wir von einem Präparat, das bei 189—190° unter Zersetzung schmolz und vor der Analyse 12 Stunden bei 120° getrocknet war.



Reduktion des Halbaldehyds VIII β zur (+) β -Bisdehydro-doisynolsäure (iso).

Wir erhitzen 800 mg Aldehyd in einer Mischung von 1,3 g Natrium und 0,2 g Hydrazinhydrat in 25 cm³ Glykol 20 Stunden auf 180°. Nach dem Abkühlen goss man in Wasser, trennte ca. 30 mg neutrales Harz ab und fällte mit Hilfe von Salzsäure die rohe (+) 7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure (530 mg) aus. Mittels Pyridin-hydrochlorid spalteten wir in bekannter Weise die 7-Methoxygruppe auf und erhielten 400 mg β -Bisdehydro-doisynolsäure (iso), welche aus verdünntem Methanol umgelöst bei 256—258°

schmolz. Sie gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit der aus Equilenin durch Kaliumschmelze gewonnenen (+) β -Bisdehydro-doisylnsäure.

$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 76,02	„ 7,04%

$$[\alpha]_D^{21} = +27^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,051 \text{ in Alkohol}).$$

Veresterung mittels Diazomethan und nachfolgende Methylierung in Natronlauge und Dimethylsulfat führten die Oxycarbonsäure in den (+) β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester vom Smp. 99,5—100° (IX β) über. Er gab mit dem Äther-Ester der (+) α -Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 103° eine Schmelzpunktserniedrigung von ca. 30°, jedoch mit der β -Verbindung vom Smp. 99° keine.

$C_{20}H_{24}O_3$	Ber. C 76,89	H 7,74%
	Gef. „ 76,97; 76,67	„ 7,44; 7,67%

$$[\alpha]_D^{20} = +24^{\circ} \quad (c = 0,626 \text{ in Alkohol}).$$

3. Überführung der racem. α -Bisdehydro-marrianolsäure in die racem. α -Bisdehydro-doisylnsäure (normal).

Racem. α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbaldehyd (VIII α).

1,7 g α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-monomethylester (VI α) wurden analog den vorangegangenen Beispielen mittels Oxalylchlorid in das Säurechlorid VII α verwandelt. Letzteres krystallisierte nicht und wurde als Rohprodukt in 20 cm³ Toluol und in Gegenwart von 1 g 10-proz. Palladium-Tierkohle bei 110° zum Aldehyd reduziert. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung gewannen wir neben 330 mg Ausgangssäure und 180 mg nichtketonischen Nebenprodukten 950 mg racem. α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbaldehyd in Form eines wenig gefärbten Harzes. Reaktion mit 1,4-Dioxynaphthalin ergab Rotfärbung. Sein Semicarbazon krystallisierte aus Alkohol in kleinen Plättchen vom Smp. 206—207°.

$C_{21}H_{25}O_4N_3$	Ber. C 65,78	H 6,57	N 10,96%
	Gef. „ 65,85	„ 6,39	„ 10,94%

Reduktion des Halbaldehyds VIII α zur racem. α -Bisdehydro-doisylnsäure.

950 mg Aldehyd erhitzen wir in einem Gemisch von 2,5 g Natrium, 0,23 g Hydrazinhydrat und 50 cm³ Glykol 24 Stunden im Bad von 190°. Auch hier arbeiteten wir die Reaktionslösung analog den oben beschriebenen Methoden auf und erhielten neben Spuren neutralen Harzes 730 mg Rohsäure. Man behandelte sie mit ätherischem Diazomethan und reinigte den so gewonnenen Äther-Ester an einer Säule von 5 g Aluminiumoxyd. Mit Benzol wurden 490 mg racem. α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester eluiert (X α). Er krystallisierte aus verdünntem Methanol in kleinen Drusen vom Smp. 75—76°, welche mit dem von uns früher beschriebenen Äther-Ester keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Zur Analyse wurde 60 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_3$	Ber. C 76,89	H 7,74%
	Gef. „ 76,81	„ 7,76%

Verseifung in stark alkalischer Lösung und Aufspaltung der Methoxygruppe mittels Pyridin-hydrochlorid führte den Äther-Ester in die freie racem. α -Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 200—202° über, welche mit der von uns früher dargestellten Säure vom Smp. 204—205° keine Schmelzpunktserniedrigung ergab. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

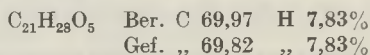
$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 76,00	„ 6,94%

4. Darstellung der (+) lumi-Marrianolsäure.

(+) lumi-7-Methyl-marrianolsäure-dimethylester (V lumi).

Nach dem von *Butenandt* angegebenen Verfahren bereiteten wir uns den Methyläther des lumi-Oestrone. Er schmolz bei 126—127° und zeigte ein $[\alpha]_D^{22}$ von -29° ($c = 0,92$ in Chloroform).

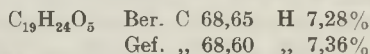
2,15 g lumi-Oestron-methyläther wurden in 100 cm³ Methanol gelöst. Unter gutem Rühren tropfte man bei Raumtemperatur innert 90 Minuten gleichzeitig eine Lösung von 3,5 g Jod in 45 cm³ Methanol und 5,6 g Kaliumhydroxyd in 15 cm³ Wasser und 30 cm³ Methanol zu. Dann säuerten wir an, verdünnten mit Wasser und schüttelten gründlich mit Äther aus. Hierauf versetzten wir die ätherische Lösung mit überschüssigem ätherischem Diazomethan und entfernten schliesslich unverbrauchtes Jod mit Natriumthio-sulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 2,65 g Rohprodukt zurück. Man löste in 20 cm³ Methanol, liess über Nacht im Kühlschrank stehen und gewann so 1,65 g Krystallit vom Smp. 85—87°. Zur weiteren Reinigung krystallisierten wir den lumi-7-Methyl-marrianolsäure-dimethylester aus Methanol um. Die platten Nadeln schmolzen schliesslich bei 89—90°.



$$[\alpha]_D^{22} = +75^\circ, \pm 4^\circ \quad (c = 0,969 \text{ in Alkohol}).$$

(+) lumi-7-Methyl-marrianolsäure.

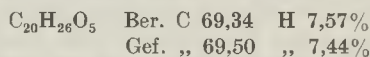
Eine Lösung von 70 mg Dimethylester (V lumi) und 400 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Alkohol und 0,5 cm³ Wasser wurde wiederholt im Ölbad von 130° zur Trockne verdampft, bis der Rückstand vollständig krystallisiert war. Dann nahm man in Wasser auf und fällte die lumi-7-Methyl-marrianolsäure mittels verd. Salzsäure aus. Aus verd. Methanol umkrystallisiert schmolzen die kleinen Nadelchen bei 194—195°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 90° und 2 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.



$$[\alpha]_D^{23} = +74^\circ, \pm 4^\circ \quad (c = 1,03 \text{ in Alkohol}).$$

(+) lumi-7-Methyl-marrianolsäure-monomethylester (VI lumi).

1,65 g Dimethylester (V lumi) wurden mit einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 10 cm³ Wasser und 40 cm³ Methanol 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Man goss in Wasser, entfernte mittels Äther 0,19 g Neutralprodukte und gewann nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung 1,43 g saures Rohprodukt als Harz. Aus verd. Methanol krystallisierte der lumi-7-Methyl-marrianolsäure-monomethylester (VI lumi) in kleinen Nadeln vom Smp. 99—101°.



$$[\alpha]_D^{22} = +74^\circ, \pm 4^\circ \quad (c = 0,99 \text{ in Alkohol}).$$

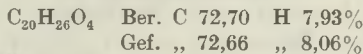
5. Überführung der (+) lumi-Marrianolsäure in die (+) lumi-Doisynolsäure.

(+) lumi-7-Methyl-marrianolsäure-halbaldehyd (VIII lumi).

1,3 g (+) lumi-7-Methyl-marrianolsäure-monomethylester (VI lumi) wurden in 2 cm³ Benzol gelöst und mit Hilfe von 1,5 cm³ Oxalylchlorid in das Säurechlorid (VII lumi) übergeführt. Wir behandelten dann das leicht gefärbte kryst. Rohprodukt vom Smp. 95—100° ohne weitere Reinigung in 30 cm³ Xylol in Gegenwart von 0,6 g

10-proz. Palladium-Tierkohle nach *Rosenmund* bei 120° mit durchströmendem Wasserstoff. Dabei wurden innert 30 Minuten 90% der Theorie Salzsäure abgespalten. Wir arbeiteten die Reaktionslösung gemäss den früheren Beispielen auf und erhielten zum Schluss 1,00 g Rohaldehyd, 20 mg nichtketonischen Neutralteil und 190 mg Ausgangssäure.

Zur Analyse wurden 100 mg Rohaldehyd in 1 cm³ Benzol und 9 cm³ Petroläther gelöst und durch eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd nach *Brockmann* filtriert. Man wusch mit Benzol-Petroläther 2:8 nach und gewann nach dem Eindampfen der vereinigten Filtrate 90 mg farbloses Harz, welches beim Anreiben mit wenig Äther kristallisierte. Aus Äther-Pentan umgelöst, kristallisierte der (+) lumi-7-Methyl-marrianolsäurehalbaldehyd in derben Krystallen vom Smp. 90,5—91°. Wir trockneten ihn 6 Stunden bei 80° und 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +74^{\circ}, \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,993 \text{ in Alkohol})$$

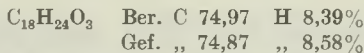
Reaktion mit 1,4-Dioxynaphthalin ergab Rotfärbung.

Das Semicarbazon wurde nach der üblichen Methode hergestellt. Aus Benzol-Petroläther erhielt man es in Form eines farblosen Pulvers vom Smp. 171—173°.



(+) lumi-Doisynolsäure.

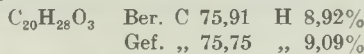
800 mg Semicarbazon vom Smp. 171—173° wurden in zwei Portionen à 400 mg in je einer Lösung von 400 mg Natrium in 10 cm³ Methanol 12 Stunden im Bombenrohr auf 190—200° erhitzt. Dann gossen wir die farblosen Reaktionslösungen in Wasser, filtrierten von wenig ungelöster Substanz ab, schüttelten Spuren öligler Neutralteile mit Äther aus und fällten dann aus der wässrig-alkalischen Lösung die freie lumi-Doisynolsäure mit verd. Salzsäure aus. Man nahm in Äther auf, wusch neutral und gewann nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 500 mg Harz, welches zum Teil beim Anreiben mit Methanol kristallisierte. Aus verd. Methanol schmolzen die kleinen Krystalle der (+) lumi-Doisynolsäure bei 152—154°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +71^{\circ}, +68^{\circ}, +70^{\circ}, \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,520 \text{ in Alkohol}).$$

(+) lumi-7-Methyl-doisynolsäure-methylester (X lumi).

300 mg Rohsäure wurden mittels ätherischer Diazomethanlösung verestert und anschliessend in alkalischer Lösung mit Hilfe von Dimethylsulfat veräthert. Wir gewannen so 200 mg Rohprodukt, welches mehrere Male aus Methanol umkristallisiert wurde. Schliesslich kristallisierte der (+) lumi-7-Methyl-doisynolsäure-methylester in prachtvollen Prismen vom Smp. 109°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +71^{\circ}, +69^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,94 \text{ in Alkohol}).$$

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

238. Nachtrag zum Abbau des Gitoxigenins mit Kaliumpermanganat.

Glykoside und Aglykone, 15. Mitteilung¹⁾

von Kuno Meyer.

(19. X. 46.)

Als Endprodukte einer Reihe von Abbaureaktionen wurden aus Gitoxigenin (I) vor kurzem zwei Methylester, ein Monoacetoxy-ester $C_{23}H_{36}O_4$ sowie ein Diacetoxy-ester $C_{25}H_{38}O_6$ erhalten^{a)}²⁾. Keiner der beiden war mit einem bisher bekannten Stoff identisch. Der Diacetoxy-ester ist inzwischen als ein 3 β ,16-Diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (VI) erkannt worden^{a)}. Da der Monoacetoxy-ester, das Hauptprodukt des Abbaus, in 3- und 5-Stellung gleichen Bau besitzt wie (VI), aber weder mit 3 β -Acetoxy-cholansäure-methylester^{c)} noch mit 3 β -Acetoxy-17-iso-cholansäure-methylester³⁾ identisch war, wurde angenommen, dass er in 14-Stellung nicht die normale Konfiguration der natürlichen Steroide aufweist^{a)}. Nach den Ergebnissen von Plattner und Mitarb.⁴⁾ bei der Hydrierung von 3 β -Acetoxy-5-*allo*-ätio-choladien-(14,16)-säure-methylester dürfte es sich um den 3 β -Acetoxy-14-*allo*-17-iso-ätio-cholansäure-methylester⁵⁾ (IX) handeln. Analoge Formeln sind für den freien Oxy-ester (VIII), den daraus mit CrO_3 erhaltenen Keto-ester (X) und den aus (X) durch Clemmensen-Reduktion gewonnenen Ester (XII) am wahrscheinlichsten.

Da die Analysenwerte von (XII) nicht gut auf die Formel $C_{21}H_{34}O_2$ passten^{a)} und die Analyse wegen Substanzmangel nicht wiederholt werden konnte, wurde der Abbau des Gitoxigenins mit etwas grösseren Mengen nochmals durchgeführt. Dabei konnte die bemerkenswerte Beobachtung gemacht werden, dass die Wasserabspaltung bei (II) mit $POCl_3$ und Pyridin offenbar nur bei Gegenwart einer Spur Wasser zustande kommt, denn bei sorgfältigem Abschluss von Feuchtigkeit blieb das Ausgangsmaterial auch nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur unverändert und wurde

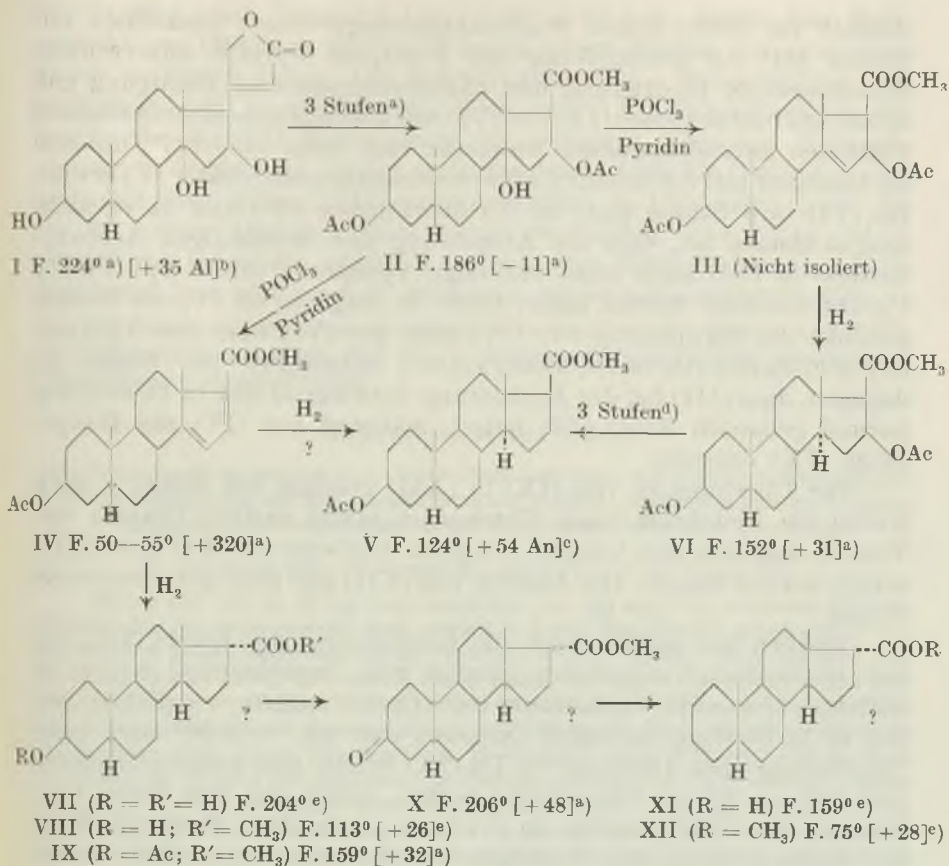
¹⁾ 14. Mitt. H. Schwarz, A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. i. Druck.

²⁾ Die mit a)–e) bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

³⁾ M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki, Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).

⁵⁾ Statt der Bezeichnung „14-*epi*“ für die vom „Normalen“ abweichende Verknüpfung der Ringe C und D (vgl. Helv. **29**, 718 (1946)) wird hier — dem Vorschlag von Plattner u. Mitarb. (vgl. Anm. 4) folgend — das Präfix „14-*allo*“ verwendet. Diese Nomenklatur ist allerdings nicht ganz befriedigend, weil mit 5-*allo* ein α -ständiges H-Atom, mit 14-*allo* ein β -ständiges bezeichnet wird. Vorzuziehen wäre eine Bezeichnung, die sich weniger auf historische als formale Merkmale stützt.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; Al = Alkohol; An = Aceton.

bei der Aufarbeitung quantitativ zurückerhalten. Wird aber der POCl₃-Pyridin-Lösung ein Tröpfchen Wasser zugefügt, so schlägt die rosarote Farbe momentan in gelb um; es scheiden sich im Laufe weniger Stunden (bei 18°) reichlich Krystalle ab, und die Aufarbeitung liefert wie früher ein Gemisch von (III) und (IV). Dieses rohe Gemisch wurde wie früher^{a)} direkt hydriert und anschliessend chromatographisch getrennt. Dabei ergab sich in einem Fall neben dem Hauptprodukt (IX) ein Gemisch von (VI) und unverändertem (II), das sich nicht in die Komponenten aufteilen liess. Es wurde

a) *Kuno Meyer*, *Helv.* **29**, 718 (1946).
 b) *A. Windaus, G. Stein*, *B.* **61**, 2436 (1928).
 c) *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 658 (1940).
 d) *Kuno Meyer*, *Helv.* **29**, 1580 (1946).
 e) Vgl. experimenteller Teil dieser Arbeit.

deshalb bei einem neuen Wasserabspaltungsversuch zusammen mit reinem (II) der Behandlung mit POCl_3 in Pyridin unterworfen. Anschliessende Hydrierung und chromatographische Reinigung gab neben den beiden Estern (IX) und (VI) eine kleine Menge einer in schönen Plättchen krystallisierenden Substanz vom Smp. $125-127^\circ$, die sich als identisch mit 3β -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (V) erwies. Da (VI) in 3 Stufen glatt in (V) überführbar ist⁴) und da es nicht ausgeschlossen ist, dass die Abspaltung der 16-ständigen Acetoxy-Gruppe in (VI) auch ohne vorherige Verseifung direkt mit POCl_3 -Pyridin erreicht werden kann, bleibt es fraglich, ob (V) als Nebenprodukt der Hydrierung von (IV) oder aus (VI) über den 3β -Acetoxy-ätio-cholen-(16)-säure-methylester⁴) entstanden ist. Sicher ist dagegen, dass (III) bei der Hydrierung vorwiegend den in 14-Stellung normal gebauten Ester (VI) liefert, während aus (IV) zur Hauptsache (IX) entsteht.

Die Überführung von (IX) in (XII) geschah wie früher³), doch wurde die Reduktion nach *Clemmensen* etwas variiert (Zusatz von Toluol), wodurch eine beinahe 100-proz. Ausbeute an (XI) bzw. (XII) erzielt werden konnte. Die Analyse von (XII) gab jetzt gut stimmende Werte.

Endlich war beabsichtigt, die Konstitution des Esters (IX), die nur in Analogie¹) abgeleitet worden war, experimentell weiter zu stützen. 17-iso-Ätio-cholansäure-methylester zeigen, verglichen mit den in 17-Stellung normalen Isomeren eine um etwa 80° nach links verschobene spez. Drehung²)³). Da (IX) bereits eine positive Drehung von $[\alpha]_D^{16} = +32^\circ$ (in Chloroform zeigt³), sollte aus ihm durch Umkehrung der Konfiguration an C-17 zur „normalen“ Form ein Ester (3β -Acetoxy-14-allo-ätio-cholansäure-methylester) von relativ hoher spez. Drehung resultieren.

(IX) wurde daher mit methanolischer KOH zur freien Oxsäure (VII) verseift und diese mit Diazomethan zum Oxy-ester (VIII) methyliert. Dieser Ester gibt bemerkenswerterweise mit Digitonin in 70-proz. Methanol eine starke Fällung, während der 3β -Oxy-17-iso-ätio-cholansäure-methylester (also mit „normaler“ Stellung an C-14) mit Digitonin unter diesen Bedingungen nicht fällbar ist³). Der Oxy-ester wurde hierauf entsprechend den Angaben von *Sorkin* und *Reichstein*³) mit NaOCH_3 in Methanol gekocht und anschliessend verseift. In krystallisierter Form konnte nur (VII) isoliert werden. Die Mutterlaugen wurden methyliert und mit Digitonin getrennt. Aus dem schwer löslichen Digitonid wurde reiner Ester (VIII) erhalten. Die geringe Substanzmenge aus dem leicht löslichen Digitonid krystallisierte nicht und zeigte eine spez. Drehung von $+34^\circ \pm 4^\circ$. Da

1) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki, Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).*

2) *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 27, 1851 (1944).*

3) *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1209 (1946).*

(VIII) eine spez. Drehung von $+26^{\circ} \pm 2^{\circ}$ hat, dürfte das Rohprodukt aus löslichem Digitonid kaum grosse Mengen des gesuchten Esters enthalten haben. Die Dehydrierung dieses Rohproduktes gab ausserdem den krystallisierten Keto-ester (X). Möglicherweise ist durch die NaOCH_3 -Behandlung in geringem Umfange Epimerisierung in 3-Stellung erfolgt und das leicht lösliche Digitonid enthielt den dem Ester (VIII) entsprechenden 3α -Oxy-ester. Auch die um 8° höhere Drehung wäre damit verträglich. Der Ester (VIII) erweist sich jedenfalls unter den angewandten Bedingungen als relativ stabil und lässt sich an C-17 höchstens spurenweise isomerisieren.

Der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* danke ich für die Gewährung eines Stipendiums und Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für sein Interesse, das er diesen Untersuchungen entgegenbrachte.

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, 1—2 Stunden im Hochvakuum bei der angegebenen Temperatur getrocknet.)

3β -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (V)^c aus (II).

160 mg (II) und ca. 50 mg eines Gemisches von (II) und (VI) aus einem früheren Versuch, das sich nicht trennen liess, wurden in 2 cm³ abs. Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 0,5 cm³ reinstem POCl_3 versetzt. Nach Zufügen von ca. 20 mg Wasser schlug die rosarote Farbe momentan in gelb um, und es schied sich allmählich kryst. Pyridin-hydrochlorid ab. 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und wie früher^a) aufgearbeitet und hydriert. Rohprodukt 183 mg Öl. Nach chromatographischer Trennung an Al_2O_3 liessen sich daraus ca. 25 mg reiner Ester (VI) sowie 100 mg eines Gemisches von (V) und (IX) gewinnen, das unscharf zwischen 142—155° schmolz. Daraus liessen sich durch fraktionierte Krystallisation aus Pentan, dann aus Methanol 45 mg reiner Ester (IX) isolieren. Die Mutterlaugen (ca. 50 mg) wurden über 4 g (dem 3-fachen der sonst üblichen Menge) Al_2O_3 chromatographiert. Die erste Fraktion (Benzol) wog ca. 6 mg und krystallisierte aus Methanol in dünnen Plättchen. Smp. 125—127°. Mischprobe mit authentischem 3β -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (V)^c ebenso. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +49,6^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,4234$ in Chloroform) (Trocknung bei 100°)¹).

4,24 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,21^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde vor dem Verbrennen im Hochvakuum kurz bei 140° geschmolzen.

2,813 mg Subst. gaben 7,62 mg CO_2 und 2,46 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% (F. W.)

Gef. „ 73,93 „ 9,79%

Die später eluierten Fraktionen gaben noch ca. 30 mg reinen Ester (IX).

14-*allo*-17-*iso*-Ätio-cholansäure-methylester (?) (XII).

52 mg Keto-ester (X)^a) vom Smp. 210—212° wurden in 6 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 4 g amalgamierter Zinkwolle²), 6 cm³ reiner konz. HCl und 2 cm³ Toluol versetzt und 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Einleiten von HCl-Gas in das Reaktionsgemisch erwärmt. Nach weiterem Zusatz von 2 cm³ Eisessig, 3 cm³ konz. HCl und

¹) F. Hunziker, T. Reichstein, *Helv.* **28**, 1472 (1945) fanden $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +47,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Chloroform).

²) Zur Darstellung vgl. C. W. Shoppee, *Helv.* **27**, 246 (1944).

3 g amalgamierter Zn-Wolle wurde noch 3 Stunden erwärmt und letzteres noch 1 mal wiederholt. Darauf wurde mit der 3-fachen Menge H_2O (= 75 cm³) versetzt und in 5 Portionen 2 mal mit je 30 cm³ Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Petrolätherauszüge gaben nach dem Waschen, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen 52 mg Öl. Dieses wurde in 20 cm³ Pentan gelöst und mit 3 cm³ verd. Sodalösung durchgeschüttelt, wobei sich das schwer lösliche Natriumsalz der Ätiosäure (XI) abschied, das mit frischem Pentan gewaschen und mit verd. HCl zerlegt wurde. Nach dem Aufnehmen der freien Säure in Äther hinterliess dieser nach Waschen, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen 20 mg Säure (XI). Aus wenig Äther auf Zusatz von Pentan farblose Nadelchen. Smp. 159—161°. Methylierung mit ätherischer Diazomethanlösung gab den Ester (XII) vom Smp. 74—75°. Die mit verd. Sodalösung extrahierte Pentanlösung gab nach der üblichen Aufarbeitung 28 mg farbloses Öl, das auf Zusatz von Methanol in schönen Prismen kristallisierte. Smp. 74—75°. Nach 2-maligem Sublimieren im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Methanol schmolz der Ester (XII) scharf bei 75—76°. $[\alpha]_D^{18} = +28,2 \pm 2^0$ ($c = 1,101$ in Chloroform) (Trocknung bei 70°).

10,980 mg Subst. zu 0,9971 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,31^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum frisch sublimiert.

3,268 mg Subst. gaben 9,484 mg CO₂ und 3,131 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₂ (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76% (E.T.H.)

Gef. „ 79,20 „ 10,72%

3β-Oxy-14-allo-17-iso-ätio-cholansäure (?) (VII).

90 mg (IX) vom Smp. 152—158° wurden mit der Lösung von 400 mg KOH in 4 cm³ 75-proz. Methanol 45 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit 2 cm³ Wasser versetzt und im Vakuum vom Methanol befreit. Alkalische wässrige Lösung mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Ätherlösung, wie üblich aufgearbeitet, gab ca. 90 mg rohe Säure. Aus Äther zu Drusen vereinigte Plättchen. Smp. 204—206°.

3β-Oxy-14-allo-17-iso-ätio-cholansäure-methylester (?) (VIII).

80 mg Oxy-säure (VII) in wenig Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 5 Minuten stehen gelassen und im Vakuum eingedampft. Rückstand gab aus Methanol 72 mg Oxy-ester (VIII) vom Smp. 111—113°. Einmaliges Umkristallisieren aus Methanol lieferte opake Plättchen. Smp. 113. $[\alpha]_D^{18} = +26,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,188$ in Chloroform) (Trocknung bei 80°).

12,05 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,31 \pm 0,02^0$

2 mg Ester in 2 Tropfen Methanol gelöst gaben mit 4 Tropfen 2-proz. Digitoninlösung (in 50-proz. Methanol) sofort eine starke Fällung, die in der Siedehitze nur teilweise in Lösung ging¹⁾.

Versuch zur Isomerisierung von (VIII).

a) 70 mg Oxy-ester (VIII) in 1 cm³ Toluol gelöst, dieses im Vakuum verdampft und Rückstand noch 30 Minuten im Hochvakuum bei 50—60° nachgetrocknet. Unter H₂O-Ausschluss mit der Lösung von 350 mg geschältem Natrium in 2,5 cm³ abs. Methanol 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt, dann 0,8 cm³ H₂O zugegeben und 15 Minuten gekocht. Schliesslich weitere 8 cm³ H₂O zugefügt und noch 10 Minuten erhitzt. Im Vakuum eingengt, mit verd. HCl angesäuert und ausgeäthert. Aus Äther 54 mg Plättchen (VII) vom Smp. 204—206°. Mutterlaugen (13 mg) liessen sich nicht kristallisieren. $[\alpha]_D^{18} = +29,9^0 \pm 2^0$ ($c = 1,272$ in Chloroform).

¹⁾ Für den früheren Fällungsversuch^{a)} war nur sehr wenig Substanz zur Verfügung (ca. 0,5 mg).

b) 55 mg Oxy-ester (VIII) aus 54 mg Oxysäure (VII) des Ansatzes a) wurden wie oben getrocknet, mit der Lösung von 700 mg geschältem Natrium in 5 cm³ Methanol versetzt und unter H₂O-Ausschluss 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, dann 1,5 cm³ H₂O zugefügt und 10 Minuten erhitzt. Schliesslich noch 15 cm³ H₂O zugegeben und weitere 10 Minuten gekocht. Analoge Aufarbeitung wie oben gab 52 mg rohe Säure. Aus Äther 35 mg reine Oxysäure (VII) vom Smp. 204—206°. Mutterlauge (16 mg) wie oben methyliert und mit methylierter Mutterlauge (13 mg) des Ansatzes a) vereinigt, in Äther neutral gewaschen und zur Trockne gebracht (25 mg). In 0,3 cm³ Methanol gelöst und mit der heissen Lösung von 100 mg reinem Digitonin in 3,3 cm³ Methanol und 1,0 cm³ Wasser versetzt. Die entstandene Fällung noch warm abgenutscht und mit 70-proz. Methanol nachgewaschen (= schwer lösliches Digitonid). Filtrat im Vakuum zur Trockene gebracht (= leicht lösliches Digitonid). Schwer lösliches Digitonid in wenig Pyridin heiss gelöst, mit viel Äther gefällt, abgenutscht und Rückstand nochmals aus Pyridin mit Äther umgefällt und abgesaugt. Die vereinigten Filtrate im Vakuum zur Trockne verdampft, in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Der Äther hinterliess nach dem Vertreiben 8 mg Öl, das auf Zusatz von Methanol krystallisierte. Smp. 110—113° (VIII). Das leicht lösliche Digitonid wurde ebenfalls durch Umfällen aus Pyridin-Äther gespalten und gab 18 mg Öl, das nicht krystallisierte. Es wurde über 600 mg Al₂O₃ chromatographiert. Keine Fraktion konnte zur Krystallisation gebracht werden. Eine Fraktion (Benzol) und eine weitere (Benzol-Chloroform 1:19) wurden vereinigt und im Hochvakuum 1 Stunde bei 90° getrocknet. $[\alpha]_D^{18} = +34,3^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,5982$ in Chloroform). Die aus der Bestimmung der spez. Drehung regenerierte Substanz wurde mit 10-proz. wässrig-methanolischer KOH in der Hitze verseift, die freie Oxysäure wie üblich isoliert und, da sie nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, mit ätherischer Diazomethanolösung wieder verestert. Mehrstündiges Einwirken von CrO₃-Eisessiglösung gab nach der Aufarbeitung den bekannten Keto-ester (X)^a) vom Smp. 204—206°. Mischprobe ebenso.

Die Mikroanalysen wurden z. T. im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (E. T. H.), z. T. im mikroanalytischen Laboratorium F. Weiser, Basel (F. W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

239. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

73. Mitteilung¹).

Eine neue Teilsynthese von 11-Dehydro-corticosteron

von J. von Euw und T. Reichstein.

(18. X. 46.)

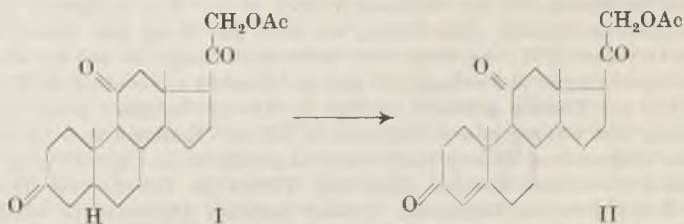
Vor einiger Zeit sind zwei Teilsynthesen des 11-Dehydro-corticosteron-acetats (II) beschrieben worden²⁾³⁾. In beiden war die letzte Stufe gleich und bestand darin, dass im Pregnanol-(21)-trion-(3,11,20)-

¹) 72. Mitt. vgl. H. Reich, Helv. 28, 892 (1945).

²) A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 747 (1943).

³) J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 1287 (1944).

acetat (I) durch Bromierung und HBr-Abspaltung eine Doppelbindung in 4,5-Stellung eingeführt werden musste. Diese Reaktion



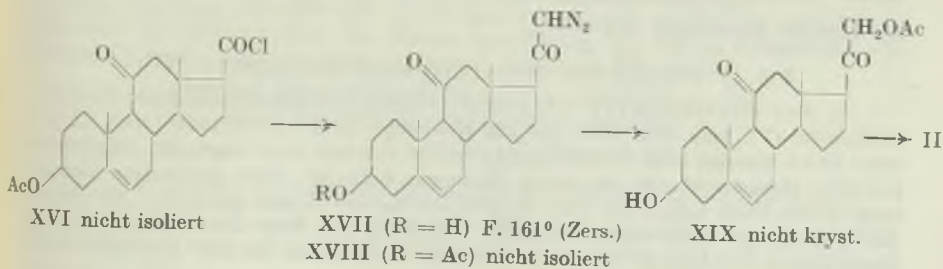
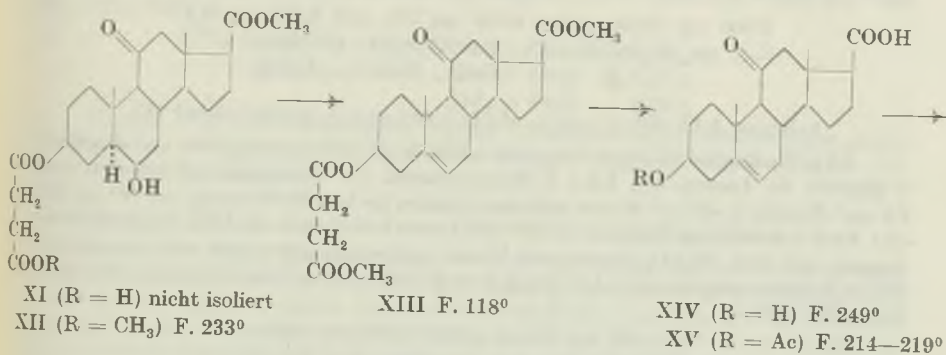
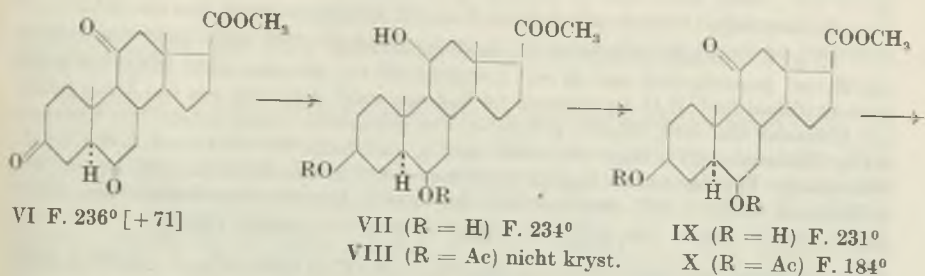
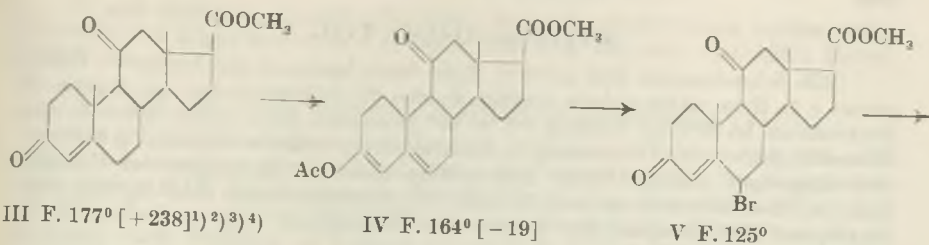
verläuft mit sehr schlechten Ausbeuten, möglicherweise weil die Bromierung von (I) nicht ausschliesslich in 4-Stellung erfolgt. Die vor einiger Zeit beschriebene Methode zur Überführung von Δ^{4-3} -Keto-steroiden in Δ^{5-3} β -Oxy-steroiden¹⁾ erlaubte, das 11-Dehydrocorticosteron in folgender Weise zu bereiten. Als Ausgangsmaterial diente 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (III), für dessen Bereitung kürzlich eine verbesserte Vorschrift²⁾ gegeben wurde, nach der man ca. 6 g dieses Produktes aus 100 g Ätio-desoxycholsäure erhält. Erwärmen mit Acetanhydrid und Acetylchlorid lieferte das Enolacetat (IV), das durch Umsetzung mit N-Bromacetamid ins Bromketon (V) überging. Dieses gab beim Verkochen mit HCl in Methanol den Triketo-ester (VI). Durch energische Hydrierung entstand aus ihm neben wenig anderen Produkten der Trioxy-ester (VII), der nicht isoliert, sondern direkt über sein Diacetat (VIII) in den Diacetoxy-11-keto-ester (X) übergeführt wurde. Dieser wurde energisch verseift und die rohe Säure methyliert, wodurch der Dioxy-11-keto-ester (IX) entstand.

Beim Erhitzen mit Bernsteinsäure-anhydrid in Pyridin lieferte er den Bernsteinsäurehalbester (XI). Dieser wurde methyliert, der Ester (XII) mit POCl_3 in Pyridin behandelt und das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert. Unter H_2O -Abspaltung entstand der gesuchte Bernsteinsäure-ester (XIII), der sich zur Säure (XIV) verseifen liess. Aus dieser konnte das 11-Dehydrocorticosteron-acetat (II) nach der bekannten Diazoketon-Synthese über die Zwischenstufen (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) und (XIX) leicht erhalten werden. Von den letzteren wurden nur (XV) und (XVII) isoliert. Trotz den vielen Reaktionsstufen dürfte dieses Verfahren günstig sein, da die Ausbeuten fast durchweg gut sind.

Wir danken der Ciba A.G., Basel, und der Haco-Gesellschaft, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. H. Reich für wertvolle Hilfe bei Abfassung des Manuskripts.

¹⁾ H. Reich, A. Lardon, Helv. **29**, 671 (1946).

²⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

¹⁾ T. Reichstein, *Helv.* **20**, 953 (1937).

²⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. Mc Kenzie, E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).

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

⁴⁾ J. von Euw, T. Reichstein, *Helv.* **29**, 654 (1946).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2 . Wenn nichts anderes erwähnt, wurden die Substanzproben zur Analyse im Hochvakuum bei 80° , zur Drehung bei ca. 60° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Lösen in Äther, Waschen mit verd. HCl [für CrO_3 -Oxydationen mit verd. H_2SO_4], verd. Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

3-Acetoxy-11-keto-ätio-choladien-(3,5)-säure-methylester (IV).

4,7 g 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (III) vom Smp. $176-178^\circ$ ¹⁾ mit 28 cm^3 Acetanhydrid und 42 cm^3 Acetylchlorid $4\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluss leicht gekocht (Ölbad 105° , H_2O -Ausschluss). Im Vakuum stark eingeengt, mit viel Äther gelöst, mit Eiswasser und verd. Na_2CO_3 gewaschen und getrocknet. Durch sukzessives Einengen $3,75 \text{ g}$ Enolacetat (IV), Smp. $164-166^\circ$, $0,82 \text{ g}$ vom Smp. $161-164^\circ$ und $0,49 \text{ g}$ kryst. Mutterlauge. Unreine Anteile werden am besten durch kurzes Erwärmen mit 1-proz. HCl in Methanol wieder in (III) zurückgeführt. Aus Aceton-Äther farblose Nadeln, Smp. $164-165^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -18,7^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{21} = -22,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0208$ in CHCl_3).

$10,215 \text{ mg}$ Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{21} = -0,19^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{21} = -0,23^\circ \pm 0,02^\circ$

$3,650 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,542 \text{ mg}$ CO_2 und $2,576 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82%

Gef. „ 71,34 „ 7,89%

6-Brom-3,11-diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (V).

$2,2 \text{ g}$ Enolacetat (IV) vom Smp. $161-164^\circ$ in 80 cm^3 Aceton gelöst und innerhalb 5 Minuten die Lösung von $2,2 \text{ g}$ N-Bromacetamid, 2 g Natriumacetat-trihydrat und $2,2 \text{ cm}^3$ Eisessig in 40 cm^3 Wasser zulaufen gelassen (es trat Erwärmung von 16° auf 25° ein). Nach 3 Stunden im Vakuum bei 18° vom Aceton befreit und mit Äther ausgeschüttelt. Auszüge mit verd. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und bei maximal 30° im Vakuum eingedampft. Aus wenig Aceton-Äther $1,18 \text{ g}$ feine Körnchen vom Smp. $125-126^\circ$ (Zers.).

$1,810 \text{ mg}$ Subst. gaben $0,728 \text{ mg}$ AgBr

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Br}$ (423,35) Ber. Br 18,88 Gef. Br. 17,11%

Die amorphe Mutterlauge wog $1,45 \text{ g}$.

3,6,11-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI).

a) Aus Krystallen (V). $1,18 \text{ g}$ kryst. 6-Brom-3,11-diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (V), Smp. $125-126^\circ$, mit der Mischung von 40 cm^3 Methanol und $1,2 \text{ cm}^3$ konz. HCl 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Im Vakuum stark eingeengt, ausgefallene Krystalle abgenutscht und mit wenig Methanol, dann mit Äther gewaschen. Mutterlauge in viel Äther gelöst, mit verd. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt gab noch weitere Krystalle. Total $0,8 \text{ g}$ vom Smp. $232-236^\circ$ und $0,208 \text{ g}$ Mutterlauge. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei $200-215^\circ$ sublimiert. Aus CHCl_3 -Äther feine Körner, Smp. $236-238^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +71,1^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +83,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5742$ in CHCl_3).

$15,752 \text{ mg}$ Subst. zu $1,0006 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{21} = +1,12^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{21} = +1,31^\circ \pm 0,02^\circ$

$3,646 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,315 \text{ mg}$ CO_2 und $2,547 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83%

Gef. „ 69,72 „ 7,82%

¹⁾ Vgl. *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 29, 654 (1946)*.

b) aus Mutterlaugen (V). Die 1,45 g Bromketon-Mutterlaugen wurden analog behandelt und gaben noch 0,79 g Krystalle vom Smp. 232—237° und 0,36 g Mutterlaugen.

3 β , 6 β , 11 β -Trioxo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VII)¹).

0,36 g 3,6,11-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI) vom Smp. 232—237° in 8 cm³ reinstem Eisessig mit 122,5 mg PtO₂ · H₂O bei 16° hydriert. Die Gasaufnahme war schon nach 1½ Stunden beendet (Totalverbrauch ohne Korrekturen 99 cm³, ber. auf Normalbedingungen für PtO₂ · H₂O 23,4 cm³, für Substanz 67,2 cm³, zusammen 89,6 cm³). Nach Filtration im Vakuum eingedampft, in viel Äther gelöst, mit wenig Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. 0,365 g Rückstand, aus wenig Aceton-Äther, dann aus reinem Aceton 135 mg zugespitzte, längliche Plättchen vom Smp. 234—238°.

3 β , 6 β -Diacetoxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (X).

a) Aus krystallisiertem (VII). 125 mg Trioxo-ester (VII) vom Smp. 234—238° mit 1,5 cm³ abs. Pyridin und 1,0 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 152 mg Diacetat (VIII) als Sirup, der in Äther-Petroläther leicht löslich war und bisher nicht krystallisierte. Er wurde mit 30 mg CrO₃ in 3 cm³ Eisessig 1 Stunde bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 150 mg rohes Neutralprodukt. Aus Aceton-Äther 125 mg langgestreckte, rechteckige Plättchen vom Smp. 184—185°.

3,772 mg Subst. gaben 9,251 mg CO₂ und 2,798 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%
Gef. „ 66,92 „ 8,30%

b) aus (VII)-Mutterlaugen. 210 mg weitgehend kryst. Mutterlaugen gaben analog 260 mg rohes Diacetat (VIII) und nach Dehydrierung mit CrO₃ 93 mg kryst. (X). sowie 140 mg Mutterlage²).

3 β , 11 β -Dioxy-6-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester.

In einem weiteren Versuch wurden 721 mg Triketo-ester (VI) mit einem weniger aktiven Platinkatalysator in wasserhaltigem Eisessig hydriert. Aus dem Rohprodukt liessen sich 125 mg einer schwer löslichen Spitzenfraktion vom Smp. 272—275° abtrennen. Aus Dioxan rhomboidal begrenzte Plättchen, Smp. 275—276°. Es dürfte sich um 3 β , 11 β -Dioxy-6-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester handeln³). — 100 mg dieser Krystalle vom Smp. 272—275° mit 1,2 cm³ absolutem Pyridin und 0,8 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden bei 100° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 118 mg Rohprodukt, aus Dioxan-Aceton (1:1) langgestreckte Blättchen vom Smp. 300—302°.

3,730 mg Subst. gaben 9,239 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₆ (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43%
Gef. „ 67,59 „ 8,70%

3 α -Acetoxy-6, 11-diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester.

44 mg des Monoacetats vom Smp. 295—301° mit 9 mg CrO₃ in Eisessig oxydiert (nach 3 Stunden war noch wenig CrO₃ nachweisbar). Die übliche Aufarbeitung gab 43 mg

¹) Die räumliche Zuordnung der HO-Gruppen in 3- und 6-Stellung erfolgte in Analogie zur Hydrierung von Cholestandion-(3,6). Bezüglich der 11-Oxy-Gruppe sei auf eine spätere Mitteilung verwiesen.

²) Es ist beabsichtigt, diese zu chromatographieren. Die dabei erhaltenen amorphen Anteile sollen dann energisch verseift und remethyliert werden, um Triketon (VI) zurückzugewinnen.

³) Sonst wäre bei der folgenden Acetylierung ein Diacetat zu erwarten oder ein gegen CrO₃ beständiges Monoacetat.

Rohprodukt. Aus Äther Nadeln vom Smp. 232—233°. Zur Analyse im Hochvakuum bei 200—210° frisch sublimiert.

3,646 mg Subst. gaben 9,129 mg CO₂ und 2,590 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₆ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97%
Gef. „ 68,33 „ 7,95%

3β, 6β-Dioxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (IX).

550 mg 3β, 6β-Diacetoxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (X) mit 0,4 g KOH in 8 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 2 cm³ Wasser Methanol im Vakuum entfernt, bei 0° tropfenweise konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion zugegeben und mehrmals mit viel CHCl₃-Äther ausgeschüttelt. Die Säure ist relativ wasserlöslich. Die rohe Säure sogleich mit Diazomethan methyliert, gab 380 mg rohen Ester (IX), daraus 310 mg Krystalle vom Smp. 226—230°. Aus Methanol-Äther langgestreckte Plättchen, Smp. 231—232°.

3β-Succinoxy-6β-oxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XII).

306 mg 3β, 6β-Dioxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (X) und 500 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 8 cm³ Pyridin 2½ Stunden auf 100° erhitzt. Im Vakuum eingedampft, in viel Äther gelöst, Ätherlösung zweimal mit verd. HCl und Wasser gewaschen, dann wiederholt mit kleinen Portionen verd. Sodaauszüge bei 0° ausgeschüttelt. Die neutrale Ätherlösung gab 46 mg Ausgangsmaterial (X) zurück. Sodauszüge sofort mit HCl angesäuert, Säure (XI) in CHCl₃ und Äther aufgenommen und diese Auszüge direkt mit überschüssigem Diazomethan methyliert. Nach Eindampfen 335 mg Rückstand, daraus 315 mg Krystalle vom Smp. 225—231°. Aus CHCl₃-Äther langgestreckte Plättchen, Smp. 233—234°. Die Mischprobe mit dem Dioxy-ester (X) schmolz bei 205—215°.

3,682 mg Subst. gaben 8,520 mg CO₂ und 2,544 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₆H₃₈O₈·H₂O (496,58) Ber. C 62,88 H 8,12%
Gef. „ 63,15 „ 7,73%

Ob die Substanz wirklich Krystallwasser enthält, wurde nicht geprüft.

3β-Succinoxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure-dimethylester (XIII).

310 mg 3β-Succinoxy-6β-oxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XII) vom Smp. 225—231° in 3,5 cm³ abs. Pyridin mit 1,2 g reinstem POCl₃ versetzt und 1 Stunde auf 45° erwärmt. Im Vakuum bei 40° eingedampft, mit wenig H₂O versetzt und mit CHCl₃ und Äther ausgeschüttelt. Auszüge je einmal mit wenig verd. HCl und KHCO₃-Lösung, dann mit wenig Wasser gewaschen, über wenig Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Amorpher Rückstand (358 mg) im Molekularkolben bei 0,01 mm und 190—210° Badtemp. destilliert. Es blieb ein P-haltiger Rückstand. Destillat (307 mg) gab aus wenig Äther 240 mg Krystalle vom Smp. 115—117°. Nochmals aus Äther umkrystallisiert. Grobe Nadeln, Smp. 118—119°. Zur Analyse im Hochvakuum kurz geschmolzen.

3,600 mg Subst. gaben 8,933 mg CO₂ und 2,560 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₇ (460,55) Ber. C 67,80 H 7,88%
Gef. „ 67,72 „ 7,96%

3β-Oxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure (XIV).

210 mg 3β-Succinoxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure-dimethylester (XIII) vom Smp. 115—117° mit 0,4 g KOH in 4 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Mit 2 cm³ H₂O versetzt, im Vakuum vom Methanol befreit und zweimal mit Äther ausgeschüttelt¹⁾. Alkalisch-wässrige Phase bei 0° tropfenweise mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, Säure (XIV) abgesaugt, mehrmals mit H₂O gewaschen und

¹⁾ Diese Kontrolle ist notwendig, da der Ester (XIII) schwer verseifbar ist. Falls die Ätherlösung beim Eindampfen einen Rückstand hinterlässt, so ist dieser nochmals zu verseifen.

im Vakuum getrocknet. 155 mg vom Smp. 240—245°. Aus Dioxan-Äther 121 mg glänzende Körner, Smp. 249—250°.

3 β -Acetoxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure (XV).

121 mg 3 β -Oxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure (XIV) vom Smp. 249—250° mit 0,45 cm³ abs. Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden auf 60° erwärmt, dann mit 0,3 cm³ H₂O versetzt und nochmals 1 Stunde auf 100° erhitzt. Im Vakuum eingedampft, Rückstand in wenig CHCl₃ und viel Äther aufgenommen, Lösungen mit verd. HCl gewaschen, dann mehrmals mit verd. Sodalösung ausgezogen (gibt festes Natriumsalz). Sodauszüge mit HCl versetzt, mit viel Äther ausgeschüttelt, Lösungen mit wenig Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. 135 mg rohe Säure, Smp. 208—217°. Aus Aceton-Äther Blättchen vom Smp. 208—217°. Nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 214—219°.

21-Diazo-3 β -acetoxy-pregnen-(5)-dion-(11, 20) (XVIII).

135 mg rohe 3 β -Acetoxy-11-keto-ätio-cholen-(5)-säure (XV), Smp. 208—217°, im Hochvakuum getrocknet, in 700 mg reinstem Thionylchlorid bei 16° gelöst und 16 Stunden bei 6°, dann noch ½ Stunde bei 16° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, in wenig abs. Benzol gelöst, nochmals im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum 15 Minuten bei 16° getrocknet. Rückstand in 3 cm³ abs. Benzol gelöst und in die mit KOH getrocknete ätherische Diazomethanolösung aus 500 mg Nitrosomethyl-harnstoff bei 0° eingetragen. 2 Stunden bei 16° stehen gelassen, im Vakuum bei 30° stark eingengt, von wenig Flocken filtriert und Filtrat ganz eingedampft. Der Rückstand wog 150 mg.

21-Diazo-3 β -oxy-pregnen-(5)-dion-(11, 20) (XVII).

Die 150 mg rohes acetyliertes Diazoketon (XVIII) wurden mit 120 mg KOH in 6 cm³ Methanol 4½ Stunden bei 17° stehen gelassen. Mit 3 cm³ Wasser versetzt, Methanol im Vakuum bei 30° entfernt und Rückstand mit viel Äther ausgeschüttelt. Auszüge mehrmals mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 20° eingedampft. Der Rückstand (132 mg) gab aus 2 Tropfen CHCl₃ mit wenig Äther 63 mg Krystalle vom Smp. 161—163° (Zers.). Die Mutterlaugen (69 mg) wurden an 2,1 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther sowie mit reinem Äther eluierbaren Anteile (48 mg) gaben noch 32 mg reine Krystalle in Form von blassgelblichen zu Drusen vereinigten Blättchen. Totalausbeute 95 mg.

Pregnen-(5)-diol-(3 β , 21)-dion-(11, 20)-monoacetat-(21) (XIX).

95 mg 21-Diazo-3 β -oxy-pregnen-(5)-dion-(11, 20) (XVII) vom Smp. 161—163° (Zers.) in 1 cm³ reinstem Eisessig¹⁾ auf 95° erwärmt. Nach 15 Minuten waren 5,5 cm³ Gas abgespalten. Es wurde noch kurz auf 102° erhitzt, dann im Vakuum bei 30° vollständig eingedampft. Der Rückstand wog 102 mg und kristallisierte bisher nicht. Hochvakuumdestillation im Molekularkolben bei 0,01 mm und 180—200° Badtemperatur gab 72 mg Destillat als farblosen Sirup.

11-Dehydro-corticosteron-acetat (II) aus (XIX).

72 mg Pregnen-(5)-diol-(3 β , 21)-dion-(11, 20)-monoacetat-(21) (XIX) mit 150 mg Aluminium-tert.butylat, 3 cm³ abs. Benzol und 1,5 cm³ Aceton im Vakuum eingeschmolzen und 25 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. In viel Äther gelöst, mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand (65 mg) an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Eine mit abs. Benzol eluierte Fraktion lieferte wenig Krystalle vom Smp. 150—160°. Die mit Benzol-Äther sowie mit reinem Äther eluierbaren Anteile gaben aus Aceton-Äther 11 mg farblose Nadeln vom Smp. 177—179°, $[\alpha]_D^{16} = +208,8 \pm 3^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{16} = +256,6 \pm 3^\circ$ (c = 0,6896 in Aceton).

6,900 mg Subst. zu 1,0006 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +1,44^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{16} = +1,77^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Gegen CrO₃ beständig und frei von Acetanhydrid.

Die Mischprobe mit natürlichem Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die spez. Drehung stimmt innerhalb der Fehlergrenze mit früheren Werten ¹⁾²⁾³⁾ überein.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

240. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(41. Mitteilung⁴⁾).

Synthese einer weiteren Verbindung mit Bicyclo-[1, 3, 12]- octadecan-Gerüst

von *V. Prelog*, *M. M. Wirth* und *L. Ruzicka*.

(21. X. 46.)

Vor kurzem⁵⁾ konnten wir zeigen, dass die Kondensation des Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylesters (I) mit quaternären *Mannich*-Basen nicht zu den erwarteten Bicyclo-[0, 4, 13]-nonadecan-Derivaten führt, sondern Verbindungen mit Bicyclo-[1, 3, 12]-octadecan-Gerüst liefert. Der vielgliedrige β -Keto-carbonsäure-ester reagiert demnach bei der erwähnten Kondensationsreaktion anders als die analogen Verbindungen mit einem kleineren Ring, z. B. 6- oder 7-Ring. Den unerwarteten Reaktionsverlauf haben wir durch eine besondere Konstellation⁶⁾ der Cyclopentadecanon-Derivate erklärt.

Es ist nun gelungen, ein weiteres Derivat des Bicyclo-[1, 3, 12]-octadecans auf folgendem Wege herzustellen. Der Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (I) wurde mit Natriumäthylat und β -Chlor-propionsäure-äthylester in absolutem Alkohol umgesetzt, wobei unter Umesterung die Verbindung II entstand, aus welcher durch Verseifung und Decarboxylierung die Cyclopentadecanon-(2)- β -propionsäure-(1) (IIIa) erhalten wurde. Der ölige Äthylester dieser Säure (IIIb) spaltete beim Erwärmen mit Kalium in Benzol-Lösung 1 Mol Alkohol ab und ging in eine kristalline Verbindung $C_{18}H_{30}O_2$ über. Diese letztere ist löslich in Alkalien und besitzt in neutraler und alkalischer Lösung charakteristische Absorptionsspektren im U.V. (Fig. 1). Mit Keton-Reagenzien lässt sie sich nicht umsetzen, mit

¹⁾ *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 953 (1937).

²⁾ *A. Lardon*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 747 (1943).

³⁾ *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 1316 (1943).

⁴⁾ 40. Mitt. *Helv.* **29**, 1611 (1946).

⁵⁾ *Helv.* **29**, 1425 (1946).

⁶⁾ Als Konstellationen werden verschiedene Formen einer Molekel bezeichnet, welche sich infolge der Drehbarkeit um die einfachen Bindungen bilden können.

Methyl-magnesiumjodid entsteht unter Entwicklung von Methan ein Produkt, aus welchem nach der Zersetzung mit Wasser das Ausgangsmaterial gewonnen wurde.

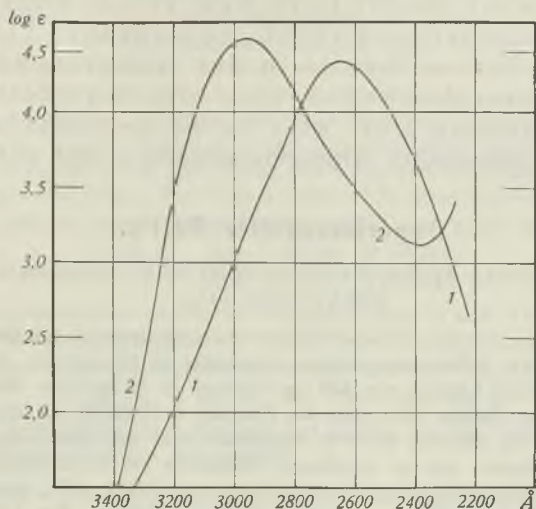
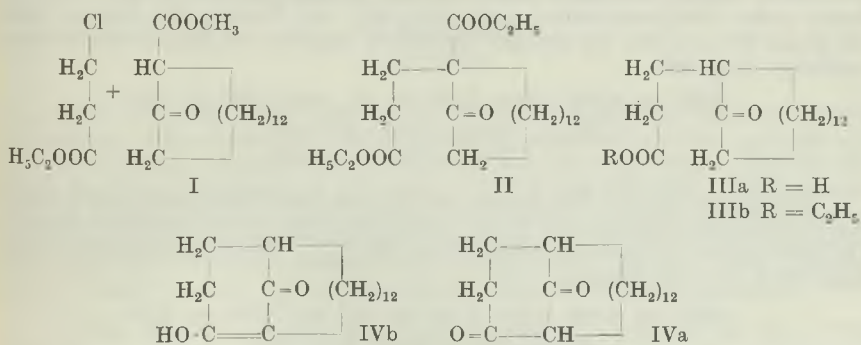


Fig. 1.

Die Bildung und die Eigenschaften der neuen Verbindung lassen sich am besten erklären, wenn man annimmt, dass es sich um eine Enol-Form des Bicyclo-[1,3,12]-octadecan-dions-(15,18) (IVa) handelt. Die Reaktionsträgheit gegen die Keton-Reagenzien spricht für die Konstitution IVb der Enol-Form, in welcher die Carbonyl-Gruppe wegen ihrer besonderen Lage im vielgliedrigen Ring reaktions-träge ist.



Der analoge Übergang von γ -Acetyl-buttersäure in das Cyclohexan-dion-(1,3) ist schon lange bekannt¹⁾; andere δ -Ketocarbonsäure-ester, mit der Keto-Gruppe in einem kleineren Ring, wie z. B.

¹⁾ D. Vorländer, A. 294, 270 (1896).

der Cyclohexanon-(2)- β -propionsäure-(1)-ester, lassen sich dagegen nicht auf diese Weise in bicyclische β -Diketone überführen. Wir betrachten deshalb die leichte Bildung des Bicyclo-[1,3,12]-octadecan-dions-(15,18) bzw. seiner Enol-Form aus dem Cyclopentadecanon-(2)- β -propionsäure-(1)-ester als eine weitere Stütze für die in der früheren Abhandlung dargelegten Anschauungen über die Konstellation der Cyclopentadecanon-Derivate, da die angenommene Konstellation für die beobachtete Ringschlussreaktion sehr günstig ist.

Experimenteller Teil¹⁾.

1-Carbäthoxy-cyclopentadecanon-(2)- β -propionsäure-(1)-diäthylester (II).

5,2 g Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester²⁾ wurden bei Zimmer-temperatur mit 2,5 g β -Chlor-propionsäure-äthylester in 10 cm³ abs. Alkohol, 300 mg Kaliumjodid und einer Lösung von 430 mg Natrium in 10 cm³ abs. Alkohol versetzt³⁾. Nach zweistündigem Stehen liess man das Gemisch 6 Stunden am Rückfluss kochen. Darauf wurde mit Eis zersetzt, schwach angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die fraktionierte Destillation des so erhaltenen Produktes im Hochvakuum ergab 1,65 g Cyclopentadecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester und 3,38 g (47% der Theorie) eines farblosen dicken Öls vom Sdp._{0,01 mm} 181° (*Hickman-Kolben*). Zur Analyse wurde im Kragenkolben rektifiziert.

3,758 mg Subst. gaben 9,579 mg CO₂ und 3,428 mg H₂O

C₂₃H₄₀O₅ Ber. C 69,66 H 10,17%
Gef. „ 69,56 „ 10,20%

Cyclopentadecanon-(2)- β -propionsäure-(1) (IIIa).

4 g der Verbindung II wurden 48 Stunden mit 25 cm³ konz. Salzsäure und 25 cm³ Eisessig unter Rückfluss gekocht. Die Salzsäure und der Eisessig wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die auf übliche Weise isolierten festen, sauren Reaktionsprodukte wogen 2,9 g (93% der Theorie). Zur Analyse wurde ein kleiner Teil aus Äther bei niedriger Temperatur umgelöst und dann im Hochvakuum sublimiert, Smp. 85°.

3,675 mg Subst. gaben 9,793 mg CO₂ und 3,558 mg H₂O

C₁₈H₃₂O₃ Ber. C 72,93 H 10,88%
Gef. „ 72,72 „ 10,83%

Äthylester (IIIb). Eine Lösung von 2,9 g der rohen Säure wurde durch 4-stündiges Kochen am Rückfluss mit 40 cm³ 5-proz. abs. alkoholischer Salzsäure verestert. Der Ester bildete ein farbloses, zähes Öl vom Sdp._{0,1 mm} 150° (*Hickman-Kolben*); Ausbeute 2,3 g (75% der Theorie).

3,597 mg Subst. gaben 9,724 mg CO₂ und 3,585 mg H₂O

C₂₀H₃₆O₃ Ber. C 74,02 H 11,18%
Gef. „ 73,77 „ 11,14%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ V. Prelog, M. M. Wirth und L. Ruzicka, *Helv.* **29**, 1430 (1946).

³⁾ Vgl. H. T. Opendshaw und R. Robinson, *Soc.* **1937**, 944.

Bicyclo-[1, 3, 12]-octadecan-dion-(15, 18) (IV).

Zu einer stark gerührten Suspension von 125 mg Kalium-Staub in 5 cm³ abs. Benzol wurde eine Lösung von 500 mg Cyclopentadecanon-(2)- β -propionsäure-(1)-äthylester in 5 cm³ abs. Benzol zugetropft und das Gemisch darauf am Rückfluss in einem Ölbad erhitzt. Nach 10 Minuten war die Hauptmenge des Kaliums gelöst und ein braunes Harz schied sich aus. Zur Beendigung der Reaktion wurde weitere 1½ Stunde gerührt und erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser und schüttelte mit Äther aus, um die neutralen Produkte zu entfernen. Die Bildung von lästigen Emulsionen liess sich durch Zugabe von Kalilauge vermeiden. Nach dem Ansäuern der abgetrennten wässrigen Schicht fiel das Diketon krystallin aus. Man erhielt durch Ausschütteln mit Äther 420 mg Rohprodukt und aus diesem durch Umlösen aus Äther 250 mg (58% der Theorie) der reinen Verbindung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert, Smp. 153°.

3,734 mg Subst. gaben 10,619 mg CO₂ und 3,652 mg H₂O

C₁₈H₃₀O₂ Ber. C 77,65 H 10,86%

Gef. „ 77,61 „ 10,94%

Die Absorptionsspektren wurden in Feinsprit (Kurve 1) und in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge (Kurve 2) aufgenommen, $c = 4 \times 10^{-5}$ M.¹⁾

8,378 mg Subst. gaben nach Zerewitinoff 0,77 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₁₈H₃₀O₂ 1 akt H. Ber. 0,36 Gef. 0,41%

Mit Hydroxylamin-acetat in alkoholischer Lösung gab die Verbindung kein Oxim; die Eisen(III)-chlorid-Reaktion war negativ.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

241. Bemerkungen zu der Arbeit: „Über den enzymatischen Abbau der *l*- α -Oxysäuren“ von B. Iselin und E. A. Zeller²⁾

von Karl Closs.

(22. X. 46.)

Wenn Iselin und Zeller angeben, als erste die enzymatische Oxydation höherer α -Oxysäuren durch ungerinigte Organextrakte nachgewiesen zu haben, so beruht dies auf einem Versehen. Offenbar ist ihnen die Arbeit von Closs und Fölling „Über das Verhalten der Phenyl-milchsäure in vitro und in vivo“³⁾ aus dem Jahre 1938 entgangen. In einer späteren Arbeit⁴⁾ wurden unsere ersten Befunde teilweise berichtigt. Auf die Bedeutung derselben für den Stoffwechsel des *l*-Phenyl-alanins und für die Klärung der Pathogenese der Imbecillitas (Oligophrenia) phenylpyruvica (Fölling) wurde eingegangen⁴⁾⁵⁾. Unsere Versuche führten kurzgefasst zu folgenden Schlussfolgerungen:

¹⁾ Über Absorptionsspektren der Cyclohexandion-(1,3)-Derivate vgl. E. R. Blout, F. W. Eager und D. C. Silverman, Am. Soc. 68, 566 (1946). Die Extinktion und die Lage der Absorptionsmaxima ist von der Konzentration der Lösungen abhängig.

²⁾ B. Iselin und E. A. Zeller, Helv. 29, 1508 (1946).

³⁾ K. Closs und A. Fölling, Z. physiol. Ch. 254, 250 (1938).

⁴⁾ K. Closs und K. Braaten, ibid. 271, 221 (1941).

⁵⁾ A. Fölling, K. Closs und T. Gamnes, ibid. 256, 1 (1938).

1. *l*-Phenyl-milchsäure (PMS) wird von „Rattennierenenzym“ und im Körper der weissen Ratte teilweise zu Phenyl-brenztraubensäure (PBTS) oxydiert. Reine *d*-PMS wird nicht angegriffen.

2. Die Umsetzung verläuft bedeutend langsamer als die oxydative Desaminierung des *d*-Phenyl-alanins unter denselben Bedingungen. PMS kommt daher nicht in Betracht als Zwischenprodukt bei der Bildung von PBTS aus *l*-Phenyl-alanin *in vivo*.

3. Die *l*-Aminosäure-oxydase von *Proteus vulgaris* ist nicht imstande, PMS in PBTS überzuführen.

4. PMS findet sich im Harn von Phenylpyruvikern und entsteht aus PBTS bei deren Zersetzung mit Eisen(III)-ammoniumalaun.

Die Schlussfolgerungen von *Iselin* und *Zeller* bezüglich der Natur der *l*- α -Oxysäure-oxydase sind m. E. kaum genügend gestützt durch das vorgelegte Beweismaterial. Einerseits wird nämlich angegeben (Fussnote 2, S. 1517): „Die *d*-Aminosäure-oxydase ist mit der *l*- α -Oxysäure-oxydase aus verschiedenen Gründen nicht identisch. Ein durch Dialyse teilweise inaktiviertes Präparat wird durch Flavin-dinucleotid nicht reaktiviert.“ Andererseits wird behauptet, dass es sich um denselben Fermentvorgang handle wie in den Versuchen von *Green* c. s.¹⁾), welche eine Rattennieren-*l*-Aminosäure-oxydase rein darstellten. Von dem von *Iselin* und *Zeller* verwendeten Schweinenierenextrakt wird aber berichtet, dass er neben *l*-Oxysäuren auch *d*-Aminosäuren, dagegen keine *d*-Oxysäuren und *l*-Aminosäuren abbaue.

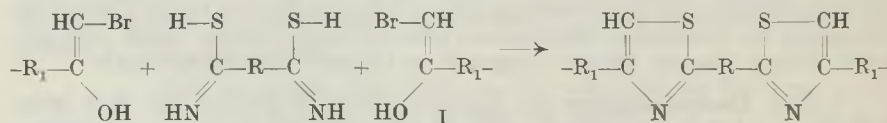
Aus der biologisch-biochemischen Abteilung der
Nyegaard & Co. A/S, Oslo, Norwegen.

242. Zur Kenntnis von linear-polymeren Thiazolderivaten

von H. Erlenmeyer und W. Büchler³⁾.

(23. X. 46.)

In früheren Mitteilungen wurde über die Darstellung⁴⁾ des Adipinsäure-di-thioamids und über seine Fähigkeit, mit α -Halogenketonen unter Bildung von Thiazolderivaten zu reagieren^{4) 5)} berichtet. Die Frage, wie sich diese, die reaktionsfähige Thioamid-Gruppe zweimal tragende Verbindung gegenüber Verbindungen verhält, die auch die Halogenketongruppe zweimal in ihrer Struktur aufweisen, wurde bereits am Beispiel des Dibrom-diacetyls untersucht. Das hierbei erhaltene Produkt wurde auf Grund seines chemischen Verhaltens als eine linear-polymere Verbindung aufgefasst, deren Bildung sich auf Grund des folgenden Schemas verstehen lässt.



¹⁾ M. Blanchard, D. E. Green, V. Nocito und S. Ratner, J. Biol. Chem. **161**, 583 (1945).

²⁾ M. Blanchard, D. E. Green, V. Nocito und S. Platner, *ibid.* **163**, 137 (1946).

³⁾ Diss. Basel 1945.

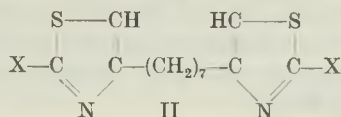
⁴⁾ H. Erlenmeyer und G. Bischoff, Helv. **27**, 412 (1944).

⁵⁾ H. Lehr und H. Erlenmeyer, Helv. **27**, 489 (1944).

Im folgenden berichten wir über eine Reihe von Versuchen, die unternommen wurden, um die Eigenschaften solcher Produkte, die aus Reaktionen nach Schema (I) resultieren, in Abhängigkeit von der Art der Kohlenwasserstoffgruppen R zwischen den 2-Stellungen bzw. R' zwischen den 4-Stellungen der durch diese Gruppen verknüpften Thiazolringe kennen zu lernen.

Als Reaktionskomponenten wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet die Di-thioamide der Adipinsäure, der Azelainsäure und der Oxalsäure, und von Dihalogen-diketonen das 1,4-Dibrom-diacetyl, das 1,8-Dichlor-octandion-(2,7)¹⁾ und das neu synthetisierte 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10).

Die Kondensationsfähigkeit des 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10) wurde durch Umsetzungen mit Thioharnstoff und Thiobenzamid erwiesen, wobei sich das 1,7-Di-[2'-aminothiazolyl-(4')]-n-heptan (II; X = NH₂) bzw. das 1,7-Di-[2'-phenylthiazolyl-(4')]-n-heptan (II; X = C₆H₅) bildet.



Die Reaktion zwischen den angegebenen Di-thioamiden und Dihalogen-diketonen führte, wie auf Grund der Eigenschaften der Produkte vermutet werden kann, zu Verbindungen, die aus linear-polymeren, Thiazolringe enthaltenden Ketten aufgebaut sind. Es wurden Verbindungen gewonnen, in denen entsprechend Reaktionsschema (I) für R und R₁ als verknüpfende Kohlenwasserstoffreste die in Tabelle 1 zusammengestellten Gruppen anzunehmen sind.

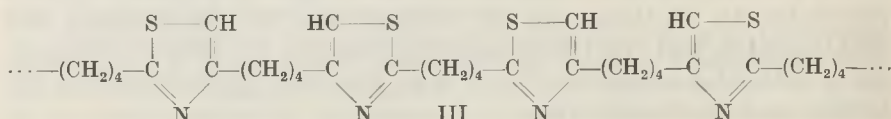
Tabelle 1.

Di-thioamid der	Dihalogen-diketon	R	R ₁
Adipinsäure	1,8-Dichloroctandion-(2,7)	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄
Azelainsäure	1,11-Dichlorundecandion-(2,10)	(CH ₂) ₇	(CH ₂) ₇
Adipinsäure	1,11-Dichlorundecandion-(2,10)	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₇
Azelainsäure	1,8-Dichloroctandion-(2,7)	(CH ₂) ₇	(CH ₂) ₄
Oxalsäure	1,8-Dichloroctandion-(2,7)	—	(CH ₂) ₄
Oxalsäure	1,11-Dichlorundecandion-(2,10)	—	(CH ₂) ₇
Azelainsäure	1,4-Dibromdiacetyl	(CH ₂) ₇	—

Als Stütze der angegebenen Auffassung über den Reaktionsverlauf seien die Eigenschaften des aus Adipinsäure-di-thioamid und 1,8-Dichlor-octandion-(2,7) gewonnenen Produkts (III) hier erwähnt. Das gereinigte Kondensationsprodukt zeigt einen zwischen 135—145°

1) Vgl. J. Walker, Soc. 1940, 1304.

liegenden Schmelzpunkt. Aus der Schmelze lassen sich, z. B. mit Hilfe eines Glasstabes oder auf anderem Wege, beliebig lange Fäden ziehen. Diese Fäden können nach dem Erkalten durch Zugwirkung leicht gestreckt werden. Die so erhaltene Faser zeigt eine an Kautschuk erinnernde Elastizität. Aus benzolischer Lösung können durch Aufgiessen auf eine Glasplatte dichte, zusammenhängende Filme gewonnen werden.



Ähnliche Eigenschaften wurden auch an dem aus Azelainsäure-dithioamid und 1,11-Dichlorundecandion-(2,10) gewonnenen Produkt ermittelt, während die weiteren hier angegebenen Stoffe diese Eigenschaften viel weniger ausgeprägt zeigen.

Über weitere Versuche, die zur Herstellung makromolekularer und auch makrocyclischer Verbindungen unternommen wurden, sowie über die morphologische Analyse der hier beschriebenen Produkte wurde zum Teil bereits berichtet.¹⁾

Der CIBA Aktiengesellschaft möchten wir auch an dieser Stelle für die Unterstützung der Untersuchungen verbindlichst danken.

Experimenteller Teil.

1, 11-Dichlorundecandion-(2, 10).

a) Azelainsäure-dichlorid. 31,5 g Azelainsäure wurden mit 50 g Thionylchlorid (Molverhältnis 1 : 3,5) auf 75° erhitzt. Nach Beendigung der Salzsäureentwicklung wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Anschliessend gingen bei 153° und 13 mm 20,5 g farbloses Säurechlorid über, was einer Ausbeute von 55% entspricht.

b) 1, 11-Bis-diazo-undecandion-(2, 10). Aus 40 g Nitrosomethylharnstoff und 120 cm³ 40-proz. Kaliumhydroxydlösung, die mit 400 cm³ Äther überschichtet war, wurde bei einer Temperatur von -10 bis 0° eine ätherische Diazomethanlösung dargestellt. In diese über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung wurde unter Kühlung und Rühren eine Lösung von 10 g Azelainsäure-dichlorid in 50 cm³ Äther in kleinen Portionen eingetragen. Jede Zugabe löste alsbald eine starke Stickstoffentwicklung aus. Nach 10 Minuten begann das gebildete Diazoketon in feinen gelben Kristallen auszufallen. Durch Umkrystallisieren aus einer Mischung von Benzol und Ligroin im Verhältnis 1:1 wurden gelbe Plättchen vom Smp. 83° erhalten.

3,203 mg Subst. gaben 0,652 cm³ N₂ (17,5°, 743 mm)

C₁₁H₁₆O₂N₄ Ber. N 23,71 Gef. N 23,38%.

c) 1, 11-Dichlorundecandion-(2, 10). Das Diazoketon wurde in einer Mischung von Äther und Chloroform gelöst und unter Kühlung in dieser Lösung mit einem trockenen Strom von Salzsäuregas umgesetzt. Nach 20 Minuten wurde die Lösung farblos; die Reaktion wurde unterbrochen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieben 11 g einer bräunlichen Krystallmasse zurück. Nach dem Umkrystallisieren aus 50 cm³

¹⁾ H. Erlenmeyer und K. Degen, Helv. 29, 1080 (1946).

Methanol unter Zusatz von Tierkohle wurden weisse Nadeln vom Smp. 56—57° erhalten. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Methanol und Ligroin.

4,149 mg Subst. gaben 7,94 mg CO₂ und 2,72 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₂Cl₂ Ber. C 52,18 H 7,17%

Gef. „ 52,19 „ 7,34%

Zur Charakterisierung wurde das Di-Semicarbazon dargestellt: 0,5 g 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10) wurden mit 0,5 g Semicarbazid-hydrochlorid in Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,4 g Kaliumacetat in Alkohol versetzt. Nach 10 Minuten begannen sich Krystalle abzuscheiden. Das Di-Semicarbazon des 1,11-Dichlor-undecandions-(2,10), aus Methanol umkrystallisiert, bildet weisse Krystalle mit dem Smp. 155° (Zers.).

4,472 mg Subst. gaben 0,896 cm³ N₂ (17,5°, 744 mm)

C₁₃H₂₄O₂N₆Cl₂ Ber. N 22,90 Gef. N 23,05%

1,7-Di-[2'-amino-thiazolyl-(4')]-n-heptan. (II; X = NH₂).

0,6 g Thioharnstoff (2 Mol) und 1 g 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10) (1 Mol) wurden in 20 cm³ 96-proz. Alkohol gelöst und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Bereits nach 10 Minuten begannen sich Krystalle abzuscheiden. Das isolierte Dihydrochlorid (1,3 g, Smp. 250—251°) wurde aus heissem Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 90% d. Th., Smp. 254°. Aus der wässrigen Lösung des Dihydrochlorids wurde die freie Base durch Zufügen eines Überschusses von Natriumcarbonatlösung als weisser Niederschlag ausgefällt. Aus 50-proz. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, wurde 1,7-Di-[2'-amino-thiazolyl-(4')]-n-heptan in weissen, blätterigen Krystallen vom Smp. 111° erhalten. Die Substanz ist leicht löslich in Methanol, Alkohol und Benzol.

2,250 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (15°, 749 mm)

C₁₃H₂₀N₄S₂ Ber. N 18,90 Gef. N 18,90%

1,7-Di-[2'-phenyl-thiazolyl-(4')]-n-heptan. (II; X = C₆H₅).

0,5 g 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10) und 0,6 g Thiobenzamid wurden in 10 cm³ Alkohol während 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich Krystalle (0,75 g) vom Smp. 78—81° ab. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhält man schwach gelblich gefärbte, längliche Plättchen vom Smp. 84°. Ausbeute 72,5% der Theorie. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Pyridin und Salzsäure, schwer löslich in Äther und unlöslich in Natronlauge und Wasser.

3,431 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (15°, 751 mm)

C₂₅H₂₆N₂S₂ Ber. N 6,69 Gef. N 6,69%

Kondensation von Adipinsäure-dithioamid mit

1,8-Dichlor-octandion-(2,7)

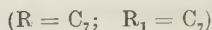
(R = C₄; R₁ = C₄)

7,5 g Adipinsäure-dithioamid und 9 g 1,8-Dichlor-octandion-(2,7) wurden in 150 cm³ Eisessig in der Wärme gelöst. Diese Lösung wurde während 4 Stunden unter Rückfluss im Paraffinbad auf 130° (Badtemperatur) erhitzt. Im Verlaufe einer Stunde färbte sich die Lösung dunkler und feine Öltröpfchen begannen sich abzuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert und der Rückstand, ein braunes Öl, mit verd. Ammoniak gewaschen. Dabei erstarrte das Öl zu einer zähen, elastischen Masse, die bald fest wurde. Zur Reinigung wurde sie in Benzol gelöst, durch Behandeln mit Tierkohle gereinigt und aus der benzolischen Lösung mit Äther wieder ausgefällt. Das so erhaltene weisse Kondensationsprodukt ist gut löslich in Benzol, Pyridin, Salzsäure; wenig löslich in Alkohol; unlöslich in Äther, Ligroin und Natronlauge. Smp. 135—145°. Die Prüfung auf Halogen war negativ.

Die Analyse stimmt annähernd auf den berechneten Wert.

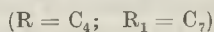
4,161; 4,385 mg Subst. gaben 8,87; 9,35 mg CO ₂ und 2,28; 2,32 mg H ₂ O
4,423; 4,152 mg Subst. gaben 0,362; 0,341 cm ³ N ₂ (27°, 739 mm; 28°, 741 mm)
4,150; 4,038 mg Subst. gaben 6,31; 6,17 mg BaSO ₄
(C ₇ H ₉ NS) _x Ber. C 60,39 H 6,52 N 10,06 S 23,03%
Gef. „ 58,16; 58,19 „ 6,12; 5,92 „ 9,05; 9,08 „ 20,88; 21,00%

Kondensation von Azelainsäure-dithioamid mit
1, 11-Dichlor-undecandion-(2, 10)



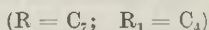
1 g Azelainsäure-dithioamid wurde mit 1,2 g 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10) in 10 cm³ Alkohol unter Rückfluss während 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung konnte mit Äther ein gelbliches Öl ausgefällt werden. Dieses Öl wurde in Alkohol gelöst und die Lösung mit verd. methanolischer Kaliumhydroxydlösung versetzt, worauf sich ein bald erstarrendes Öl abschied. Diese Substanz wurde zur Entfernung von anorganischen Verunreinigungen mit wässrigem Alkohol ausgekocht, wobei sie sich wieder verflüssigte. Erst nach längerem Stehen unter Äther konnte sie wieder zum Erstarren gebracht werden. Das so erhaltene feste Produkt schmilzt unscharf bei 60°. Es ist gut löslich in Benzol, Pyridin und Salzsäure; unlöslich in Alkohol, Ligroin und Natronlauge.

Kondensation von Adipinsäure-dithioamid mit
1, 11-Dichlor-undecandion-(2, 10)



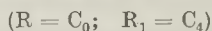
0,5 g Adipinsäure-dithioamid wurden mit 0,75 g 1, 11-Dichlor-undecandion-(2,10) in 5 cm³ Alkohol während 8 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Aus der erkalteten Lösung konnte durch Zusatz von Äther ein öliges, saures Kondensationsprodukt ausgefällt werden. Dieses wurde in Alkohol gelöst und die Base durch Neutralisation mit methanolischer Kaliumhydroxydlösung ausgefällt. Die flüssige Substanz wurde nach dem Auskochen mit wässrigem Alkohol während 24 Stunden unter Äther bei -10° aufbewahrt, wobei sie fest wurde. Der beinahe weisse Körper, in dem kein Halogen mehr nachgewiesen werden konnte, schmilzt bei 64°, ist gut löslich in Benzol, Pyridin und Salzsäure, wenig löslich in Alkohol und unlöslich in Ligroin und Natronlauge.

Kondensation von Azelainsäure-dithioamid mit
1, 8-Dichlor-octandion-(2, 7).



In 20 cm³ abs. Alkohol wurden 1,5 g Azelainsäure-dithioamid und 1,5 g 1,8-Dichlor-octandion-(2,7) gelöst und die Lösung während 5 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, wobei ein gelblicher Niederschlag ausfiel. Nach dem Auskochen in Alkohol liess sich in diesem kein Halogen mehr nachweisen. Die Substanz ist leicht löslich in Benzol, Pyridin und Salzsäure, wenig löslich in Alkohol und unlöslich in Ligroin und Natronlauge. Sie schmilzt unscharf zwischen 70 und 73°.

Kondensation von Rubeanwasserstoff mit
1, 8-Dichlor-octandion-(2, 7)



1 g Rubeanwasserstoff und 1,75 g 1,8-Dichlor-octandion-(2,7) wurden, in 50 cm³ abs. Alkohol gelöst, während 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei schied sich ein bräunlicher Körper ab. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Kondensationsprodukt abgetrennt und nochmals mit 40 cm³ Alkohol ausgekocht. Das schwach verfärbte Pulver schmilzt nicht bis 360°, ist löslich in Pyridin und Nitrobenzol und unlöslich in Alkohol und Benzol. Von konzentrierter Salzsäure wird es glatt gelöst.

Kondensation von Rubeanwasserstoff mit
1, 11-Dichlor-undecandion-(2, 10)
(R = C₆; R₁ = C₇)

Eine Mischung von 0,5 g Rubeanwasserstoff und 1 g 1, 11-Dichlor-undecandion-(2, 10) wurde in 25 cm³ abs. Alkohol während 5 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad kondensiert. Nach dem Erkalten wurde von dem ausgefallenen Pulver abfiltriert. Dieses zeigte nach dem Auskochen mit Alkohol einen unscharfen Schmelzpunkt von 150—155°. Die Substanz ist gut löslich in Benzol, Pyridin und konz. Salzsäure, wenig löslich in Alkohol und unlöslich in Natronlauge und Ligroin.

Kondensation von Azelainsäure-dithioamid
mit Dibrom-diacetyl
(R = C₇; R₁ = C₆)

Bei der Kondensation von 1 g Azelainsäure-dithioamid mit 0,75 g 1, 4-Dibrom-diacetyl in 8 cm³ Alkohol schied sich schon in der Wärme ein wenig verfärbter Niederschlag ab. Nach dem Abkühlen wurde das Kondensationsprodukt abgetrennt und mit 10 cm³ Alkohol ausgekocht. Die Substanz ist gut löslich in Benzol und Pyridin, wenig löslich in konz. Salzsäure und Alkohol und unlöslich in Ligroin und Natronlauge. Sie schmilzt bei 142—144°.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem analytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

243. Zur Mikrotitration organischer Säuren

von W. Ingold.

(25. X. 46.)

Die in der Literatur beschriebenen Ausführungsformen der Titration organischer Säuren sind zahlreich. Sofern nicht Substanzen mit sehr schwach sauren Gruppen vorliegen, sind zur Äquivalentgewichtsbestimmung die Mikromethoden mit Farbstoffindikatoren bei Einwagen von 10—20 mg (Mol.-Gew. 200—100) meist genügend¹⁾. Damit nicht erfassbare schwächere Säuregruppen können in wässrig-alkoholischen Medien auf konduktometrischem²⁾ oder potentiometrischem³⁾ Wege titriert werden. Von diesen kommen den potentiometrischen Methoden mit Glaselektroden⁴⁾ wegen der leichten Durchführbarkeit allgemeineres praktisches Interesse zu. Ausser dem Äquivalenzpunkt lassen sich mit ihrer Hilfe Titrationskurven erhalten, die in vielen Fällen über den Charakter der sauren Gruppen wert-

¹⁾ L. Ruzicka und M. Furter, Helv. 15, 472 (1932).

²⁾ W. D. Treadwell und G. Schwarzenbach, Helv. 11, 386 (1928); M. Furter und H. Gubser, Helv. 21, 1725 (1938).

³⁾ Z. B. H. A. Partridge und J. A. C. Bowles, Mikroch. 11, 326 (1932); vgl. dazu auch Fr. L. Hahn, Mikroch. 12, 265 (1933).

⁴⁾ J. Bergsländ, Diss. E.T.H. Zürich 1944.

volle Auskünfte geben (angenäherte Berechnung der Dissoziationskonstanten).

Die gewählten Versuchsbedingungen bewegen sich bei den beschriebenen Methoden zwischen 5–15 cm³ Anfangsvolumen, einer Säurekonzentration von 0,001–0,01-n. (Einwagen 3–30 mg; Mol.-Gew. 100–500) und einer Normalität der Alkalilösung von 0,01 bis 0,1-n. NaOH.

Die im organischen Laboratorium isolierten Naturstoffe und besonders ihre zur Konstitutionsermittlung hergestellten Abbauprodukte fallen als analysenreine Substanzen häufig in so geringen Mengen an, dass nach Durchführung der wichtigen C,H-Bestimmung für andere Untersuchungen nur ungenügende Substanzmengen übrig bleiben. Es entspricht deshalb einem weiteren Interesse, die quantitativen mikroanalytischen Bestimmungsmethoden mit *kleinsten* Substanzeinwägen zu fördern¹⁾.

Im folgenden wird über eine neue praktische Ausführungsform der potentiometrischen Mikrotitration mit Hilfe einer Glaselektrode berichtet. Sie soll erlauben, 300–900 γ einer organischen Säure vom Mol.-Gew. 100–500 in einem Volumen von ca. 1 cm³ Lösung für viele Zwecke hinreichend genau ($\pm 5\%$) zu titrieren.

Ein so kleines Anfangsvolumen ist gewählt worden, um trotz kleinerer Einwägen die übliche Säurekonzentration von ca. 0,005-n. beizubehalten und gleichzeitig, um die zur Anwendung gelangende alkalische Titrierlösung möglichst wenig zu verdünnen. Die Absicht, den Titrationsverlauf möglichst weit ins alkalische Gebiet hinein zu verfolgen, erfordert die Verwendung entsprechend konzentrierter Titrierlösungen. Es ist ausserdem eine theoretische Forderung für den gesetzmässigen Verlauf der Titrationskurven, dass die durch den Laugezusatz erfolgende relative Volumenzunahme des Messgutes vernachlässigt werden darf. 414 γ Salicylsäure (Mol.-Gew. 138) verbrauchen beispielsweise zur Titration der Carboxylgruppe theoretisch 0,03 cm³ 0,1-n. Lauge, eine Volumenzunahme, die den Titrationsverlauf praktisch nicht stört. Es handelt sich demnach darum, kleine Volumina konzentrierter Titrierlösungen hinreichend genau messen zu können. Gewöhnliche, senkrecht stehende Mikrobüretten mit 0,01 cm³-Teilung, mit Quetschhahn- oder Glaskugelverschluss werden nicht mehr verwendet werden können. Daran ist weniger die Grenze der Ablesegenauigkeit von $\pm 0,001$ cm³ als das Unvermögen schuld, die Lauge nach Wunsch in zahlreichen kleinen, genau dosierbaren Portionen zugeben zu können. Wie *Fr. L. Hahn* und *M. Frommer*²⁾ gezeigt haben, ist es zur genauen Endpunkt-

¹⁾ Über eine Anordnung zur Titration im Makrotropfen vgl. *K. Schwarz*, *Mikroch.* **13**, 1 (1933); *M. Zürcher* und *G. Hoepe*, *Helv.* **21**, 1272 (1938); *G. Hoepe*, *Diss.* E.T.H. Zürich (1940).

²⁾ *Z. physikal. Ch.* **127**, 1 (1927).

Bestimmung (Bildung der Differenz-Quotienten) wichtig, dass im Umschlagsgebiet genau gleich grosse Reagenszusätze gemacht werden können. Ausserdem erfordert die graphische Wiedergabe des Titrationsverlaufes möglichst viele gemessene Kurvenpunkte. Es wurden deshalb Versuche mit einem horizontal aufliegenden kapillaren Glasrohr, das als Eintauchmikrobürette ausgebildet wurde, unternommen, die in der weiter unten beschriebenen Anordnung den Anforderungen vollauf genügt. Die im vorstehenden Beispiel erwähnten $0,03 \text{ cm}^3$ $0,1\text{-n.}$ Lauge können bequem in Portionen zu $0,0006 \text{ cm}^3$ entnommen werden. Wegleitend zu diesen Versuchen waren die aus dem Institut von Prof. *W. D. Treadwell* veröffentlichten Erfahrungen¹⁾ mit Büretten in horizontaler Lage. Die hier beschriebene Bürette hat mit jener lediglich die horizontale Lage gemeinsam. Sie stellt vielmehr eine Weiterentwicklung des von *A. G. Hybbinett* und *A. A. Benedetti-Pichler*²⁾ angegebenen Prinzips dar.

Als Indikator für die Titration war eine Glaselektrode vorgesehen. Das geeignetste Titrationsgefäss konnte deshalb nur die Elektrodenkugel selbst sein, sofern die Bezugslösung ausserhalb der Kugel angeordnet wird (vgl. Fig. 1). Dieser Gedanke ist nicht neu. *Kerridge*³⁾ hat zur p_{H} -Messung von kleinen Flüssigkeitsmengen eine Napfelektrode hergestellt, indem er die zur Aufnahme der Vergleichslösung bestimmte Kugel an einer Stelle zu einem kleinen Napf mit sehr dünner Wand einzog. Eine ähnliche Anordnung hat *Epprecht*⁴⁾ zur p_{H} -Messung bei der Bestimmung der ersten Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffs getroffen.

Glaselektroden weichen oberhalb $p_{\text{H}} 10$ vom linearen Verhalten ab. Die Abweichung nimmt mit steigender Alkaliionenkonzentration und steigendem p_{H} zu. Dies trifft für Natrium-, Kalium-, Lithium-, Calcium- und Barium-ionen mit erheblichen Unterschieden zu⁵⁾. Von den einwertigen Alkalimetallen verursachen die Kalium-ionen die relativ kleinsten Fehler, während die Abweichung in einer $0,1\text{-n.}$ Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung sehr klein sein soll⁶⁾. Aus diesem Grunde sind als Titrierlösungen Kaliumhydroxyd und Tetramethylammoniumhydroxyd gegenüber NaOH oder LiOH unbedingt vorzuziehen. Die Konzentration soll $0,1\text{-n.}$ nicht unterschreiten (wässrige, carbonatfreie Lösung).

¹⁾ *M. Zürcher* und *G. Hoepfe*, *Helv.* **21**, 1272 (1938); *G. Hoepfe*, Diss. E.T.H. Zürich 1940.

²⁾ *Mikroch.* **30**, 15 (1942).

³⁾ *Biochem. J.* **19**, 611 (1925); *J. Sc. Instruments* **3**, 404 (1926).

⁴⁾ *Helv.* **21**, 205 (1938).

⁵⁾ *M. Dole*, *The Glass Electrode*, S. 130, *John Wiley and Sons*, New York 1941; vgl. auch *S. Ssokolof* und *A. H. Passynsky*, *Z. physikal. Ch. [A]* **160**, 366 (1932) und *G. Haugaard*, *Z. physikal. Ch. [A]* **160**, 279 (1932).

⁶⁾ *D. A. MacInnes* und *M. Dole*, *Am. Soc.* **52**, 29 (1930).

Zur guten Durchmischung der Titrationslösung nach jeder Alkalizugabe wird dauernd durch Einleiten von CO_2 -freiem Stickstoff gerührt. Dadurch schützt man gleichzeitig die Messlösung vor Luftkohlendioxyd. Eine Rühreinrichtung durch Vibration ist aus Rücksicht auf die relativ geringe Stabilität der Membrankugel der Glaselektrode nicht versucht worden.

Die Titrationsanordnung ist also aufzubauen aus einem Titrationsgefäß (identisch mit der Glaselektrode), einer Bezugsselektrode zur Ableitung des Potentials der zu messenden Lösung, einem Rührgas-Einleitungsrohr und einer Eintauch-Mikrobürette. Nachfolgend sind diese Teile¹⁾ einzeln beschrieben.

Das Titrationsgefäß.

Die zum Titrationsgefäß umgeformte Kölbchen-Glaselektrode ist in Fig. 1 skizziert. Der nach oben konisch erweiterte Schaft (1) einer Kugel-Glaselektrode (2) ist derart in ein weites Glasrohr (3) eingeschmolzen, dass zwischen der Kugelmembran und der umgebenden Glaswand ein Abstand von mindestens 1 mm besteht. Unterhalb der Kugel ist das weite Rohr verjüngt, das angeschmolzene Glasrohr von 8–9 mm Durchmesser zuerst ein kurzes Stück schräg (4), dann senkrecht (5) aufwärts, abgebogen. Das letztere Stück trägt am Ende die fest eingebaute Ableitungselektrode (6) (z. B. Ag/AgCl), die in die eingefüllte Bezugslösung taucht.

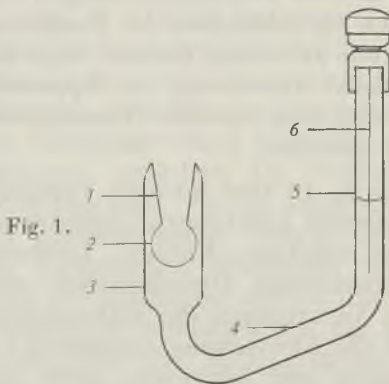


Fig. 1.

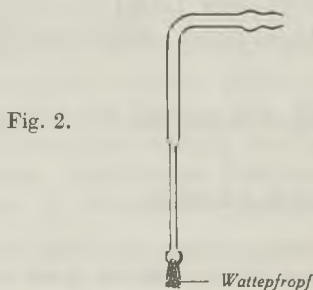


Fig. 2.

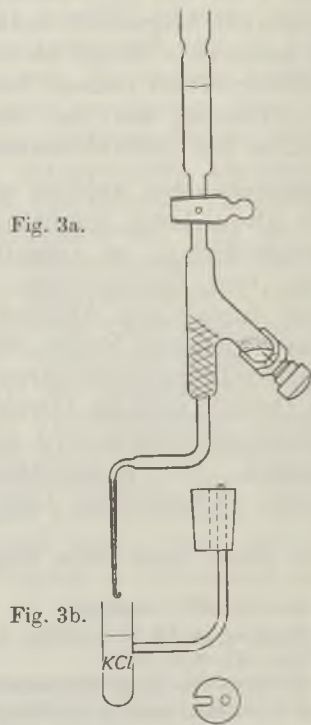


Fig. 3a.

Fig. 3b.

¹⁾ Erhältlich bei der Fa. *Metrohm A.G.* Herisau (Schweiz).

Vor der erstmaligen Inbetriebnahme ist die Elektrodenkugel 3—5 Tage mit dest. Wasser gefüllt stehen zu lassen, da sich ein konstantes Membranpotential erst allmählich einstellt. Bei Nichtgebrauch ist sie stets mit dest. Wasser zu füllen.

Zur Entleerung und Reinigung der als Reaktionsgefäß dienenden Kugel wird die Flüssigkeit am besten herausgehebert. Bedient man sich zu diesem Zweck des mit einem Wappropfen gepolsterten Absaugeröhrchens (Fig. 2), so kann ein Zerbrechen (Durchstossen) der Kugelmembran ohne besondere Unvorsichtigkeit nicht erfolgen. Das Absaugeröhrchen wird an einer Wasserstrahlpumpe angeschlossen. Die Elektrode ist am Schaft (5) in eine kleine Klammer einzuspannen. Der verfügbare Spielraum in vertikaler Richtung und die durch den Arm erreichbare Schwenkbarkeit des Titrationsgefässes ermöglichen ein sehr praktisches Arbeiten.

Die Bezugs elektrode.

Besonders vorteilhaft ist die in Fig. 3a angegebene Form einer Durchfluss-Kalomel-Elektrode¹⁾ mit kapillarem Ausfluss, der am äussersten Ende zu einem feinen Häkchen umgebogen ist²⁾. Nach jeder Titration oder sonstigem Gebrauch ist die Eintauchspitze mit dest. Wasser abzuspülen und durch Öffnen des Hahnes die ges. KCl-Lösung im kapillaren Ausfluss zu erneuern.

Bei Nichtgebrauch würde die kapillare Öffnung durch auskristallisierendes Kaliumchlorid verstopft werden, weshalb die Spitze der Bezugs elektrode in eine Lösung von ges. KCl zu tauchen ist. Zweckmässig ist hierfür der in Fig. 3b wiedergegebene kleine Becher, der mittels des aufgeschlitzten Gummistopfens bequem über den untern Teil des Bezugs elektrode geschoben werden kann.

Die Elektrode wird an geeigneter Stelle (am Mittelstück z. B.) in eine kleine Stativklammer eingebaut.

Das zur Einleitung des Rührgases zu verwendende Glasrohr von 3—4 mm äusserem Durchmesser wird auf der Eintauchseite dünnwandig ausgezogen, so dass die lichte Öffnung ca. 1 mm beträgt (eine wesentlich engere Öffnung ist nicht zu empfehlen, da viele und kleine Blasen die Messlösung unangenehm zerspritzen). Dieses Glasröhrchen wird jetzt so abgebogen, dass es, mit Metallbriden an der Bezugs elektrode befestigt, dieser parallel verläuft und auch in der Höhe der Eintauchspitze mit ihr übereinstimmt (vgl. Fig. 5).

Die Eintauch-Mikrobürette³⁾ (Fig. 4).

Wie schon erwähnt, wurde zur genauen Dosierung des Regenszusatzes eine Kapillarbürette in horizontaler Lage benutzt. Das Lumen der Kapillare wurde so gewählt, dass ein Volumen von 0,150 cm³ einem Flüssigkeitsfaden von ca. 50 cm Länge entspricht. Dieses Strecke ist dann in 50 Marken zu je 10 Teilstrichen, total also in 500, unterteilt worden. Die Ablesung kann ohne Schwierigkeit auf 1/3 Teilstrich genau erfolgen, was einem Volumen von 0,0001 cm³ gleichkommt. Die Büretten sind mit Wasser nach den üblichen Methoden ausgewogen worden⁴⁾, und insbesondere ist wegen der Benetzung der Kapillarwand die Frage der Reproduzierbarkeit abgelesener Flüssigkeitsvolumina geprüft worden. Wie aus Fig. 4 hervorgeht, ist die Bürette ausserhalb der Kalibrierung auf der einen Seite n-förmig aufgebogen. Der absteigende Ast ist zu einer dickwandigen Kapillare von ca. 0,1—0,15 mm äusserem Durchmesser und sehr kleiner lichten Weite

¹⁾ In Zusammenarbeit mit Hrn. Dr. H. Kubli entwickelt.

²⁾ Bei gerade geführtem Ausfluss kann man beim Eintauchen der Spitze in eine Flüssigkeit ein Ausfliessen von ges. KCl-Lösung beobachten (Schlierenbildung). Ein Eindringen von Titrationsflüssigkeit in die Kapillare in störender Weise ist bei umgebogener Spitze nicht festgestellt worden.

³⁾ Mitbearbeitet von Hrn. Niels Claison-Kaas.

⁴⁾ F. W. Küster, Log. Rechentafeln f. Chemiker, 35.—40. Auflage, S. 70.

ausgezogen, derart, dass ihre Länge den aufsteigenden Ast um etwa das Doppelte übertrifft. Das Ende dieses Bürettenschnabels soll eine möglichst plane Schnittfläche aufweisen.

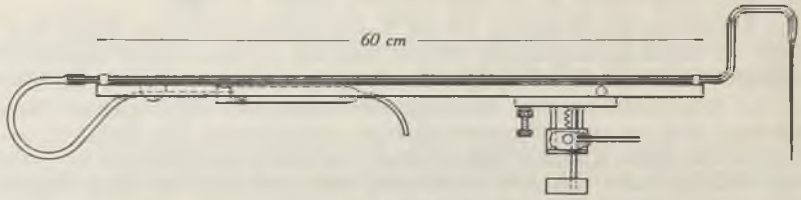


Fig. 4.

Da der sehr englumige Bürettenschnabel einen grossen Kapillareffekt zeigt, kann unter Ausnützung der Oberflächenspannung des Wassers erreicht werden, dass die mit wässriger Titrierlösung gefüllte Bürette in horizontaler Lage nur dann ausfliesst, wenn der Schnabel in eine Flüssigkeit eintaucht, bzw. deren Oberfläche eben berührt; d. h. wenn die Wirkung der Oberflächenspannung der Titrierlösung am Ausfluss der Bürette aufgehoben wird. Dies ist allerdings einwandfrei nur zu erreichen, wenn die Schnittfläche des Bürettenschnabels vorher mit einer dünnen Paraffinschicht überzogen wird. Einfach geschieht das in der Weise, dass man die Bürettenspitze 0,5—1 cm tief in geschmolzenes Paraffin kurz eintaucht und die Bürette mit Luft so lange ausbläst, bis der Paraffinüberzug fest geworden ist. Da Paraffin auf Glas nur beschränkte Zeit gut haftet, ist die Paraffinierung der Schnabelspitze jeweils erst unmittelbar vor Inbetriebnahme der Bürette vorzunehmen.

Diese Kapillar-Bürette wird auf eine stabile Metallschiene montiert, die durch einen geeigneten Mechanismus¹⁾ (z. B. Hebel, wie in Fig. 4) in ihrer horizontalen Lage vertikal um etwa 2 cm verschoben werden kann. Die wagrechte Lage kann an einer aufgebauten, kleinen Wasserwaage kontrolliert und mittels einer Verstellerschraube eingesperrt werden.

Das Füllen der Mikrobürette geschieht ausschliesslich von der Schnabelseite her durch vorsichtiges Saugen am anderen Ende der Bürette. Bei alkalischen Lösungen ist für den Ausschluss des Kohlendioxyds Sorge zu tragen. Dieses Bürettenende ist über ein kurzes Schlauchstück mit einem Natronasbest- oder Natronkalk-Rohr verbunden, das zweckmässig auf der unteren Seite der Metallschiene befestigt wird. Die Trägerschiene wird mit Vorteil an einem ca. 30 cm langen, beweglichen Arm befestigt. Es empfiehlt sich, nach Gebrauch den Paraffinüberzug an der Spitze zu entfernen und die Bürette der Reihe nach mit Wasser, Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff sorgfältig zu reinigen. (Durchsaugen am Wasserstrahlvakuum.)

Vor der Substanzeinwaage wird der konisch erweiterte Hals (1) der gut ausgespülten Becherelektrode²⁾ zuerst mit einem Wattebausch und dann mit einem zusammengerollten Rehllederläppchen sorgfältig getrocknet. Die Einwaage selbst geschieht für feste Stoffe am besten mit einem Einwägeröhrchen nach *Lieb* und *Krainick*³⁾. Nichtflüchtige, flüssige Substanzen sind mit einem Glasstab einzuwägen, während merklich flüchtige Verbindungen zur direkten Einwaage nicht in Betracht kommen. Als Lösungsmittel⁴⁾ dienen meist ausgekochtes, dest. Wasser oder Alkohol-Wasser-Gemische. Dieses soll die ca. 1,5 cm³ fassende Elektrodenkugel zu höchstens 2/3 füllen.

¹⁾ Die Konstruktion wurde von unserem Laboratoriumsmechaniker Hrn. *H. C. Iseli* ausgeführt.

²⁾ Es versteht sich, dass die Elektrode vorher mit einer Lösung bekannter H⁺-Ionenkonz. zu eichen ist.

³⁾ *Mikroch.* **9**, 367 (1931).

⁴⁾ Event. auch Ketone: *Imailow, Schusstowa* und *Wodores*, *C.* **1940**, II. 2187 und in selteneren Fällen Elektrolytlösungen als Suspensionsmittel: *Saric* und *Schofield*, *Proc. Roy. Soc.* **185**, 431 (1946).

Zur Ausführung der Titration werden die beschriebenen Einzelteile in der durch Fig. 5 veranschaulichten Weise zusammengestellt. Dabei empfiehlt es sich, wie folgt vorzugehen. Die Bezugs-elektrode wird zusammen mit dem Rühr-gas-Einleitungsrohr fest montiert. Dann wird das in passender Entfernung und Höhe am gleichen Stativ befestigte Titrationsgefäß durch Drehen um den Schaft (5) (Fig. 1) gerade unter die Bezugs-elektrode geschwenkt und bis zum Eintauchen der beiden Spitzen (Rühr-gas-Einleitungsrohr und Bezugs-elektrode) in die Messlösung nach oben verschoben. Der Schnabel der

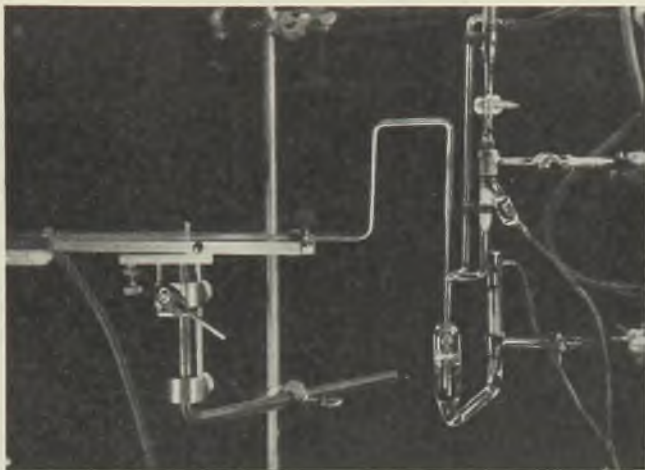


Fig. 5.

ebenfalls schwenkbar befestigten Eintauchbürette wird in entsprechender Weise über die Öffnung der Becherelektrode gebracht und so weit in deren Hals versenkt, dass bei Betätigung des Hebel-Mechanismus die paraffinierte Spitze 1—2 mm in die Messlösung tauchen würde. Die beiden Klemmen der Elektrodenkette werden so mit einem geeigneten p_H -Meter verbunden, dass die Klemme der Glaselektrode mit dem hoch isolierten Pol des Instrumentes in Verbindung steht. Die Blasengeschwindigkeit des Rühr-gases wird mit Hilfe eines Quetschahns auf 2—3 Blasen pro Sekunde eingestellt.

Beispiele (vgl. Fig. 6).

1. Titration von 468 γ Bernsteinsäure in 0,8 cm³ Wasser ($c = ca. 0,005-n.$) mit 0,1-n. KOH. Laugeverbrauch: 75,8 mm³.

Äquiv.-Gew.¹⁾ Ber. 59 (Mol.-Gew. 118) Gef. 62.

Abweichung: + 5,1%.

2. Titration von 576 γ Salicylsäure in 1 cm³ Wasser ($ca = ca. 0,004-m.$) mit 0,1-n. KOH. Laugeverbrauch: 42,9 mm³.

Äquiv.-Gew. Ber. 138 Gef. 134.

Abweichung: - 2,9%.

3. Titration von 785 γ Acetylchinosäure (C₃₂H₄₅O₆), teilweise gelöst in 1 cm³ 20-proz. Äthanol mit 0,1-n. KOH. Laugeverbrauch: 29,65 mm³.

Äquiv.-Gew. Ber. 264 (Mol.-Gew. 528,7) Gef. 265.

Abweichung: + 0,4%.

¹⁾ Die Werte sind auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet.

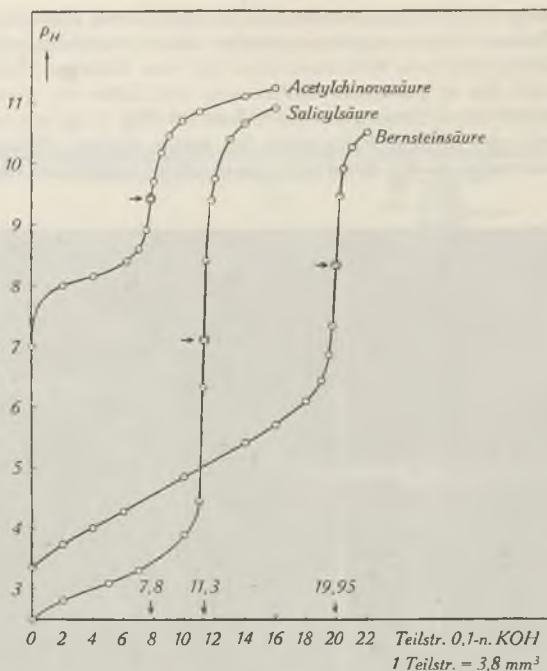


Fig. 6.

Der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

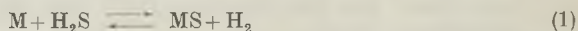
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

244. Zur Kenntnis der Löslichkeit des Quecksilbersulfids

von W. D. Treadwell und F. Schaufelberger.

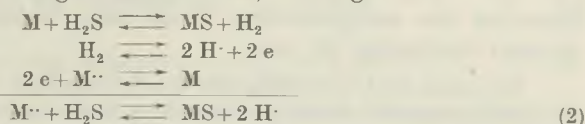
(25. X. 46.)

Eine direkte Bestimmung der Löslichkeit von Schwermetallsulfiden begegnet häufig experimentellen Schwierigkeiten. Es ist daher wichtig, die direkt gefundenen Löslichkeitswerte auch noch mit Benützung des Reduktionsgleichgewichtes vom festen Sulfid mit Wasserstoff nach der Gleichung:



zu kontrollieren. Hierzu muss das Gleichgewicht (1) bis in die Gegend der Zimmertemperatur extrapoliert werden können.

Addiert man zum Gleichgewicht (1) das Normalpotential der Wasserstoffelektrode und subtrahiert davon das Normalpotential des betrachteten zweiwertigen Metalles M, so folgt:



Die zugehörige Gleichgewichtskonstante:

$$K_2 = \frac{(\text{M}^{2+})(\text{H}_2\text{S})}{(\text{H})^2} \quad (2a)$$

eignet sich als Mass für die Löslichkeit des Schwermetallsulfids in saurer, Schwefelwasserstoff-haltiger Lösung, da die vorkommenden Konzentrationen alle direkt bestimmt werden können. Wir wollen daher im folgenden K_2 als die Löslichkeitskonstante des Sulfids bezeichnen¹⁾.

Durch Multiplikation der Löslichkeitskonstanten K_2 mit den beiden Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffs erhält man das Löslichkeitsprodukt des betreffenden Schwermetallsulfids:

$$K_2 \cdot K_{s1} \cdot K_{s2} = L_p = (\text{M}^{2+})(\text{S}^{2-}) \quad (3)$$

Besonderes Interesse bot nun die Untersuchung des Quecksilbersulfids, da für dieses Salz sehr grosse Unterschiede der Löslichkeit in der Literatur angegeben werden. *Weigel*²⁾ gibt auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen die molare Löslichkeit von Quecksilbersulfid zu $5,4 \times 10^{-8}$ an. Schon vor längerer Zeit hat *Knox*³⁾ das Löslichkeitsprodukt des Quecksilbersulfids aus Potentialwerten seiner Sulfosalzlösung zu 3×10^{-54} abgeleitet.

Weigel's Löslichkeit führt zu einem Wert der Löslichkeitskonstanten K_2 von ca. 10^{-1} . Aus dem Löslichkeitsprodukt von *Knox* erhält man durch Division mit den beiden Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffs für K_2 den sehr viel kleineren Wert von 10^{-34} . Es soll nun versucht werden, diese auffallend grosse Differenz der Löslichkeitskonstanten durch eine thermodynamische Betrachtung abzuklären.

Die Allotropie des Quecksilbersulfids.

Aus einer neutralen oder schwach sauren Hg(II)-Ion-Lösung wird durch Schwefelwasserstoff bekanntlich schwarzes Sulfid in der Form von Metacinnabarit gefällt (kubisch, Zinkblendestruktur; Dichte = 7,75; Gitterkonstante: $a = 5,85$ Å.E.). Aus der Lösung

¹⁾ Soll (H_2S) auf den gelösten Schwefelwasserstoff bezogen werden, so ist zu beachten, dass bei Zimmertemperatur dem Wert von $p_{\text{H}_2\text{S}} = 1$ Atm. ein solcher von (H_2S) , gelöst = 0,1-m. entspricht. Um (2a) auf (H_2S) gelöst zu beziehen, muss noch die Verdünnungsarbeit $A_{298^\circ \text{K}} = 1,35$ Kcal in Abzug gebracht werden.

²⁾ Z. physikal. Ch. **58**, 293 (1907).

³⁾ Z. El. Ch. **12**, 477 (1906).

dieses Niederschlages in Alkalisulfiden wird durch Erhitzen der rote Zinnober abgeschieden (hexagonal); Dichte = 8,15, Gitterkonstanten: $a = 4,15$ Å.E., $c = 9,49$ Å.E.). Nach der höheren Dichte dürfte der Zinnober die energieärmere Form sein, welche bei tieferen Temperaturen beständig ist.

Wir haben die Umwandlung des Quecksilbersulfids von der roten in die schwarze Form und umgekehrt direkt zu beobachten versucht. Zu dem Zweck wurden kleine Mengen von feingepulvertem Zinnober in eine 1 mm weite Kapillare aus Jenaer Glas gebracht und in einem darüber geschobenen Messingblock langsam erhitzt, während das Präparat gleichzeitig mikroskopisch durch ein kleines Fenster im Heizblock beobachtet wurde. Eine scharfe Beobachtung der Umwandlung: Zinnober-Metacinnabarit war wegen der in der Gegend von 200° C eintretenden Dunkelfärbung des Präparates (Halbleitereigenschaft) nicht möglich. Es wurden daher die Kapillaren eine bestimmte Zeit auf verschiedene Temperaturen erwärmt und darauf mit kaltem Kohlendioxydgas schroff abgekühlt. An Präparaten, die zuvor auf 410° C erhitzt worden waren, konnte so eine deutlich wahrnehmbare Umwandlung von Zinnober in Metacinnabarit festgestellt werden. In der zugeschmolzenen Kapillare erfolgte die Umwandlung Zinnober-Metacinnabarit schon bei etwas tieferen Temperaturen, was darauf hinzuweisen scheint, dass ein wesentlicher Teil der Umwandlung auf dem Wege über die Gasphase erfolgt. Eine genaue Verfolgung der Umwandlung war jedoch erst auf Grund einer röntgenographischen Untersuchung möglich. So wies z. B. ein Zinnober-Präparat, das während $3\frac{1}{2}$ Stunden auf $375-385^{\circ}$ C, also noch unterhalb der Umwandlungstemperatur, gehalten worden war, beim Abschrecken eine schwarze Zone auf, die röntgenographisch untersucht wurde. Im Pulverdiagramm konnten jedoch die stärksten Metacinnabarit-Interferenzen kaum wahrgenommen werden. Die Aufnahme der Pulverdiagramme erfolgte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Brandenberger, dem wir hier bestens danken möchten.

Die Rückverwandlung des Metacinnabarits in den dichteren Zinnober bei Temperaturen unter 400° C war weniger deutlich zu erkennen und erforderte längere Zeit. Bei der röntgenographischen Prüfung zeigte ein Zinnober, der durch thermische Behandlung von Metacinnabarit gewonnen worden war (Erhitzung während 30 Stunden auf $250-300^{\circ}$ C in Stickstoff) noch Metacinnabarit-Linien in geringer Intensität. Wurde der Zinnober durch Kochen von gefällttem HgS in konz. Natriumsulfidlösung gewonnen, so wies das Pulverdiagramm keine Metacinnabarit-Linien mehr auf, die Umwandlung war in diesem Fall praktisch vollständig.

Auf Grund dieser röntgenographischen Untersuchungen und der direkten Beobachtung der Umwandlung wurde auf eine Umwandlungstemperatur von 400° C extrapoliert.

Bei dieser Gelegenheit wurden von unsern HgS-Präparaten nach dem Extrapolationsverfahren die Gitterkonstanten bestimmt. F. Schaufelberger erhielt dabei folgende, mit Daten aus der Literatur¹⁾ übereinstimmende Werte²⁾:

Metacinnabarit:	$a = 5,858$ Å.E.
Zinnober (therm.):	$a = 4,143$ Å.E. $c = 9,488$ Å.E.
Zinnober (durch Fällung aus $\text{Na}_2[\text{HgS}_2]$):	$a = 4,141$ Å.E. $c = 9,466$ Å.E.

Von Rinse³⁾ sind die Sättigungsdrucke von Zinnober und Metacinnabarit im Temperaturbereich von $330-650^{\circ}$ C nach der stati-

¹⁾ Strukturberichte der Z. f. Kr.

²⁾ Siehe auch F. Schaufelberger, Diss. E.T.H. (1946).

³⁾ R. 47, 28 (1928).

sehen Methode gemessen worden. Seine Tensionswerte lassen sich durch die folgenden beiden Gleichungen darstellen:

$$\log p \text{ (mm Hg, Zinnober)} = -\frac{6270}{T} + 10,40 \quad (4)$$

$$\log p \text{ (mm Hg, Metacinn.)} = -\frac{5580}{T} + 9,37 \quad (5)$$

Der Schnittpunkt der beiden Tensionskurven liegt bei 385°C , während *Rinse* den praktisch identischen Wert von 386°C angibt. In der Dampfphase soll das Quecksilbersulfid praktisch vollständig in seine Elemente gespalten sein¹⁾.

Aus 4) und 5) erhält man die zugehörigen latenten Wärmen:

$$\text{Sublimationswärme von Zinnober} = + 28700 \text{ cal.}$$

$$\text{Sublimationswärme von Metacinn.} = + 25500 \text{ cal.}$$

$$\text{Umwandlungsw. Zinnober} \longrightarrow \text{Metacinn.} = + 3200 \text{ cal.}$$

Hierbei ist entsprechend der Gepflogenheit in der neueren chemischen Thermodynamik vom System abgegebene Wärme durch negatives Vorzeichen gekennzeichnet. Elektrolytische Potentiale, unedler als Wasserstoff, sind durch negatives Vorzeichen, elektrolytische Potentiale, edler als Wasserstoff, durch positives Vorzeichen gekennzeichnet.

Wir haben nun versucht, das Reduktionsgleichgewicht:



im Bereich von $100\text{--}400^{\circ}\text{C}$ nach dem Strömungsverfahren zu bestimmen.

Zu dem Zweck wurde reinster Wasserstoff, der an einem Kupfer- und an einem Platinkontakt bis auf $0,01\%$ von Sauerstoff befreit und über Phosphorpenoxyd getrocknet worden war, durch eine Schicht von 15 g Zinnober geleitet. Der Zinnober war durch Kochen von $\text{Na}_2[\text{HgS}_2]$ -Lösung hergestellt worden. Zur Reinigung von anhaftendem Schwefel und zur Trocknung wurde der Niederschlag mehrere Stunden im Stickstoffstrom auf 150°C erhitzt. Das Sulfid wurde im senkrecht gestellten Rohr erhitzt, wobei der Wasserstoff von unten her langsam durch die Sulfidschicht strömte und am oberen Rand derselben durch eine Kapillare abgeführt wurde, wobei eine rasche Abschreckung der Reaktionsgase innerhalb der Kapillare eintrat. Die Temperatur wurde in der Mitte der Sulfidschicht mit Hilfe eines Thermoelements gemessen.

Der entstandene Schwefelwasserstoff wurde nach Absorption in 3–5 cm³ Natronlauge jodometrisch, mit elektrometrischer Endpunktsbestimmung, titriert. Blindversuche hatten ergeben, dass sich auf diese Weise noch 1 γ Schwefelwasserstoff mit 10^{-4} -n. J₂ auf ca. 10% genau titrieren lässt.

Zum Vergleich wurde die kolorimetrische Bestimmung des Schwefelwasserstoffs durch Überführung in Methylenblau ausgearbeitet. Hierbei gelang es wohl, Schwefelwasserstoffmengen bis zu 1 γ leicht nachzuweisen. Die kolorimetrische Bestimmung des Schwefelwasserstoffs erwies sich aber wesentlich weniger genau als die jodometrische Bestimmung, so dass wir in diesem Falle, wo keine Verwechslung mit andern Gasen in Frage kam, die empfindlichere elektrometrische Titration vorgezogen haben. Über die Analytik dieser Versuche soll in einem andern Zusammenhang berichtet werden.

¹⁾ Vgl. *Rinse*, R. 47, 28 (1928); *Sen-Gupta*, Proc. Roy. Soc. [A] 143, 438 (1933); *Sen-Gupta*, Nature 134, 498 (1934); *Iredale* und *Gibson*, Nature 133, 985 (1934).

Im $\log p, 1/T$ -Diagramm ergaben die beobachteten Schwefelwasserstoff-Konzentrationen im Reduktionsgas eine Gerade. Durch Vergleich mit den Werten nach der statischen Methode konnten wir jedoch feststellen, dass selbst bei den langsamsten Strömungsversuchen das Gleichgewicht noch nicht erreicht worden war. Die von uns erhaltene H_2S -Gerade stellte also eine Geschwindigkeitskurve dar, die sich aber leider nicht bis zum Gleichgewicht extrapolieren liess. Sie entsprach einer Aktivierungswärme von ca. 20 kcal.

Auch mit Metacinnabarit konnten mit denselben Strömungsgeschwindigkeiten des Wasserstoffs und denselben Sulfidmengen im Bereich von 400—470° C keine Gleichgewichte erzielt werden. Es ergaben sich zwar höhere Schwefelwasserstoffausbeuten als mit Zinnober, wohl wegen der feineren Korngrösse, mit welcher das schwarze Quecksilbersulfid bei der Fällung mit Schwefelwasserstoff aus Quecksilber(II)-nitrat erhalten worden war.

In der Ableitungskapillare kondensierte sich neben Quecksilbertröpfchen auch schwarzes Quecksilbersulfid. Dieses entsprach der Menge des verdampften Bodenkörpers, wie durch Kontrollversuche im strömenden Stickstoff festgestellt werden konnte. Eine merkliche Rückbildung von Quecksilbersulfid aus den gasförmigen Reduktionsprodukten ist somit bei unsern Versuchen nicht eingetreten.

Aus den im Stickstoffstrom mitgeführten Mengen HgS ergaben sich Dampfdruckwerte, welche nur wenig tiefer lagen als die von *Rinse* nach der statischen Methode erhaltenen Drucke. Unsere Tensionsdaten von Zinnober im Bereich von 250—450° C lassen sich gut durch:

$$\log p \text{ (mm Hg, Zinnober)} = - \frac{5870}{T} + 9,59$$

darstellen.

Zur Erlangung von Gleichgewichtswerten musste daher die statische Methode verwendet werden, mit welcher *Pélabon*¹⁾ schon vor längerer Zeit bereits eine Reihe von Bestimmungen mit den Sulfiden des Quecksilbers ausgeführt hatte.

Bei unsern Versuchen wurden Proben von 0,3—1 g der reinen Sulfide mit und ohne Quecksilberzusatz in eine mit reinstem Wasserstoff gefüllte Pipette eingeschmolzen, welche an einem Ende mit einer dünnwandigen kleinen Kugel von 5—7 mm Durchmesser abgeschlossen war. Zur Einstellung des Gleichgewichtes wurden die Pipetten, welche bei Messungen unter 300° C einen Inhalt von 200 cm³ und bei höheren Temperaturen einen solchen von 30 cm³ besaßen, in einem elektrisch geheizten Ofen bis zu 120 Stunden auf der Reaktionstemperatur gehalten. Dann wurde die Pipette rasch aus dem Ofen gezogen und sofort mit einem Strom von kaltem Kohlendioxyd abgeschreckt. Hierauf wurde an dem mit der Glaskugel verschlossenen Ende der Pipette ein gasdichtes T-Stück zur Ableitung der Gase angesetzt. Mit Hilfe einer kapillaren Stahlsonde wurde nun die kleine Kugel an der Pipette durchstossen und die Sonde in das Innere eingeführt, worauf die Gasprobe mit Kohlendioxyd aus der Pipette durch vorgelegtes Cadmiumsulfat ausgespült wurde. Der absorbierte Schwefelwasserstoff wurde hierauf jodometrisch titriert.

Die so erhaltenen zuverlässigsten Gleichgewichtswerte sind in Tabelle 1, zusammen mit Daten von *Pélabon*, aufgeführt. Fig. 1 zeigt die Darstellung derselben in $\log K, 1/T$ -Diagramm. Bei den Versuchen mit Quecksilber als Bodenkörper gilt:

$$K_p = P_{H_2S}/P_{H_2}$$

¹⁾ Bl. [3] 25, 777 (1901); Ann. chim. phys. [7] 25, 365 (1902).

Sowie das Quecksilber als variable Gasphase auftritt, ist:

$$K_p = P_{H_2S} \cdot P_{Hg} / P_{H_2}$$

Tabelle 1.

Statisches Reduktionsgleichgewicht von HgS mit H₂.

Temp. °C	HgS-Modifikation	Autor ¹⁾	Vers.-dauer in St.	Mit, resp. ohne Hg-Bodenkörper	% H ₂ S im Gleichgewicht	P _{H₂S} (mm) Hg gasf.	P _{Hg} (mm) Sätt.-druck	P _{total} (Atm.)	log K	
									bei P _{total}	bei p = 1 Atm.
242	Z	T u. S	120	m	46,0	438	58	1,83	-0,07	-0,07
360	Z	P	100	o	78,4					
360	Z	P	85	m	78,7	1063	770	3,17	+0,567	+0,567
360	Z	P	215	m	78,9					
391	M	T u. S	53	o	77,7	1332	1332	4,02	+0,181	+0,785
396	M	T-u. S	94	o	80,2	1390	1460	4,11	+0,255	+0,869
440	M	T u. S	118	o	84,8	1570	3170	4,50	+0,409	+1,062
440	M	P	15	o	90,6	1675	3170	4,64	+0,664	+1,331
440	M	P	14	m	85,3		3170			
540	M	P	½	o	97,3	2050	9550	5,48	+1,256	+1,995
540	M	P	2	m	92,1		9550			

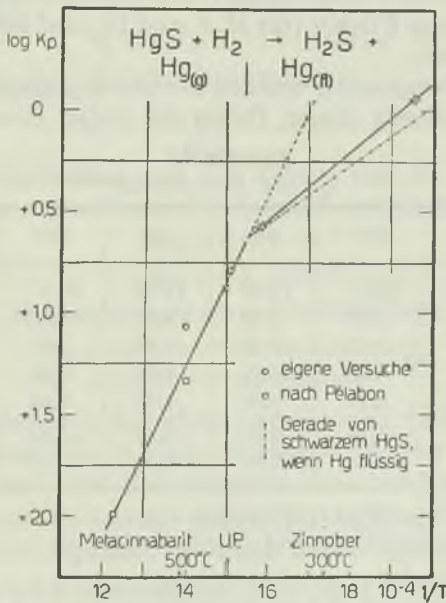


Fig. 1.

¹⁾ T u. S = Treadwell u. Schaufelberger; P = Pélabon.

Bei Anwendung von reinem Sulfid erscheint Quecksilber als Bodenkörper unterhalb von ca. 390° C. Zur Berechnung der Temperatur, bei welcher mit den reinen Sulfiden das Quecksilber als flüssiger Bodenkörper auftritt, diene uns die folgende Gleichung für die Dampfdruckkurve des Quecksilbers:

$$\log p \text{ (mm Hg)} = -\frac{3125}{T} + 7,83,$$

welcher einer Verdampfungswärme von 14600 cal. entspricht.

Die Geraden in Fig. 1 lassen sich durch die folgenden Gleichungen darstellen:



entsprechend: $\log K_p = -\frac{1740}{T} + 3,31$

$$W_{6a} (575^\circ \text{K}) = 7960 \text{ cal}, W_{6a} (298^\circ \text{K}) = 9200 \text{ cal}$$

$$A_{6a} (298^\circ \text{K}) = 3800 \text{ cal}$$



entsprechend: $\log K_p = -\frac{4330}{T} + 6,30$

$$W_{6b} (740^\circ \text{K}) = 19800 \text{ cal}, W_{6b} (298^\circ \text{K}) = 8000 \text{ cal}$$

$$A_{6b} (298^\circ \text{K}) = 3100 \text{ cal}$$

Den Tensionsgleichungen sind die zugehörigen latenten Wärmen W beigelegt, die wir mit Benützung der nachfolgenden Werte für die spez. Wärmen aus Gleichungen von *Kelley*¹⁾ (für HgS und Hg) und nach Daten von *Ulich*²⁾ (für H₂S und H₂) auf Zimmertemperatur umgerechnet haben.

Für Zimmertemperatur wurden die unten angegebenen Entropiewerte benützt und mit diesen Daten die freien Energien berechnet.

Tabelle 2.
c_p- und $\sum n c_p$ -Werte

	300	400	450	500	600 T°K
c _p : HgS (Mittel)	12,0	12,50	12,75	13,0	13,50
H ₂	6,90	6,94	6,98	6,99	7,01
H ₂ S	8,12	8,48	8,65	8,85	9,23
Hg (fl)	6,60	6,61	6,61	6,62	6,63
Hg (g)	4,97	4,98	4,98	4,99	5,0
$\sum n c_p$:	-4,16	-4,35	-4,48	-4,54	-4,69 (Hg fl)
	-5,81	-5,98	-6,11	-6,15	-6,28 (Hg g)

Die Entropie von HgS (rot) wurde mit den c_p-Werten von *Russel*³⁾ berechnet. Daraus ergibt sich dann die Entropie von HgS (schwarz)

¹⁾ Bull. 371, 406, U. S. Dept. of the Int., Bureau of Mines (1935, 1937).

²⁾ Lehrb. physikal. Chem., Dresden-Leipzig 1940.

³⁾ Phys. Z. 13, 59 (1912); siehe *Miething*, Tabellen zur Berechnung des gesamten und freien Wärmeinhalts fester Körper, Diss. Berlin (1918).

unter Benützung der weiter unten erwähnten Umwandlungswärme. Die übrigen Daten sind der Zusammenstellung von *Kelley*¹⁾ entnommen.

Tabelle 3.
Molare Entropien (bei 25° C und 1 Atm.)

H ₂	31,23	H ₂ S	49,15
Hg (fl)	18,5	HgS (rot)	18,3
Hg (g)	41,80	HgS (schwarz)	20,1

Mit Benützung der Bildungswärme von Schwefelwasserstoff,

$$W_{\text{H}_2\text{S}} = -4800 \text{ cal, folgt:}$$

$$W_{\text{HgS (rot, aus Hg}_{\text{fl}} + \text{S}_{\text{rh}})} = -14000 \text{ cal}$$

$$W_{\text{HgS (schwarz, aus Hg}_{\text{fl}} + \text{S}_{\text{rh}})} = -12800 \text{ cal}$$

daraus ergibt sich als Umwandlungswärme:

$$\text{HgS (rot)} \rightleftharpoons \text{HgS (schwarz): } 1200 \text{ cal}$$

Diese Zahl ist in genügender Übereinstimmung mit dem von *Kapustinsky-Chentzova*²⁾ angegebenen kalorischen Wert (aus dem Unterschied der Lösungswärmen in Alkalisulfid) von 950 cal. Weiter oben hatten wir aus den Tensionsdaten von *Rinse* den merklich höheren Wert von 3200 cal berechnet. Im folgenden verwenden wir den Wert von 1200 cal.

Mit Benutzung des Normalpotentials $\text{Hg}/\text{Hg}^{\cdot\cdot} = +0,854$ Volt = 39400 cal und des A-Wertes von 6b) ergibt sich für das schwarze Quecksilbersulfid:

$$A_2 = RT \ln K_2 = -43850 \text{ cal}$$

daraus folgt für die Löslichkeitskonstante:

$$K_2 = \frac{(\text{Hg}^{\cdot\cdot})(\text{H}_2\text{S})}{(\text{H}^{\cdot})^2} = 0,8 \times 10^{-32} \quad (7)$$

Durch Multiplikation mit den beiden von *H. Kubli*³⁾ in unserm Laboratorium neu bestimmten Dissoziationskonstanten von H₂S:

$$K_{S_1} = 0,87 \times 10^{-7}$$

$$K_{S_2} = 0,4 \times 10^{-12}$$

ergibt sich das thermodynamische Löslichkeitsprodukt zu:

$$L_p = 0,3 \times 10^{-51} \text{ für Metacinnabarit,}$$

$$L_p = 0,7 \times 10^{-52} \text{ für Zinnober}$$

Bei der Kleinheit des eben berechneten Löslichkeitsproduktes wäre es kaum möglich, in einer wässrigen Lösung des reinen Sulfids die normalen Ionen des Bodenkörpers nachzuweisen. Es schien uns aber trotzdem wichtig, eine gesättigte saure Lösung von Quecksilbersulfid auf in Lösung befindliches Quecksilber zu prüfen.

¹⁾ Bull. 434, U. S. Dept. of the Int., Bureau of Mines (1940).

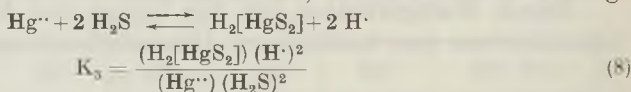
²⁾ C. R. (Doklady) Acad. Sci. URSS. 30, (N.S. 9) 489 (1941). C. 1942, II, 507.

³⁾ Helv. 29, 1962 (1946). Siehe auch: *F. Schaufelberger*, Diss. E.T.H. (1946). Bei der Berechnung wurden die Aktivitätskoeffizienten der Ionen berücksichtigt.

Zu diesem Zwecke wurde schwarzes, gefälltes HgS in 1 Lit. 1-n. HClO_4 suspendiert und die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Zur Einstellung des Gleichgewichtes wurde die Lösung ca. 50 Stunden geschüttelt und nach dem Absitzen des Niederschlages 500 cm^3 der Lösung durch eine Glasfritte und ein angeschlossenes Wattefilter vorsichtig abgesaugt, wobei ein vollständig klares Filtrat erhalten wurde. Zur Fällung des gelösten Quecksilbers wurde etwas Kupfersulfat (ca. 20 mg Cu) zugefügt, der Niederschlag abzentrifugiert und durch Behandeln mit Chlorgas in einem Volumen von 10 cm^3 in der Kälte gelöst. Nach der Vorschrift von A. Stock¹⁾ wurde das Quecksilber durch Elektrolyse und Destillation isoliert. Nach Zugabe von 1 cm^3 konz. HCl und ca. 0,1 g Oxalsäure wurde das Quecksilber mit dem Kupfer während 50 Stunden an einem ausgeglühten Kupferdraht abgeschieden (1,1 Volt, 4 mA., Anode: Pt-Spirale), bis mit Ammoniak kaum mehr Kupferionen nachgewiesen werden konnte. Die Destillation erfolgte in einem 25 cm langen und 4 mm weiten Glasrohr, das in der Mitte zu einer 10 cm langen Kapillare ausgezogen war, die zur Kühlung durch eine gut passende Rinne eines durch Trockeneis gekühlten Kupferblockes geführt wurde. Die Kathode wurde in das eine weite Ende des Glasrohres gelegt. Durch fortschreitendes Erhitzen mit dem Bunsenbrenner wurde das Quecksilber in die Kapillare destilliert, hierauf durch Zentrifugieren in Alkohol das Quecksilber-Kondensat zu einem Kügelchen gesammelt und auf einem Objektträger unter dem Mikroskop mikrometrisch ausgemessen: Gewicht in γ : $7,096 \times d^3$ ($d = \text{cm}^{-2}$).

Die Ausmessung des aus 1 l Perchlorsäure gewonnenen Quecksilberkügelchens entsprach im Mittel einem Gewicht von 66γ Hg. Bei 15°C vermag somit 1 l mit Schwefelwasserstoff gesättigte 1-n. Perchlorsäure $3,3 \times 10^{-7}$ Mole HgS in Lösung zu halten. In dieser Lösung kann $(\text{H}^+) = 1$ und $(\text{H}_2\text{S}) = 0,1$ gesetzt werden. Unter der Annahme einer normalen Dissoziation des Quecksilbersulfids in seine Ionen würde dann für die Löslichkeitskonstante: $K_2 = 3,3 \times 10^{-8}$ resultieren. Dieser Wert unterscheidet sich nun aber von der thermodynamisch berechneten Konstanten um 24,6 Zehnerpotenzen.

Wir glauben, dass die gefundene merkliche Löslichkeit des Quecksilbersulfids, die in schroffem Widerspruch zu dem sehr kleinen thermodynamisch berechneten Löslichkeitsprodukt zu stehen scheint, auf der Bildung einer komplexen Sulfosäure beruht, im Sinne der Gleichung:



Durch die folgende thermodynamische Betrachtung soll diese Annahme gestützt werden:

Die Konstante K_3 kann für das System berechnet werden, in welchem wir die Löslichkeit bestimmt haben, indem wir für $(\text{H}_2[\text{HgS}_2])$ die gefundene Löslichkeit, für (Hg^{++}) den nach (2) aus K_2 (siehe (7)) thermodynamisch berechneten Wert einsetzen. So erhält man:

$$K_3 = \frac{3,3 \times 10^{-7} \times 1^2}{0,8 \times 10^{-31} \times 0,1^2} = 10^{26,6} \quad (8a)$$

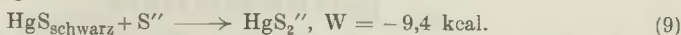
und die dazugehörige freie Energie:

$$A_3 = -RT \cdot \ln K_3 = -4,57 \cdot 298 \cdot 26,6 = -36,2 \text{ kcal}$$

Diese grosse Bildungsenergie des Komplexes macht sich bei der Mischung verdünnter Lösungen von Quecksilber(II)-nitrat mit Na-

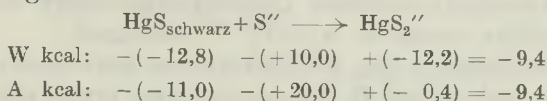
¹⁾ Z. angew. Ch. 44, 200 (1931); 46, 62 (1933).

triumsulfid durch merkliche Erwärmung bemerkbar. Die Wärmetönung bei der Auflösung von schwarzem Quecksilbersulfid in einem Überschuss von 0,5-n. Na₂S haben wir in orientierenden Versuchen gemessen. Es ergab sich:



In Ermangelung genauere Angaben schätzen wir die freie Energie dieser Reaktion gleich der Reaktionswärme.

Zur Übersicht sind im folgenden die Bildungswärmen und -arbeiten zusammengestellt:

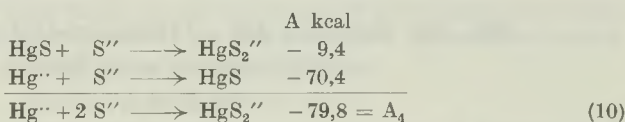


A_{HgS} wurde aus dem Reduktionsgleichgewicht bestimmt. A_{erhält man wie folgt:}

	A kcal	Autoren
H ₂ S → H ₂ + S _{rh}	+ 7,85	<i>Zeumer-Roth</i> ¹⁾
H ₂ S·aq → H ₂ S	- 1,35	aus Löslichkeitsdaten
2 H + S'' → H ₂ S·aq	- 26,51	aus den Neubest. Dissoziationskonst. d. H ₂ S
S'' → S _{rh}	- 20,0	

Dem Wert von +20,0 kcal für die Ionisierungsarbeit von S_{rh} entspricht ein Normalpotential von -0,433 Volt.

Nun gilt:



$$K_4 = \frac{(\text{HgS}_2'')}{(\text{Hg}'')(\text{S}'')^2} = e^{-A_4/RT} = 10^{+58,6}$$

Nun können wir K₄ auch auf Grund der von uns bestimmten Löslichkeit (H₂[HgS₂]) durch Benützung des Wertes von K₃ nach Gl. (8a) bis auf die Dissoziationskonstanten

$$K'_{s_1} = \frac{(\text{H})(\text{HHgS}_2')}{(\text{H}_2\text{HgS}_2)} \quad \text{und} \quad K'_{s_2} = \frac{(\text{H})(\text{HgS}_2'')}{(\text{H}\text{HgS}_2')}$$

der Quecksilbersulfosäure bestimmen. Aus (10) und (8a) folgt:

$$10^{58,6} = K_4 = \frac{K_3 \cdot K'_{s_1} \cdot K'_{s_2}}{(K_{s_1} \cdot K_{s_2})^2} = \frac{10^{26,6}}{(10^{-19,46})^2 \cdot K'_{s_1} \cdot K'_{s_2}} \quad (11)$$

Hierin bedeutet K_{s₁} · K_{s₂} das Produkt der Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffs.

Durch Vergleich der beiden Seiten von (11) folgt für das Produkt K_{s₁} · K_{s₂} = 10^{-7,0}. Nach einem Vergleich mit andern zweibasischen

¹⁾ Z. El. Ch. 40, 777 (1934).

Säuren von ähnlichem Bau dürfte der obige Wert, $10^{-7,0}$, von der richtigen Grössenordnung sein. Für phosphorige Säure beträgt das entsprechende Produkt 10^{-6} , für schweflige Säure 10^{-7} .

Zusammenfassung.

1. Aus dem neu bestimmten Reduktionsgleichgewicht von Quecksilbersulfid mit Wasserstoff wurde die Bildungswärme von Zinnober zu -14000 cal, diejenige von Metacinnabarit zu -12800 cal ermittelt.

2. Das thermodynamische Löslichkeitsprodukt des schwarzen Quecksilbersulfids wurde zu $0,3 \times 10^{-51}$ berechnet.

3. Die Bestimmung der Löslichkeit von schwarzem HgS in 1-n. Perchlorsäure, welche mit H_2S gesättigt war, ergab eine Löslichkeit von $3,3 \times 10^{-7}$ Mol/l bei $18^\circ C$. Zur Erklärung dieser hohen Löslichkeit wird die Bildung von $H_2[HgS_2]$ in der Lösung angenommen, wobei das Produkt der beiden Dissoziationskonstanten dieser Säure von der Grössenordnung 10^{-7} gefunden wurde.

Den HH. A. Illy, A. Fehrlin, C. Roth und U. Trüb sei für ihre Mitwirkung bei der Durchführung der Versuche bestens gedankt.

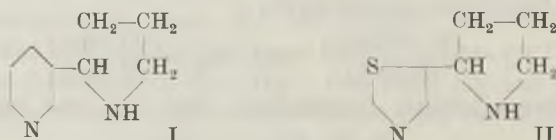
Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

245. Zur Kenntnis des α -[Thiazolyl-(5)]-pyrrolidins

von H. Erlenmeyer und R. Marbet.

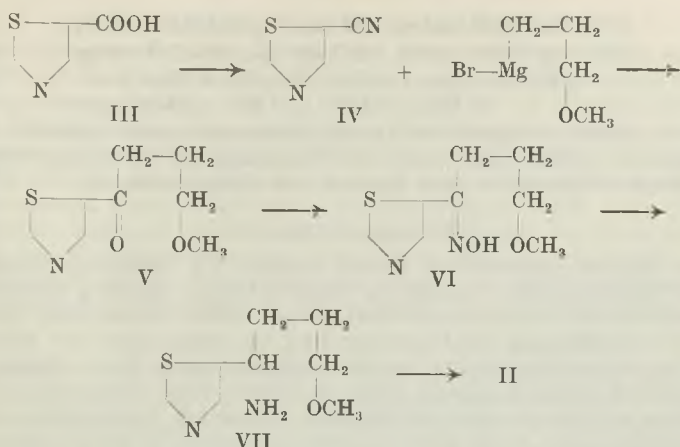
(25. X. 46.)

Die auf Grund theoretischer Überlegungen zu erwartende Ähnlichkeit zwischen der Thiazol-5-carbonsäure und der Pyridin-3-carbonsäure wurde bereits in einer früheren Arbeit¹⁾ durch den Vergleich einiger Derivate zur Untersuchung gebracht.



Einen weiteren Beitrag zu diesem Problem bringen wir im folgenden mit der Synthese der dem Nor-Nicotin, d. h. α -[β -Pyridyl]-pyrrolidin (I), in der Thiazolreihe entsprechenden Verbindung, dem α -[Thiazolyl-(5)]-pyrrolidin (II), das sich ausgehend von der Thiazol-5-carbonsäure über die Stufen III—VII gewinnen liess.

¹⁾ H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, Helv. 20, 204 (1937).



α -[Thiazolyl(5)]-pyrrolidin bildet eine farblose Flüssigkeit (Sdp. $_{14\text{ mm}}$ 135–137°) mit charakteristischem Geruch¹⁾.

Bei der biologischen Prüfung der Verbindung konnte eine dem Nor-Nicotin qualitativ und quantitativ entsprechende Wirksamkeit ermittelt werden²⁾.

Experimenteller Teil.

Thiazol-5-carbonsäure-äthylester.

Die Darstellung des Thiazol-5-carbonsäure-esters geschah nach Angaben von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*³⁾ mit folgender Abänderung: Zu einer Lösung von 80 g Thioformamid in 1 Liter Äther gibt man 200 g Formyl-chloressigester und destilliert nun den Äther innerhalb einer Stunde ab. Der sich allmählich abscheidende Krystallbrei wird mit Soda alkalisch gemacht und der als Öl abgeschiedene Thiazol-5-carbonsäure-ester auf übliche Weise aufgearbeitet. Ausbeute 70–80 g.

Thiazol-5-carbonsäure-amid.

Thiazol-5-carbonsäure-amid wurde erstmals dargestellt von *H. Erlenmeyer*, *E. Schmid* und *A. Kleiber*⁴⁾. Am besten erhält man es nach folgendem Verfahren: 70 g Thiazol-5-carbonsäure-ester werden mit dem doppelten Volumen einer konz. wässrigen Ammoniaklösung versetzt und 24 Stunden geschüttelt. Das erhaltene weisse Krystallpulver wird abgenutscht und auf Ton getrocknet. Ausbeute ca. 40 g.

Thiazol-5-carbonsäure-nitril (IV).

Thiazol-5-carbonsäure-nitril erhält man aus dem Thiazol-5-carbonsäure-amid (25 g) und Phosphorpentoxyd (20 g). Die innige Mischung erwärmt man bei 15 mm Druck im Ölbad allmählich bis 220°, wobei das Thiazol-5-carbonsäure-nitril als rasch erstarrendes Öl überdestilliert. Ausbeute 10–14 g. Thiazol-5-carbonsäure-nitril ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer löslich in Wasser. Am besten lässt es sich umkrystallisieren aus einem Gemisch von Äther und Petroläther. Smp. 53°, Sdp. $_{15\text{ mm}}$ 90–93°.

¹⁾ β -Nor-Nicotin siedet bei 139–140°/12 mm.

²⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft für die biologische Prüfung dieser Verbindung unsern besten Dank aussprechen.

³⁾ Loc. cit.

⁴⁾ *H. Erlenmeyer*, *E. Schmid* und *A. Kleiber*, *Helv.* **25**, 375 (1942); vgl. auch *H. Erlenmeyer*, *H. Bloch*, *H. Kiefer*, *Helv.* **25**, 1066 (1942); *H. Erlenmeyer* und *H. Würzler*, *Helv.* **25**, 249 (1942).

4,810 mg Subst. gaben 7,62 mg CO ₂ und 0,83 mg H ₂ O	
2,46 mg Subst. gaben 0,557 cm ³ N ₂ (24°, 743 mm)	
C ₄ H ₂ N ₂ S	Ber. C 43,62 H 1,83 N 25,44%
	Gef. „ 43,21 „ 1,93 „ 25,44%

Um die Reaktionsfähigkeit des Thiazol-5-carbonsäure-nitrils gegenüber *Grignard*-Verbindungen zu prüfen, wurde zuerst eine Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid versucht. Hierbei bildet sich in guter Ausbeute das 5-Benzoyl-thiazol.

5-Benzoyl-thiazol.

Unter starkem mechanischem Rühren werden 11 g Thiazol-5-carbonsäure-nitril in 200 cm³ absolutem Äther langsam zur *Grignard*-Lösung (aus 30 g Brombenzol und 5 g Magnesium in 350 cm³ absolutem Äther) getropft. Sofort fällt ein gelber Niederschlag aus. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird am Schluss noch eine halbe Stunde erwärmt. Nun wird der Niederschlag vom Äther abfiltriert und in 10-proz. Salzsäure gelöst. Es wird mit Soda alkalisch gemacht, wobei ein brauner öliger Niederschlag ausfällt. Er wird in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt ein bald erstarrendes Öl zurück. Ausbeute 15 g. 5-Benzoyl-thiazol ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol. Aus Ligroin umkrystallisiert schmilzt es bei 89–90°.

5,454 mg Subst. gaben 0,357 cm ³ N ₂ (17,5°, 745 mm)
C ₁₀ H ₇ ONS Ber. N 7,40 Gef. N 7,54%

Weiterhin wollten wir das Nitril mit der *Grignard*-Verbindung des γ -Brompropyl-phenyläthers umsetzen, da sich dieser nach dem Verfahren von *J. v. Braun* und *E. Beschke*¹⁾ besonders leicht darstellen lässt. Dabei wurde aber die interessante Beobachtung gemacht, dass der Phenoläther schon bei der Darstellung der *Grignard*-Verbindung aufgespalten wird. Eine solche Spaltung von Phenoläthern durch Alkylmagnesiumhaloide wurde bisher, wie z. B. *Simonis* und *Remmert*²⁾ berichten, nur bei höheren Temperaturen (155°) beobachtet. Wir erhielten hingegen schon beim Umsetzen des γ -Brompropyl-phenyläthers mit Magnesium in absolut-ätherischer Lösung stets einen weissen krystallinen Niederschlag, der aufgearbeitet fast quantitativ die berechnete Menge Phenol liefert.

Die weiteren Versuche wurden darum mit dem entsprechenden Methyläther gemacht, den man rasch, wenn auch in schlechter Ausbeute, durch Umsetzen von Natrium-methylat mit überschüssigem Trimethylenbromid erhält.

Trimethylenbromid.

Trimethylenbromid erhält man nach einer etwas abgeänderten Vorschrift von *P. Bruylants*³⁾ rasch und in fast theoretischer Ausbeute nach folgender Methode: In Allylbromid wird gasförmiger Bromwasserstoff unter gleichzeitiger Belichtung mit einer starken Lampe eingeleitet. Sobald HBr auch bei langsamem Einleiten nicht mehr absorbiert wird, ist die Umsetzung beendet. Man lässt noch etwa 4 Stunden stehen und destilliert dann das Trimethylenbromid unter vermindertem Druck ab. 1,2-Dibrompropan wird bei dieser Methode nur in ganz geringer Menge gebildet.

Methyl- γ -brompropyläther.

Methyl- γ -brompropyläther, von *Karvonen*⁴⁾ aus Trimethylenbromid, abs. Methanol und Zinkoxyd durch mehrtägiges Erhitzen auf 100° hergestellt, erhält man rascher, wenn auch in schlechterer Ausbeute, durch Kochen von 2 Mol Trimethylenbromid mit 1 Mol Natriummethylat in 1 Liter absolutem Methanol als Lösungsmittel. Um den Äther rein zu erhalten ist, es nötig, ihn mehrmals über eine *Widmer*-Kolonnen zu destillieren.

¹⁾ *J. v. Braun* und *E. Beschke*, B. **39**, 4120 (1906).

²⁾ *H. Simonis* und *P. Remmert*, B. **47**, 269 (1914).

³⁾ *P. Bruylants*, Bl. Acad. roy. Belgique, Cl. sci. **1908**, 1085; C. **1909**, I, 1860.

⁴⁾ *A. Karvonen*, Ann. Acad. Sci. Fenn. [A] **3**, 1; C. **1912**, II, 1270.

Thiazolyl-(5)- γ -methoxypropylketon (V).

Unter Kühlen und Rühren tropft man eine Lösung von 30 g Thiazol-5-carbonsäure-nitril in 200 cm³ Äther zur Lösung von γ -Methoxy-propylmagnesiumbromid, bereitet aus 75 g Methyl- γ -brompropyläther und 12 g Magnesium in 300 cm³ absolutem Äther, wobei sofort ein brauner Niederschlag ausfällt. Nach Beendigung des Zutropfens kocht man noch 1/2 Stunde auf dem Wasserbad und filtriert ab. Der Rückstand wird in 18-proz. Salzsäure gelöst und dann unter Kühlen das Keton mit überschüssigem wässrigem Ammoniak in Freiheit gesetzt. Durch Fraktionieren des Ätherauszuges erhält man neben etwas unverändertem Nitril und ziemlich viel harzigem Rückstand das Keton als schwach gelbes Öl, das sich beim Stehen rasch braun färbt. Sdp._{14 mm} 154—159°. Ausbeute 18 g. Thiazolyl-(5)- γ -methoxy-propylketon ist ziemlich gut löslich in Wasser und sehr leicht in organischen Lösungsmitteln. Das unlösliche Chloroplatinat schmilzt bei 208°.

Thiazolyl-(5)- γ -methoxypropylketoxim. (VI)

17 g Keton werden in 100 cm³ Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 4 g wasserfreiem Natriumcarbonat und 4 g Hydroxylaminhydrochlorid in möglichst wenig Wasser über Nacht am Rückfluss gekocht. Dann wird der Alkohol auf dem Wasserbad abgedampft, das zurückbleibende Öl in 2-n. Natronlauge gelöst und die Lösung zur Entfernung von Verunreinigungen zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Beim Einleiten von CO₂ in der Kälte fällt das Thiazolyl-(5)- γ -methoxypropylketoxim in gelben Flocken aus. Es lässt sich aus 50-proz. Alkohol oder aus Ligroin umkristallisieren. Smp. 82—83°.

2,689 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N₂ (25°, 745 mm).

C₈H₁₂O₂N₂S Ber. N 13,99 Gef. N 13,61%

1-[Thiazolyl-(5)]-1-amino-4-methoxybutan (VII).

7 g Oxim (VI) werden in 60 cm³ Alkohol und 40 cm³ Eisessig gelöst und einige Eisenfeilspäne zugegeben. Nun trägt man innert 2 Stunden portionsweise 40 g Zinkstaub ein und schüttelt das Gemisch längere Zeit. Zur Aufarbeitung wird vom abgeschiedenen Zinkacetat und überschüssigem Zink abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad im Vakuum eingedampft. Der zähe, ölige Rückstand wird in möglichst wenig Wasser gelöst und unter starkem Kühlen so lange mit festem KOH verrieben, bis sich alles Öl abgeschieden hat. Eine kleine Probe des mit Äther extrahierten Amins wurde der Destillation im Vakuum unterworfen. 1-[Thiazolyl-(5)]-1-amino-4-methoxybutan geht bei 14 mm von 163—167° als schwach gelbes Öl über. Da die Destillation infolge teilweiser Zersetzung nur mit grossem Verlust durchgeführt werden konnte, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und die Hauptmenge direkt weiter verarbeitet.

 α -[Thiazolyl-(5)]-pyrrolidin (II).

Rohes 1-[Thiazolyl-(5)]-1-amino-4-methoxybutan (VII) wird in der 10-fachen Menge 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und zur Abspaltung der Methoxygruppe unter gleichzeitigen Ringschluss 5 Stunden am Luftkühler zum Sieden erhitzt. Die überschüssige Säure wird im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand verreibt man unter starkem Kühlen mit festem KOH, bis die Base vollständig ausgefallen ist. Sie wird in Äther aufgenommen und fraktioniert. α -[Thiazolyl-(5)]-pyrrolidin destilliert bei 135—137° (14 mm). Die Base, ein farbloses Öl, das sich mit der Zeit gelb färbt, ist in Wasser und in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich.

5,209 mg Subst. gaben 10,43 mg CO₂ und 2,90 mg H₂O

4,148 mg Subst. gaben 0,672 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₇H₁₀N₂S Ber. C 54,51 H 6,53 N 18,16%
Gef. „ 54,61 „ 6,23 „ 18,08%

Durch Versetzen einer wässrigen Lösung der Base mit überschüssiger wässriger Pikrinsäure erhält man das Dipikrat, das bei 151—152° schmilzt.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem analytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

246. Henri Rivier

1868—1946

(25 X 46)

Henri Rivier, professeur honoraire de l'Université de Neuchâtel, est décédé le 17 mars 1946, dans sa 78ème année. Nous aimerions retracer en quelques lignes la carrière et les travaux de notre vénéré maître qui a laissé chez tous ceux qui l'ont connu le souvenir d'une grande amabilité, accompagnée d'une humeur toujours optimiste et réconfortante.

Par ses travaux personnels, son enseignement clair, direct, par ses diverses activités au sein de la Société neuchâteloise des sciences naturelles, de la Société helvétique des sciences naturelles et de la Société suisse de chimie, par ses fonctions universitaires qu'il remplit avec beaucoup de distinction et de bienveillante compréhension, il s'est fait vivement apprécier, et le vide qu'il laisse montre bien l'intérêt et l'affection qu'il avait su éveiller.

Henri Rivier naquit le 25 novembre 1868 à Mazamet, dans le Tarn, où son père était pasteur. C'est probablement aussi de sa mère, appartenant à une famille marseillaise, qu'il tenait son optimisme confiant et robuste, la bonhomie méridionale et le sens artistique qui le caractérisaient. Il avait toujours un grand plaisir à retourner dans le Midi où il avait des racines profondes.

De naissance, il était bourgeois de Genève, Lausanne et Aubonne. Depuis 1879 sa vie s'est écoulée à Neuchâtel dont il acquit la bourgeoisie en 1914; très attaché à cette ville et au canton, il leur donna le meilleur de lui-même.

En 1875 déjà, alors qu'il était âgé de 7 ans, sa famille revint en Suisse, à Morges d'abord où elle resta deux ans, puis au Vully où le père d'Henri Rivier fut pasteur de l'église libre d'Avenches-Montet.

En 1879 Henri Rivier entre au Collège latin; il fréquente ensuite le Gymnase classique et passe le baccalauréat ès lettres en 1886, puis le baccalauréat ès sciences en 1887, ce qui montre l'aisance avec laquelle il assimile le programme des études secondaires.

Les sciences l'intéressent particulièrement. Il fait deux semestres à l'Université de Marbourg (1887—1888), puis, au printemps 1889, entre à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich où il étudie la chimie, entre autres avec le professeur *Lunge*. Il fait partie de la Société de Zofingue, mais peut difficilement en supporter les règles très strictes à ce moment.

Il sort de l'Ecole polytechnique en 1891 avec le diplôme d'ingénieur-chimiste. L'industrie ne l'attire pas, son esprit de chercheur

l'orienté du côté de l'enseignement. A peine sorti du Polytechnicum, il est nommé assistant du professeur *Billeter* à Neuchâtel et depuis l'année suivante (1892), il donne un cours de privat-docent à l'Académie de Neuchâtel, tout en travaillant à une thèse qui lui vaut en 1895 le titre de docteur en philosophie de l'Université de Zurich.

En 1894, il est nommé professeur de chimie au Gymnase cantonal où il enseignera jusqu'en 1919. Pour pouvoir se consacrer davantage à la chaire universitaire dont il a la charge, il échange alors son enseignement au Gymnase contre l'enseignement de la chimie à l'École supérieure des jeunes filles (1919 à 1931).

Ses leçons intéressaient vivement ses élèves qui étaient heureux de trouver en Rivier un maître sans pédanterie, ne craignant pas l'humour.

C'est à l'Université que Rivier montre toutes ses capacités. En 1902 il est nommé professeur de chimie industrielle à l'Académie puis, en 1925, professeur ordinaire de chimie organique à l'Université, l'Académie de Neuchâtel s'étant transformée en Université en 1909.

Rivier était un excellent pédagogue et savait rendre vivante la matière qu'il exposait, aussi bien par des aperçus historiques, que par l'enchaînement logique des faits.

Il était également apprécié de ses collègues; il fut deux fois doyen de la faculté des sciences, puis recteur de l'Université de 1927 à 1929. Le discours qu'il prononça le 27 octobre 1927, à l'occasion de son installation comme Recteur, sur «L'évolution des théories de la chimie organique», dénote un esprit averti et très ouvert à l'évolution rapide d'une science en plein développement.

Son estime pour ses collègues se manifeste dans les notices nécrologiques qu'il écrivit à la mémoire d'*Otto Billeter*, son maître, d'*Alfred Berthoud* et de *Marcel de Montmollin*.

Le 15 octobre 1939 il prit une retraite bien méritée, après que le Sénat de l'Université, en reconnaissance des services signalés rendus à l'enseignement supérieur, lui eût décerné le 5 juin 1939 le titre de Professeur honoraire.

L'activité scientifique de Rivier ne se bornait pas à ses fonctions universitaires; il était membre de la Société helvétique des sciences naturelles et suivait régulièrement les séances de la Société Suisse de Chimie, dont il fut président de 1926 à 1928. C'est lui qui organisa l'Assemblée de la Société Helvétique des sciences naturelles, à Neuchâtel, du 29 août au 1er septembre 1929.

D'autre part, il s'occupa très activement de la Société neuchâteloise des sciences naturelles; il en fut président de 1903 à 1905, puis de 1930 à 1932, ainsi que secrétaire-rédacteur du Bulletin de 1930 à la fin de ses jours. Au moment du centenaire de cette société (1932), il fut chargé d'en résumer l'histoire.

Les travaux scientifiques d'Henri Rivier peuvent se diviser en deux groupes: ceux qui concernent les iminosulfures, puis ceux dans lesquels Rivier poursuit l'étude des corps initiaux employés à la préparation des iminosulfures et examine l'influence des chromophores C—S— et C=S sur la coloration des corps préparés.

Continuant par sa thèse de doctorat l'étude d'O. Billeter et de ses collaborateurs sur la constitution des thiourées, il étend nos connaissances dans ce domaine et cherche à établir d'une manière générale la constitution des iminosulfures, ainsi qu'à déterminer les transpositions intramoléculaires que ces corps peuvent subir.

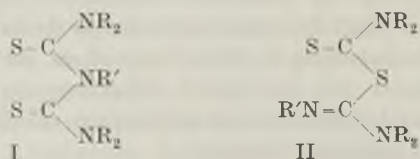
Aux iminosulfures avec le soufre en simple liaison, de forme (a) correspondent des iminosulfures de forme (b)



Suivant le mode de préparation et suivant les cas, on obtient des composés de l'une ou de l'autre forme; de l'identité ou de la non identité des iminosulfures obtenus par croisement des corps initiaux devait donc se déduire la forme sous laquelle les composés sulfurés avaient réagi. Les premiers sont en général incolores, les seconds jaunes ou rouges.

Pour obtenir des composés dont la structure soit bien définie et pour étudier leur transposition, il est indiqué de préparer des corps complètement ou presque complètement substitués, puisque la mobilité de l'hydrogène dans ces composés rend difficile l'interprétation de leur structure.

Rivier étudie dans sa thèse des dithiobiurets penta- et tétra-substitués qu'il obtient par l'action de chlorures thiocarbamiques bisubstitués $\text{RR}'\text{NCSCl}$ sur des thiourées tertiaires et sur la thio-carbanilide. Il constate que les dithiobiurets penta-substitués dans lesquels l'atome d'azote lié à deux atomes de carbone porte un radical aromatique (naphtyle), de forme I, se transposent par action de l'acide chlorhydrique en pseudo-dithiobiurets de forme II qui, lorsqu'on les chauffe, redonnent les dithiobiurets normaux; par contre lorsque l'atome d'azote lié à deux atomes de carbone porte un radical de nature aliphatique, benzyle, éthyle, ils ne sont pas transformés par l'acide chlorhydrique en pseudo-dithiobiurets, mais sont décomposés.





Henri Rivier

(chlor

de réa

A

amino

ainsi q

iques

enzia,

roben

+C₂

+C₂

Les

aire m

i équiva

si proba

ables (

si une

Conti

en ven

stituti

CH

V

Arve

si sec

suppos

me es

Enf

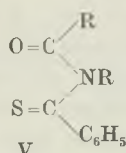
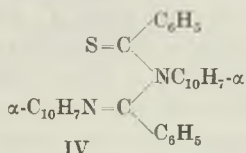
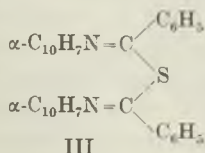
qui n'

s'il est

*) F

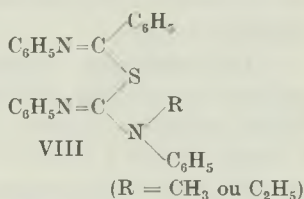
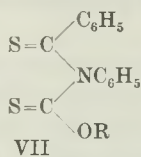
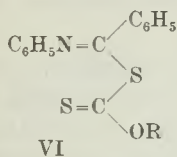
Rivier décrit ensuite de nouveaux chlorothiocarbonates de phényle (chlorothione-, -thiol- et -dithiocarbonate de phényle) et leurs produits de réaction avec l'alcool, le phénol, l'ammoniac ainsi qu'avec des amines.

Avec *Ch. Schneider* il prépare des dérivés de l'acide p-diméthyl-amino-benzoïque, l'éther-sel éthylique, l'anilide et son iminochlorure ainsi que le thiobenzanilide, qu'il transforme en iminosulfures aromatiques complètement substitués. Il constate que l'iminosulfure d' α -benznaphtalide (III) se transforme par la chaleur en son isomère, la thiobenzoyl-di- α -naphtyl-benzénylamidine (IV).

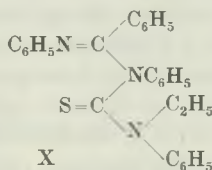
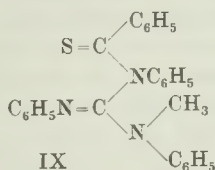


Les sulfures de benzanilide et d' α -benznaphtalide, ainsi que le sulfure mixte de benzanilide et d' α -benznaphtalide, forment avec un équivalent d'acide chlorhydrique des chlorhydrates rouges qui ont probablement la constitution thionique. Enfin les acyl-thio-anilides (V), par exemple la benzoylthiobenzanilide, n'existent que sous une forme, celle dans laquelle le radical acyle est lié à l'azote.

Continuées avec *J. Schalch*, ces recherches montrent que, lorsqu'on veut préparer les iminoxanthides (VI), on obtient des corps de constitution symétrique (VII), qu'on peut appeler dithio-diacylanilides.



Avec *M. Langer*, Rivier étudie des composés de formule VIII, dont seuls les chlorhydrates sont stables, tandis que les bases se transposent, à température ordinaire, en composés dont l'atome de soufre est fixé par deux liaisons à un atome de carbone (IX et X).



Enfin à propos d'une thèse faite dans ce domaine par *P. Clottu* et qui n'a pas été résumée dans les *Helvetica*, Rivier indique en note¹⁾ qu'il est en complet désaccord avec *P. Clottu*.

¹⁾ *Helv.* 26, 1722 (1943).

Pour expliquer ces transpositions, on avait émis l'hypothèse que les combinaisons de structure symétrique sont plus stables que leurs isomères asymétriques; cette hypothèse, valable en général, est contredite par les transpositions du sulfure d' α -naphtalide (III) ainsi que par celles des composés de formule VIII. Une autre hypothèse met en cause le caractère plus ou moins négatif des radicaux migrants. Mais ces explications ne permettent pas d'élucider ce problème.

Dans un travail dont la partie physique fut exécutée à l'Institut de physique de l'Université de Neuchâtel sous la direction du professeur *Jaquerod*, Rivier cherche avec *J. Borel* à fixer la constitution de la thiourée et de ses dérivés de substitution par l'étude des spectres d'absorption de ces produits à l'état très pur, dans l'ultra-violet (232 à 440 $m\mu$). Ils constatent que le groupement C=S a un caractère chromophore bien marqué, souvent observé. Les dérivés normaux ont un pouvoir absorbant notablement supérieur à celui de leurs isomères respectifs. Le pentaméthyl-dithiobiuret normal, dont l'absorption est due à deux groupes C=S, présente un pouvoir absorbant supérieur à celui de la diméthyl-diphényl-thiourée normale et de l'isotétraphényl-thiourée. L'absorption des isomères normaux des diméthyl-diphényl-thiourée et tétraphényl-thiourée, présente une sélection faible mais caractéristique.

Pour sa thèse de doctorat, Rivier avait employé divers chlorocarbonates et chlorothiocarbonates. Avec *P. Richard* il étudie l'action de ces corps ainsi que celle du phosgène et du thiophosgène sur la diméthylaniline.

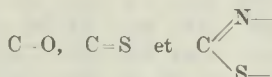
Les chlorures d'acyles agissent de diverses manières sur les amines aromatiques tertiaires, tantôt en formant des produits d'addition instables, tantôt en formant des produits de substitution. Il y avait intérêt à fixer si au moins dans le groupe bien déterminé de ces chlorures d'acyles les résultats présenteraient quelque régularité. En fait les résultats obtenus ont été peu homogènes.

Avec *A. Farine* Rivier prépare la 4,4'-diamino-benzophénone par oxydation du 4,4'-diacétyl-diamino-diphénylméthane, puis hydrolyse du dérivé diacétylé, ce qui lui donne de meilleurs résultats que les méthodes connues jusqu'alors. Il prépare également des dérivés bromés du 4,4'-diamino-diphénylméthane et de la 4,4'-diamino-benzophénone, puis il se propose de préparer la 4,4'-diamino-thio-benzophénone en faisant agir de l'hydrogène sulfuré et des sulfures alcalins sur la 4,4'-diamino-benzophénone, sur son dérivé diacétylé, sur la phénylhydrazone correspondante et sur le dichlordiacétyl-diamino-diphénylméthane, sans y arriver. Seuls les résultats positifs de ce travail ont paru dans les *Helvetica*.

En 1892 déjà, Rivier avait établi que le phénylsénévol réagit avec le phénol en donnant le thioanilide de l'acide p-oxybenzoïque.

Il n'avait pas publié cette observation. Il reprend avec *Suzanne Kunz* l'étude de l'action du phénylsénévol sur des phénols et des naphthols. Ils obtiennent des thioanilides des acides hydroxylés correspondants, sans employer de sulfure de carbone, en broyant tout simplement les composants réactionnels dans un mortier en présence de chlorure d'aluminium.

Enfin avec *Jean Zeltner*, Rivier prépare les anilides et thioanilides des acides m- et p-nitrobenzoïques, ainsi que les thiazoles que ces anilides forment par oxydation, puis les m- et p-nitranilides des acides benzoïques et thiobenzoïques et les thiazoles correspondants. Les amines obtenues par réduction des dérivés nitrés permettent de préparer des colorants azoïques contenant l'un ou l'autre des chromophores



Ces études, par les difficultés de préparation et de manipulation des corps initiaux, dont plusieurs sont très instables, étaient un excellent terrain pour la formation de jeunes chimistes. A ce point de vue aussi il faut remercier Henri Rivier de s'être toujours montré excellent et patient pédagogue.

C. Schneider.

Publications de H. Rivier, professeur.

- 1894 De l'action des chlorures thiocarbamiques bisubstitués sur les thiurées tertiaires et sur la thiocarbanilide. Contribution à l'étude de la constitution des thiurées. Thèse de doctorat présentée à l'Université de Zürich. Neuchâtel, Imprimerie *Wolfrath*, 1895. Tirage à part du Bull. Soc. sci. nat. Neuchâtel, tome 22, 152—259.
- 1902 Cours de chimie pratique à l'usage du Gymnase cantonal de Neuchâtel. Autographie *Tercier*, Neuchâtel. 46 pages autogr.
- 1903 Sur la réversibilité de la transformation des pseudodithiobiurets pentasubstitués en dithiobiurets normaux. Bull. Soc. neuch. sci. nat. t. 22, 60—71.
- 1904 (en collab. avec *O. Billeter*): Über persubstituierte Dithiobiurete. B. 37, 4317—4326.
- 1906 (en collab. avec *O. Billeter*): Précis d'Analyse chimique qualitative en usage au Laboratoire de chimie de l'Académie de Neuchâtel. Neuchâtel, Impr. *Atin ger*. (2ème édition en 1913; 3ème éd. 1924.)
- Sur les Chlorothiocarbonates de phényle. Bl. [3] 35, 837—843.
- 1907 Sur les Chlorothiocarbonates de phényle (Suite et fin). Bl. [4] 1, 733—740.
- 1919 (en collab. avec *Ch. Schneider*): Sur quelques dérivés de l'acide diméthyl-para-amino-benzoïque. Helv. 2, 717—719.
- 1920 (en collab. avec *Ch. Schneider*): Etude de quelques iminosulfures aromatiques complètement substitués. Helv. 3, 115—134.
- 1923 (en collab. avec *J. Schalch*): Sur la constitution de quelques iminosulfures. Helv. 6, 605—617.
- La Société Chorale de Neuchâtel. Notice historique publiée à l'occasion de son cinquantenaire. 1 broch. in 8 de 107 pages. Neuchâtel, *Foetisch frères S. A.*, éditeurs.
- 1925 (en collab. avec *P. Richard*): De l'action de quelques chlorures dérivés de l'acide carbonique sur la diméthylaniline. Helv. 8, 490—500.

- 1928 L'évolution des théories de la chimie organique. Discours prononcé le 28 octobre 1927 à l'occasion de son installation comme Recteur de l'Université. Neuchâtel, Secrétariat de l'Université (28 pages).
- Notice sur la vie et les travaux d'*Otto Billeter* (1851—1927). *Helv.* **11**, 700—710.
- 1928 (en collab. avec *James Borel*): Spectres d'absorption de thiurées. Contribution à l'étude de la constitution des thiurées. *Helv.* **11**, 1219—1228.
- 1929 (en collab. avec *A. Farine*): Sur quelques dérivés du 4,4'-diaminodiphénylméthane. *Helv.* **12**, 865—869.
- 1932 La Société neuchâteloise des sciences naturelles 1832—1932. Notice publiée à l'occasion de son centenaire. *Bull. Soc. neuch. Sci. nat.* **56**, 5—83.
- 1932 (en collab. avec *Suzanne Kunz*): De l'action du phénylsénévol sur les phénols en présence de chlorure d'aluminium. *Helv.* **15**, 376—380.
- 1937 (en collab. avec *Jean Zeltner*): De quelques dérivés nitrés et aminés de la benz-anilide, de la thiobenzanilide et du 2-phénylbenzothiazole et des colorants azoïques qui en dérivent. *Helv.* **20**, 691—704.
- 1939 *Alfred Berthoud*. 1874—1939. *Actes Soc. helv. Sci. nat.* **1939**, 233—234.
- 1941 *Marcel de Montmollin*, 1887—1940. *Helv.* **24**, 267—271.
- 1941 *Marcel de Montmollin*, 1887—1940. *Bull. Soc. neuch. Sci. nat.* **65**, 55—59.
- 1943 (en collab. avec *Marcel Langer*): Transpositions intramoléculaires chez quelques phényl-benzimino-thiurées et thiobenzoyl-guanidines complètement substituées, *Helv.* **26**, 1722—1740.
- Titre honorifique reçu: Professeur honoraire de l'Université de Neuchâtel (Juin 1939).

Thèses de doctorat préparées sous la direction de H. Rivier, professeur.

- 1920 *Charles Schneider*. Etude de quelques iminosulfures complètement substitués. Neuchâtel. *Impr. centrale S. A.*
- 1923 *Jacques Schalch*. Beitrag zur Konstitutionserklärung einiger Iminosulfide. Thèse dactylographiée. Résumé paru sous le titre: Sur la constitution de quelques iminosulfures. Bâle, *Birkhäuser & Cie.*
- 1925 *Paul Richard*. De l'action des chlorocarbonates et des chlorothiocarbonates sur la diméthylaniline. Neuchâtel, *Impr. Paul Attinger S. A.*
- 1927 *James Borel*. Spectres d'absorption de thiurées. Contribution à l'étude de la constitution de la thiurée. Neuchâtel. *Editions de la Baconnière.*
- 1927 *Albert Farine*. Contribution à l'étude des dérivés du diaminodiphénylméthane. Le Mans. *Impr. Ch. Monnoyer.*
- 1931 *Suzanne Kunz*. De l'action du phénylsénévol sur les phénols et les naphols. Neuchâtel. *Imprimerie Centrale S. A.*
- 1933 *Philippe Clottu*. Sur quelques phénylbenziminothiurées et thioacylguanidines complètement substituées. Neuchâtel. *Imprimerie Centrale S. A.*
- 1937 *Jean Zeltner*. De quelques dérivés nitrés et aminés de la benz-anilide, de la thiobenzanilide et du 2-phénylbenzothiazole et des colorants azoïques qui en dérivent. Bâle. *Birkhäuser & Cie.*
- 1943 *Marcel Langer*. Transpositions intramoléculaires chez quelques phényl-benzimino-thiurées et thiobenzoyl-guanidines complètement substituées.

247. Über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe im 5-Methyl-thiazol

von H. Erlenmeyer und P. Schmidt.

(26. X. 46.)

Bei vergleichenden Untersuchungen über die Eigenschaften von Derivaten des isosteren Verbindungspaares Pyridin und Thiazol zeigte es sich, dass neben vielen Übereinstimmungen auch charakteristische Unterschiede zu finden sind. So konnte gezeigt werden¹⁾, dass die beiden entsprechenden Dicarbonsäuren, die Pyridin-2,3-dicarbonsäure und die Thiazol-4,5-dicarbonsäure im reaktiven Verhalten unähnlich sind, indem bei der Pyridinverbindung die in ortho-Stellung zum Stickstoff, d. h. in 2-Stellung, bei der Thiazolverbindung hingegen die in meta-Stellung zum Stickstoff, d. h. in 5-Stellung befindliche Carboxylgruppe bei höherer Temperatur abgespalten wird.

Da nun sehr häufig gilt — wie z. B. aus dem Verhalten der Pyridin-2-carbonsäure einerseits und des 2-Methyl-pyridin andererseits zu entnehmen ist —, dass in Fällen, wo bei einer Carbonsäure eine leichte Decarboxylierung zu beobachten ist, in der entsprechenden Methylverbindung die CH_3 -Gruppe eine Kondensationsfähigkeit gegenüber Aldehyden aufweist, interessierte uns die Frage, ob auch in der Reihe der in 5-Stellung substituierten Thiazolverbindungen der leicht durchführbaren Decarboxylierung der Thiazol-5-carbonsäure eine Kondensationsfähigkeit der Methylgruppe im 5-Methyl-thiazol (V) entspricht.

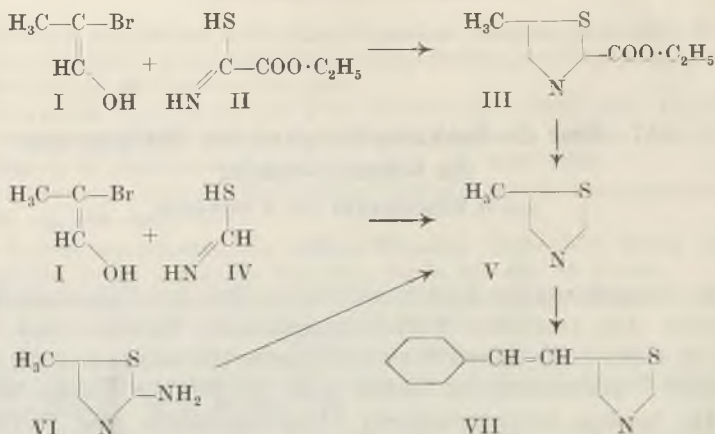
Erwähnt sei, dass für die 2-Stellung im Thiazol diese Beziehung zwischen Decarboxylierung²⁾³⁾ und Kondensationsfähigkeit der Methylgruppe³⁾ gilt. Für 5-Methyl-thiazol (V) war hingegen das Gleiche nicht ohne weiteres zu erwarten, da die Methylgruppe hier in meta-Stellung zum Stickstoff und nur zum Schwefel in ortho-Stellung steht.

Bei Versuchen, in welchen Benzaldehyd auf 5-Methyl-thiazol (V) einwirkte, konnten wir in guter Ausbeute ein Reaktionsprodukt isolieren, das sich als 5-Styryl-thiazol (VII) identifizieren liess. Durch dieses Ergebnis wird die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe im 5-Methyl-thiazol belegt.

¹⁾ H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, *Helv.* **25**, 1073 (1942).

²⁾ H. Erlenmeyer, R. Marbet und H. Schenkel, *Helv.* **28**, 924 (1945); H. Schenkel, R. Marbet und H. Erlenmeyer, *Helv.* **27**, 1437 (1944); W. R. Boon, *Soc.* **1945**, 601.

³⁾ H. Kondo und F. Nagasawa, *J. Pharm. Soc. Japan* **57**, 249 (1937); *C.* **1938**, II, 858; W. H. Mills und J. L. B. Smith, *Soc.* **121**, 2724 (1922).



Das für unsere Versuche benötigte 5-Methyl-thiazol (V), das bisher aus 2-Amino-5-methyl-thiazol (VI) über 2-Chlor-5-methyl-thiazol¹⁾ oder durch Diazotieren und reduzierendes Verkochen²⁾ erhalten wurde, stellten wir nach verschiedenen neuen Methoden dar. Neben der direkten Darstellung aus Thioformamid (IV) und α -Chlorpropionaldehyd oder besser α -Brom-propionaldehyd (I) gelang uns auch die Kondensation von α -Brom-propionaldehyd mit Thiooxamäthan (II) zum 5-Methyl-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III), aus welchem durch Verseifung und Decarboxylierung das 5-Methyl-thiazol (V) entstand.

Experimenteller Teil.

I. Darstellung von 5-Methyl-thiazol (V).

1. α -Chlor-propionaldehyd und Thioformamid (IV).

30 g α -Chlor-propionaldehyd wurden mit 50 g Thioformamid in abs. Äther unter Abdestillieren des Äthers kondensiert, mit 2-n. Sodalösung neutralisiert und ausgeäthert.

Wir erhielten bei 73—75° (43 mm) 2,5 g (8% der Theorie) einer wasserklaren Flüssigkeit, die sich beim Stehen an der Luft bald gelb färbt. Das Pikrat zeigte den Smp. 167°³⁾.

4,049 mg Subst. gaben 5,456 mg CO₂ und 0,947 mg H₂O

C ₁₀ H ₉ O ₇ N ₄ S	Ber. C 36,59	H 2,44%
	Gef. „ 36,77	„ 2,61%

2. α -Brom-propionaldehyd (I) und Thioformamid (IV).

74 g α -Brom-propionaldehyd wurden mit 74 g Thioformamid in absolutem Äther unter Abdestillieren des Äthers kondensiert, mit 2-n. Sodalösung neutralisiert und ausgeäthert.

Wir erhielten bei 70—72° (41 mm) 24 g 5-Methyl-thiazol (V) (30% der Theorie).

¹⁾ J. McLean und D. Muir, Soc. 1942, 383.

²⁾ K. Ganapathi und A. Venkataraman, Proc. Indian Acad. Sci. [A] 22, 362 (1945).

³⁾ J. McLean und D. Muir, loc. cit. geben für das Pikrat des 5-Methyl-thiazols 170° an.

3. α -Brom-propionaldehyd (I) und Thio-oxamäthan (II).

20 g α -Brom-propionaldehyd wurden mit 29 g Thio-oxamäthan auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktion trat bald sehr heftig ein, so dass gekühlt werden musste. Durch Neutralisieren mit 2-n. Sodalösung und Ausäthern erhielten wir 2 g 5-Methyl-thiazol-2-carbonsäure-ester (III) als hellgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 129° (13 mm).

4,266 mg Subst. gaben 7,67 mg CO₂ und 2,05 mg H₂O

4,46 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (26°, 734 mm)

C₇H₉O₂NS Ber. C 49,10 H 5,30 N 8,18%

Gef. „ 49,07 „ 5,37 „ 8,21%

Der 5-Methyl-thiazol-2-carbonsäure-äthylester (III) konnte durch Verseifung mit alkoholischer KOH und Decarboxylierung bei ca. 140° zum 5-Methyl-thiazol (V) abgebaut werden. Das decarboxylierte Produkt ergab ein Pikrat, das bei 167° schmolz und mit dem oben erwähnten Pikrat des 5-Methyl-thiazols keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

II. 5-Styryl-thiazol (VII) aus 5-Methyl-thiazol (V) und Benzaldehyd.

8 g 5-Methyl-thiazol wurden mit 10 g Benzaldehyd und 0,9 g wasserfreiem ZnCl₂ während 15 Stunden im Bombenrohr auf 160° erhitzt.

Der Inhalt des Bombenrohrs wurde in konz. HCl aufgenommen, verdünnt und der überschüssige Benzaldehyd durch Ausäthern entfernt. Nach Neutralisation mit 2-n. Sodalösung wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Die verbleibende rötliche Flüssigkeit (5 g) bestand aus 5-Methyl-thiazol (2 g) und einem schwach gelben Öl (1,5 g) vom Sdp. 125° (1 mm). Die Analyse dieses Öls stimmte auf Styryl-thiazol.

3,07 mg Subst. gaben 0,200 cm³ N₂ (22°, 728 mm)

C₁₁H₉NS Ber. N 7,48 Gef. N 7,22%

Der ungesättigte Charakter der Seitenkette wurde durch Oxydation mit Permanganat, durch Bromierung und durch die Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung, die der Theorie entsprach, nachgewiesen. Das 5-Styryl-thiazol gab ein Pikrat mit dem Smp. 158°.

4,010 mg Subst. gaben 7,23 mg CO₂ und 1,13 mg H₂O

2,55 mg Subst. gaben 0,303 cm³ N₂ (25°, 742 mm)

5,30 mg Subst. gaben 0,382 mg S

C₁₇H₁₂O₇N₄S Ber. C 49,04 H 2,91 N 13,46 S 7,70%

Gef. „ 49,20 „ 3,15 „ 13,28 „ 7,20%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem analytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

248. Beitrag zum Problem der Ähnlichkeit zwischen Pyridin und Nitrobenzol

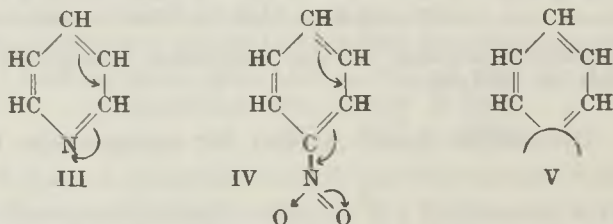
von H. Erlenmeyer, J. P. Jung und E. Sorkin.

(26. X. 46.)

In einer Reihe von früheren Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei Verbindungen mit ähnlicher Struktur, insbesondere bei isosteren Verbindungen, häufig Übereinstimmungen in den Eigenschaften herrschen. An Eigenschaften wurden hierbei vorwiegend Isomorphie-Beziehungen und biologische Wirkungen untersucht. Wir hatten uns in diesem Zusammenhang besonders für das isostere Verbindungspaar Pyridin-Thiazol interessiert und konnten eine Reihe von Beziehungen, unter anderem eine ähnliche biologische Wirkung des Pyridin-3-carbonsäure-diäthylamids (I) (Coramin) und des Thiazol-5-carbonsäure-diäthylamids (II)¹⁾ nachweisen.



Während bei dem Verbindungspaar Pyridin-Thiazol die Strukturanalogie, die sich auf die Vertretbarkeit der aromatischen $-\text{CH}=\text{CH}- \leftrightarrow =\text{CH}-\text{CH}=-$ Gruppe durch den aromatischen Schwefel $-\text{S}- \leftrightarrow =\text{S}=-$ zurückführen lässt, die gesamte Struktur der Molekel betrifft, wird im folgenden die bekannte Ähnlichkeit²⁾ zwischen Pyridin (III) und Nitrobenzol (IV), die nur in einer Strukturanalogie des Restes (V) besteht, zum Gegenstand einer vergleichenden Untersuchung gemacht.



Als vergleichbare Eigenschaft wählten wir wiederum die — in der Pyridinreihe bekannte — biologische Wirkung der Carbonsäure-diäthylamid-Gruppe in Metastellung zu der die Bindungsverhältnisse des Restes bedingenden Gruppe.

¹⁾ H. Erlenmeyer, H. von Meyenburg, *Helv.* **20**, 204 (1937).

²⁾ Siehe z. B. N. V. Sidgwick, „The Organic Chemistry of Nitrogen“ (1945), S. 523.

Um die Ergebnisse zu verdeutlichen, d. h. die Besonderheit der Metastellung klarzustellen, wurde noch p-Nitrobenzoesäure-diäthylamid hergestellt und in den Kreis der Untersuchungen einbezogen.

m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid wurde aus m-Nitrobenzoylchlorid durch Umsetzung mit Diäthylamin in farblosen Krystallen vom Smp. 75–76° erhalten. Ganz entsprechend wurde aus p-Nitrobenzoylchlorid das p-Nitrobenzoesäure-diäthylamid in Form von Prismen vom Smp. 64–65° gewonnen.

Die biologische Prüfung¹⁾ ergab für m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid eine deutliche Zunahme der Atemfrequenz und des Atemvolumens, womit qualitativ in der biologischen Wirkung eine Ähnlichkeit mit dem Pyridin-3-carbonsäure-diäthylamid (Coramin) nachgewiesen ist. Im Gegensatz hierzu besitzt p-Nitrobenzoesäure-diäthylamid keine analeptischen Eigenschaften.

Das Ergebnis dieser Prüfungen kann als Hinweis für die Bedeutung der aus dem chemischen Verhalten und aus den Strukturformeln abgeleiteten Ähnlichkeitsbeziehungen zwischen Pyridin und Nitrobenzol für biologische Wirkung angesehen werden.

Experimenteller Teil.

m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid.

17,5 g frisch destilliertes m-Nitrobenzoylchlorid wurden in 90 cm³ Äther gelöst und mit einer Lösung von 7 g Diäthylamin in 35 cm³ Äther allmählich versetzt. Der entstehende weisse Niederschlag, bestehend aus Hydrochloriden, wurde durch mehrmaliges Schütteln mit wenig Wasser entfernt. Die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde eingengt und das zurückbleibende, schwach gelbliche Öl in möglichst wenig Äthanol aufgenommen. Nach mehrtägigem Stehen schied sich das m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid in farblosen Prismen vom Smp. 73–75° ab, die nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol bei 75–76° schmolzen. Ausbeute 17 g (81%).

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,150 mg Subst. gaben 6,82 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O

3,43 mg Subst. gaben 0,380 cm³ N₂ (22°, 737 mm)

C₁₁H₁₄O₃N₂ Ber. C 59,46 H 6,35 N 12,60%

Gef. „ 59,01 „ 6,25 „ 12,43%

p-Nitrobenzoesäure-diäthylamid.

12 g p-Nitrobenzoylchlorid wurden in 50 cm³ Äther gelöst und mit einer Lösung von 5 g Diäthylamin in 25 cm³ Äther portionenweise versetzt. Nach Beendigung der unter heftigem Aufschäumen erfolgten Reaktion wurde mit ca. 100 cm³ 2-n. Natronlauge unterschichtet und geschüttelt. Die ätherische Schicht wurde gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und lieferte nach dem Abdestillieren einen gelben, krystallinisch erstarrenden Rückstand, der nach dem Umkrystallisieren aus Äther 13 g (90%) feine Prismen vom Smp. 64–65° lieferte. p-Nitrobenzoesäure-diäthylamid destilliert bei 18 mm Hg bei 213–214° als gelbes Öl.

¹⁾ Für die Ausführung der biologischen Prüfung möchten wir auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft unseren verbindlichsten Dank sagen.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 30° im Hochvakuum getrocknet.

4,592 mg Subst. gaben 10,01 mg CO₂ und 2,70 mg H₂O

3,51 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N₂ (22°, 736 mm)

C₁₁H₁₄O₃N₂ Ber. C 59,46 H 6,35 N 12,60%
Gef. „ 59,48 „ 6,58 „ 12,71%

Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Leitung: Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

249. Die Dissoziation von Schwefelwasserstoff

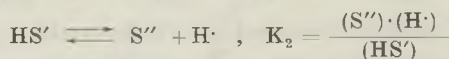
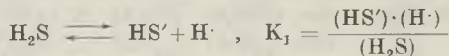
von H. Kubli.

(26. X. 46.)

Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffes bietet im Hinblick auf die praktische Bedeutung dieses Fällungsmittels in der Analyse und sein Verhalten in Mineralwässern besonderes Interesse. Die potentiometrische Messung der Acidität des Schwefelwasserstoffes und seiner Salze ist jedoch durch die Reduktionswirkung des Schwefelwasserstoffes erschwert. Wohl aus diesem Grunde sind zunächst Bestimmungen der ersten Konstante auf Grundlagen der Konduktometrie ausgeführt worden. Erst in neuerer Zeit hat *Epprecht*¹⁾ die erste Konstante mit der Glaselektrode gemessen. Zur Bestimmung der zweiten Konstante wurde vor allem die Hydrolysenalkalität von Alkalisulfiden und -hydrogensulfiden herangezogen, wobei die Alkalität u. a. durch die Geschwindigkeit einer Esterverseifung bestimmt wurde.

In Tabelle I sind die wichtigsten Bestimmungen der beiden Dissoziationskonstanten aus der Literatur zusammengestellt.

Die Dissoziation des Schwefelwasserstoffes als einer zweibasischen Säure erfolgt in bekannter Weise nach:



wobei die Dissoziationsstufen recht scharf getrennt erscheinen. Der Wert für die erste Dissoziationskonstante weist mit Rücksicht auf die verschiedenen Bestimmungsmethoden noch mässige Abweichungen vom Mittelwert auf. Der maximale Unterschied beträgt 0,8 p_H-Einheiten. Wie zu erwarten, sind die Unterschiede für die 2. Dissoziationskonstante wesentlich grösser. Sie betragen ca. 1,7 p_H-Einheiten.

¹⁾ Helv. 21, 205 (1938).

Tabelle I.

Autor	Methoden	$K_1 \times 10^7$	P_{K_1}
<i>Paul</i> , Ch. Ztg. 1899 , 535	Konduktometrie	1,2	6,921
<i>Walker-Cormack</i> , Soc. 77 , 5 (1900)	Konduktometrie	0,57	7,244
<i>Auerbach</i> , Z. physikal. Ch. 49 , 220 (1904)	Konduktometrie	0,91	7,041
<i>Jellinek-Czerwinski</i> , Z. physikal. Ch. 102 , 438 (1922)	verschiedene	0,7—3	7,155— 6,52 0° C
<i>Epprecht</i> , Helv. 21 , 205 (1938)	Potentiometrie	3,313	6,48
		$K_2 \times 10^{14}$	P_{K_2}
<i>Küster-Heberlein</i> , Z. anorg. Ch. 43 , 69 (1905) (ber. v. <i>Jellinek</i> , l. c.)	Hydrolyse	6	13,22
<i>Knox</i> , Z. El. Ch. 12 , 477 (1906)	Hydrolyse	0,12	14,92
<i>Jellinek-Czerwinski</i> , Z. physikal. Ch. 102 , 438 (1922)	Hydrolyse	0,2	14,70 0° C
<i>Jellinek</i> , Lehrb. d. physikal. Ch., Bd. IV, 62 (1931)	Gefrierpunkts- erniedrigung	3	13,52 0° C

Es war daher von Interesse, eine Neubestimmung der beiden Konstanten auf potentiometrischer Grundlage durchzuführen. Um hierbei die Reduktionswirkung des Schwefelwasserstoffes auszuschalten, wurden die Messungen mit der Glaselektrode durchgeführt, welche zu diesem Zwecke selbst hergestellt und über den ganzen Aciditätsbereich mit entsprechenden Puffern geeicht worden war.

*Epprecht*¹⁾ hat seine bei Messungen von NaHS-Lösungen mit der Glaselektrode auftretenden Konzentrationen mit Hilfe des *Debye-Hückel*'schen Grenzgesetzes in Aktivitäten umgerechnet. Leider gibt *Epprecht* die dabei verwendeten Aktivitätskoeffizienten nicht an.

In der vorliegenden Arbeit werden Sulfid- und Hydrogensulfidlösungen mit der Glaselektrode gemessen und ihre Titrationskurve mit Salzsäure aufgenommen.

Die Flüchtigkeit des Schwefelwasserstoffes hat auf die Bestimmung der zweiten Dissoziationskonstante noch keinen Einfluss, im Gegensatz zur Bestimmung von K_1 , wo vom ersten vertikalen Wendepunkt B (1. Äquivalenzpunkt) (Fig. 1) an zu dem hydrolytisch gebildeten Schwefelwasserstoff noch der durch die Titration selbst freigesetzte hinzutritt. Durch sehr schnelle Titration im abgeschlossenen Gefäß und sparsamste Rührung, die durch 2—3 Sekunden

¹⁾ L. c.

dauerndes Einleiten von reinem Stickstoff nach jedem Säurezusatz bewirkt wurde, konnten die Schwefelwasserstoffverluste auf einem Minimum gehalten werden.

Um den durch allfällige Schwefelwasserstoffverluste verursachten Fehler auszuschalten, wurden 4 gleiche Proben Na_2S -Lösung mit 4 unter sich wenig verschiedenen Mengen HCl versetzt, was 4 NaHS -Lösungen ergab, deren Zusammensetzung derjenigen in der Nähe des Punktes C der Titrationskurve (Fig. 1) entsprach. Diese NaHS -Lösungen wurden sofort nach der Mischung in eine pipettenförmige Glaselektrode nach *Mac Innes* (Fig. 2) eingesogen und die Aciditäten bestimmt. Alle vier p_{H} -Werte entsprachen den bei der Titration gemessenen p_{H} -Werten in den Punkten der gleichen Zusammensetzung der Lösung. Bei den Titrationen von Na_2S -Lösungen unter den oben angeführten Versuchsbedingungen sind also keine messbaren Schwefelwasserstoffverluste eingetreten.

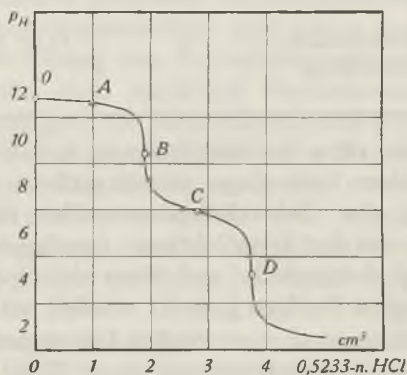


Fig. 1.

Titration von 20 cm^3 $0,04942\text{-m. Na}_2\text{S}$ mit $0,5233\text{-n. HCl}$ bei 20° C .

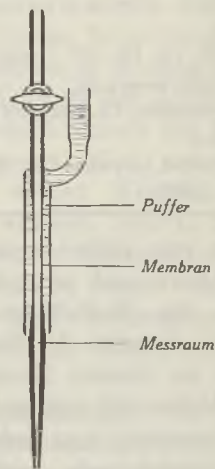


Fig. 2.

Kapillarglaselektrode nach *Mac Innes*.

Die verwendeten Sulfidlösungen waren ca. $0,05$ -molar. Sie wurden mit Sauerstoff- und Kohlendioxyd-freiem Leitfähigkeitswasser hergestellt und unter Stickstoff-Wasserstoff-Atmosphäre aufbewahrt.

Es wurden titriert:

1. Lösungen von *Merck'schem* $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ zur Ermittlung beider Dissoziationskonstanten. Fig. 1 zeigt den Potentialverlauf von 20 cm^3 $0,04942\text{-m. Na}_2\text{S}$ bei der Titration mit $0,5233\text{-m. HCl}$ bei einer Temperatur von 20° C .

2. Natriumhydrogensulfidlösungen, welche durch Sättigen von CO_2 -freier Natronlauge mit gasförmigem H_2S gewonnen wurden. Diese Lösungen konnten natürlich nur zur Bestimmung von K_1 dienen. Eine Titrationskurve von 20 cm^3 $0,08425\text{-m. NaHS}$ -Lösung mit $0,5233\text{-n. HCl}$ bei 20° C ist in Fig. 3 dargestellt.

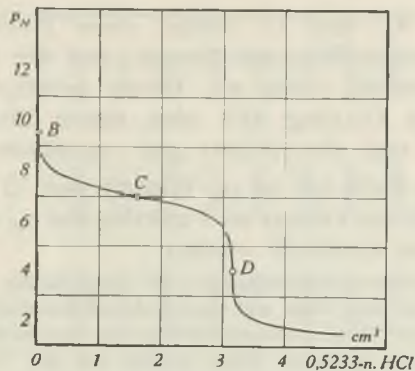


Fig. 3.

Titration von 20 cm³ 0,08425-m. NaHS mit 0,5233-n. HCl bei 20° C.

Als Potentialindikator bei den Titrationen diene eine sehr dünnwandige, innerhalb 2—3 Sekunden ansprechende Kugelglaselektrode, welche nach der Vorschrift von *W. D. Treadwell* und *J. Bergstrand*¹⁾ aus Corning-015-Glas hergestellt wurde.

Es wurde folgende Kette gemessen:

Ag	AgCl	0,1-m.-NaOOCCH ₃ 0,1-m.-HOOCCH ₃ 0,1-m.-NaCl	Glas	Na ₂ S HCl	KCl ges.	Hg ₂ Cl ₂	Hg
----	------	--	------	--------------------------	-------------	---------------------------------	----

Vor und nach jeder Titration wurde die Kette mit folgenden 3 Puffern geeicht und kontrolliert:

- 0,1-m. Essigsäure mit 0,1-m.-Natriumacetat nach *Michaelis*.
 p_H 4,643 (15—25° C)²⁾
- 0,025-m. KH₂PO₄ mit 0,025-m. Na₂HPO₄·2 H₂O nach *Sörensen*.
 p_H 6,855 (20° C)²⁾
- 0,05-m. Na₂B₄O₇·10 H₂O nach *Sörensen*.
 p_H 9,23 (20° C)²⁾

Ein asymmetrisches Potential war daher nicht zu berücksichtigen.

Der Kompensator zur Potentialmessung wurde direkt in p_H -Werten geeicht. Er erlaubte eine Ablesegenauigkeit von $\pm 2/1000 p_H$.

Als Nullinstrument diene ein empfindliches Röhrengerät mit einer Elektrometerröhre am Eingang. Das oben abgeschlossene Titrationsgefäß hatte nur Öffnungen für den Bürettenschnabel, die beiden Elektroden und die in die Lösung ein- und ausschiebbare Kapillare zur Gasrührung mit reinstem Stickstoff.

Bekanntlich ist bei einer guten Glaselektrode die Änderung der Potentialdifferenz pro Änderung des p_H $\Delta E/\Delta p_H$ nur im Gebiet von p_H 1—9,5 maximal 58,1 mV bei 20° C.

¹⁾ Helv. **28**, 945 (1945).

²⁾ Die p_H -Werte der Puffer entstammen den neuesten Messungen von *Mac Innes* und Mitarbeitern, Am. Soc. **60**, 1094 (1938), und von *Hitchcock* und *Taylor*, Am. Soc. **60**, 2710 (1938).

Zwischen p_H 9,5 und 13 nimmt diese Potentialdifferenz als Funktion der fallenden Wasserstoffionen- und der steigenden Metall (I)-Ionen-Konzentration stetig ab. Dieser prinzipielle Fehler aller Glaselektroden aus Corning 015 oder einem ähnlich zusammengesetzten Glas ist nun aber relativ gut reproduzierbar.

Da in unserm Falle bis zu p_H -Werten von 12 gemessen wurde, musste die Grösse dieses Fehlers als Funktion des p_H und der Natriumionen-Konzentration ermittelt werden.

Dabei wurde folgendermassen verfahren¹⁾. In einem Gefäss, das sowohl mit einer Wasserstoff-, als auch mit einer Glas- und einer Kalomel-Bezugselektrode versehen war, wurden die Potentiale von Natriumchloridlösungen von verschiedener Wasserstoff- und Natriumionenkonzentration gemessen. Dann wurden aus den Potentialen der beiden Meßsonden gegen die Kalomelektrode die zugehörigen p_H -Werte berechnet. Die ermittelten p_H -Differenzen (Δp_H) zwischen Glas- und Wasserstoffelektrode wurden auf der Ordinate gegen die p_H -Werte der Glaselektrode (p_H') auf der Abszisse in einem Koordinatensystem aufgetragen.

Der Ansatz zur Korrektur der aus den Potentialen der Glaselektrode errechneten p_H -Werte (p_H') lautet:

$$p_H \text{ kor.} = p_H \text{ Wasserstoffelektrode} = p_H' + \Delta p_H$$

wobei Δp_H für die zugehörigen Metallkonzentrationen der Fig. 4 entnommen werden kann.

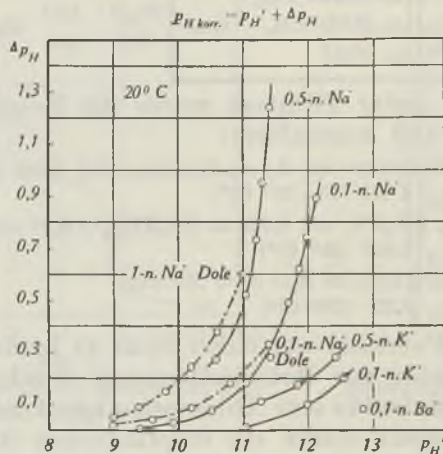


Fig. 4.

Metallionen-Fehler-Korrektur für Glaselektroden.

- Messungen mit einem selbst hergestellten, dem Corning 015 sehr ähnlichen Glas bei 20° C.
 - - - - Messungen von *M. Dole*²⁾ mit einem (sehr wahrscheinlich) Original-Corning 015 Glas bei 25° C.

Mit den also ermittelten Korrekturen wurden nun die gemessenen p_H -Werte der Titrations versehen.

¹⁾ Mitbearbeitet von *G. A. Tarnuzzer*, cand. ing. chem.

²⁾ *The Glass Electrode*; 310, New York 1941.

Tabelle II.
 Titration von 20,0 cm³ 0,04972-m. Na₂S-Lösung mit 0,5233-n. HCl, 20°C.

HCl cm ³	C HS' + H ₂ S	C' Cl'	C'' Na'	C''' HS'	C'''' H ₂ S	P _H	n _H × 10 ⁷	I' = Σeg ²	f _{HHS'}	K _s × 10 ⁷	P _K
0			0,09943			12,38					
1,00			0,09469			12,19					
2,00	0,04520	0,04757	0,09039	0,04282	0,00238	8,29	0,0513	0,18078	0,7668	(0,707)	(7,15)
2,20	0,04479	0,05186	0,08957	0,03771	0,00708	7,70	0,200	0,17914	0,7672	0,817	7,08*
2,40	0,04439	0,05607	0,08877	0,03270	0,01169	7,38	0,417	0,17754	0,7680	0,896	7,04*
2,60	0,043995	0,06020	0,08799	0,02779	0,01620	7,16	0,692	0,17598	0,7680	0,912	7,040
2,80	0,04361	0,06426	0,08722	0,02296	0,02065	7,00	1,00	0,17444	0,7693	0,855	7,06*
3,00	0,04323	0,06826	0,08646	0,01820	0,02503	6,81	1,55	0,17292	0,7698	0,865	7,062
3,20	0,04286	0,07218	0,08571	0,01353	0,02933	6,60	2,51	0,17142	0,7703	0,892	7,050
3,40	0,04249	0,07604	0,08498	0,00894	0,03355	6,38	4,16	0,16996	0,7710	0,836	7,067
3,60	0,04213	0,07983	0,08426	0,00443	0,03770	6,09	8,12	0,16852	0,7714	(0,737)	(7,13)
3,80						4,08					
4,00						2,28					
4,20						1,98					
										Mittelwert:	
										0,871	7,060

Tabelle III.

Titration von 20,0 cm³ 0,08425-m. NaHS-Lösung mit 0,5233-n. HCl, 20° C.

HCl cm ³	C HS ⁻ + H ₂ S	C' Cl ⁻	C'' Na ⁺	C''' HS ⁻	C'''' H ₂ S	pH	a _{H⁺} × 10 ⁷	I' = Σoz ²	f _{HS⁻}	K ₁ × 10 ⁷	pK ₁
0	0,08425	0	0,08425	0,08425	0	9,54	0,002882				
0,400	0,08260	0,01026	0,08260	0,07234	0,01026	7,86	0,138	0,16520	0,772 ₈	(0,752)	(7,12 ₈)
0,600	0,08180	0,01524	0,08180	0,06656	0,01524	7,61	0,246	0,16360	0,773 ₃	0,829	7,08 ₂
0,800	0,08101	0,02013	0,08101	0,06088	0,02013	7,40	0,398	0,16202	0,774 ₀	0,932	7,03 ₁
1,000	0,08024	0,02492	0,08024	0,05532	0,02492	7,26	0,549	0,16048	0,774 ₈	0,944	7,02 ₅
1,200	0,07948	0,02962	0,07948	0,04986	0,02962	7,14	0,724	0,15896	0,775 ₃	0,945	7,02 ₄
1,400	0,07874	0,03423	0,07874	0,04451	0,03423	7,06	0,871	0,15748	0,776 ₀	0,879	7,05 ₆
1,600	0,07801	0,03876	0,07801	0,03925	0,03876	6,96	1,096	0,15602	0,776 ₈	0,862	7,06 ₄
1,800	0,07729	0,04321	0,07729	0,03408	0,04321	6,86	1,380	0,15438	0,777 ₄	0,846	7,07 ₂
2,000	0,07659	0,04757	0,07659	0,02902	0,04757	6,74	1,820	0,15318	0,778 ₀	0,864	7,06 ₄
2,200	0,07590	0,05186	0,07590	0,02404	0,05186	6,62	2,40	0,15180	0,778 ₆	0,866	7,06 ₂
2,400	0,07522	0,05607	0,07522	0,01915	0,05607	6,49	3,24	0,15044	0,779 ₂	0,862	7,06 ₄
2,600	0,07456	0,06020	0,07456	0,01436	0,06020	6,34	4,57	0,14912	0,779 ₈	0,850	7,07 ₀
2,800	0,07390	0,06426	0,07390	0,00964	0,06426	6,16	6,91	0,14780	0,780 ₂	0,809	7,09 ₂
3,000	0,07326	0,06826	0,07326	0,00500	0,06826	5,84	14,45	0,14652	0,781 ₁	0,827	7,08 ₂
3,200						4,52					
3,400						2,63					
3,600						2,08					
								Mittelwert:		0,870	7,06 ₀

Tabelle IV.

Titration von 20,15 cm³ 0,05064-m. Na₂S-Lösung mit 0,5233-n. HCl, 20° C.

HCl cm ³	C HS' + H ₂ S	C' Cl'	C'' Na ⁺	C''' HS'	C'''' H ₂ S	p _H	a _{H⁺} · × 10 ⁷	T = ΣCz ²	f _{HS'}	K ₁ × 10 ⁷	p _K
2,20	0,04566	0,05151	0,09131	0,03980	0,00585	7,75	0,178	0,18263	0,766 ₀	0,928	7,03 ₂
2,40	0,04527	0,05569	0,09054	0,03485	0,01042	7,43	0,372	0,18108	0,766 ₀	0,954	7,02 ₀
2,60	0,04485	0,05981	0,08971	0,02990	0,01495	7,24	0,575	0,17942	0,767 ₂	0,882	7,05 ₄
2,80	0,04446	0,06384	0,08893	0,02508	0,01938	7,06	0,870	0,17785	0,767 ₈	0,864	7,06 ₄
3,00	0,04408	0,06781	0,08816	0,02034	0,02374	6,87	1,349	0,17632	0,768 ₈	0,888	7,05 ₂
3,20	0,04370	0,07172	0,08740	0,01569	0,02801	6,70	1,994	0,17481	0,769 ₀	0,859	7,06 ₀
3,40	0,04333	0,07555	0,08666	0,01111	0,03222	6,51	3,09	0,17332	0,769 ₈	0,820	7,08 ₀
3,60	0,04297	0,07932	0,08593	0,00661	0,03636	6,23	5,89	0,17186	0,770 ₂	0,824	7,08 ₄
3,80						5,55					
4,00						2,70					
4,20						2,14					
						Mittelwert:				0,877	7,05

Bestimmung von K_1 durch Titrationsen von Na_2S - und NaHS -Lösungen mit 0,5233-n. HCl bei 20°C .

Tabellen II—IV zeigen die Resultate. Aus den 3 erhaltenen Mittelwerten wurde für K_1 $0,873 \times 10^{-7}$ (20°C) errechnet. Die Berechnungsmethode ist die folgende, wobei in eckigen Klammern die Konzentrationen¹⁾ stehen und f den Aktivitätskoeffizienten darstellt.

$$K_1 = \frac{[\text{H}'] \cdot f_{\text{H}} \cdot [\text{HS}'] \cdot f_{\text{HS}'}}{[\text{H}_2\text{S}] \cdot f_{\text{H}_2\text{S}}} \quad (1)$$

$$f_{\text{H}_2\text{S}} = 1, \quad C = [\text{H}_2\text{S}] + [\text{HS}']$$

$$[\text{Cl}'] + [\text{OH}'] = [\text{H}_2\text{S}] + [\text{H}']; \quad [\text{H}'] \cdot [\text{OH}'] = 0,681 \times 10^{-14} \quad (20^\circ \text{C});$$

daraus:

$$[\text{H}_2\text{S}] = [\text{Cl}'] + [\text{OH}'] - [\text{H}']; \quad [\text{HS}'] = C - [\text{H}_2\text{S}];$$

es folgt:

$$K_1 = \frac{[\text{H}'] \cdot f_{\text{H}} \cdot (C - ([\text{Cl}'] + [\text{OH}'] - [\text{H}'])) \cdot f_{\text{HS}'}}{[\text{Cl}'] + [\text{OH}'] - [\text{H}']} \quad (2)$$

Da in unserem Fall $[\text{OH}']$ und $[\text{H}']$ (ca. 10^{-7}) gegenüber C (ca. $4-8 \times 10^{-2}$ -m.) sehr klein sind, kann man ohne merklichen Fehler mit der reduzierten Formel rechnen:

$$K_1 = \frac{a_{\text{H}} \cdot (C - [\text{Cl}']) \cdot f_{\text{HS}'}}{[\text{Cl}']} \quad (3)$$

$f_{\text{HS}'}$ wurde nach den Tabellen von *Kielland*²⁾ ermittelt.

Bestimmung von K_2 .

Um allzu grosse und relativ grobe p_{H} -Korrekturen an jedem einzelnen Punkt der nach dem Muster von K_1 zu berechnenden Kurve im Gebiete von K_2 zu vermeiden, wurde vorgezogen, die 2. Dissoziationskonstante aus 3 einzelnen wohldefinierten Punkten der Titrationskurven zu bestimmen.

Bestimmung von K_2 aus:

a) dem p_{H} des ersten horizontalen Wendepunktes der Titrationskurve (Punkt A).

$$K_2 = \frac{[\text{H}'] \cdot f_{\text{H}} \cdot [\text{S}'] \cdot f_{\text{S}'}}{[\text{HS}'] \cdot f_{\text{HS}'}} \quad (4)$$

(Tabelle V)

¹⁾ Gemäss der Gepflogenheit in der neueren amerikanischen Literatur sollen durch die eckigen Klammern die Konzentrationen angegeben werden, im Gegensatz zu den mit runden Klammern ausgedrückten Aktivitäten der Ionen. Vgl. hiezu *Mac Innes* und *Belcher*, Am. Soc. **55**, 2630 (1933).

²⁾ *Kielland*, Am. Soc. **59**, 1676 (1937). (Zusammenstellung von nach *Debye-Hückel* berechneten individuellen Aktivitätskoeffizienten bei verschiedener totaler Ionenstärke wässriger Lösungen).

Tabelle V.
Bestimmung von K_2 aus dem Punkt A der Kurve.

	p_H korr. bei Punkt A	a_H $\times 10^{12}$	[Na]	[HS]	[S']	I $= \sum cz^2$	$f_{HS'}$	$f_{S''}$	K_2 $\times 10^{12}$	p_{K_2}
I	12,17	0,676	0,09420	0,02355	0,02355	0,2355	0,7511	0,3629	0,326	12,48 ⁶
II	12,13	0,741	0,09400	0,02350	0,02350	0,2350	0,7513	0,3632	0,358	12,44 ⁶

Tabelle VI.
Bestimmung von K_2 aus der Hydrolysenalkalität der Na_2S -Lösung (Punkt 0).

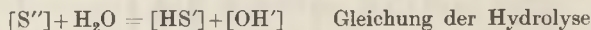
	p_H korr. bei Punkt 0	a_H $\times 10^{12}$	$a_{OH'}$ $\times 10^2$	[Na]	[S']	[HS']	I $= \sum cz^2$	$f_{HS'}$	$f_{S''}$	K_2 $\times 10^{12}$	p_{K_2}
I	12,42	0,380	1,79	0,09890	0,03155	0,01790	0,2379	0,7500	0,3600	0,321	12,49 ³
II	12,38	0,417	1,63	0,09940	0,03340	0,01630	0,2493	0,7490	0,3575	0,408	12,38 ⁹

Tabelle VII.
Bestimmung von K_2 aus dem p_H -Wert der reinen NaHS-Lösung (Punkt B).

	p_H korr. bei Punkt B	a_H $\times 10^9$	[Na]	[HS']	[Cl']	I $= \sum cz^2$	f_H	$f_{HS'}$	$f_{S''}$	K_2 $\times 10^{12}$	p_{K_2}
I	9,54	0,2882	0,09059	0,045245	0,045245	0,18118	0,833 ²	0,766 ⁵	0,391 ⁴	0,374	12,42 ⁵
II	9,54	0,2882	0,07734	0,03865	0,03865	0,15469	0,839 ⁹	0,777 ²	0,410 ³	0,391	12,40 ⁸

Mittelwert: **0,363** **12,44**

b) der Hydrolysenalkalität der reinen Na_2S -Lösung (Punkt 0).



daraus folgt
mathematisch:

$$[\text{Na}\cdot] + [\text{H}\cdot] = [\text{OH}'] + [\text{HS}']$$

$$[\text{Na}\cdot] = [\text{S}'''] + [\text{HS}'] \quad (5)$$

$$[\text{H}\cdot] \cdot [\text{OH}'] = K_{\text{H}_2\text{O}} = 0,681 \times 10^{-14} \quad (20^\circ \text{ C})$$

$$[\text{S}'''] = [\text{Na}\cdot] - [\text{OH}'] + [\text{H}\cdot] \quad (6)$$

$$[\text{HS}'] = [\text{OH}'] - [\text{H}\cdot] \quad (7)$$

Durch Einsetzen der Ausdrücke (6) und (7) für $[\text{S}''']$ und $[\text{HS}']$ in (4) konnte mit den Daten von Tabelle VI K_2 ermittelt werden.

c) dem p_{H} der reinen NaHS -Lösung (Punkt B).

Unter der Annahme, dass NaHS vollständig zu $\text{Na}\cdot + \text{HS}'$ dissoziiert und C gleich der analytischen Konzentration von NaHS ist, folgt:

$$\text{HS}' \rightleftharpoons \text{H}\cdot + \text{S}''', \quad \text{HS}' + \text{H}\cdot \rightleftharpoons \text{H}_2\text{S}$$

$$[\text{HS}'] = C - [\text{S}'''] - [\text{H}_2\text{S}], \quad [\text{H}\cdot] = [\text{S}'''] - [\text{H}_2\text{S}]$$

$$K_1 = \frac{[\text{H}\cdot] \cdot f_{\text{H}\cdot} \cdot [\text{HS}'] \cdot f_{\text{HS}'}}{[\text{H}_2\text{S}]}, \quad K_2 = \frac{[\text{H}\cdot] \cdot f_{\text{H}\cdot} \cdot [\text{S}'''] \cdot f_{\text{S}'''}}{[\text{HS}'] \cdot f_{\text{HS}'}}$$

die beiden Gleichungen kombiniert:

$$K_2 = \frac{K_1 \cdot a_{\text{H}^2} \cdot \frac{f_{\text{S}'''}}{f_{\text{H}\cdot} \cdot f_{\text{HS}'}} + f_{\text{S}'''} \cdot a_{\text{H}^2} \cdot \left(C + \frac{a_{\text{H}}}{f_{\text{H}\cdot}} \right)}{CK_1 - \frac{a_{\text{H}} \cdot K_1}{f_{\text{H}\cdot}}}$$

Da $C(4 - 8 \times 10^{-2} \cdot \text{m.})$ gegenüber $a_{\text{H}}/f_{\text{H}\cdot} = [\text{H}\cdot] (\sim 10^{-9,5})$ sehr gross ist, reduziert sich der Ausdruck zu:

$$K_2 = \frac{a_{\text{H}^2}}{f_{\text{H}\cdot}} \left(K_1 \cdot \frac{f_{\text{S}'''}}{f_{\text{HS}'}} + C \cdot f_{\text{H}\cdot} \cdot f_{\text{S}'''} \right) / K_1 \cdot C$$

Für K_1 wurde der Wert $0,873 \times 10^{-7}$ eingesetzt und mit den Daten von Tabelle VII K_2 berechnet.

Als Mittelwert aus den Daten der Tabellen ergibt sich:

$$K_1 = 0,873 \times 10^{-7}; \quad K_2 = 0,363 \times 10^{-12} \quad \text{von } \text{H}_2\text{S} \text{ bei } 20^\circ \text{ C.}$$

Kürzlich hat *H. Hagiwara*¹⁾ die beiden Dissoziationskonstanten des Selenwasserstoffes mit der Glaselektrode bestimmt und hierbei die folgenden Werte erhalten:

$$K_1 = 1,30 \times 10^{-4}; \quad K_2 = 1,0 \times 10^{-11} \quad \text{von } \text{H}_2\text{Se} \text{ bei } 25^\circ \text{ C.}$$

Wie zu erwarten war, bewirkt die Zunahme des Radius vom Zentralatom (Ionenradien $\text{S}'' = 1,84 \text{ \AA}$; $\text{Se}'' = 1,98 \text{ \AA}$)²⁾ eine Steigerung der Dissoziation, welche zumal für die erste Stufe beträchtlich ist:

$$\Delta p_{K_1} = 3,56; \quad \Delta p_{K_2} = 1,44$$

¹⁾ Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. **38**, Nr. 1034/35; Bull. Inst. phys. chem. Res. (Abstr.) **20**, 30 (1941); Bull. Inst. phys. chem. Res. **20**, 384 (1941); C. **1942**, I, 1350.

²⁾ Werte von *Pauling*.

Zusammenfassung.

Es wurden die Aciditäten von Natriumsulfid- und Natriumhydrogensulfid-Lösungen im Konzentrationsbereich von 0,04–0,08-m. mit der Glaselektrode gemessen und diese Lösungen mit 0,5233-n. HCl bei 20° C potentiometrisch titriert.

Unter Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten der reagierenden Ionen nach den Tabellen von *Kielland*¹⁾ wurden die Dissoziationskonstanten des Schwefelwasserstoffes wie folgt neu bestimmt:

$$K_1 = 0,873 \times 10^{-7}; \quad p_{K_1} = 7,059$$

$$K_2 = 0,363 \times 10^{-12}; \quad p_{K_2} = 12,44 \quad \text{bei } 20^\circ \text{ C}$$

Herrn Prof. Dr. W. D. Treadwell, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben hat, möchte ich für die wertvollen Hinweise meinen besten Dank aussprechen.

Herrn Dr. F. Schaufelberger verdanke ich die Herstellung und Überlassung der Sulfidlösungen.

Zürich, 25. Oktober 1946.

Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

250. Über die Enzyme des *Mycobacterium tuberculosis* und anderer säurefester Bakterien.

2. Mitteilung²⁾.

Über den enzymatischen Abbau von *l*- α -Oxysäuren durch säurefeste Bakterien

von F. Roulet, H. Wydler und E. A. Zeller.

(28. X. 46.)

Höhere *l*- α -Oxysäuren sind als Produkte des Bakterienstoffwechsels bekannt. So bilden *Oidium lactis* und *B. proteus* aus *d,l*-Phenylalanin die rechtsdrehende, *B. subtilis* die linksdrehende Phenylmilchsäure³⁾. Mit Ausnahme der Milchsäure und der α -Oxybuttersäure liegt hingegen wenig Material über den Abbau höherer α -Oxysäuren durch Bakterien vor.

Zu Beginn des Jahres 1945 berichteten Zeller und Maritz zum ersten Male über das Oxydationsvermögen von Rattenniere und -leber gegenüber *l*-Phenylmilchsäure und *l*-Leucinsäure⁴⁾. Gegen Ende desselben Jahres stellten Blanchard, Green, Nocito und Ratner fest,

¹⁾ l. c.

²⁾ 1. Mitteilung: F. Roulet und E. A. Zeller, Helv. **28**, 1326 (1945).

³⁾ Literatur: E. A. Zeller, Helv. **26**, 1614 (1943).

⁴⁾ E. A. Zeller und A. Maritz, Helv. physiol. pharmacol. acta **3**, C 19 (1945).

dass die von ihnen früher aus Rattenniere isolierte *l*-Aminosäureoxydase nicht nur Aminosäuren, sondern auch *l*- α -Oxysäuren anzugreifen vermöge¹⁾ und bezeichneten in der Folge das betreffende Ferment als eine *l*-Oxysäuren-oxydase²⁾. In einer ausführlichen Mitteilung verglichen *Iselin* und *Zeller*³⁾ die Oxysäuren-oxydasen aus Ratten- und Schweinenniere miteinander und kamen zum Schluss, dass die beiden Fermente, abgesehen von herkunftsbedingten Unterschieden, identisch sind.

Tabelle 1.

Enzymatischer Abbau von *l*-Leucinsäure und *l*-Phenylmilchsäure.
Ferment: 40 mg Bakterien pro 2 cm³. Messung des Sauerstoffverbrauchs nach 5 Stunden.

Bakterienstamm		Substr. konzent.	ohne Substr.	Sauerstoffverbrauch				Leuc. s. Ph. M. s.
Alter				Leucinsäure		Phenylmilchsäure		
				Δ	Δ	Δ	Δ	
	Tage	molar	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	
<i>Mycob. t. hum.</i>								
Stamm Mt	18	0,02	135	224	89	183	48	0,54
MI	35	0,01	10	72	62	125	115	1,86
Z ₁	12	0,01	137	177	40	168	31	0,78
Z ₂	38	0,02	38	120	82	133	95	1,16
Ae	38	0,02	44	103	59	121	77	1,31
<i>Mycob. t. bov.</i>								
Stamm Va	26	0,005	77	107	30			
<i>Mycob. smegm.</i>	6	0,02	170	739	569	370	200	0,35
<i>Mycob. phloei</i>	8	0,005	443	794	351	615	172	0,49

Es erwies sich (vgl. Tabelle 1), dass alle untersuchten Stämme von humanen Tuberkelbazillen, ein boviner Stamm, Smegma- und Timotheebazillen *l*-Phenylmilchsäure und *l*-Leucinsäure oxydieren können⁴⁾. Die Ergebnisse der Fermentanalyse sollten u. a. die Grundlagen für einen ähnlichen Vergleich zwischen dem entsprechenden Ferment der Säuger und der Bakterien schaffen, wie er in der ersten Mitteilung dieser Reihe für die Diamin-oxydase der Smegmabazillen und der Säugerorgane durchgeführt wurde⁵⁾.

Für die enzymatische Natur der in Tabelle 1 zusammengefassten Vorgänge sprechen folgende Ergebnisse: Viertelstündiges Erwärmen im Wasserbad von 60° führt zu einer Herabsetzung der Aktivität

¹⁾ *M. Blanchard, D. E. Green, V. Nocito und S. Ratner, J. Biol. Chem.* **161**, 583 (1945).

²⁾ *M. Blanchard, D. E. Green, V. Nocito und S. Ratner, J. Biol. Chem.* **163**, 137 (1946).

³⁾ *B. Iselin und E. A. Zeller, Helv.* **29**, 1508 (1946).

⁴⁾ Mit *Mycobacterium tuberculosis bovinus* wurde nur Leucinsäure geprüft.

⁵⁾ *F. Roulet und E. A. Zeller, l. c.*

auf 14% des ursprünglichen Wertes, die gleich lange Einwirkung von 80° zerstört das wirksame Agens vollständig. Durch 24-stündige Dialyse gegen Phosphatpuffer p_H 7,2 oder gegen fließendes Wasser wird kein Stoff entfernt, der für die Oxydierbarkeit der *l*- α -Oxysäuren durch die säurefesten Bakterien notwendig wäre. Die Oxydationsgeschwindigkeit ist von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Die Optima sind nach einer Stunde weniger stark ausgeprägt als während des spätern Verlaufs, was darauf zurückzuführen ist, dass in diesem Zeitpunkt sekundäre Oxydationsvorgänge stärker hervortreten. Das Optimum liegt für die pathogenen Stämme zwischen p_H 7 bis 8, für die Oxydation durch *Smegmabazillen* zwischen p_H 6 bis 7. Das für alle Versuche gewählte p_H von 7,1 bis 7,2 bot somit die Gewähr, dass bei beiden Bakteriengruppen die Oxydation der *l*- α -Oxysäuren annähernd mit optimaler Geschwindigkeit erfolgte. Erwartungsgemäss ist diese auch von der Konzentration des Substrates abhängig. Mit menschenpathogenen Stämmen und *l*-Leucinsäure tritt diese Erscheinung besonders deutlich zutage. Der Umsatz nimmt dabei von der 0,005- bis zur 0,02-molaren Konzentration stetig zu. Die entsprechenden Werte für die Phenylmilchsäure liegen viel näher beisammen. Das spricht für die grössere Affinität der Phenylmilchsäure zum Ferment im Vergleich zu *l*-Leucinsäure.

Um in die Natur der Oxydationsvorgänge einen Einblick zu erhalten, wurde Methylenblau an Stelle von molekularem Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor gesetzt. Die Gegenwart von *l*-Leucinsäure verkürzte die Entfärbungszeit gegenüber der Kontrollen erheblich (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Entfärbung von Methylenblau durch die enzymatische Dehydrierung von *l*-Leucinsäure.

Ferment: Bakteriensuspension 40 mg pro 2 cm³; Methylenblau: 0,1 mg; *l*-Leucinsäure 0,005-m.

Stämme	Alter	Entfärbungszeit	
		ohne Substrat	mit Substrat
<i>Mycobact. tub. hum. Mt</i>	17 T.	6½ Std.	5½ Std.
<i>Mycobact. tub. hum. Z₁</i>	21 T.	6½ Std.	5½ Std.
<i>Mycobact. smegmatis</i>	6	1½ Std.	35 Min.

Der Zusatz von Äthylalkohol brachte eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs. Doch konnte dasselbe für die substratfreien Ansätze beobachtet werden, so dass nicht entschieden werden konnte, ob tatsächlich eine Sekundäroxydation vorliegt oder nicht.

Während die Oxydation von *l*-Leucinsäure durch Schweineerinenextrakt nach Verbrauch von 0,9 Atomen Sauerstoff pro Molekel Substrat beinahe völlig aufhört¹⁾, geht diese in Gegenwart von Smegmabazillen weit darüber hinaus, in ähnlicher Weise, wie es für die Oxydation von Diaminen durch die gleichen Bakterien gefunden wurde (vgl. 1. Mitteilung). Es wurden bis zu 3,7 Mol Sauerstoff verbraucht, was der Hälfte der Menge entspricht, die für die vollständige Oxydation benötigt würde (Fig. 1):

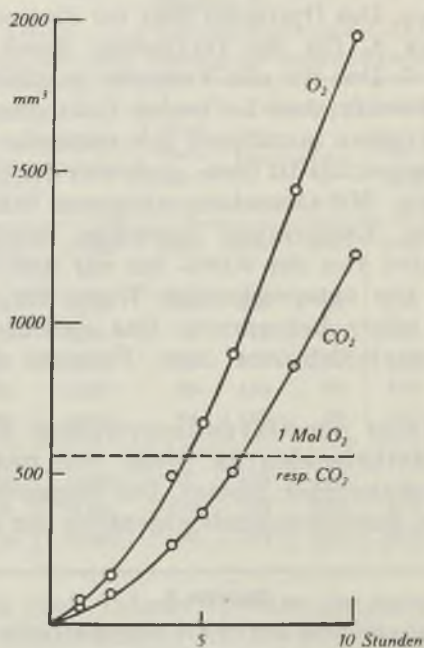
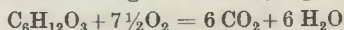


Fig. 1.

Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxydbildung bei der Oxydation von *l*-Leucinsäure.

Ferment: Smegmabazillen 40 mg in 2 cm³ Phosphatpuffer. Alter der Kultur: 6 Tage. *l*-Leucinsäure: 10⁻⁵ Mol. Die Werte der substratfreien Ansätze ist von denjenigen der substrathaltigen subtrahiert. Abszisse: Stunden, Ordinate: mm³ verbrauchter Sauerstoff resp. gebildetes Kohlendioxyd.

Die Oxydation geht (vgl. vorstehende Figur) über den erwähnten Sauerstoffverbrauch von 3,7 Mol noch hinaus. Erwartungsgemäss kommt es zu einer Kohlendioxydbildung, die etwas weniger als der Hälfte der bei vollständiger Oxydation möglichen Menge entspricht, nämlich 2,2 Mol pro Substrat. Die Oxydation von *l*-Phenylmilchsäure dagegen war trotz 21-stündiger Inkubation erst bei einem Sauerstoffverbrauch von 0,9 Mol und bei einer Kohlendioxydbildung von 0,8 Mol pro Mol Substrat angelangt.

¹⁾ B. Iselin und A. E. Zeller, l. c.

Die Oxysäuren, die in Gegenwart von säurefesten Bakterien angegriffen werden, sind in der Tabelle 3 vereinigt.

Tabelle 3.

Enzymatische Oxydation von *l*- α -Oxysäuren durch säurefeste Bakterien. Ferment: Bakteriensuspension 40 mg in 2 cm³ Phosphatpuffer. Konzentration der Substrate: *l*-Imidazol-milchsäure, *l*-Phenylmilchsäure und *l*-Argininsäure (nur Smegmabazillen) 0,005-m., die übrigen Ansätze 0,01-m. Versuchsdauer: 5 Stunden.

Substrat	Mycobacterium tub. hum.					Mycobacterium smegm.			
	Stamm	O ₂ -Verbrauch			Alter	O ₂ -Verbrauch			
		Alter	ohne Substr.	mit Substr.		Δ	ohne Substr.	mit Substr.	Δ
	Tage	mm ³	mm ³	mm ³	Tage	mm ³	mm ³	mm ³	
<i>l</i> -Phenylmilchsäure	Mt	28	56	168	112	7	105	150	45
<i>l</i> -Leucinsäure . . .	Z ₁	14	198	293	95	6	158	482	324
<i>l</i> -Isoleucinsäure . .	Z ₁	14	198	233	35	6	158	408	250
<i>l</i> -Imidazol-milchsä.	Ae	10	89	88	0	8	68	93	25
<i>l</i> -Argininsäure . . .	Z ₁	14	198	216	18	8	68	105	37
<i>l</i> -Zinklactat . . .	Z ₁	14	198	374	176	6	94	548	454
<i>l</i> -Äpfelsäure . . .	Z ₁	14	198	196	0	6	94	133	39

Der mit *l*-Phenylmilchsäure und *l*-Leucinsäure durchgeführte Konkurrenzversuch hatte keine Summation der Sauerstoffverbrauchs-werte zum Ergebnis.

Nachdem von *Blanchard* c. s.¹⁾ mitgeteilt worden war, dass die *l*-Aminosäure-oxydase der Rattenniere auch *l*-Oxysäuren angreifen könne, prüften wir die Fähigkeit der säurefesten Bakterien, *l*-Mono-amino-monocarbonsäuren zu oxydieren. *l*-Leucin wurde durch die Smegmabazillen deutlich abgebaut, hingegen nicht durch Tuberkel-bazillen. Im erstern Fall trat keine Summation auf, im letztern wurde der durch *l*-Leucinsäure bedingte Sauerstoffverbrauch durch *l*-Leucin herabgesetzt, wenn die Konzentration des Substrats gleich oder kleiner als 0,01-molar gewählt wurde. Bei einem humanen Stamm setzte *l*-Tryptophan, das keine Veränderung erfuhr, die Oxydation von 0,01-molarer *l*-Leucinsäure ebenfalls beträchtlich herab.

Nicht alle Inhibitoren, die für die *l*-Oxysäure-oxydase der Säugerorgane angewandt wurden, konnten für das entsprechende Enzym der säurefesten Bakterien herangezogen werden, da ein Teil dieser Stoffe durch die Mikroorganismen abgebaut wird. Da das Produkt der Reaktion zwischen der *l*- α -Oxysäure und der *l*-Oxy-säure-oxydase durch andere Fermente der Bakterien weiter oxydiert wird (vgl. Fig. 1), besteht die Möglichkeit, dass Inhibitoren nicht

¹⁾ *M. Blanchard* c. s., *J. Biol. Chem.* **161**, 583 (1945).

auf die primäre, sondern erst auf die sekundäre Oxydation einwirken, die mit dem in der vorliegenden Arbeit behandelten Enzym nichts zu tun hat. Die Abgrenzung der beiden Einflüsse ist in der Mehrzahl der Fälle dadurch möglich, dass sie im einen Fall von Anfang an, im andern erst nach einer gewissen Zeit eintritt. In der vorliegenden Mitteilung werden nur diejenigen Hemmstoffe berücksichtigt, die zu der ersten Gruppe gehören. Sie lassen sich in basische und saure einteilen.

Ammoniumionen, die in der Form einer 0,01-molaren Ammoniumsulfat-Lösung den Ansätzen zugefügt werden, üben auf die Oxydation einer 0,005-molaren *l*-Leucinsäurelösung durch humane Stämme von Tuberkelbazillen einen hemmenden Einfluss von 41—42% aus¹). Hydroxylamin wirkt bei der gleichen Konzentration fast doppelt so stark, Semicarbazid etwas schwächer als Ammoniumsulfat. In den substratfreien Ansätzen wird die Atmung durch Ammoniumsulfat gesteigert.

Die enzymatische Oxydation der *l*- α -Oxysäuren durch die säurefesten Bakterien wird in ähnlicher Weise wie die *l*-Oxysäure-oxydase²) und die Ophio-*l*-aminosäure-oxydase³) durch aromatische Sulfosäuren und Sulfamide gehemmt (Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4.

Hemmung der enzymatischen Oxydation von *l*-Leucinsäure durch aromatische Sulfosäuren.

Ferment: 40 mg Bakterien in 2 cm³ Phosphatpuffer.

Substrat: 0,005-m. *l*-Leucinsäure. Versuchsdauer: 2 Stunden (Versuch mit Stamm Mt 1 Stunde). Die Inhibitoren wurden als Natriumsalze verwendet.

Stamm	Alter	Inhibitor	Konz.	Sauerstoffverbrauch						Hemmung
				ohne Inhibitor			mit Inhibitor			
				ohne Substr.	mit Substr.	Δ	ohne Substr.	mit Substr.	Δ	
	Tage		molar	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	
My. t. h. Z ₂	20	4-Nitro-diphenylamin-2-sulfosäure	0,01	88	130	42	101	108	7	83%
My. t. h. Mt	25	4-Methyl-2-nitro-diphenylamin-4'-sulfosäure	0,007	8	28	20	6	18	12	40%
My. smegm.	15	4-Nitro-diphenylamin-2-sulfosäure	0,01	114	189	75	101	151	50	33%

¹) Vgl. *M. Blanchard* c. s., *J. Biol. Chem.* **155**, 421 (1944).

²) *B. Iselin, E. A. Zeller*, l. c.

³) *E. A. Zeller, A. Maritz, Helv.* **27**, 1888 (1944); **28**, 365 (1945).

Tabelle 5.

Hemmung der enzymatischen Oxydation von *l*-Leucinsäure durch Sulfonamide.Ferment: 40 mg Bakterien in 2 cm³ Phosphatpuffer. Substrat: 0,005-m. *l*-Leucinsäure.
Versuchsdauer: 1 Stunde (Versuch mit Stamm Z₂ 2 Stunden).

Stamm		Inhibitor	Konz.	Sauerstoffverbrauch						Hemmung
Alter	Tage			ohne Inhibitor			mit Inhibitor			
				ohne Substr.	mit Substr.	Δ	ohne Substr.	mit Substr.	Δ	
My. t. h. Mt	21	Irgafen	0,0003	47	104	57	49	85	36	37%
		Irgamid	0,02				45	65	20	65%
		Cibazol	0,02				45	79	34	40%
		Elkosin	0,1				51	74	23	60%
My. t. h. Z ₂	17	Irgafen	0,0013	57	87	30	55	61	6	80%
		Irgamid	0,02				43	59	16	47%
		Cibazol	0,013				64	74	10	67%
		Elkosin	0,05				56	65	9	70%
My. smegm.	6	Irgafen	0,002	95	125	30	90	105	15	50%
		Irgamid	0,04				109	122	13	57%
		Cibazol	0,02				108	119	11	63%
		Elkosin	0,1				89	120	31	0%
My. phloei	13	Irgafen	0,005	64	122	58		85		ca. 60%
		Irgamid	0,1				57	97	40	31%
		Cibazol	0,1				68	124	56	3%
		Elkosin	0,1				53	105	52	10%

Der Grundkörper der Sulfonamide, das Sulfanilamid, verhält sich ähnlich wie das Irgamid.

Experimentelles.

Das Verfahren zur Gewinnung der Bakterien und die Vorbereitung derselben für den Versuch sind in der ersten Mitteilung beschrieben worden¹⁾. Da die Fermentaktivität der Bakterien vom Alter der Kultur, von der sie genommen wurden, abhängig ist, fügten wir den Beschreibungen der Versuche eine entsprechende Angabe bei.

Für die Messung des Sauerstoffverbrauchs wurde die *Warburg*-Manometrie benützt. Für die gleichzeitige Bestimmung von Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxydbildung liessen wir in Parallelansätzen in je einem Manometergefäss die übliche Absorptionslauge weg²⁾. Die Methylenblaufärbung wurde mit einer früher beschriebenen Methode durchgeführt³⁾.

¹⁾ F. Roulet und E. A. Zeller, l. c.

²⁾ E. A. Zeller und A. Maritz, l. c.

³⁾ E. A. Zeller und E. Strehler, Verh. Schweiz. Physiol. **20**, 20 (1942).

Alle Versuche spielten sich in einem $m/15$ Phosphatpuffer p_H 7,2 ab, sofern keine andern Angaben gemacht wurden. Alle Konzentrationen beziehen sich auf das Gesamtvolumen von 2 cm^3 , und nicht auf die verwendeten Lösungen der Substrate, Inhibitoren usw. Als Substrate wurden die gleichen Stoffe verwendet, deren Darstellung von *Iselin* und *Zeller*¹⁾ beschrieben wurde.

Diskussion der Ergebnisse.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dem von uns verwendeten Material nicht um Extrakte von einzelnen Organen, sondern um ganze Organismen handelt. Es ist deshalb erheblich schwieriger, aus einer gemessenen Grösse denjenigen Anteil herauszuschälen, der nur durch die ins Auge gefasste Reaktion bedingt ist. So hört der Verbrauch an Sauerstoff nicht auf, wenn die Oxysäuremolekel durch ein spezifisches Ferment in eine andere Verbindung (α -Ketonsäure?) umgewandelt worden ist, sondern dieses Reaktionsprodukt wird durch weitere Fermente abgebaut, bis schliesslich Kohlendioxyd freigesetzt wird. Diese Sekundäroxydationen sind bei verschiedenen Stämmen und Substraten quantitativ nicht dieselben, wie etwa aus dem Beispiel der Oxydation von *l*-Phenylmilchsäure und *l*-Leucin durch *Smegmabazillen* hervorgeht (vgl. Fig. 1 und folgenden Abschnitt). Da mit zunehmender Versuchsdauer der Anteil der Sekundäroxydation im gesamten Sauerstoffverbrauch ständig zunimmt, wählten wir für die Auswertung den frühesten möglichen Zeitpunkt. Durch geeignete Inhibitoren kann ein Teil der unerwünschten Reaktion ausgeschaltet werden.

Die Frage, ob alle angeführten *l*- α -Oxysäuren durch ein und dasselbe Ferment abgebaut werden, kann höchstwahrscheinlich bejaht werden, doch ist eine endgültige Entscheidung wohl nur mit gereinigtem Ferment zu erreichen. Da *l*-Zinklactat besser als die andern Substrate angegriffen wird, scheint hier wie in der Säugerniere neben der Oxydase, die höhere *l*- α -Oxysäuren abbaut, auch eine *l*-Milchsäure-oxydase vorzuliegen, wie sie in manchen Bakterien bekannt ist²⁾.

Keiner der zahlreichen Versuche führte zu einem Resultat, das irgend eine wesentliche Differenz zwischen dem in Frage stehenden Ferment und dem entsprechenden Enzym der Säugerorgane aufgedeckt hätte. Wir bezeichnen deshalb die hier beschriebene Reaktion als die *l*- α -Oxysäure-oxydase der säurefesten Bakterien. Als Gegenbeispiel sei die *l*-Aminosäure-oxydase der Säugerorgane und die *l*-Aminosäure-oxydase der Schlangenorgane erwähnt, die sich trotz aller Ähnlichkeit als grundsätzlich verschieden erwiesen³⁾.

¹⁾ *B. Iselin* und *E. A. Zeller*, l. c.

²⁾ *M. Stephenson*, *Bacterial Metabolism*, London 1939.

³⁾ *E. A. Zeller*, *B. Iselin* und *A. Maritz*, *Helv. physiol. pharmacol. acta* **4**, 233 (1946).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1) Verschiedene Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*, *M. smegmatis* und *M. phloei* sind imstande, mehrere l - α -Oxysäuren zu oxydieren. Die Oxydation geht für l -Leucinsäure über den Verbrauch von 1 Mol Sauerstoff und über die Bildung von 1 Mol Kohlendioxyd pro Mol Substrat hinaus. Methylenblau kann an die Stelle von Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor treten. Der Vorgang weist die charakteristischen Eigenschaften eines enzymatischen auf.

2. Ammoniumsulfat, Hydroxylamin, Semicarbazid, aromatische Sulfo Säuren und Sulfonamide hemmen die l - α -Oxysäure-oxydase der säurefesten Bakterien in beträchtlichem Ausmass. Die Inhibitorwirkung ist beim Irgafen (N_1 -3,4-Dimethyl-benzoylsulfanilamid) weit aus am stärksten von allen untersuchten Sulfonamiden ausgeprägt.

3. Die enzymatische Oxydation der l - α -Oxysäuren durch die säurefesten Bakterien gleicht weitgehend dem Abbau derselben Substrate durch Säugerorgane.

Die Durchführung der Arbeit wurde durch die Unterstützung der *J. R. Geigy A.G.*, Basel, ermöglicht. Wir sind der Firma zu grossem Dank verpflichtet.

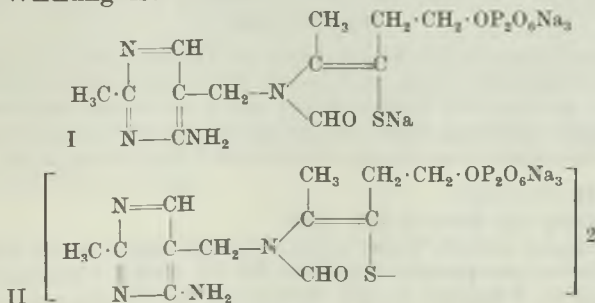
Pathologisch-anatomische Anstalt der Universität Basel.

251. Untersuchungen über Cocarboxylase

von P. Karrer und M. Viscontini.

(29. X. 46.)

In einer vor kurzem veröffentlichten Mitteilung¹⁾ hatten wir gezeigt, dass die aus Cocarboxylase hervorgehende Thiolform I eine gleich starke Fermentwirkung wie Cocarboxylase (als Chlorid angewandt) besitzt und aus Brenztraubensäure dieselbe CO_2 -Menge freisetzt wie letztere, dass dagegen die aus der Thiolform I durch Oxydation mit Jod erhaltene Disulfidform II im Fermentversuch ohne jede Wirkung ist.



¹⁾ Helv. 29, 711 (1946).

Es wurde nunmehr versucht, aus dem Oxydationsprodukt II die fermentativ wirksame Cocarboxylase bzw. ihre Thiolform I zu regenerieren. Wenn man die wässrige Lösung der Disulfidform II mit der berechneten Menge Cystein als Reduktionsmittel versetzt, so scheidet sich innerhalb 10 Minuten Cystin aus; somit hat eine Reduktion der Disulfidform II stattgefunden. Die Menge des ausgefallenen Cystins entsprach 100% der Theorie. Nach der Entfernung des Cystins durch Abfiltrieren wurde die Lösung im Warburg-Apparat in üblicher Weise auf Carboxylase-Aktivität geprüft. In allen durchgeführten Versuchen konnte diese Wirksamkeit nachgewiesen werden; sie war aber stets geringer als diejenige der reinen Cocarboxylase, bei mehreren Ansätzen ca. 25—30% der Cocarboxylase-Aktivität, in schlecht verlaufenen Versuchen noch weniger.

Daraus muss die Schlussfolgerung gezogen werden, dass entweder die Dehydrierung der Thiolform I zur Disulfidform II oder die Reduktion der letzteren zu I nicht einheitlich verläuft. Wir haben den Eindruck, dass insbesondere die Reduktion des Disulfids II durch Cystein von Nebenreaktionen begleitet wird, da die reduzierte Lösung etwas nach Schwefelwasserstoff riecht. Eine andere Möglichkeit ist die, dass Nebenprodukte der Reaktion oder Verunreinigungen einen hemmenden Einfluss auf das Ferment ausüben.

Die grösste Ausbeute an der aus der inaktiven Disulfidform durch Reduktion zurückerhaltenen Cocarboxylase erzielten wir bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen, die im experimentellen Teil beschrieben sind.

Unsere früheren Schlussfolgerungen¹⁾, dass die Cocarboxylase-Wirkung des Aneurin-pyrophosphates nicht auf der Bildung eines aus Thiolform I und Disulfidform II bestehenden Redoxsystems beruhen kann, erhalten durch die vorerwähnten Versuche eine Bestätigung, da diese zeigen, dass es möglich ist, aus der fermentativ wirkungslosen Disulfidform die aktive Thiolform wenigstens teilweise zu regenerieren.

Experimenteller Teil.

Oxydation des Natriumsalzes der Thiolform der Cocarboxylase zur Disulfidform.

0,10 g eines Präparates des Natriumsalzes der Thiolform der Cocarboxylase²⁾, enthaltend 7,1 mg Stickstoff³⁾, wurde in folgender Weise durch Jod oxydiert:

Man löste das Salz in 2 Tropfen Wasser und setzte hierauf tropfenweise 2,1 cm³ einer alkoholischen Jodlösung hinzu, die 7,6 mg Jod pro cm³ enthielt. Die Menge des angewandten Jods betrug somit 16 mg, entsprechend 1 Mol Jod für 2 Mol des Natrium-

¹⁾ Helv. **29**, 711 (1946).

²⁾ Herstellung vgl. Helv. **29**, 717 (1946).

³⁾ Das Präparat enthielt Wasser sowie Natriumphosphat, da wir bei dessen Herstellung vom Carboxylase-phosphat (vgl. Helv. **29**, 717 (1946)) ausgegangen waren. Der wirkliche Gehalt des Präparates an dem Natriumsalz der Thiolform der Cocarboxylase (64%) wurde daher aus dem Stickstoffgehalt berechnet.

salzes der Thiolform der Cocarboxylase. Nach dem Zusatz des letzten Tropfens der Jodlösung liessen sich mit Kaliumjodid-Stärkepapier eben die ersten Spuren überschüssigen Jods nachweisen.

Hierauf haben wir die Flüssigkeit von dem ausgefallenen Niederschlag abdekantiert, letzteren mit absolutem Alkohol, hierauf mit Äther gewaschen und bei 50° im Vakuum getrocknet. Ausbeute 0,090 g. Stickstoffgehalt 6,75%. Das Präparat enthielt Wasser sowie etwas mitausgefälltes Natriumphosphat (vgl. S. 1982, Anmerkung 3).

Reduktion des Cocarboxylase-disulfids mit Cystein.

Wir lösten 0,019 g des vorbeschriebenen Disulfidpräparates in 1 cm³ Wasser und fügten die für die Reduktion theoretisch notwendige Menge Cystein-hydrochlorid, d. h. 3,6 mg. hinzu. Nach wenigen Augenblicken begann ein Niederschlag von Cystin sich auszuscheiden, den wir nach 20 Minuten abfiltrierten. Ausbeute 2,6 mg.

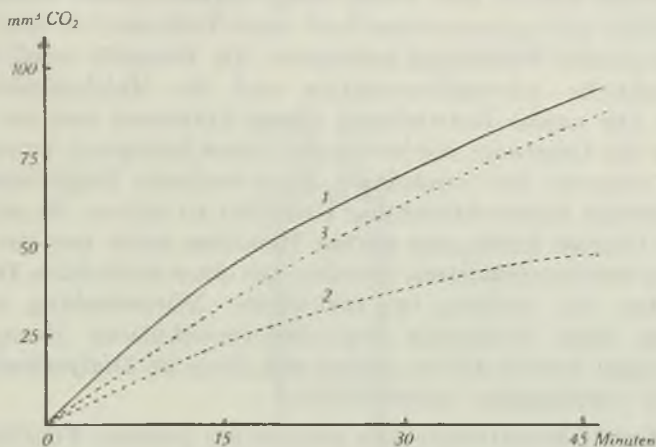


Fig. 1.

Kurve 1: 100 γ Cocarboxylase-phosphat.

Kurve 2: aus 380 γ rohem Cocarboxylase-disulfid, enthaltend 250 γ Cocarboxylase-disulfid, durch Reduktion mit Cystein regenerierte Cocarboxylase.

Kurve 3: aus 500 γ rohem Cocarboxylase-disulfid, enthaltend 325 γ Cocarboxylase-disulfid, durch Reduktion mit Cystein regenerierte Cocarboxylase.

Das Filtrat wurde auf Cocarboxylase-Aktivität in üblicher Weise im Warburg-Apparat geprüft¹⁾; der Berechnung der Wirksamkeit (vgl. Fig. 1) wurde der Umstand zugrunde gelegt, dass das zur Reduktion benützte Cocarboxylase-disulfidpräparat 65% dieser Verbindung enthielt, das nach der Reduktion erhaltene Filtrat daher maximal 0,0123 g Cocarboxylase (als Phosphat berechnet) hätte enthalten können (Mol.-Gew. des Cocarboxylase-phosphats + 1 Mol H₂O = 540; N₂-Gehalt 10,35%¹⁾).

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. Helv. 29, 711 (1946).

252. Eine Dialysierkolonne zur Zerlegung von Gemischen niedermolekularer Stoffe

(1. Mitteilung.)

von R. Signer, H. Hänni, W. Koestler, W. Rottenberg und P. von Tavel.

(29. X. 46.)

Die Kunst der Isolierung organischer Stoffe aus Gemischen wurde in der letzten Zeit durch einige physikalische Verfahren bereichert, die im Laboratorium und zum Teil auch in der Technik rasch zu grosser Bedeutung gelangten. Als Beispiele seien die chromatographische Adsorptionsanalyse und die Molekulardestillation erwähnt. Die rasche Entwicklung dieser Verfahren und die Mannigfaltigkeit der Gemische, die heute noch einer Zerlegung harren, haben uns vor längerer Zeit veranlasst, nach weiteren Möglichkeiten der physikalischen Gemischtrennung Umschau zu halten. Es schien uns, dass die Dialyse durch eine poröse Membran nicht nur zur Abtrennung von niedermolekularen Anteilen aus einer kolloidalen Dispersion verwendbar sei, sondern bei mehrfacher Wiederholung auch zur Zerlegung eines Gemisches von niedermolekularen Komponenten herangezogen werden könne, sofern sich diese im Dialysekoeffizienten genügend voneinander unterscheiden.

G. Hertz¹⁾ konstruierte aus zahlreichen porösen Tonröhren und vielen Quecksilberstrahlpumpen eine Apparatur zur Zerlegung von Gasmischungen, und es gelang ihm, unter anderm die Isotopen des Neons²⁾ damit weitgehend anzureichern. Sehr grosse Trennaggregate dieser Art dienten in den Jahren 1940—1945 zur Anreicherung von U-235 in Form von Uranhexafluorid³⁾. Unsere Versuche, die 1936 begannen⁴⁾, hatten zum Ziel, ein Dialyseverfahren auszuarbeiten, das dem Diffusionsverfahren von Hertz entspricht. Bei diesem treten Teilchen eines Gasegemisches mit verschiedener Geschwindigkeit durch die Poren eines Tonrohres in einen Raum mit niedrigerem Druck. Bei unserem Verfahren befinden sich verschiedene Molekelarten in einem Lösungsmittel vor einer Membran und dialysieren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in einen Raum mit reinem Lösungsmittel.

¹⁾ Z. Phys. **79**, 108 (1932); **90**, 703 (1934); *Ergebn. exakt. Naturwiss.* **18**, 176 (1939).

²⁾ Z. Phys. **90**, 703 (1934).

³⁾ Vgl. *Atomic Energy, a General Account of the Development of Methods of Using Atomic Energy for Military Purposes*. Reprinted by His Majesty's Stationery Office, London 1945, S. 95 u. 103—111.

⁴⁾ Vgl. *Diss. W. Koestler*, ausgeführt von 1936 ab, erschienen 1941, Bern.

Eine Zelle der Dialysierkolonne ist in Fig. 1 schematisch dargestellt. Bei A tritt die Lösung des Gemisches ein, streicht in dünner Schicht vor der Membran (gestrichelt gezeichnet) nach oben, um die Zelle in B zu verlassen. Bei C wird Lösungsmittel eingeleitet. Es nimmt die Molekel des Gemisches auf, welche durch die Poren der Membran dialysieren, und verlässt bei D die Zelle. Eine kleine Menge Lösungsmittel tritt wegen der verschiedenen osmotischen Drucke zu beiden Seiten der Membran von der Dialysatseite der Zelle in die Gemischseite über. In der Dialysatlösung, welche die Zelle bei D verlässt, ist das Mengenverhältnis der gelösten Komponenten etwas verschieden im Vergleich zu dem bei A eintretenden Gemisch. Die leichter dialysierenden Komponenten sind angereichert. Im Gegensatz dazu ist die bei B austretende Restlösung etwas reicher an den schwerer dialysierenden Komponenten.

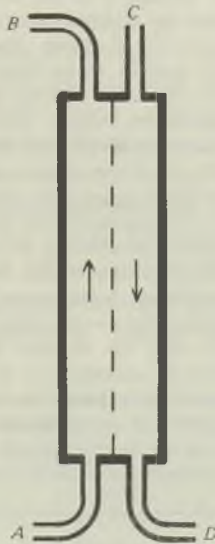


Fig. 1.

Der Grad der Anreicherung ist abhängig von der Geschwindigkeit der Ströme auf beiden Seiten der Membran. Mathematische Formeln hierüber finden sich in einer folgenden Arbeit von *P. von Tavel*. Hier werden nur zwei Extremfälle diskutiert, welche für das Verständnis der ganzen Dialysierkolonne wichtig sind.

I. Bei einer mittleren Geschwindigkeit des Stromes von A nach B wird die Strömungsgeschwindigkeit von C nach D unendlich klein gewählt. Es fällt sehr wenig Dialysatlösung an; sie enthält alle Komponenten in gleicher Konzentration wie die Gemischlösung; eine Anreicherung durch Dialyse hat nicht stattgefunden.

II. Bei der gleichen mittleren Geschwindigkeit des Stromes von A nach B wie im Falle I wird die Strömungsgeschwindigkeit von C nach D unendlich gross gewählt. Damit ist bei der ganzen Membranfläche der Zelle die Dialyse des Gemisches gegen reines Lösungsmittel verwirklicht. Es fällt sehr viel Dialysatlösung an; die Konzentration der Gemischkomponenten ist aber sehr niedrig; die Anreicherung ist bestimmt durch das Verhältnis der Dialysekoeffizienten der einzelnen Komponenten

Fall II gibt die bestmögliche Anreicherung in der Dialysatlösung. Man muss aber in Kauf nehmen, dass die Komponenten des Gemisches in grosser Verdünnung anfallen.

In der Dialysierkolonne sind zahlreiche Einzelzellen gemäss Fig. 1 zusammengeschaltet. Fig. 2 gibt Aufschluss über die Führung der Flüssigkeitsströme. Die Kreise sind Symbole für Vorrichtungen, welche aus den verdünnten Lösungen kontinuierlich Lösungsmittel abscheiden und so konzentrierte Lösungen herstellen. In die Dialysierzellen I, II, III usw. tritt aus der Leitung E je ein Strom des Lösungsmittels ein. Die Dialysatlösung aus der Zelle I wird im Konzentrator 2 von einem Teil des Lösungsmittels befreit, das in die Sammelleitung F fliesst. Das Konzentrat tritt unten in die Gemischseite der Zelle II ein und streicht längs ihrer Membran nach oben. Aus der Dialysatseite der Zelle II fliesst eine verdünnte Lösung, welche die leichter dialysierenden Komponenten bereits zweimal angereichert enthält. Diese Dialysatlösung kommt in den Konzentrator 3 und wird dort in Lösungsmittel und Konzentrat zerlegt. Das Lösungsmittel fliesst in die Sammelleitung F, das Konzentrat in die Zelle III. Aus jeder Zelle tritt oben eine Restlösung aus. Diese wird der Gemischseite der vorhergehenden Zelle zugeführt, und zwar vor dem entsprechenden Konzentrator. Die beiden Ströme, die sich dort vereinigen, haben ungefähr dieselbe Zusammensetzung an leicht und schwer dialysierenden Komponenten. Dies soll kurz erläutert werden an den beiden Strömen, die sich vor dem Konzentrator 1 vereinigen. Der eine Strom (horizontaler Pfeil) stamme aus dem Reservegefäss mit der ursprünglichen Mischung, den zweiten bildet die Restlösung aus der Zelle II. In der Dialysatlösung aus Zelle I sind die rascher dialysierenden Komponenten im Vergleich zum ursprünglichen Gemisch angereichert, durch die Membran der Zelle II werden aber mehr rascher als langsamer dialysierende Komponenten abgegeben, so dass sich die Zusammensetzung der Restlösung aus Zelle II wieder dem ursprünglichen Gemisch nähert. Es ist also angezeigt, diese Restlösung mit dem ursprünglichen Gemisch zu vereinigen, und dies geschieht unmittelbar vor dem Konzentrator 1.

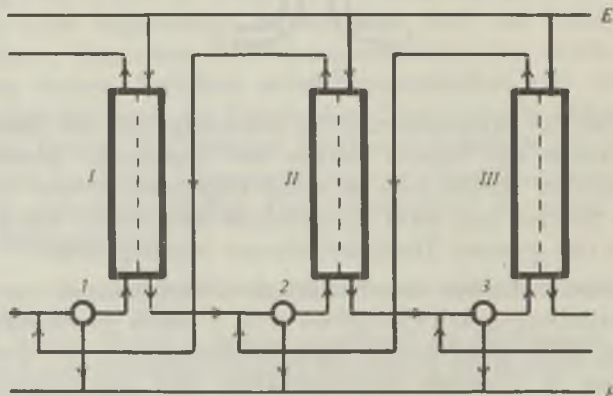


Fig. 2.

Nach dem Schaltschema der Fig. 2 können Dialysierkolonnen beliebiger Länge gebaut werden. Der Trenneffekt nimmt natürlich mit steigender Zellenzahl zu, die Menge der in der Zeiteinheit abgeschiedenen Komponenten ab.

Mit einer Dialysierkolonne, wie sie Fig. 2 zeigt, kann aus einer Mischung vieler Komponenten mit verschiedenen Dialysekoeffizienten entweder die raschest oder auch die langsamst dialysierende Komponente abgetrennt werden. Zur Abtrennung der raschest dialysierenden Komponente lässt man das Gemisch aus einem geeignet dimensionierten Reservegefäss über den Konzentrator 1 in die Gemischseite der Zelle I einströmen. Die Restlösung der Zelle I fließt in das Reservegefäss zurück. Die stark angereicherte, raschest dialysierende Komponente fließt auf der Dialysatseite der letzten Zelle aus. Soll die langsamst dialysierende Komponente gewonnen werden, so schaltet man das Gemisch auf der andern Seite der Kolonne an. In Fig. 2 sei Zelle III die letzte der ganzen Kolonne. Der Gemischstrom aus dem Reservoir wird vor dem Konzentrator 3 eingeführt. Die Dialysatlösung aus der Zelle III fließt in das Gemischreservoir zurück. Die stark angereicherte, langsamst dialysierende Komponente verlässt die Kolonne als Restlösung der Zelle I. Eine dritte Verwendungsart der Kolonne ist folgende. Die Gemischlösung wird an einer geeignet gewählten Stelle zwischen zwei Zellen eingeführt. Dabei fließt am einen Kolonnenende die langsamst, am andern Ende die raschest dialysierende Komponente aus.

Die wichtigsten Bestandteile der Kolonne sind die Dialysierzellen und die Konzentratoren. Beide werden im folgenden kurz beschrieben¹⁾.

Die Dialysierzellen bestehen aus Hartgummis Scheiben, Weichgummiringen und Dialysiermembranscheiben. In Fig. 3 (S. 1988) sind a die Hartgummis Scheiben, einmal in Aufsicht und dann im Schnitt A B. Jede besitzt vier radial eingeführte Rohrstützen. Zwei davon münden innerhalb der ringförmigen Erhöhung gegen die vordere, zwei gegen die hintere Fläche. b sind die Weichgummiringe und c die Membranen im Schnitt. Durch Aufeinanderlegen einer Folge der drei Bauelemente a, b und c entsteht ein zylindrischer Körper aus vakuumdichten Zellen. Jede besitzt die nötigen Rohrstützen für die Zu- und Abfuhr der Lösungsströme. Ferner haben die Zellen eine grosse Membranfläche (177 cm²) und ein kleines Volumen (27 cm³ in der Zellhälfte).

Das Konzentrieren der Lösungen wird durch Vakuumverdampfung ausgeführt. An der Fig. 2 wurde erläutert, dass aus zwei Strömen, die zusammenlaufen, ein Teil des Lösungsmittels kontinuierlich abgeschieden werden muss. Fig. 4 (S. 1988) zeigt die Einzelheiten dieser Anordnung. Bei A vereinigen sich die beiden Ströme, B ist die Dialysierzelle. An allen Stellen C wird evakuiert (auf etwa 20 mm Hg, wenn mit Wasser als Lösungsmittel gearbeitet wird). Durch die feine Kapillare D wird Luft eingesaugt oder ein indifferentes Gas, wenn eine der Komponenten des Gemisches sauerstoffempfindlich ist. Im Rohr E steigt die Flüssigkeit in Form kurzer Säulen in die Höhe, die durch Räume von verdünntem Gas getrennt sind. Im Kölbchen F, das durch das Wärmebad G beheizt wird, tritt rasche

¹⁾ Weitere Einzelheiten finden sich in den zwei Dissertationen *W. Koestler*: Die Zerlegung von Stoffgemischen durch Dialyse, Bern 1941, sowie *H. Hänni*: Stofftrennung durch Dialyse, Bern 1943.

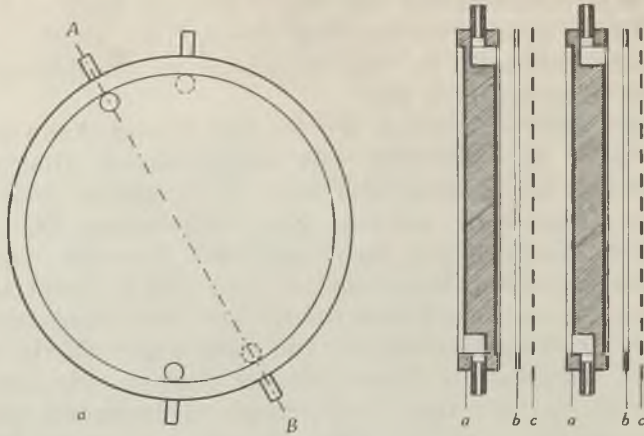


Fig. 3.

Verdampfung ein. Die Kondensationsvorrichtung ist in der Figur nicht gezeigt. Die konzentrierte Lösung fließt durch die Röhre H und durch ein Filter J in die Drosselvorrichtung K. Sie wird durch eine Kapillare gebildet, in die ein etwas feinerer Platindrath verschieden weit eingeschoben werden kann. Bei L tropft das Konzentrat in ein weiteres Glasrohr aus. Die Strömungsgeschwindigkeit lässt sich aus der Tropfenzahl bestimmen.

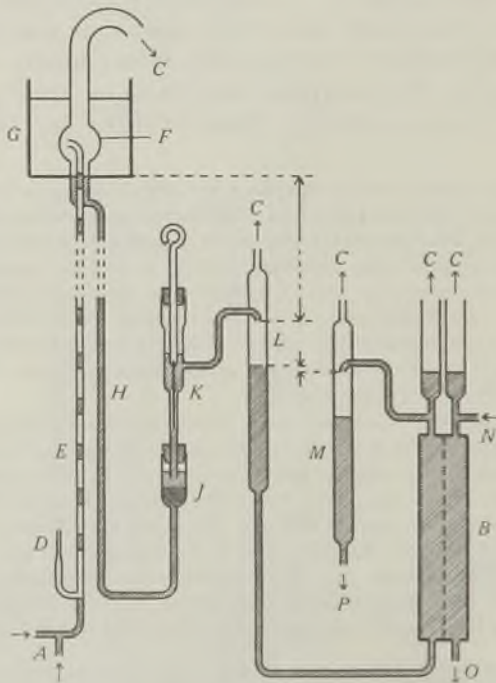


Fig. 4.

Das Konzentrat fließt in die Dialysierzelle B und tropft als Restlösung in ein weiteres Rohr M. Durch richtige Einstellung des Platindrahtes in der Drosselvorrichtung K wird diejenige Strömungsgeschwindigkeit auf der Gemischseite der Zelle eingestellt, welche für den gewünschten Trenneffekt nötig ist. Bei A wird mehr Lösung hochgesogen, als durch die Drossel K fließen kann. Die Differenz wird im Kölbchen F laufend verdampft. Das Niveau des Konzentrates im Verdampfungskolben ist erfahrungsgemäss weitgehend von der einfließenden Lösungsmenge unabhängig. Es stellt sich bis auf einige Millimeter genau in die Übergangzone warm—kalt ein. Das Lösungsmittel, welches bei N in die Zelle B eintritt, muss ebenfalls auf eine bestimmte Strömungsgeschwindigkeit eingestellt werden. Hierzu dient eine gleiche Drosselvorrichtung wie auf der Gemischseite.

Die Fig. 4 lässt erkennen, dass die Vorrichtungen zur Konzentrierung der Lösungen und zur Einstellung bestimmter Strömungsgeschwindigkeiten mehr Raum beanspruchen als die Dialysierzellen. Dieses ungünstige Grössenverhältnis von Zusatzeinrichtungen zu Hauptvorrichtung wird sich bei grösseren Apparaten wesentlich verbessern lassen.

Fig. 5 zeigt schematisch die Anordnung aller Bestandteile eines doppelseitig wirkenden Apparates, wie er im hiesigen Laboratorium seit längerer Zeit benützt wird. Im Kolben 1 befindet sich das Gemisch. Die Kolonne 2 sondert die raschest dialysierende Komponente in das Gefäss 3 ab, die Kolonne 4 lässt den langsamst dialysierenden Anteil in den Kolben 5 einfließen. Auf den Rahmen 6 sind die Vorrichtungen befestigt, welche die Strömungsgeschwindigkeiten festlegen (vgl. Fig. 4, Bestandteile J, K, L, M). In der Ebene 7 sind die Pumpen angebracht (vgl. Fig. 4, Bestandteile D und E). 8 ist das Wärmebad mit den Verdampferkölbchen. In der Ebene 9 befinden sich die Kühler zur Kondensation der Dämpfe sowie die absteigenden Rohre für die konzentrierten Lösungen (vgl. Fig. 4, Bestandteil H).

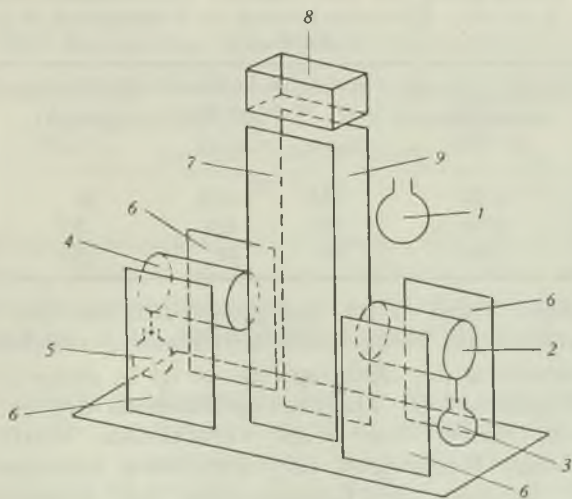


Fig. 5.

Bei der Entwicklung der Apparatur und zur Gewinnung eines ersten Eindruckes von der Leistungsfähigkeit des Verfahrens wurde mit Gemischen von Natriumchlorid und Natriumsulfat in Wasser gearbeitet. Die folgenden beiden Tabellen geben über Anreicherungen, täglich zu gewinnenden Mengen sowie über die Energien Aufschluss,

welche für die Verdampfung nötig sind¹⁾. Die Menge des Gemisches wurde so gross gewählt, dass während der Versuche keine merkliche Verarmung an den gelösten Komponenten eintrat.

Tabelle 1.

Anreicherung von Natriumchlorid aus einer wässrigen Lösung mit 50 g NaCl und 50 g Na₂SO₄ im Litter.

Zellenzahl: 5. Membranfläche pro Zelle: 355 cm². Strömungsgeschwindigkeit auf der Dialysatseite: 1,5 cm³/Min. Elektrische Leistung zur Verdampfung im ganzen Apparat: 500 Watt.

Strömungsgeschw. Gemischseite cm ³ /Min.	g Salz in Vorlage in 24 Stunden		Anreicherung: g NaCl g Na ₂ SO ₄
	NaCl	Na ₂ SO ₄	
0,5	100	55	1,8
1,0	60	13	4,5
1,5	45	4	11
2,0	15	0,3	50

Tabelle 2.

Anreicherung von Natriumsulfat aus einer wässrigen Lösung mit 50 g Na₂SO₄ und 50 g NaCl im Liter.

Zellenzahl: 10. Membranfläche pro Zelle: 1600 cm². Strömungsgeschwindigkeit auf der Dialysatseite: 1,25 cm³/Min. Elektrische Leistung zur Verdampfung im ganzen Apparat: 700 Watt.

Strömungsgeschw. Gemischseite cm ³ /Min.	g Salz in Vorlage in 24 Stunden		Anreicherung: g Na ₂ SO ₄ g NaCl
	Na ₂ SO ₄	NaCl	
1,65	3,9	0,19	21
2,00	13,6	3,5	3,9
2,60	78	31	2,5

Aus beiden Tabellen ist der grosse Einfluss der Strömungsgeschwindigkeiten auf Menge und Anreicherung ersichtlich.

Die Anwendung der Dialysierkolonne ist in erster Linie bedingt durch das Verhältnis der Dialysierkoeffizienten der zu trennenden Komponenten. Haben diese stark verschiedene Werte, so lassen sich vollständige Trennungen mit Apparaten mässiger Zellenzahl durchführen. Besitzen die Komponenten der Mischung ähnliche Dialysekoeffizienten, so können gute Anreicherungen nur mit vielzelligen Kolonnen erreicht werden²⁾.

Für die Anwendung des Verfahrens bei verschiedenartigen organischen und anorganischen Gemischen sprechen folgende Umstände:

¹⁾ Weitere Versuche dieser Art mit variabler Membranfläche, Zellenzahl, Strömungsgeschwindigkeit usw. finden sich in der Diss. von H. Hänni, Bern 1943.

²⁾ Vgl. die demnächst erscheinende Arbeit von P. von Tavel.

1. Die Beanspruchung der Gemischkomponenten ist eine sehr milde (Verdampfung im Vakuum, Ausschluss von Sauerstoff usw.).

2. Es lassen sich Komponenten hohen Molekulargewichts (bis zu einigen Tausenden) oder ionogenen Baues isolieren, bei denen auch die Molekulardestillation wegen zu geringer Flüchtigkeit nicht mehr anwendbar ist.

3. Die Dialysierkolonne ist einfach im Betrieb und arbeitet kontinuierlich.

Es scheint uns wahrscheinlich, dass das Verfahren nicht nur für Trennungen im Laboratorium, sondern auch für Probleme der chemischen Industrie Verwendung finden könne, und es wurde ein entsprechender Patentschutz angestrebt¹⁾.

Die Entwicklung der Dialysierkolonne erforderte erhebliche Mittel, welche von der *Haco Gesellschaft A.G.* in Gümligen in grosszügiger Weise zur Verfügung gestellt wurden.

Bern, Institut für allgemeine
und spezielle organische Chemie.

253. Recherches dans la série des cyclites VIII.

Sur la configuration du *d, l*-épi-*ms*-inosose et de sa forme lévogyre obtenue par voie biochimique

par Théodore Posternak.

(29 X 46)

Le premier représentant des inososes a été obtenu il y a 10 ans par oxydation nitrique de la méso-inosite²⁾; conformément à la nomenclature proposée par nous, il a été nommé *épi-*ms*-inosose*³⁾. Sa configuration étant restée indéterminée, nous en avons repris l'étude.

Pour établir la configuration de ce cyclose, nous avons employé la même méthode que dans le cas du scyllo-*ms*-inosose⁴⁾, soit l'oxydation ménagée par le permanganate (1,7 at. O actif) en présence d'un peu de carbonate de sodium. Il se produit ainsi une rupture du cycle entre le groupe carbonyle et un des atomes de carbone voisins, avec formation de deux acides tétra-oxy-adipiques: l'acide *d, l*-*talo*-

¹⁾ Schweizer Patent 244043, franz. P. 883003, ital. P. 404071, belg. P. 446255, schwed. P. 108131, engl. P. 560533, USA.-P. 2405456; Patentanmeldungen in Holland und Tschechoslowakei.

²⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **19**, 1333 (1936).

³⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **25**, 749 (1942).

⁴⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **25**, 746 (1942).

mucique Va + Vb¹⁾ et l'acide *d,l-saccharique* VIa + VIb. Le premier acide se laisse facilement séparer grâce à sa faible solubilité dans l'eau; il a été caractérisé par son ester diéthylique. Le deuxième acide a été isolé par l'intermédiaire de sa diphénylhydrazide; nous l'avons caractérisé par son sel acide de potassium peu soluble dans l'eau et par son dérivé benzalique. La formation de ces deux acides indique sans autre que le cyclose est représenté par la formule de configuration IVa + IVb (forme racémique). Si l'on considère la formule I de la méso-inosite²⁾, on voit que sous l'action de l'acide nitrique, il s'est produit une oxydation en position 4 (ou 6).

Comme nous l'avons montré autrefois³⁾, le *d,l-épi-ms-inosose* IVa + IVb se transforme presque quantitativement en une nouvelle cyclite, l'*épi-inosite*, par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine, en solution aqueuse neutre; la réduction par l'amalgame de sodium en milieu acide donne, par contre, naissance au mélange des deux cyclites prévues par la théorie: *épi-inosite* et *méso-inosite*. Etant donné la configuration de notre cyclose, l'*épi-inosite* doit être représentée par la formule III.

L'*épi-inosite* se laisse oxyder par *Acetobacter suboxydans Kluyver et de Leeuw*⁴⁾ presque aussi facilement que la *méso-inosite*⁵⁾. On obtient par cette voie biochimique un nouvel inosose cristallisé qui se laisse isoler du milieu de culture par l'intermédiaire de sa phénylhydrazone. Ce cyclose est lévogyre ($[\alpha]_D = -4,5^{\circ} \pm 0,4^{\circ}$). Par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine en solution aqueuse neutre, on obtient de l'*épi-inosite*; la réduction par l'amalgame de sodium en milieu acide fournit un mélange d'*épi-inosite* et de *méso-inosite*, soit les mêmes produits qu'à partir du *d,l-épi-ms-inosose*. On voit que le nouveau cyclose représente une forme optiquement active de l'*épi-ms-inosose*; c'est le (-)-*épi-ms-inosose*.

Il s'agissait ensuite d'établir laquelle des deux formules énantiomorphes IVa et IVb représente la configuration du nouvel inosose. L'oxydation ménagée par le permanganate alcalin a fourni de l'acide *d-talomucique* Vb et de l'acide *d-saccharique* VIb qu'on a séparés grâce à la différence de solubilité de leurs sels acides de potassium. Il en résulte que le cyclose répond à la formule IVb; l'oxydation biochimique de l'*épi-inosite* III s'est donc effectuée en position 2; on peut dire que, comme dans le cas de la *méso-inosite*, la bactérie s'attaque au centre d'un groupe de 3 hydroxyles voisins (1, 2, 3) *cis*.

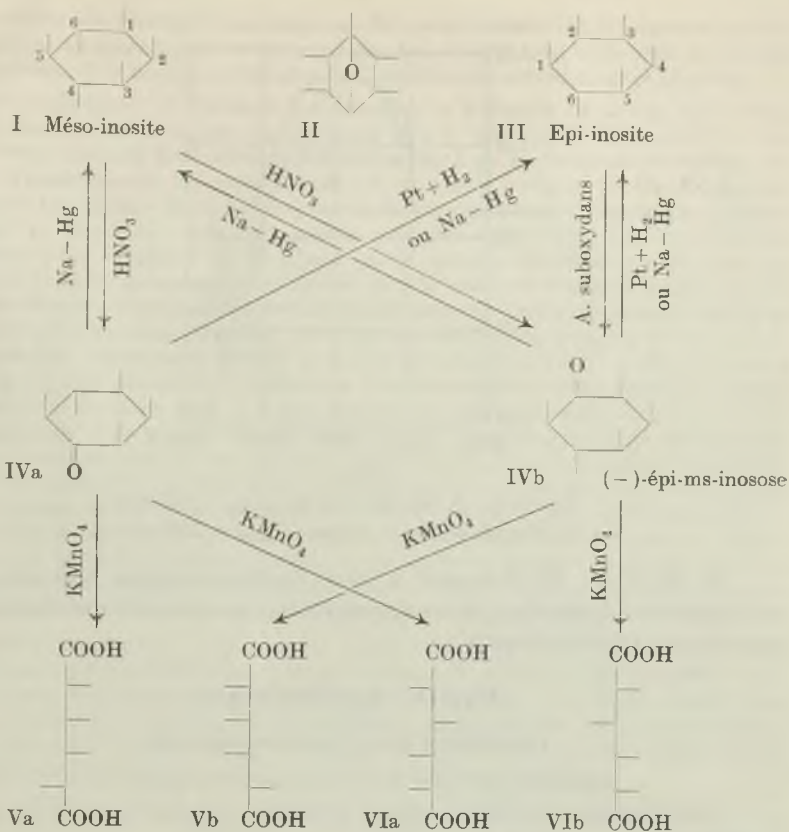
¹⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **18**, 1283 (1935).

²⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **25**, 748 (1942); *G. Dangschat*, *Naturwiss.* **30**, 146 (1942).

³⁾ *Helv.* **19**, 1334 (1936).

⁴⁾ Nous remercions vivement M. le Prof. *Kluyver* de l'envoi d'une culture de ce micro-organisme.

⁵⁾ *Kluyver et Boezardt*, *R.* **58**, 956 (1939); *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941).



Nous nous étions demandé autrefois¹⁾ si l'inosose répond à une formule cétonique ou s'il représente un semi-acétal (II par exemple). A en juger par l'intensité des propriétés réductrices, c'est la formule cétonique qui paraissait la plus probable. M. le Dr. *J. Brull* (Institut de Chimie physique de l'Université de Zurich) a bien voulu déterminer les courbes d'absorption (fig. 1) dans l'ultra-violet, en solution aqueuse neutre, du *d,l*-épi-ms-inosose et du scyllo-ms-inosose²⁾. Ces courbes présentent toutes deux le maximum vers 2800 Å qui caractérise les composés carbonyles³⁾. En solution aqueuse neutre, ces cycloses se trouvent donc essentiellement sous forme cétonique. Nous avons déjà montré⁴⁾ par voie chimique que les dérivés acylés des inososes contiennent eux aussi un groupe carbonyle.

¹⁾ Helv. 19, 1334 (1936).

²⁾ Nous remercions vivement M. le Prof. *v. Halban* de son autorisation d'utiliser les appareils de son Institut.

³⁾ Cfr. p. ex. *Ramart-Lucas*, Traité de Chimie organique de *Grignard*, 2, 127, Paris (1936).

⁴⁾ Helv. 19, 1334 (1936).

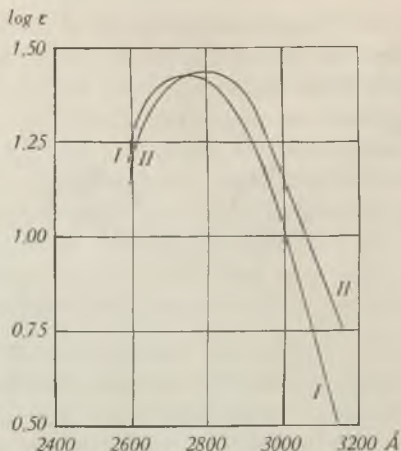


Fig. 1.

Courbe I: *d,l*-épi-ms-inosose ($\lambda_{\max} = 275 \text{ m}\mu$).

Courbe II: scyllo-ms-inosose ($\lambda_{\max} = 280 \text{ m}\mu$).

M. le Prof. *W. Schopfer* a bien voulu examiner l'action de nos substances sur certains micro-organismes. Ces essais feront l'objet d'une communication ultérieure.

Partie expérimentale.

Oxydation du *d,l*-épi-ms-inosose.

Isolement des acides d,l-talomucique et d,l-saccharique.

Cette oxydation a été effectuée dans les mêmes conditions que celle du scyllo-ms-inosose¹).

3 gr. de *d,l*-épi-ms-inosose purifié par l'intermédiaire de sa phénylhydrazone sont dissous dans 300 cm³ d'eau. On refroidit à 0° et introduit 700 mgr. de carbonate de sodium anhydre. En l'espace de 30 minutes on laisse ensuite couler goutte à goutte, en agitant continuellement, 96 cm³ de permanganate de potassium à 3,2% (1,7 at. O actif); la température est maintenue à 1—2° durant cette opération. On laisse ensuite reposer 2 heures à 0°, puis encore 2 heures à température ordinaire. On ajoute alors 0,7 cm³ d'acide acétique glacial, ce qui a pour effet de coaguler le bioxyde de manganèse resté en solution colloïdale. Ce dernier est essoré et lavé à fond à l'eau. Le filtrat et les eaux de lavage réunis sont acidulés à l'acide acétique et additionnés de 35 cm³ d'acétate neutre de plomb à 25%. On neutralise ensuite au tournesol par l'ammoniaque. Le précipité plombique est essoré et lavé à fond à l'eau.

Le filtrat du précipité plombique contient encore de l'inosose ayant échappé à l'oxydation. On peut le récupérer de la manière suivante. Le liquide débarrassé de Pb²⁺ par un courant d'hydrogène sulfuré est concentré à un petit volume dans le vide. On précipite ensuite le cyclose par addition de 2 cm³ de phénylhydrazine en solution dans 4 cm³ d'acide acétique à 50%. La phénylhydrazone est essorée au bout de 2 heures, lavée à l'eau et à l'alcool et décomposée par l'aldéhyde benzoïque dans les conditions habituelles²). On récupère ainsi environ 0,5 gr. d'inosose.

Le précipité plombique est décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le filtrat du sulfure de plomb est concentré dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse; il se sépare un mélange

¹) Helv. 25, 751 (1942).

²) Helv. 19, 1337 (1936).

d'acide oxalique et d'acide *d,l*-talomucique. On essore au bout de 24 heures et on lave à l'alcool qui ne dissout que l'acide oxalique. On obtient ainsi 0,21—0,25 gr. d'acide *d,l*-talomucique brut dont la purification et l'identification seront décrites plus loin.

La solution-mère de l'acide *d,l*-talomucique et le liquide de lavage sont réunis. On les débarrasse de l'alcool par concentration dans le vide. Après dilution à 80 cm³ au moyen d'eau, on traite 30 minutes à l'ébullition par 3 gr. de carbonate de calcium. Le mélange d'oxalate et de carbonate de calcium est essoré à chaud. Le filtrat concentré dans le vide à un volume de 2—3 cm³ et neutralisé éventuellement à l'eau de chaux dépose 0,40—0,45 gr. de sel de calcium peu soluble contenant 14,0—14,5% Ca. Ce sel est suspendu dans l'eau bouillante et décomposé par la quantité théorique d'acide oxalique; le filtrat de l'oxalate de calcium est concentré dans le vide à un volume de 4 cm³. Nous en avons isolé l'acide *d,l*-saccharique par l'intermédiaire de sa diphénylhydrazide. Le liquide est chauffé au bain-marie bouillant, dans une éprouvette, en présence de 0,7 cm³ de phénylhydrazine fraîchement distillée et de 0,7 cm³ d'acide acétique à 50%; on ajoute de l'eau au fur et à mesure de l'évaporation. Les cristaux formés sont essorés au bout de 7 heures; les eaux-mères sont chauffées encore 4 heures après addition de 0,2 cm³ de phénylhydrazine et de 0,2 cm³ d'acide acétique à 50% et déposent encore quelques cristaux. On obtient au total 60—80 mgr. de diphénylhydrazide lavés successivement à l'eau et à l'alcool bouillant. P. de f. 2000° (déc.). Le produit est décomposé par 15 minutes d'ébullition en présence de 10 parties de potasse caustique normale; après refroidissement, on épuise à l'éther puis acidifie à l'acide acétique. Le liquide est évaporé à sec; on reprend le résidu par de l'acide acétique glacial, ce qui amène rapidement la cristallisation du saccharate acide de potassium (30 mgr.) qu'on essore et lave successivement à l'acide acétique, à l'alcool et à l'éther. La purification et l'identification en seront décrites plus loin.

Acide d,l-talomucique. L'acide talomucique brut dont il a été question plus haut est repris par 6 parties KOH 1,8-n.; après filtration, la solution est additionnée de 2 parties HCl 5,4-n. On abandonne quelques heures à la glacière. Les cristaux formés sont essorés et lavés à l'eau glacée. On les recristallise encore une fois de la même manière. P. de f. 176—178° (chauffe lente); le mélange avec de l'acide *d,l*-talomucique préparé par épimérisation de l'acide mucique¹⁾ fond à la même température.

3,650 mgr. subst. ont donné 4,595 mgr. CO₂ et 1,580 mgr. H₂O

C₆H₁₀O₈ Calculé C 34,28 H 4,76%

Trouvé ,, 34,35 ,, 4,84%

L'*ester diéthylique*²⁾ a été préparé en chauffant 3 heures au bain-marie bouillant, en tube scellé, 75 mgr. d'acide avec 0,45 cm³ d'une solution 0,3-n. HCl dans l'alcool absolu. Les cristaux séparés par concentration fondent, après recristallisation dans l'alcool, à 139—141°; il en est de même de leur mélange avec un échantillon authentique de *d,l*-talomucate d'éthyle.

3,730 mgr. subst. ont donné 6,185 mgr. CO₂ et 2,190 mgr. H₂O

C₁₀H₁₈O₈ Calculé C 45,12 H 6,77%

Trouvé ,, 45,25 ,, 6,57%

Acide d,l-saccharique. Le sel acide de potassium obtenu comme il a été indiqué plus haut a été recristallisé par dissolution dans 4 parties d'eau bouillante; il se sépare en petites aiguilles groupées en boules.

3,450 mgr. subst. ont donné 1,220 mgr. K₂SO₄

C₆H₉O₈K Calculé K 15,76 Trouvé K 15,87%

Nous avons encore caractérisé le produit par son *dérivé benzalique* que nous avons préparé à partir du sel acide de potassium par agitation en présence d'une partie d'aldéhyde benzoïque et de 2 parties d'acide chlorhydrique concentré, c'est-à-dire de la manière

1) E. Fischer, B. 24, 2136, 2183 (1891); Th. Posternak, Helv. 18, 1283 (1935).

2) Cfr. Builer et Cretcher, Am. Soc. 51, 2167 (1929).

indiquée par *van Ekenstein* et *Lobry de Bruyn*¹⁾ pour l'obtention du dérivé de la forme dextrogyre. Après recristallisation dans l'alcool, notre produit fondait à 224—225° (déc.). Nous avons préparé de même un dérivé benzalique à partir d'un échantillon authentique de *d,l*-saccharate acide de potassium; p. de f. 224—225°; le mélange avec le produit précédent fondait à la même température.

Préparation du (-)-épi-ms-inosose.

Préparation de l'épi-inosite. Nous donnons ici quelques détails expérimentaux pour compléter des indications déjà publiées²⁾.

5 gr. de *d,l*-épi-ms-inosose sont dissous à chaud dans 65 cm³ d'eau; on refroidit rapidement, ajoute 1,1 gr. d'oxyde de platine et agite dans une atmosphère d'hydrogène. Au bout de 3 h. $\frac{1}{2}$, la consommation d'hydrogène est de 973 cm³ (20°, 723 mm.) et n'augmente plus. Une partie du platine est restée en solution colloïdale; pour la coaguler, on ajoute 15 cm³ d'acide acétique glacial et on chauffe un instant à l'ébullition. Le platine est ensuite essoré; le liquide est évaporé à sec dans le vide; on reprend par 25 cm³ d'eau et ajoute graduellement de l'alcool; il précipite d'abord des impuretés fortement colorées qu'on sépare par décantation. Par addition de davantage d'alcool, l'épi-inosite se sépare en fines aiguilles qu'on recristallise de la même manière: 4,3 gr.; p. de f. 285°.

Oxydation biochimique de l'épi-inosite. Elle a été effectuée dans des conditions analogues à celle de la méso-inosite³⁾.

On opère dans des erlenmeyers de 100 cm³ contenant chacun 0,6 gr. d'épi-inosite, 50 mgr. de sorbite et 25 cm³ d'eau de levure⁴⁾. Après avoir stérilisé 15 minutes à 115°, on inocule au moyen d'une culture d'*Acetobacter suboxydans*. La croissance du micro-organisme est assez rapide. Au bout de 20 jours (étuve à 29°), le liquide, qui réduit fortement la liqueur de *Fehling* à froid, est filtré sur une couche de norite et concentré dans le vide. Comme l'inosose formé est difficile à obtenir à l'état cristallin, on doit l'isoler par l'intermédiaire de sa phénylhydrazone. Le liquide provenant de l'oxydation de 6 gr. d'épi-inosite est concentré à un volume de 60 cm³ et additionné d'une solution de 8 cm³ de phénylhydrazine dans 16 cm³ d'acide acétique à 50%. Après 2 heures de repos, la phénylhydrazone (6,4 gr.) est essorée, lavée à l'eau, puis à l'alcool bouillant. On la suspend dans 100 cm³ d'eau, on introduit 9 cm³ d'aldéhyde benzoïque et 0,3 gr. d'acide benzoïque et on chauffe 15 minutes à l'ébullition à reflux. Après refroidissement, onessore la phénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque, extrait le liquide à l'éther et concentre dans le vide. Par addition d'alcool absolu, le (-)-épi-ms-inosose se sépare en belles aiguilles (4,1 gr.) qu'on recristallise par dissolution dans un peu d'eau (traiter éventuellement au noir animal) suivie d'addition de quelques volumes d'alcool. P. de f. (chauffe rapide) 178—180° (déc.).

$$c = 2,33 \text{ (eau)} \quad l = 2 \text{ dm} \quad \alpha_D^{18} = -0,21^\circ \pm 0,02^\circ \quad [\alpha]_D^{18} = -4,5^\circ \pm 0,4^\circ$$

La substance ne présente pas de mutarotation.

3,905; 3,745 mgr. subst. ont donné 5,810; 5,560 mgr. CO₂ et 2,000; 1,910 mgr. H₂O

C ₆ H ₁₀ O ₆	Calculé C 40,44	H 5,66%
Trouvé „	40,58; 40,49	„ 5,73; 5,71%

La substance se dissout beaucoup plus facilement dans l'eau que la forme racémique.

Phénylhydrazone. Elle se sépare rapidement par addition d'acétate de phénylhydrazine à une solution aqueuse du cyclose. On la purifie par dissolution dans un peu de pyridine suivie d'addition d'eau. Aiguilles incolores qui, chauffées en tube capillaire, charbonnent sans fondre vers 200°.

¹⁾ R. 18, 305 (1899). Le produit ainsi obtenu ne représente pas, comme l'admettent les auteurs, le dérivé mono-benzalique de l'acide saccharique. Comme nous le montrerons dans une communication ultérieure, il s'agit probablement d'une mono-benzal-saccharo-lactone. ²⁾ Helv. 19, 1341 (1936).

³⁾ Helv. 24, 1050 (1941).

⁴⁾ Pour la préparer, on traite 5 minutes à l'ébullition une partie de levure pressée de boulanger par 10 parties d'eau du robinet, puis on filtre.

2,750 mgr. subst. ont donné 0,265 cm³ N₂ (24°, 729 mm.)

C₁₂H₁₆N₂O₅ Calculé N 10,45 Trouvé N 10,62%

Penta-benzoate. Le penta-acétate de (-)-épi-ms-inoïose n'a pu jusqu'à présent être obtenu à l'état cristallin. Le penta-benzoate cristallise par contre facilement; il a été préparé de la manière suivante:

30 mgr. d'inoïose sont chauffés dans une éprouvette munie d'un tube à chlorure de calcium, avec 0,2 cm³ de chlorure de benzoyle et un petit morceau de chlorure de zinc anhydre; on maintient la température à 120–130°. Le dégagement de gaz chlorhydrique est terminé au bout d'une demi-heure. Après refroidissement, on reprend par quelques volumes d'alcool; il précipite une masse gommeuse qui durcit après un long repos sous l'alcool (74 mgr.). Par recristallisation dans l'alcool bouillant (9 parties), on obtient des petites aiguilles fondant à 134–136°.

3,480 mgr. subst. ont donné 8,930 mgr. CO₂ et 1,420 mgr. H₂O

C₄₁H₃₀O₁₁ Calculé C 70,46 H 4,33%
Trouvé „ 69,98 „ 4,57%

Hydrogénation du (-)-épi-ms-inoïose.

Hydrogénation catalytique. Hydrogéné en présence d'oxyde de platine dans les mêmes conditions que la forme racémique, le cyclose fournit presque quantitativement de l'épi-inoïose (p. de f. 285°) dont l'hexa-acétate préparé par ébullition avec de l'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc fond à 189°.

Hydrogénation par l'amalgame de sodium. 50 mgr. d'inoïose sont dissous dans 0,5 cm³ d'eau. On ajoute 0,7 cm³ d'acide acétique normal et agite avec 0,6 gr. d'amalgame de sodium à 2,5%. Cette opération est encore répétée deux fois. Le milieu doit rester constamment acide. Le liquide qui ne réduit plus la liqueur de *Fehling* est évaporé à sec dans le vide et le résidu est soigneusement desséché. On le reprend par 0,7 cm³ d'anhydride acétique, ajoute un peu de chlorure de zinc fondu et maintient 5 minutes à l'ébullition. Après décomposition de l'excès d'anhydride acétique par addition de quelques volumes d'eau, on essore le mélange des dérivés acétylés (90 mgr.). Pour séparer l'hexa-acétate de méso-inoïose, on met à profit sa faible solubilité dans l'alcool. Le mélange est suspendu dans 0,9 cm³ d'alcool absolu bouillant, on essore l'insoluble qui est encore lavé avec 0,6 cm³ d'alcool bouillant. Le résidu non dissous (37 mgr.) représente de l'hexa-acétate d'inoïose presque pur qu'on recristallise dans 1,6 cm³ d'alcool bouillant. Feuilletés fondant à 213–214°; le mélange avec un échantillon authentique d'hexa-acétate de méso-inoïose fond à la même température.

Les extraits alcooliques fournissent par concentration un mélange d'hexa-acétates de méso- et d'épi-inoïose. P. de f. 167–175°. Par suite du manque de substance, nous n'avons pu en séparer, à l'état pur, l'hexa-acétyl-épi-inoïose.

Oxydation du (-)-épi-ms-inoïose.

Isolement des acides d-talomucique et d-saccharique.

2,5 gr. de (-)-épi-ms-inoïose ont été oxydés par le permanganate dans les mêmes conditions que la forme racémique (voir plus haut). On précipite les produits d'oxydation comme sels de plomb qu'on décompose par l'hydrogène sulfuré. Le filtrat du sulfure de plomb (60 cm³) est traité 30 minutes à l'ébullition par 2,5 gr. de carbonate de calcium. Après filtration et concentration dans le vide à 2–3 cm³, on obtient 0,63 gr. de sels de calcium peu solubles qu'on décompose par la quantité strictement nécessaire d'acide oxalique. La solution des acides libres est concentrée à 4 cm³. On la traite 8 heures au bain-marie bouillant (en ajoutant de l'eau au fur et à mesure de l'évaporation) par 0,6 cm³ de phénylhydrazine dissous dans 0,6 cm³ d'acide acétique à 50%. Après filtration des cristaux, on chauffe encore le filtrat durant 6 heures après addition de 0,3 cm³ de phénylhydrazine et de 0,3 cm³ d'acide acétique à 50%. On obtient ainsi en tout 165 mgr. de diphenylhydrazide (p. de f. 212–213°) lavés à l'eau et à l'alcool chaud. On les décompose

par 15 minutes d'ébullition en présence de 1,6 cm³ de potasse caustique normale; après avoir épuisé à l'éther, on acidifie à l'acide acétique, évapore à sec et reprend par environ 0,5 cm³ d'acide acétique chaud. Au bout de 2 heures de repos à température ordinaire, on essore les cristaux formés (60 mgr.) qu'on lave à l'acide acétique. Il s'agit d'un mélange formé essentiellement de *d*-saccharate acide de potassium accompagné de talomucate. On recristallise dans 0,3 cm³ d'eau bouillante et obtient ainsi 30 mgr. de *d*-saccharate acide de potassium à l'état pur.

5,610 mgr. subst. ont donné 1,950 mgr. K₂SO₄

C₆H₉O₈K Calculé K 15,76 Trouvé K 15,60%

$c = 3,275$ (HCl 0,35-n) $l = 0,5$ dm. $\alpha_D = 0,47^\circ \pm 0,02^\circ$ $[\alpha]_D = +28,7^\circ \pm 1,2^\circ$

Avant l'examen polarimétrique, le sel acide de potassium dissous dans HCl 0,35-n. a été chauffé 5 min., en récipient fermé, au bain-marie bouillant. Un échantillon authentique de *d*-saccharate acide de potassium traité dans les mêmes conditions a donné $[\alpha]_D = +27,2^\circ \pm 1,2^\circ$ ($c = 3,30$).

Le produit a encore été caractérisé par son dérivé *benzalique* fondant à 222—223°. Le dérivé *benzalique* obtenu à partir d'un échantillon authentique de *d*-saccharate de potassium fondait également à 222—223° (déc.)¹⁾; il en était de même du mélange des deux échantillons.

Isolement de l'acide d-talomucique. La solution-mère acétique des sels acides de potassium est mélangée à la solution-mère aqueuse du *d*-saccharate; on évapore dans le vide pour chasser l'acide acétique, reprend par l'eau, ajoute 3 cm³ d'acétate de plomb à 25% et neutralise au tournesol par l'ammoniaque. Le précipité plombique est essoré, soigneusement lavé à l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré. Par évaporation dans le vide du filtrat du sulfure de plomb, on obtient un résidu presque complètement cristallisé. On le reprend par un peu d'acétone et essore; le produit (30 mgr.) fond à 152—154° et représente de l'acide *d*-talomucique légèrement impur.

$c = 4,70$ (eau) $l = 0,5$ dm. $\alpha_D^{21} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$ $[\alpha]_D^{21} = +27,7^\circ \pm 0,8^\circ$ ²⁾

Par dissolution dans l'acétone bouillante suivie de concentration dans le vide, on obtient un échantillon fondant à 155—157°. Le mélange avec de l'acide *d*-talomucique préparé à partir de l'acide *d*-talonique³⁾ (p. de f. 156—158°) fond à la même température.

2,785 mgr. subst. ont donné 3,470 mgr. CO₂ et 1,195 mgr. H₂O

C₆H₁₀O₈ Calculé C 34,28 H 4,76%

Trouvé ,, 33,98 ,, 4,80%

Comme nous étions en possession d'un échantillon d'acide *l*-talomucique préparé à partir de l'acide *l*- β -rhamnohexonique⁴⁾, nous avons encore pu caractériser le produit par sa combinaison racémique peu soluble dans l'eau. 4 mgr. d'acide obtenu à partir de l'inose mélangés à 4 mgr. d'acide *l*-talomucique sont dissous dans 0,1 cm³ d'eau tiède; il se sépare immédiatement de l'acide *d*, *l*-talomucique sous forme d'une poudre cristalline. P. de f. (chauffe lente) 176—178°; le mélange avec un échantillon authentique fond à la même température.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ Van Ekenstein et Lobry de Bruyn (R. 18, 308 (1899)) indiquent un p. de f. de 215°.

²⁾ Voici quelques valeurs de $[\alpha]_D$ indiquées pour l'acide *d*-talomucique: 29,4° (E. Fischer, B. 24, 3626 (1891)); 28,55° (Levene et Jacobs (B. 43, 3145 (1910)); 29,2° (Kunz et Hudson, Am. Soc. 48, 2439 (1926)); 29° (Steiger et Reichstein, Helv. 19, 199 (1936)).

³⁾ E. Fischer, B. 24, 3626 (1891).

⁴⁾ Fiseher et Morell, B. 27, 391 (1894).

254. Zur Kenntnis der Triterpene.

(110. Mitteilung¹⁾)

Oxydation von Acetyl-ursolsäure mit Wasserstoffperoxyd

von O. Jeger, R. Borth und L. Ruzicka.

(29. X. 46.)

Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über die Oxydation der Acetyl-ursolsäure $C_{32}H_{50}O_4$ (I) mit Wasserstoffperoxyd in siedendem Eisessig. Die dabei entstehenden Oxydationsprodukte wurden in saure und neutrale Anteile aufgetrennt. Die sauren Anteile lieferten in kleiner Ausbeute eine gegen Tetranitromethan gesättigte Säure $C_{32}H_{50}O_5$ (II), welche in den Methylester $C_{33}H_{52}O_5$ (IIa) übergeführt wurde. Derselbe Methylester entsteht ferner bei der Ozonisierung von Acetyl-ursolsäure-methylester (Ia) in Chloroform-Lösung. In einer früheren Arbeit²⁾ haben wir gezeigt, dass bei der Ozonisierung von α -Amyrin-acetat das α -Amyrin-acetat-oxyd entsteht. In der Verbindung II liegt dagegen wahrscheinlich ein Keto-dihydro-Derivat vor, da sie im U.V. die typische Ketonbande bei $295 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,7^3$) besitzt.

Aus den neutralen Oxydationsprodukten wurden chromatographisch zwei gesättigte Verbindungen $C_{32}H_{48}O_5$ (III) und $C_{32}H_{50}O_5$ (IV) isoliert, von welchen nur die Verbindung III bisher genauer untersucht wurde. Mit Acetanhydrid-Pyridin erhielt man keine Umsetzung; bei der Verseifung mit 0,4-n. alkoholischer Kalilauge verbrauchte die Verbindung III 2 Äquivalente Alkali. Daraus lässt sich schliessen, dass es sich bei III entweder um ein Acetyl-oxido-lacton oder ein Acetyl-ketolacton handelt. Da das Absorptionsspektrum im U.V. keine charakteristische Bande aufweist, ist das Vorliegen eines Oxyds eher wahrscheinlich. Diese Annahme wird auch durch die folgenden Umsetzungen bestätigt.

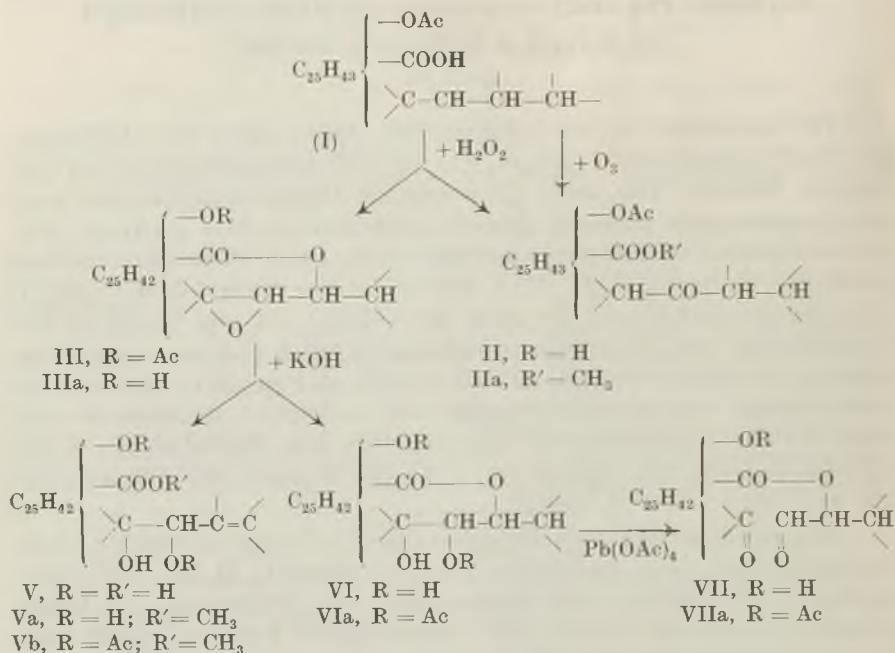
Bei der sauren Verseifung mit methylalkoholischer Salzsäure entstand aus III die neutrale Verbindung $C_{30}H_{46}O_4$ (IIIa), die bei der Reacetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin wieder das Ausgangsmaterial zurückgab. Dagegen führte die alkalische Verseifung, bei welcher wie bereits erwähnt zwei Mol Lauge verbraucht wurden, zu einem gegen Tetranitromethan ungesättigten sauren (V) und einem gesättigten neutralen Produkt (VI), die beide dieselbe Bruttoformel $C_{30}H_{48}O_5$ besitzen.

¹⁾ 109. Mitt. Helv. **29**, 1520 (1946).

²⁾ L. Ruzicka, O. Jeger, J. Redel und E. Volli, Helv. **28**, 199 (1945).

³⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten U.V. Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

Das saure ungesättigte Verseifungsprodukt V wurde durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin in ein gesättigtes neutrales Diacetyl-lacton C₃₄H₅₂O₇ (VIa) übergeführt, welches durch Acetylierung auch aus dem neutralen, gesättigten Verseifungsprodukt VI erhalten werden konnte.



Wenn man die Säure V zuerst mit Diazomethan verestert und den Methyl ester (Va) mit Acetanhydrid-Pyridin behandelt, so erhält man einen Diacetyl-methyl ester C₃₅H₅₄O₇ (Vb), welcher ebenso wie das Ausgangsprodukt und sein Methyl ester gegen Tetranitromethan ungesättigt ist.

Das neutrale gesättigte Verseifungsprodukt VI besitzt 3 aktive Wasserstoffatome (nach *Zerewitinoff*) und verbraucht bei der Verseifung 1 Mol Lauge. Es handelt sich demnach um ein Trioxy-lacton, welches aus der Verbindung III durch Verseifung der Acetyl-Gruppe und Aufspaltung des Oxyd-Ringes entstanden ist.

Die beiden neuen Hydroxyl-Gruppen des Trioxy-lactons VI liegen, wie erwartet, in einer α -Glykol-Gruppierung vor, da sich VI mit Blei(IV)-acetat zu einer neutralen Verbindung C₃₀H₄₆O₅ (VII) oxydieren liess. Bei der Einwirkung von Acetanhydrid-Pyridin ergab das Oxydationsprodukt VII nur noch ein Monoacetat C₃₂H₄₈O₆ (VIIa). Während das Trioxy-lacton V keine charakteristische Absorption zeigt, besitzt die Verbindung VII eine für isolierte Carbonyl-

Gruppen charakteristische Absorptionsbande mit einem Maximum bei 305 m μ ($\log \epsilon = 1,84$).

Es ist demnach gelungen, einen Ring in der Ursolsäure zu sprengen und somit einen neuen Weg für den Abbau dieser zu der α -Amyrin-Gruppe gehörenden Verbindung zu öffnen.

Der *Rockefeller Foundation* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil^{1) 2)}.

Oxydation von Acetyl-ursolsäure mit Wasserstoffperoxyd.

Eine siedende Lösung von 10 g Acetyl-ursolsäure³⁾ in 200 cm³ gewöhnlichem⁴⁾ Eisessig wird tropfenweise so rasch mit einer Mischung von 100 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 100 cm³ Eisessig versetzt, dass die Lösung gerade im Sieden bleibt. Tritt dabei eine Trübung oder ein Niederschlag auf, so unterbricht man die Zugabe, bis sich wieder alles gelöst hat. Nach 1½ Stunden giesst man die heisse Lösung in 3 l Wasser, schüttelt nach dem Erkalten mit Äther aus und wäscht je dreimal mit Wasser, 1-n. Sodalösung, 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser. Die entsprechenden Fraktionen aus fünf solchen Ansätzen (= 50 g Acetyl-ursolsäure) werden vereinigt und gemeinsam weiter verarbeitet.

Neutralteil. Der nach dem Verdampfen des getrockneten Äthers erhaltene Rückstand (29,8 g) wird in möglichst wenig (300—400 cm³) Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und an einer 26 cm hohen Säule von 1,3 kg neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Man erhält folgende Fraktionen:

Frakt.	Elutionsmittel	Menge g	Smp.
1	8 l Petroläther-Benzol (1:1)	10,6	270—280°
2	3,2 l Benzol	1,6	239—247°
3	6,4 l Benzol		
	10,4 l Benzol-Äther (1:1)	9,5	270—279°
4	2,4 l Äther	0,8	Öl
5	2,4 l Äther-Methanol	4,7	260—281°
6	1,6 l Methanol		
	2,4 l Methanol-Eisessig (20:1)	2,5	Öl

Alle Mischproben schmelzen 10—30° tiefer.

Fraktion 1 kristallisiert aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 280—282° (8,3 g), die gegen Tetranitromethan gesättigt sind, gelbbraune *Liebermann*- und gelbe Schwefelsäure-Reaktion geben. Das Analysenpräparat wurde sublimiert oder 15 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die opt. Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen, die Werte sind auf volle Grade abgerundet.

²⁾ Teilweise mitbearbeitet von *Th. Meyer*.

³⁾ *C. E. Sando*, *J. Biol. Chem.* **90**, 477 (1931).

⁴⁾ Vgl. *L. Ruzicka*, *O. Jeger* und *J. Norymberski*, *Helv.* **25**, 461, Anm. 1 (1942).

Acetyl-ursolsäure reagiert in mit Chromsäure stabilisiertem Eisessig ebenso wie in gewöhnlichem.

3,701; 3,710 mg Subst. gaben 10,166; 10,169 mg CO₂ und 3,119; 3,159 mg H₂O
 200 mg Subst. verbr. bei fünfständigem Kochen mit alkohol. 0,1-n. Kalilauge 8,1 cm³
 0,1-n. KOH

C ₃₂ H ₄₈ O ₅	Ber. C 74,96	H 9,44%	Mol.-Gew. 512
	Gef. „ 74,96; 74,80	„ 9,43; 9,53%	Äquiv.-Gew. 227
	[α] _D = +51° (c = 0,554)		

Es liegt das Acetyl-lacton III vor.

Nach Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung oder mit Acetanhydrid und Pyridin oder mit Hydroxylamin wird die Substanz unverändert zurückgewonnen.

Fraktion 3 liefert aus Aceton-Methanol rhombische Blättchen (6,8 g), die bei 279° schmelzen und Tetranitromethan nicht färben. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 130° oder 72 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,734; 3,730 mg Subst. gaben 10,212; 10,178 mg CO₂ und 3,238; 3,195 mg H₂O
 9,512 mg Subst. gaben nach Zerewitinoff 0,821 cm³ CH₄
 (50% davon erst nach dem Erhitzen)

24,606 mg Subst. verbr. bei 16-stünd. Kochen mit alkohol. 0,5-n. Kalilauge 0,934 cm³
 0,1-n. KOH

6,860 mg Subst. wurden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,01-n. Kalilauge heiss titriert:
 kein Verbrauch.

C ₃₂ H ₅₀ O ₅	Ber. C 74,67	H 9,59	2 akt. H. 0,39%	Mol.-Gew. 514
	Gef. „ 74,63; 74,47	„ 9,70; 9,59	„ „ 0,39%	Äquiv.-Gew. 263
	[α] _D = +30° (c = 0,976)			

Es liegt das Acetyl-lacton IV vor.

Nach Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung oder mit Acetanhydrid und Pyridin wird die Substanz unverändert zurückgewonnen.

Fraktion 5 lässt sich aus Alkohol oder Chloroform-Methanol teilweise kristallisieren (2,5 g) und schmilzt dann, ebenso wie eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial Acetyl-ursolsäure, bei 286° (im evakuierten Röhrchen bestimmt). Die Tetranitromethan-Probe, in Chloroform ausgeführt, ist schwach gelb, die *Liebermann*-Reaktion blautrot. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,682 mg Subst. gaben 10,390 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₀ O ₄	Ber. C 77,06	H 10,11%
	Gef. „ 77,01	„ 10,13%
	[α] _D = +73° (c = 0,618)	

Es liegt Acetyl-ursolsäure (I) vor.

Aus den Fraktionen 2, 4 und 6 und aus dem Natronlauge-Auszug (4,2 g) wurden keine reinen kristallisierten Verbindungen erhalten.

Aus dem Soda-Auszug (17,2 g) kristallisieren nach üblicher Aufarbeitung aus Chloroform-Methanol rhombische Blättchen vom Smp. 321° (im evakuierten Röhrchen bestimmt) (3,4 g), die weder Tetranitromethan noch Schwefelsäure färben, aber eine bräunliche *Liebermann*-Reaktion zeigen. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,734 mg Subst. gaben 10,163 mg CO₂ und 3,337 mg H₂O

11,801 mg Subst. in 5 cm³ Alkohol gelöst verbr. 2,229 cm³ 0,01-n. Kalilauge kalt titriert

C ₃₂ H ₅₀ O ₅	Ber. C 74,67	H 9,79%	Mol.-Gew. 517
	Gef. „ 74,27	„ 10,00%	„ 530
	[α] _D = +40° (c = 0,754)		

Es liegt Acetyl-keto-dihydro-ursolsäure¹⁾ (II) vor.

Der mit Diazomethan bereitete Methylester kristallisiert in Prismen aus Chloroform-Methanol, schmilzt bei 246—250° und zeigt in Mischung mit dem durch Ozonisieren

¹⁾ Vgl. *J. Redel*, Diss. E.T.H. Zürich (1945), S. 59.

von Acetyl-ursolsäure-methylester erhaltenen Produkt¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,694 mg Subst. gaben 10,138 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O

4,847 mg Subst. verbr. bei der Methoxyl-Bestimmung 2,700 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,96 H 9,91 OCH₃ 5,87%

Gef. „ 74,90 „ 9,81 „ 5,77%

[α]_D = +35° (c = 0,550)

Es liegt Acetyl-keto-dihydro-ursolsäure-methylester (IIa) vor.

Ozonisierung von Acetyl-ursolsäure-methylester.

Durch eine Lösung von 5,0 g Acetyl-ursolsäure-methylester²⁾ (Ia) in 100 cm³ Chloroform leitet man bei Zimmertemperatur einen 3- bis 6-proz. Ozonstrom mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 24 l pro Stunde, bis nach 6 Stunden ein Tropfen der Lösung von Tetranitromethan nicht mehr gefärbt wird. Der durch Verdampfen des Chloroforms im Vakuum gewonnene Rückstand wird mit 5 cm³ Eisessig und 150 cm³ Wasser 2 Stunden gekocht und nach dem Erkalten in Äther aufgenommen. Aus den durch übliche Aufarbeitung erhaltenen neutralen Anteilen des Reaktionsproduktes (2,65 g) krystallisieren nach chromatographischer Reinigung 120 mg einer Substanz vom Smp. 246—248°, die mit Tetranitromethan keine Farbreaktion gibt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,659 mg Subst. gaben 10,043 mg CO₂ und 3,250 mg H₂O

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,96 H 9,91%

Gef. „ 74,90 „ 9,94%

[α]_D = +29° (c = 0,803)

Es liegt Acetyl-keto-dihydro-ursolsäure-methylester (IIa) vor.

Saure Verseifung des Acetyl-lactons III.

200 mg Acetyl-lacton III werden in 2 cm³ Benzol und 8 cm³ Methanol gelöst, mit 1 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Das durch normale Aufarbeitung isolierte Verseifungsprodukt ist neutral und krystallisiert aus Chloroform-Methanol in feinsten zu kugligen Büscheln vereinigten Nadelchen, die bei 294—298° schmelzen und schon im offenen Schmelzpunktröhrchen sublimieren. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Zwei Präparate gelangten zur Analyse.

3,708; 3,720 mg Subst. gaben 10,316; 10,357 mg CO₂ und 3,158; 3,235 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₄ Ber. C 76,55 H 9,85%

Gef. „ 75,92; 75,98 „ 9,53; 9,73%

[α]_D = +39° (c = 0,636)

Es liegt das Lacton IIIa vor.

Behandlung des Acetyl-lactons III mit Kalilauge.

a) in Alkohol.

7,7 g Acetyl-lacton III (Smp. 276—279°) werden in 150 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge, die 10% Wasser enthält, 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung gibt man unter Kühlung mit Eis eine Mischung von 25 cm³ konz. Salzsäure und 50 cm³ Alkohol, wodurch kongosaure Reaktion erzielt wird, und lässt 15—20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die normale Aufarbeitung mit Äther, Wasser und 2-n. Natronlauge ergibt 2,7 g Neutralteil und 4,6 g Natronlauge-Auszug.

Das neutrale Produkt krystallisiert aus Aceton-Äther in derben Rhomboedern, aus Aceton-Methanol in derben regelmässigen Vielflächnern, die bei 316—318° schmelzen (1,5 g). Aus der Mutterlauge lassen sich noch weitere 0,5 g vom Smp. 306—310° gewinnen.

¹⁾ Vgl. weiter unten.

²⁾ C. E. Sando, J. Biol. Chem. **90**, 477 (1931).

Die Tetranitromethan-Probe fällt negativ aus, die *Liebermann*-Reaktion ist braun, mit konz. Schwefelsäure wird die Substanz rot. Durch ätherische Diazomethan-Lösung wird die in Aceton gelöste Verbindung nicht verändert. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 10,224 mg CO₂ und 3,402 mg H₂O
 9,230 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 1,279 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)
 21,426 mg Subst. verbr. bei 20-stünd. Kochen mit alkohol. 0,5-n. Kalilauge 0,447 cm³
 0,1-n. KOH
 10,562 mg Subst. wurden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,01-n. Kalilauge kalt titriert:
 kein Verbrauch

C ₃₀ H ₄₈ O ₅	Ber. C 73,73	H 9,90	3 akt. H 0,62%	Mol.-Gew. 489
	Gef. „ 73,42	„ 10,02	„ „ 0,63%	Äqu.-Gew. 479

[α]_D = +25° (c = 1,101)

Es liegt das Trioxy-lacton VI vor.

Vom Natronlauge-Auszug krystallisieren nach normaler Aufarbeitung aus Methanol-Wasser oder aus Äther 2,9 g in Prismen vom Smp. 281—285°. Durch Einengen der Mutterlauge werden noch 0,4 g vom Smp. 276—284° erhalten. Mit Tetranitromethan zeigt die Substanz, in Methanol gelöst, Gelbfärbung, die jedoch in Chloroform oder Eisessig ausbleibt. Die *Liebermann*-Reaktion ist tiefrot. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,646 mg Subst. gaben 9,842 mg CO₂ und 3,237 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O ₅	Ber. C 73,73	H 9,90%
	Gef. „ 73,66	„ 9,93%

[α]_D = -37° (c = 0,819 in Alkohol)

Es liegt die Säure V vor.

b) in Methanol.

100 mg Acetyl-lacton III vom Smp. 280° werden in 10 cm³ methanolischer 0,5-n Kalilauge 14 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird die Lösung in wässrige 2-n. Natronlauge gegossen. Das durch Ausschütteln mit Äther isolierte Neutralprodukt (30 mg) schmilzt roh bei 280—283° und gibt mit dem Ausgangsmaterial eine Schmelzpunktserniedrigung von 30°. Durch Umlösen aus Chloroform-Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 293—298°. Mit der durch saure Verseifung des Acetyl-lactons III entstehenden Verbindung IIIa vom gleichen Schmelzpunkt tritt keine Erniedrigung ein. Durch Reacetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin wird nach Schmelzpunkt und Mischprobe wieder das Acetyl-lacton III erhalten.

Durch Ansäuern des Natronlauge-Auszuges mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion, Ausschütteln mit Äther und Umkrystallisieren des Äther-Rückstandes (70 mg) aus Aceton-Äther erhält man 20 mg derbe Rhomboeder vom Smp. 316°, der durch Beimischung des durch Verseifung in Alkohol erhaltenen Trioxy-lactons VI nicht erniedrigt wird. Die Substanz reagiert nicht mit Diazomethan.

Veresterung der Säure V. Der mit ätherischer Diazomethan-Lösung bereitete Ester krystallisiert aus Aceton-Äther oder Aceton-Petroläther in quadratischen Tafeln und derben Vielflächnern vom Smp. 154—158°, die mit Tetranitromethan in Chloroform-Lösung schwach gelbe Farbreaktion zeigen. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion ist negativ, die *Liebermann*-Reaktion weinrot. Zur Analyse wurde 36 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet, wodurch der Schmelzpunkt auf 194—195° stieg.

3,698 mg Subst. gaben 10,019 mg CO₂ und 3,263 mg H₂O

C ₃₁ H ₅₀ O ₅	Ber. C 74,06	H 10,03%
	Gef. „ 73,94	„ 9,87%

[α]_D = -35° (c = 0,858)

Es liegt der Ester Va vor.

Acetylierung. Das mit Acetanhydrid in Pyridin-Lösung bei Zimmertemperatur bereitete Acetat des Esters Va krystallisiert aus Aceton-Methanol in Prismen vom Smp. 231° und zeigt in Chloroform Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 9,622 mg CO₂ und 3,085 mg H₂O
 9,605 mg Subst. gaben nach Zerevitinoff 0,406 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₃₅H₅₄O₇ Ber. C 71,64 H 9,28 1 akt. H 0,17%
 Gef. „ 71,55 „ 9,40 „ „ 0,19%

[α]_D = -9° (c = 0,681)

Es liegt der Diacetyl-methylester Vb vor.

Acetylierung des Trioxy-lactons VI.

300 mg Trioxy-lacton VI vom Smp. 310—315° werden in 3 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann giesst man in Wasser, nimmt in Äther auf und wäscht die ätherische Lösung gründlich mit Wasser, 2-n. Schwefelsäure, 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften Lösung krystallisiert aus Aceton-Petroläther in ganz feinen, watteähnlich verfilzten Nadelchen, die sehr gut sublimieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 296—298°. Tetranitromethan wird nicht gefärbt. Ätherische Diazomethan-Lösung lässt die Substanz unverändert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,650 mg Subst. gaben 9,509 mg CO₂ und 2,920 mg H₂O

C₃₄H₅₂O₇ Ber. C 71,29 H 9,15%
 Gef. „ 71,10 „ 8,95%

[α]_D = +61° (c = 0,406)

Es liegt das Diacetyl-trioxy-lacton VIa vor.

Verseifung. 290 mg des Diacetates verbrauchten bei 5-stündigem Kochen mit methanolischer 0,5-n. Kalilauge 16,9 cm³ 0,1-n. KOH.

C₃₄H₅₂O₇ Ber. Mol.-Gew. 573 Gef. Äqu.-Gew. 172

Behandlung der Säure V mit Acetanhydrid und Pyridin.

200 mg der Säure V werden in 3 cm³ Pyridin gelöst und mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt. Man lässt 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, giesst dann in Wasser und schüttelt mit Äther aus. Das Reaktionsprodukt, das man nach Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser, 2-n. Schwefelsäure, 2-n. Natronlauge und Wasser und nach dem Eindampfen erhält, ist neutral und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 295—299°. Die Mischprobe mit dem Diacetyl-trioxy-lacton VIa schmilzt bei 298°. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert.

3,674 mg Subst. gaben 9,570 mg CO₂ und 2,973 mg H₂O

C₃₄H₅₂O₇ Ber. C 71,29 H 9,15%
 Gef. „ 71,08 „ 9,05%

[α]_D = +59° (c = 1,034)

Es liegt das Diacetyl-trioxy-lacton VIa vor.

Oxydation des Trioxy-lactons VI mit Blei(IV)-acetat.

1,4 g Trioxy-lacton VI vom Smp. 135° werden in 150 cm³ Eisessig mit 1,7 g 78-proz. Blei(IV)-acetat (= 1,05 Mol) 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der Ansatz wird durch Aufnehmen in Äther und Waschen mit Wasser, eiskalter 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser aufgearbeitet. Die neutralen Anteile des Reaktionsproduktes (1,15 g) werden in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II, neutral) filtriert. Mit 400 cm³ desselben Lösungsmittels, 470 cm³ Benzol und 80 cm³ Benzol-Äther (1:1) werden langsam 630 mg Substanz eluiert, die aus Aceton-Äther-Petroläther oder Essigester-Petroläther in Nadeln vom Smp.

204—207° krystallisiert. Die Farbreaktionen sind mit Schwefelsäure schwach gelb, nach *Liebermann* gelbbraun und weinrot, mit Tetranitromethan oder Eisen(III)-chlorid negativ. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,760 mg Subst. gaben 10,174 mg CO₂ und 3,216 mg H₂O
 9,340 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,812 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)
 (50% davon erst nach dem Erhitzen)

C₃₀H₄₆O₅ Ber. C 74,03 H 9,53 2 akt. H 0,41%
 Gef. „ 73,84 „ 9,57 „ „ 0,39%
 [α]_D = +26° (c = 0,609)

Es liegt Verbindung VII vor.

Acetylierung. Das mit Acetanhydrid in Pyridin-Lösung bereitete Acetat krystallisiert aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther in Blättchen oder zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 226—231° (im evakuierten Röhrchen bei 263—266°) schmelzen. Mit Tetranitromethan tritt keine Farbreaktion ein. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,792 mg Subst. gaben 10,089 mg CO₂ und 3,103 mg H₂O
 C₃₂H₄₈O₆ Ber. C 72,69 H 9,15%
 Gef. „ 72,61 „ 9,16%
 [α]_D = +44° (c = 0,363)

Es liegt Verbindung VIIa vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
 Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

255. Phosphorylations par les acides polyphosphoriques¹⁾

par *Emile Cherbuliez* et *Hildburg Weniger*.

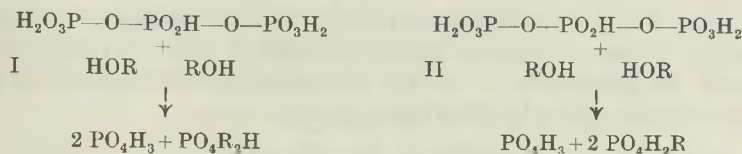
(29 X 46)

I. Généralités.

Par alcoolyse intégrale, l'anhydride phosphorique fournit facilement des dérivés alcoylés de l'acide orthophosphorique. Dans (P₂O₅)_n, chaque atome de phosphore porte trois liaisons d'anhydride le rattachant à d'autres atomes de phosphore. Selon les hasards de l'alcoolyse, il peut donc se former non seulement des acides mono et dialcoylphosphoriques, mais encore des esters neutres et de l'acide phosphorique libre. Comme nous l'avons montré récemment²⁾, l'alcoolyse se fait dans un sens nettement défavorable à la production de dérivés tri-alcoylés et ceux-ci n'apparaissent qu'en très petite quantité, mais on n'en obtient pas moins un mélange formé essentiellement d'acide mono- et d'acide dialcoylphosphorique à côté d'un peu d'acide orthophosphorique.

¹⁾ Communication présentée en partie au VII^e Congrès de Chimie biologique, Liège 3—6. X. 46. ²⁾ *Helv.* 28, 1584 (1945).

Pour la préparation des dérivés mono-alcoylés de l'acide ortho-phosphorique, il paraît dès lors profitable de s'adresser non pas à l'anhydride phosphorique, mais aux acides polyphosphoriques. Ceux-ci ne contiennent en effet que des atomes de phosphore possédant au maximum deux liaisons anhydride, de sorte que l'alcoolyse peut conduire tout au plus à des dérivés di-alcoylés. L'acide triphosphorique p. ex. pourra réagir de diverses manières, et notamment selon les deux schémas suivants:



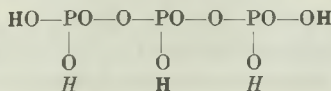
Or, nous verrons que la formation de dérivés dialcoylés (schéma I) passe tout à fait au second rang par rapport à celle de dérivés mono-alcoylés (schéma II), si bien qu'on obtient ceux-ci généralement avec de très bons rendements.

Quant à l'acide di- ou pyrophosphorique, son alcoolyse ne fournira évidemment que des acides monoalcoylphosphoriques.

II. Les acides polyphosphoriques et leurs caractéristiques.

Nous avons travaillé soit avec des acides polyphosphoriques homogènes, à savoir l'acide pyrophosphorique et l'acide triphosphorique, soit avec des acides polyphosphoriques non-homogènes. Ceux-ci ont été préparés par déshydratation thermique de l'acide orthophosphorique concentré du commerce.

On sait que cette opération conduit à un mélange d'acides polyphosphoriques de degré de condensation variable; nous constatons qu'en outre, il subsiste toujours une certaine quantité d'acide orthophosphorique. Pour contrôler la composition de nos produits, nous avons recours à un titrage acidimétrique différentiel à l'aide d'indicateurs appropriés. Comme *Rudy* et *Schloesser*¹⁾ l'ont montré par titrage potentiométrique pour l'acide triphosphorique, on aura dans un acide n-polyphosphorique à chaîne non ramifiée, à chaque atome de phosphore une fonction fortement acide (fonctions marquées dans l'exemple choisi de l'acide triphosphorique par des H gras); à côté de ces n fonctions fortement acides et titrables au méthylorange, on a encore sur chaque atome terminal de phosphore une fonction d'acidité moyenne (indiquée par H en italique), titrable à la thymolphtaléine après neutralisation des n fonctions d'acide fort:



1) B. 73, 486 (1940).

L'acide orthophosphorique encore présent consommera à chacun de ces titrages un équivalent de base par molécule; il suffit maintenant d'ajouter à la solution neutralisée à la thymolphtaléine, une solution de chlorure de calcium neutre à cet indicateur pour voir la solution redevenir acide et consommer encore un équivalent de base par molécule d'acide orthophosphorique (transformation du phosphate secondaire de calcium en sel tertiaire).

Désignons respectivement par $m\acute{e}$, th et ca les consommations d'alcali dans ces trois titrages successifs. L'acide orthophosphorique consommant à chaque étape la même quantité de base, ca nous permet de calculer les quantités $m\acute{e}_c$ et th_c corrigées qui correspondent aux molécules d'acide polyphosphorique présent:

$$m\acute{e}_c = m\acute{e} - ca; th_c = th - ca.$$

Comme un acide n -polyphosphorique consomme au méthylorange n équivalents de base, et ensuite à la thymolphtaléine encore 2, nous avons pour une prise aliquote de k molécules:

$$m\acute{e}_c = n \cdot k; th_c = 2 \cdot k; \text{ c'est-à-dire:}$$

$$n = 2 \frac{m\acute{e}_c}{th_c}$$

Ce titrage différentiel nous permet donc de calculer à la fois la quantité d'acides polyphosphoriques présents et leur degré moyen de condensation.

Voici quelques chiffres, obtenus à l'aide de ce procédé et caractérisant des acides polyphosphoriques préparés à partir d'acide phosphorique concentré du commerce par le traitement thermique indiqué:

traitement thermique ¹⁾	PO_4H_3	ac.	n	total
	%	polyphosph.		
1 h. à 150° (sous 10 mm)	31	75	2,1	106
3 h. à 240°	27	76	2,8	103
1 h. à 130°; à 280°	10	89	3,3	99
1 h. à 150°; 3 h. à 300°	9	95	4,0	104

La somme des acides polyphosphoriques et de l'acide orthophosphorique se calcule (pour des titrages exprimés en cm^3 d'alcali normal) à:

$$\Sigma = (80 m\acute{e} + 9 (th + ca)) \text{ mgr.}$$

Cette formule exprime que les choses se passent comme si on traitait de l'acide métaphosphorique (p. équ. 80) par $m\acute{e}$; chaque molécule d'eau (p. m. 18) qui provoque une hydrolyse forme deux fonctions

¹⁾ Sauf la première, toutes les chauffes sont faites à la pression ordinaire.

acides (titrées par th et par ca) qui neutralisent encore (th + ca) équivalents de base; cette quantité d'eau s'exprime donc par $9(th - ca)$ mgr.

Les sommes calculées pour l'ensemble des acides phosphoriques dépassent souvent un peu 100%. Cet excédent s'explique probablement par une consommation légèrement trop forte au premier titrage, le point de virage du méthylorange étant placé à un p_{H} un peu trop élevé; l'acidité des acides polyphosphoriques (première fonction acide) est en effet supérieure à celle de l'acide ortho. Il se peut aussi que certains groupements polyphosphoriques, particulièrement labiles (peut-être des points de ramification des chaînes) subissent une hydrolyse déjà au moment de la dissolution de la prise pour le titrage.

III. Contrôle de la marche de la phosphorylation.

Un acide n -polyphosphorique contient $(n - 1)$ groupes d'anhydride de phosphoryle; il fournira donc par alcoolyse $(n - 1)$ fonctions ester et autant de fonctions acides. Cette augmentation de l'acidité, ou le nombre de fonctions ester pouvant être formées, est facile à calculer puisqu'on a pour k molécules $méc = n \cdot k$ et $th_c = 2 \cdot k$. Nous aurons donc:

$$(n - 1)k = mé_c - \frac{1}{2} th_c$$

Le titrage différentiel des produits de réaction obtenus par alcoolyse complète permet d'autre part de se rendre compte de la nature des acides alcoylphosphoriques formés, comme nous l'avons déjà exposé dans le temps¹⁾. Les quantités d'acide monoalcoylé présent seront indiquées par th—ca, celles d'acide dialcoylé par mé—th, et l'acide orthophosphorique sera mesuré par ca, chaque fois en mol.-gr. par équivalent de base.

IV. Phosphorylations avec des acides polyphosphoriques individuels.

a) Acide pyrophosphorique.

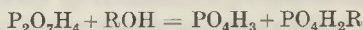
Nous avons utilisé soit de l'acide pyrophosphorique cristallisé, obtenu par cristallisation spontanée après repos prolongé des acides polyphosphoriques préparés par déshydratation thermique, soit le pyrophosphate de sodium anhydre. Dans ce dernier cas, on traite l'alcool à phosphoryler par ce sel en présence de la quantité de gaz chlorhydrique nécessaire pour mettre en liberté l'acide pyrophosphorique. Les résultats des deux procédés sont pratiquement les mêmes. Comme l'emploi du pyrophosphate de sodium calciné est particulièrement commode, nous ne décrirons qu'une opération effectuée avec ce sel.

Ethylphosphate de calcium.

2 gr. $P_2O_7Na_4$ calciné, finement pulvérisé, sont suspendus dans 38,2 cm³ d'alcool absolu contenant la quantité théorique de ClH (on titre à cet effet une prise de sel anhydre dans de l'eau avec l'acide chlorhydrique alcoolique, au méthylorange; le pyrophosphate

¹⁾ Helv. 28, 1584 (1945).

neutre est transformé alors en sel bi-acide, et la quantité d'acide nécessaire est égale au double de cette consommation). On chauffe à reflux au bain-marie. Des titrages successifs montrent que la réaction est déjà pratiquement achevée après 1 heure; on trouve pour une prise de 3 cm³, après ce laps de temps: mé = 6,3; th = 6,1; ca = 2,9; ces chiffres ne changent plus. Les rapports théoriques entre les trois titrages s'établissent d'après l'équation:



à: mé : th : ca = 2 : 2 : 1. Le léger excès constaté de mé sur th provient de ce que le pyrophosphate, très peu soluble dans l'alcool, échappe en petite partie à la réaction.

D'une prise de 20 cm³, on retire l'acide éthylphosphorique sous forme de son sel de calcium (C₂H₅OPO₃Ca · 2 H₂O) par neutralisation à p_H 9 avec un lait de chaux. Le précipité de sel calcique contient de la matière organique adsorbée (carbonisation marquée à la calcination); on le suspend dans de l'eau, on acidule à l'acide sulfurique à p_H 6, filtre du précipité uniquement minéral, et ramène le p_H du filtrat de nouveau à 9 par de la chaux. Cette fois, le dernier précipité ne charbonne plus guère. Les solutions réunies sont évaporées à sec. Le résidu est repris dans 100 cm³ d'eau froide, filtré d'un faible résidu et reprécipité par ébullition. L'éthylphosphate de calcium qui a cristallisé est filtré à chaud et lavé à l'eau bouillante: obtenu 0,7 gr. soit 90% de la théorie. Par redissolution dans de l'eau après un traitement à l'alcool, on obtient par cristallisation à l'ébullition 0,56 gr. (72%) d'un produit pur.

b) Acide triphosphorique.

Nous avons préparé du triphosphate de sodium anhydre par fusion de quantités équimoléculaires de pyrophosphate et orthodihydrogénophosphate de sodium, dans les conditions thermiques indiquées par *Rudy* et *Schloesser*¹⁾, ce qui fournit un produit devenant pulvérulent après refroidissement. Une prise du sel, dissoute dans 5 moles ClH dilué, donne une solution dans laquelle 3/5^{mes} de l'acidité sont titrables au méthylorange, et 2/5^{mes} ensuite à la thymolphtaléine, avec des écarts de 1 à 3% de la théorie; l'addition de chlorure de calcium provoque encore une très faible augmentation de l'acidité (env. 6% de la consommation totale), résultant d'un début d'hydrolyse en milieu acide.

Éthylphosphate de barium.

Le comportement du triphosphate en suspension dans de l'éthanol contenant la quantité nécessaire de gaz chlorhydrique pour la mise en liberté de l'acide polyphosphorique est conforme aux prévisions: 1,5 gr. de sel sont suspendus dans env. 20 cm³ d'alcool chlorhydrique contenant la quantité théorique de gaz chlorhydrique. Après 15 minutes d'ébullition à reflux, un titrage d'une prise a donné les chiffres suivants: mé = 6,4; th = 6,0; ca = 2,6. En supposant que la transformation du triphosphate ait été intégrale, ce résultat montre qu'il a dû se former 10% d'acide diéthylphosphorique à côté de 90% d'acide monoéthylphosphorique. En effet, mé - th = 0,4 et th - ca = 3,4; le pourcentage moléculaire du dérivé diéthylé est donc 100 × 0,4 / (0,4 + 3,4) = 11%. Une prise de la liqueur, correspondant à 0,44 gr. de triphosphate mis en œuvre, traitée selon la technique habituelle de séparation des acides alcoylphosphoriques (comme sel barytique obtenu finalement de sa solution aqueuse par cristallisation à l'ébullition), a fourni 0,20 gr. d'éthylphosphate de baryum (C₂H₅PO₄Ba · H₂O), soit 35% de la théorie, calculée pour la formation exclusive d'acide monoalcoylé. — Cette proportion calculée pour l'acide diéthylphosphorique représente un maximum puisque une transformation

¹⁾ Loc. cit.

incomplète se traduirait par la présence d'acide chlorhydrique libre, qui serait entièrement titré sous mé, dont le chiffre risque donc d'être trop élevé, de même que la différence mé - th. D'autre part, nous avons pu retirer des eaux-mères de phosphorylation par un acide polyphosphorique non individuel (voir plus bas) effectivement un peu de dérivé dialcoylé.

V. Phosphorylations avec des acides polyphosphoriques non individuels.

Les acides polyphosphoriques utilisés avaient un degré de condensation de l'ordre de 3 à 4. Nous allons donner quelques exemples d'application du procédé.

a) Alcools monovalents.

1) Alcools inférieurs: méthanol.

20 gr. d'acide polyphosphorique ($n = 4$) et 10 gr. de méthanol absolu (5 molécules, soit un léger excès) sont mélangés, ce qui s'accompagne d'un échauffement marqué. La solution est chauffée à reflux pendant 30 heures. Les titrages montrent que la réaction très rapide au début, ne s'achève qu'assez lentement (acides hautement condensés?) pour les dernières fractions de groupes anhydride à alcoolyser.

Titrages, en $\text{cm}^3 \text{ NaOH } \frac{1}{2} n$, rapportés à 1 gr. d'acide polyphosphorique.

	Acide seul	Produit de réaction chauffé à reflux pendant		
		5 h.	10 h.	30 h.
mé	24,2	24,6	24,5	24,6
th	13,0	24,3	24,5	24,6
ca	1,8	7,1	7,4	7,5
Somme	39,0	56,0	56,4	56,7

Acide polyphosphorique: $\text{mé}_c = 22,4$; $\text{th}_c = 11,2$; $n = 4$.

Augmentation d'acidité calculée ($\text{mé}_c - \frac{1}{2} \text{th}_c$) 16,8

Augmentation d'acidité trouvée 17,7

Augmentation de l'acide ortho calculée dans l'hypothèse de la formation exclusive de dérivé monoalcoylé ($\frac{1}{2} \text{th}_c$) 5,6

Augmentation de la consommation «ca» observée 5,9

Les chiffres sont en accord suffisant avec la théorie. Ils montrent en particulier que la formation du dérivé dialcoylé ne peut être que très peu importante, puisque les titrages au méthylorange et à la thymolphtaléine fournissent pratiquement des chiffres identiques à la fin.

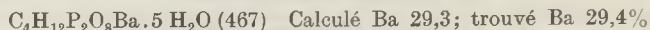
Monométhylphosphate de baryum: 20 gr. de produit de réaction, correspondant à 13,3 gr. d'acide polyphosphorique, sont dilués à 600 cm^3 et neutralisés par CO_3Ba et pour finir par de la baryte jusqu'à coloration rose de la phénolphtaléine. La solution séparée par filtration du phosphate de baryum est concentrée au bain-marie. Après concentration à petit volume, on filtre à l'ébullition le sel barytique cristallisé. Le monométhylphosphate de baryum contient une molécule d'eau qui est lentement abandonnée à 100° . Après dessiccation à cette température à poids constant, on obtient 24,0 gr. Dans cet état le produit contient encore un peu d'eau.

$\text{CH}_3\text{PO}_3\text{Ba}$ (274,4) Calculé Ba 55,5; trouvé Ba 54%

Voici comment on calcule le rendement. Le nombre de fonctions anhydride de phosphoryle est mesuré par ($\text{mé}_c - \frac{1}{2} \text{th}_c$), comme nous l'avons montré plus haut. Chacun de ces groupes donne naissance à une fonction ester; si celles-ci sont représentées exclusivement par de l'acide monoalcoylé, cela fait ($\text{mé}_c - \frac{1}{2} \text{th}_c$) molécules. L'acide polyphos-

phorique utilisé contenait d'après le titrage par gr. 16,8/2 milliéquivalents de liaisons anhydride et pouvait dès lors former au maximum 8,4 millimoles d'acide méthylphosphorique. Pour 13,3 gr. d'acide polyphosphorique, on arrive à un rendement théorique maximum en méthylphosphate de baryum anhydre, de $8,4 \times 13,3 \times 0,247 = 27,6$ gr. Le rendement obtenu correspond donc à 84%, compte tenu de l'humidité retenue dans le sel d'après le dosage du baryum.

Diméthylphosphate de baryum: Les eaux-mères de la cristallisation du sel mono-méthylrique laissent après évaporation un résidu jaunâtre mal cristallisé, très soluble. On le dissout dans très peu d'eau et précipite par addition d'alcool encore du mono-méthylphosphate de baryum. Le résidu d'évaporation du filtrat est recristallisé dans de l'alcool, ce qui fournit 0,7 gr. de fines aiguilles incolores de diméthylphosphate de baryum. D'après la teneur en baryum, ce sel contenait 5 molécules d'eau.

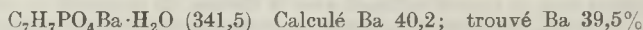


L'identité de ce produit est confirmée par le titrage: une prise pesée, additionnée en solution aqueuse de la quantité calculée d'acide sulfurique pour précipiter la totalité de l'ion Ba^{++} , consomme une quantité de base équivalente à la totalité de l'acide ajouté, jusqu'au virage du méthylorange; une seule goutte de base fait alors passer le p_H au delà du point de virage de la phénolphthaléine. Le sel dérive donc d'un mono-acide fort. *Rendement*: sur les $8,4 \times 13,3 = 111,9$ milliéquivalents de fonctions ester à prévoir, on en retrouve 3, soit moins de 3%, dans les 0,7 gr. de sel hydraté; en molécules % d'acides phosphorylés, cela fait moins de 1,5% (puisque nous avons deux groupes méthoxye par atome de phosphore ici), ce qui est à la limite de précision du procédé d'analyse par titrage.

2) Alcools supérieurs.

Comme exemple de la phosphorylation d'alcools supérieurs, citons celle des alcools benzylique et cétylique.

3,4 gr. d'alcool benzylique (2 mol.) dilués par 10 cm^3 d'éther sec sont ajoutés à 4,1 gr. d'acide polyphosphorique ($n = 3$; 1 mol.). Chauffé à reflux au bain-marie, le mélange devient homogène au bout d'une heure. Après 3 heures, on traite le produit à l'eau de baryte jusqu'à neutralisation à la phénolphthaléine. Le précipité de phosphate entraînant passablement de matière organique, il est traité en suspension aqueuse par de l'acide sulfurique, puis reprécipité par la baryte, comme nous l'avons décrit pour la phosphorylation de l'alcool éthylique (p. 2010). La solution finale de benzylphosphate de baryum est concentrée et additionnée d'alcool, ce qui détermine la cristallisation du sel. Obtenu 3,3 gr. séchés à 100° (31% de la théorie).



Dans la phosphorylation de l'alcool cétylique, nous avons séparé l'acide cétylphosphorique soit sous forme de son sel de baryum, soit sous celle du sel de sodium qui est relativement peu soluble dans de l'eau froide, avec des rendements de 79% (sel sodique) et 73% (sel barytique); ici, il est donc inutile de passer par ce dernier, ceci d'autant plus que la préparation de l'acide libre est plus aisée à partir du sel sodique.

4 gr. d'alcool cétylique (contenant 89% d'alcool à côté d'un peu de palmitate de cétyle) dissous dans 20 cm^3 d'éther sont ajoutés à 2,0 gr. d'acide polyphosphorique ($n = 4$; 1 mol.) et chauffés à reflux. Après 2—3 heures, l'acide est entièrement dissous. La prolongation de la chauffe au delà de 3—4 heures n'augmente pas le rendement. Après refroidissement, la solution est agitée avec de la soude caustique à 15% ajoutée par portions jusqu'à persistance de la coloration rouge de la phénolphthaléine. L'émulsion homogène est ramenée par ClH 0,1 n au p_H 7. Il se forme alors deux couches, avec séparation d'un précipité floconneux de cétylphosphate de sodium qu'on filtre et lave à l'éther, puis à l'éther-acétone, pour éliminer l'alcool non transformé. Par cristallisation dans de l'alcool dilué et dessiccation dans le vide phosphorique, on obtient le cétylphosphate de sodium

sous forme de paillettes nacrées fondant à 185° après ramollissement dès 175°. Malgré des recristallisations répétées, le point de fusion ne devient pas plus net.

Pour la transformation en sel de baryum, on traite le sel sodique dissous dans de l'eau chaude par du chlorure de baryum à 5%. Le précipité, extrait 3 fois à l'acétone bouillante, est séché dans le vide sur de l'anhydride phosphorique. Cristaux jaune pâle, très peu solubles dans l'eau froide¹). Pour l'analyse le sel a été déshydraté par 3 heures de chauffe à 120°.

$C_{16}H_{33}PO_4Ba$ (457,8) Calculé Ba 30,0; trouvé Ba 29,7%

L'acide cétylphosphorique est obtenu à partir de ces deux sels. L'hydrosolubilité du sel sodique rend l'opération particulièrement commode. On dissout p. ex. 0,85 gr. de ce dernier dans 50 cm³ d'eau et ajoute 60 cm³ ClH 0,1 n. La solution laiteuse est refroidie rapidement et extraite 3 fois par des portions de 40 cm³ d'éther. Le résidu d'évaporation et de dessiccation dans le vide pèse 0,7 gr. (88%) et est de l'acide déjà très pur. Par recristallisation dans de l'éther, on obtient des aiguilles blanches fondant peu nettement entre 69 et 75° (*Plimmer et Burch*²): 72°).

$C_{16}H_{35}O_4P$ (322,4) Calculé C 59,50 H 10,31 P 9,64%
 Trouvé ,, 57,51 ,, 10,40 ,, 8,81%

Par suite de la grande solubilité de l'acide dans les dissolvants organiques, sa recristallisation entraîne des pertes élevées.

b) Acides alcools.

A titre d'exemple de l'application du procédé de phosphorylation, décrivons les opérations pour l'acide lactique et l'acide pyruvique.

4,8 gr. d'acide lactique (fraction du produit commercial à 95%, distillant sous environ 1 mm à 94—98°) sont mélangés à 4,5 gr. d'acide polyphosphorique (n = 4,1, correspondant à 3,6 gr. d'acide lactique). La masse qui s'échauffe spontanément à 40° est chauffée 3 heures au bain-marie. Après élimination de l'acide phosphorique par la baryte, la solution est concentrée au bain-marie à 150 cm³, filtrée à froid d'un peu de phosphate minéral et concentrée encore à 75 cm³. On filtre à l'ébullition le lactylphosphate de baryum qui a cristallisé et répète la concentration et cristallisation par ébullition sur les eaux-mères (obtenue en tout 0,80 gr.). Les dernières fournissent encore 0,34 gr. de sel par addition d'alcool. Le précipité de phosphate de baryum obtenu lors de la neutralisation du produit de réaction retient passablement de substances organiques: en le suspendant dans de l'eau, en acidulant par de l'acide sulfurique et en reprécipitant par la baryte on en retire encore 0,20 gr. On obtient ainsi au total 1,34 gr. (8,2% de la théorie) d'un produit qui contient encore une trace de phosphore minéral. Pour l'analyse, une prise est recristallisée par ébullition de sa solution aqueuse (I), et une autre, par addition d'alcool (II); on sèche 3 heures à 110° et une nuit dans le vide sur l'anhydride phosphorique.

$C_3H_4O_6PBa_{1,5} \cdot 2H_2O$ (409,1); Calculé Ba 50,38; Trouvé Ba 50,31 (I); 49,32% (II)

Le rendement, relativement faible, se compare néanmoins avantageusement à celui que fournit la phosphorylation à l'oxychlorure de phosphore en solution pyridique³), abstraction faite de la simplicité de nos opérations. Il se peut que la formation spontanée d'acides poly lactiques avec production d'eau soit préjudiciable à la réaction envisagée, car les rendements des phosphorylations par les acides polyphosphoriques baissent beaucoup dès que de l'eau est présente.

Nous mentionnons l'acide pyruvique parmi les hydroxy-acides puisqu'il donne assez facilement naissance à des dérivés énoliques, et en

¹) Observation conforme aux constatations de *Christensen*, J. Biol. Chem. **153**, 399 (1940), tandis que *Plimmer et Burch* (cf. note suivante) décrivent ce sel comme soluble dans l'eau.

²) Soc. **1929**, 279.

³) *Wagner-Jauregg*, B. **68**, 670 (1935): rendement environ 6% de sel barytique pur.

particulier précisément à l'acide phospho-énolpyruvique, si important au point de vue biochimique. Au contact de l'acide polyphosphorique, l'acide pyruvique semble effectivement être phosphorylé¹⁾.

6,18 gr. d'acide pyruvique et 7,3 gr. d'acide polyphosphorique ($n = 3,5$) sont mélangés. La masse s'échauffe à 30°; on la refroidit dans de la glace et laisse reposer 16 heures à froid.

Pour apprécier les résultats du titrage différentiel, nous avons déterminé avec une prise d'acide pyruvique sa consommation vis-à-vis du méthylorange et de la phénolphtaléine, dans les conditions de concentration dans lesquelles le titrage de la prise du mélange de phosphorylation s'effectuait; c'est avec ces chiffres obtenus pour l'acide pyruvique que nous avons corrigé les valeurs trouvées pour le mélange de phosphorylation, dans lequel les fonctions carboxyle de l'acide pyruvique étaient restées naturellement intactes.

Rapportés à 1 gr. d'acide polyphosphorique, nous trouvons ainsi les chiffres suivants en cm^3 d'alcali demi-normal:

	Acide polyphosphorique	Mélange de phosphorylation (corrigé pour l'acide pyruvique)
mé	23,2	22,8
th	14,2	21,3
ca	2,6	10,5
total	40,1	54,6

Augmentation d'acidité: calculé 14,8 cm^3 ; trouvé 14,5 cm^3 .

Augmentation d'acide orthophosphorique: calculé 5,8 cm^3 ; trouvé 7,9 cm^3 .

Malgré l'incertitude de ces chiffres obtenus à l'aide d'une correction importante, ils montrent que la réaction a dû en première approximation suivre la marche prévue (à peu près égalité des consommations aux deux premiers titrages; augmentation totale d'acidité; toutefois, l'augmentation de l'acide orthophosphorique est trop forte). La chauffe ultérieure au bain-marie bouillant (1 heure) que nous avons effectuée n'est probablement pas avantageuse, car elle s'est accompagnée d'un début de carbonisation et de dégagement de gaz.

On neutralise à la baryte 10 gr. de produit de réaction; le filtrat est concentré au bain-marie. Le précipité granuleux formé est séparé à chaud et les eaux-mères concentrées à petit volume sont précipitées par addition d'alcool. Obtenu 5,2 gr. (35%) d'un produit encore amorphe, très soluble dans l'eau froide mais beaucoup moins à chaud, insoluble dans l'alcool, décolorant instantanément le permanganate et fournissant de l'acide phosphorique par hydrolyse. Nous n'avons pas encore purifié complètement ce corps, de sorte que le rendement indiqué ne constitue qu'une approximation par excès.

c) Amino-alcools.

Nous avons étudié la phosphorylation de deux amino-alcools, la colamine et son dérivé complètement méthylé à l'azote, la choline. Seule la fonction hydroxy entre en réaction et on obtient aisément les acides mono-alcoylphosphoriques correspondants.

¹⁾ Quoique nous n'ayons pas encore pu complètement mettre au point cette phosphorylation de l'acide pyruvique, nous croyons que nos premiers résultats sont déjà suffisamment nets pour mériter une publication. — L'acide phospho-énolpyruvique a été synthétisé par *Kissling* (B. 69, 2331 (1936)) qui a soumis l'acide pyruvique à l'action de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. Rendement en sel barytique pur environ 5%!

Acide colamine-phosphorique $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$ ou $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}^-$: 2,0 gr. de colamine sont ajoutés à 6,8 gr. (quantité théorique) d'acide polyphosphorique ($n = 2,7$). La masse s'échauffe fortement. Après cessation du dégagement de chaleur, on chauffe encore une heure au bain-marie. Après refroidissement, on neutralise avec du carbonate de baryum, puis avec de la baryte jusqu'au p_{H} 9,4. Le précipité de sels barytiques contient de la matière organique adsorbée; après filtration, il est extrait plusieurs fois avec de l'eau faiblement acidulée par l'acide sulfurique, et ces extraits, neutralisés de nouveau à la baryte et filtrés, sont réunis au filtrat de la première neutralisation. Le résidu amorphe de sel barytique brut obtenu par évaporation de cette liqueur pèse 5,4 gr. (60% de la théorie).

Le sel ne cristallisant pas, nous l'avons dissous dans peu d'eau et débarrassé de l'ion Ba^{++} par de l'acide sulfurique dilué. Le filtrat (p_{H} vers 4,5) est évaporé. Le résidu cristallin est repris dans peu d'eau, décoloré au charbon actif et additionné de quatre volumes d'alcool. La liqueur se trouble et laisse déposer peu à peu de longues aiguilles fines. Après repos de 12 heures, on recueille 2,38 gr. (52% de la théorie) d'un produit fondant à 233–235° avec décomposition¹). Des eaux-mères, on peut retirer encore un peu de substance moins pure (fondant plus bas).

Pour l'analyse, le produit a été séché une heure à 100°, puis dans le vide sur de l'anhydride phosphorique.

$\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_4\text{NP}$	Calculé C	17,03	H	5,71	N	9,93%
	Trouvé „	16,70	„	5,12	„	9,99%

En bloquant la fonction amino par le formol, on peut titrer les deux fonctions acides du reste phosphorique:

0,5000 gr. dissous dans 40 cm^3 d'eau et additionnés de 40 cm^3 de formol neutre à la phénolphthaléine neutralisent à cet indicateur 13,80 cm^3 NaOH 0,5 n; calculé 14,18 cm^3 .

Acide choline-phosphorique $^-(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}^-$. Phosphorylant le chlorure de choline avec de l'anhydride phosphorique en présence d'acide orthophosphorique cristallisé au bain-marie, Jackson²) a obtenu le phosphate primaire du choline-phosphate de calcium, $\text{PO}_2\text{H}_2((\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{Ca})$, mais mélangé à du dicholinephosphate de calcium qu'il a pu éliminer par la transformation des acides choline-phosphoriques en sels chlorauriques. — Utilisant l'acide polyphosphorique, nous avons obtenu un sel calcique amorphe qui n'était pas homogène. Par contre, en éliminant le phosphate minéral par l'ion baryum, on évite la formation de sels contenant à la fois du phosphate minéral et organique. Notre sel de baryum ne s'est pas laissé précipiter par l'alcool, mais par élimination quantitative de l'ion baryum par l'acide sulfurique, nous avons pu préparer directement l'acide choline-phosphorique libre sous forme de sa bêtaïne, opération que nous allons décrire.

4,0 gr. de chlorure de choline sont ajoutés à 7,8 gr. d'acide polyphosphorique $n = 3$ (1 mole par mole de choline, soit un excès de un équivalent de fonction anhydride de phosphoryle). On chauffe au bain-marie $\frac{1}{2}$ heure, puis dans le vide à 60° pendant encore une heure et demie (dégagement de gaz chlorhydrique). On verse dans de l'eau et élimine l'ion chlore par addition d'une solution saturée chaude de sulfate d'argent qui produit un précipité d'abord blanc, puis jaune. Lorsque l'addition du sel d'argent ne produit plus de précipité, on filtre, traite le filtrat au carbonate de baryum jusqu'à cessation du dégagement de CO_2 et filtre le précipité qui ne contient que très peu de matière organique (contrairement au précipité argentique qui carbonise nettement à la calcination). Le filtrat

¹) Plimmer et Burch, Biochem. J. **31**, 398 (1937), indiquent 232–233°.

²) Am. Soc. 57, 1903 (1935).

est additionné de baryte jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité. La solution filtrée ($p_H = 5$) ne précipite plus ni avec l'acide chlorhydrique, ni avec la baryte, mais elle contient du Ba^{++} . Par évaporation au bain-marie, puis dans le vide sulfurique, on obtient un résidu épais qui ne cristallise pas par addition d'alcool. Sa solution amenée au p_H 6 par la baryte ne donne pas non plus de précipité avec de l'alcool. On en retire l'acide choline-phosphorique (éventuellement après décoloration par du charbon actif) par addition d'acide sulfurique dilué jusqu'à élimination du Ba^{++} ; à ce moment, le p_H est 4,5. On filtre sur gooch et évapore au bain-marie dans le vide. Le résidu épais, insoluble dans l'alcool, se transforme après quelques semaines dans le vide sulfurique en une masse solide d'apparence amorphe. Elle se laisse pulvériser mais exposée à l'air, elle se liquéfie très rapidement pour redevenir solide dans le vide sur P_2O_5 . Obtenu 2,4 gr., soit 45,5% de la théorie par rapport à la choline mise en œuvre.

Le produit séché sur P_2O_5 a donné les chiffres suivants:

$C_5H_{14}O_4NP$	Calculé	C 32,78	H 7,77	N 7,65	P 16,94%
	Trouvé	„ 31,66; 31,51	„ 8,20; 7,80	„ 7,64; 7,65	„ 15,74; 15,55%

Ces chiffres dénotent la présence d'un peu d'humidité dans le produit.

d) *Polyalcools.*

Quelques essais avec le glycol et la glycérine en excès ont montré qu'on obtenait ainsi très facilement les acides glycol-phosphorique et glycérophosphorique (mélange de α et de β). Nous nous proposons d'examiner le comportement des dérivés polyhydroxylés avec un excès d'agent phosphorylant, ce qui devrait conduire aux dérivés dans lesquels chaque fonction alcool est transformée en acide monoalcoylphosphorique.

e) *Essais de phosphorylation de fonctions aminées.*

Si les acides polyphosphoriques réagissent très facilement avec des fonctions alcooliques (ou énoïques), la fonction amino semble par contre être protégée par le fait de sa salification par l'agent phosphorylant acide. Cela résulte non seulement de la transformation de la colamine en un dérivé phosphorylé uniquement à l'oxygène, mais encore d'essais que nous avons faits avec l'aniline et la créatine. Quelles que fussent les conditions dans lesquelles nous avons travaillé — excès d'acide polyphosphorique, excès de base, emploi de dissolvants neutres (éther, benzène) ou basiques (pyridine) — nous n'avons pu déceler que des traces de dérivés phosphorylés à l'azote. Dans l'acide polyphosphorique, on possède donc un agent qui ne transforme que des groupements hydroxyle et qui respecte les fonctions aminées.

VI. *Comparaison de l'action phosphorylante des acides polyphosphoriques à celle d'autres agents.*

Comme nous l'avons rappelé au début, la phosphorylation au moyen de l'anhydride phosphorique conduit à des mélanges d'acides mono- et poly-alcoylphosphoriques. Il en est de même lorsqu'on utilise une solution d'anhydride phosphorique dissous dans de l'acide orthophosphorique cristallisé fondu. C'est ainsi que *Jackson*¹⁾ a ob-

¹⁾ Loc. cit.

tenu à partir de la choline un produit qui, après plusieurs recristallisations, contenait toujours une certaine quantité d'acide dicholine-phosphorique à côté du dérivé mono. Cela s'explique aisément puisque l'anhydride phosphorique est caractérisé par la présence d'atomes de phosphore liés par des ponts d'oxygène à trois autres atomes de phosphore, structure qui est évidemment conservée au moins en partie lorsqu'on dissout ce corps dans de l'acide orthophosphorique. La formation de dérivés polysubstitués de l'acide phosphorique s'observe de même lorsqu'on a recours à l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine; cet agent peut en outre donner naissance à des dérivés chlorés. L'emploi des acides polyphosphoriques nous semble donc pouvoir rendre des services pour la préparation des acides mono-alcylphosphoriques, si intéressants surtout au point de vue biochimique; c'est un réactif facile à préparer et à doser par un titrage différentiel simple; son action se fait à des températures basses, souvent déjà à la température ordinaire, et l'isolement des produits de réaction — presque exclusivement les acides mono-alcylphosphoriques — ne présente aucune difficulté.

Laboratoire de Chimie pharmaceutique
de l'Université de Genève.

256. Zur Kenntnis der Triterpene.

(111. Mitteilung¹⁾).

Die oxydative Spaltung des Ringes D oder E in der Echinocystssäure

von L. Ruzicka, Cl. Nisoli und O. Jeger.

(29. X. 46.)

Die Echinocystssäure $C_{30}H_{48}O_4$ ist eine Oxy-oleanolsäure, in der das zweite Hydroxyl an einem der zur Carboxyl-Gruppe β -ständigen sekundären Kohlenstoffatomen 16 oder 22 sitzt²⁾³⁾. Sie enthält demnach eine funktionelle Gruppe im Ringe D oder E, wodurch Abbaureaktionen in den durch quaternäre Kohlenstoffatome begrenzten und deshalb sonst schwer zugänglichen Teilen der Molekel (an den Kohlenstoffatomen 15, 16 oder 21, 22) ermöglicht werden.

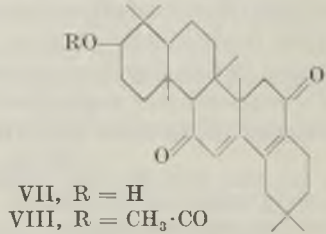
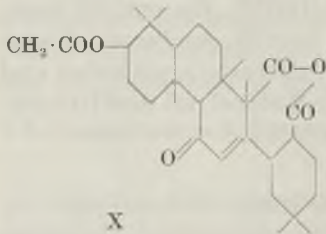
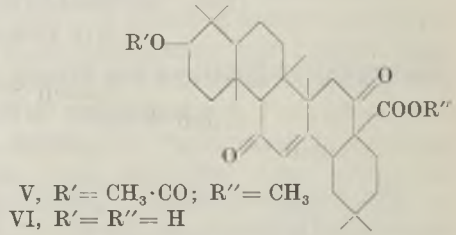
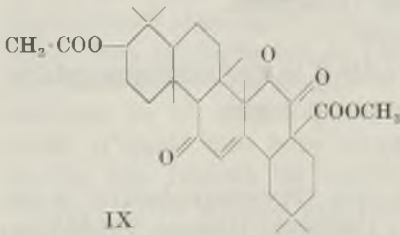
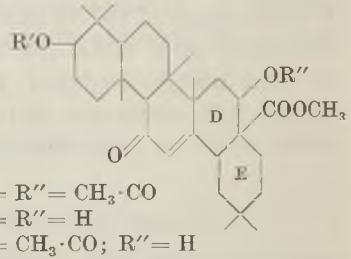
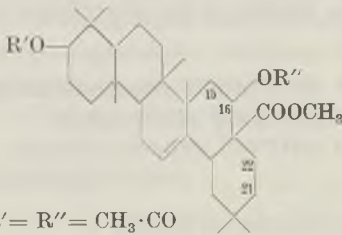
¹⁾ 110. Mitt. Helv. **29**, 1999 (1946).

²⁾ W. R. White und C. R. Noller, Am. Soc. **61**, 983 (1939); D. Frazier und C. R. Noller, Am. Soc. **66**, 1267 (1944).

³⁾ Mit der Echinocystssäure liessen sich die Dioxy-Verbindungen Quillajasäure $C_{30}H_{46}O_5$ (D. F. Elliot, G. A. R. Kon und H. R. Soper, Soc. **1940**, 612) und Manila-diol $C_{30}H_{50}O_2$ [O. Jeger, Cl. Nisoli und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1183 (1946)] experimentell verknüpfen, so dass die zweite Hydroxyl-Gruppe in allen diesen Triterpenen am gleichen Kohlenstoff des β -Amyrin-Gerüsts gebunden ist.

In der vorliegenden Abhandlung beschreiben wir einen Abbau der Echinocystsäure, bei welchem es uns gelungen ist, den Ring, der die zum Carboxyl in β -Stellung stehende Hydroxyl-Gruppe enthält, oxydativ aufzuspalten.

Durch Oxydation des Diacetyl-echinocystsäure-methylesters (I)¹ mit Chromsäure bei 80° wurde das in α -Stellung zur Doppelbindung stehende Methylen zu einer Keto-Gruppe oxydiert und so die Verbindung II erhalten. Durch Kochen mit 6-proz. methylalkoholischer Kalilauge wurden in der letzteren Verbindung die Acetyl-Gruppen verseift. Durch partielle Acetylierung ist es gelungen, aus dem Verseifungsprodukt III ein Mono-acetat herzustellen, in dem wie aus weiteren Umsetzungen hervorgeht, der 2-Acetyl-11-keto-echinocystsäure-methylester (IV) vorliegt. Die Verbindungen II, III und IV weisen im U. V. ein Absorptionsmaximum bei 252 m μ , log $\epsilon = 4,15$ ² auf, in guter Übereinstimmung mit den für ähnliche α, β -ungesättigte Keto-Verbindungen der Triterpenreihe gefundenen Werten.



¹) Ebenso wie in einer früheren Abhandlung [Helv. 29, 1183 (1946)] benützen wir für die Beschreibung der experimentellen Tatsachen die Formel mit der Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoff 16 im Ringe D.

²) Die in dieser Arbeit mitgeteilten U. V.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

IV ist ein wichtiges Umwandlungsprodukt der Echinocystssäure, weil in dieser Verbindung das Hydroxyl am Kohlenstoff 2 und die Doppelbindung geschützt und daher der weiteren Oxydation mit Chromsäure entzogen sind, die zweite Hydroxyl-Gruppe dagegen ungeschützt und leicht angreifbar ist. Durch Oxydation mit Chromsäure bei 20° wurde dieses Hydroxyl in eine Keto-Gruppe übergeführt und so der β -Keto-ester V gewonnen (U. V.-Absorptionsmaximum bei 249 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,2$). Der Beweis für die Annahme, dass bei der partiellen Acetylierung das in β -Stellung zum Carboxyl stehende Hydroxyl nicht verestert wurde, liess sich durch die Verseifung von V mit alkoholischer Kalilauge erbringen. Die dabei entstehende β -Ketosäure VI konnte nicht isoliert werden, da sie sofort 1 Mol Kohlenoxyd und Wasser abspaltet und in das Dien-dionol VII übergeht, welches nach der Acetylierung als das 2-Mono-acetat (VIII) in reiner Form isoliert wurde. Die negative Farbreaktion dieser Verbindung mit Tetranitromethan und das U. V.-Absorptionsmaximum bei 302 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,4$) sind im Einklang mit dem in den Formeln VII und VIII angenommenen Chromophor $—CO—CH=C—C=C—CO—$.

Bei der energischen Oxydation mit Chromsäure bei 90° lieferte der 2-Acetyl-11-keto-methylester $C_{33}H_{50}O_6$ (IV) in guter Ausbeute eine neutrale, intensiv gelbe Verbindung $C_{33}H_{46}O_7$ (IX). Die Eigenschaften, besonders das U. V.-Absorptionsspektrum dieses Oxydationsproduktes mit den Maxima bei 417 und 344 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,9$ bzw. 3,2) und der Endabsorption bei 237 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$), sowie die negative Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid weisen auf die Anwesenheit einer nicht enolisierten o-Diketo-Gruppierung hin. Die Verbindung liess sich mit alkalischem Wasserstoffperoxyd in methyllkoholischer Lösung zu einer farblosen Säure oxydieren, die nicht in reiner Form isoliert werden konnte, sondern durch die Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur in die neutrale Verbindung $C_{31}H_{44}O_6$ übergeführt wurde.

Wir nehmen an, dass dabei der Ring D (oder E) unter Bildung einer Tricarbonsäure aufgespalten wurde, welche als eine substituierte Malonsäure 1 Mol Kohlendioxyd verlor und in eine Dicarbonsäure überging. Durch Einwirkung von Acetanhydrid-Pyridin auf diese Dicarbonsäure entstand das Säureanhydrid $C_{31}H_{44}O_6$ (X).

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

(Mitbearbeitet von B. Bischof.)

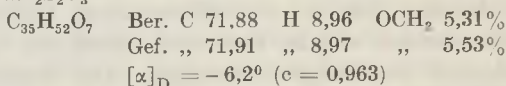
Oxydation von Diacetyl-echinocystssäure-methylester (I) mit Chromsäure.

200 mg Substanz werden in 10 cm^3 Eisessig gelöst und bei 80° während 30 Minuten 100 mg Chromtrioxyd in 10 cm^3 Eisessig zugetropft. Die Temperatur wird noch $\frac{1}{4}$ Stunde

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

beibehalten. Man versetzt dann mit wenig Methanol, giesst in Wasser, nimmt das Reaktionsgemisch in Äther auf und wäscht mit verdünnter Natronlauge (Eiszusatz), verdünnter Schwefelsäure und Wasser durch. Durch Ansäuern des Laugeauszuges scheiden sich nur Spuren saurer Produkte ab. Die Ätherlösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand (200 mg) dreimal aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert; Blättchen vom Smp. 231—232°. Das Produkt zeigt eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° während 60 Stunden getrocknet. 3,772 mg Subst. gaben 9,939 mg CO₂ und 3,024 mg H₂O

5,637 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 3,014 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

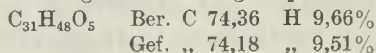


Es liegt Verbindung II vor.

Verseifung des Diacetats (II).

500 mg Substanz werden mit 60 cm³ 6-proz. methanolischer Kalilauge 2 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht, die Lösung am Vakuum weitgehend eingengt und in Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen (Spuren saurer Anteile) und das Lösungsmittel abgedampft. Nach viermaligem Umlösen des Rückstandes (450 mg) aus Äther-Chloroform erhält man feine Nadeln vom Smp. 224—225°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,644 mg Subst. gaben 9,905 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O



$$[\alpha]_{\text{D}} = -43^{\circ} \quad (c = 0,919)$$

Es liegt der 11-Keto-echinocystsäure-methylester (III) vor.

Acetylierung von 11-Keto-echinocystsäure-methylester (III) zu IV.

7,1 g Substanz (III) werden in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 70 cm³ Acetanhydrid versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird in Wasser gegossen, in Äther-Chloroform-Gemisch aufgenommen und gründlich mit verdünnter Natronlauge (Eiszusatz), verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand (7,0 g) in 50 cm³ Benzol gelöst und über eine Säule aus 160 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierte Substanz
1—4	200 cm ³ Benzol	40 mg Öl
5	100 cm ³ Benzol	140 mg Krystalle Smp. 231—253°
6	10 cm ³ Benzol	200 mg Krystalle Smp. 120—146°
7	200 cm ³ Benzol	310 mg Krystalle Smp. 265—272°
8—11	1400 cm ³ Benzol	1670 mg Krystalle Smp. 283—285°
12—17	1300 cm ³ Benzol-Äther 1:1	960 mg Krystalle Smp. 284—286°
18—19	600 cm ³ Äther	1310 mg Krystalle Smp. 284—286°
20—24	2200 cm ³ Äther	1870 mg Krystalle Smp. 221—260°
25—27	700 cm ³ Äther-Methanol 5:1	430 mg Öl

Die vereinigten Fraktionen 8—19 ergeben nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Prismen vom Smp. 291—291,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° Blocktemperatur sublimiert.

3,664 mg Subst. gaben 9,813 mg CO₂ und 3,034 mg H₂O
 9,892 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,417 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₃₃H₅₀O₈ Ber. C 73,03 H 9,29 akt. H 0,19%
 Gef. „ 73,09 „ 9,27 „ „ 0,19%
 [α]_D = +53° (c = 0,846)

Es liegt das 2-Monoacetat (IV) vor.

Die Mutterlaugen der Fraktionen 8—19 und sämtliche übrige Fraktionen ergeben nach der Verseifung mit 6-proz. alkoholischer Kalilauge in guter Ausbeute das Ausgangsmaterial (III) zurück.

Oxydation von 2-Acetyl-11-keto-echinocystssäure-methylester mit Chromsäure bei 20° zum Diketo-methylester (V).

500 mg Substanz werden in 60 cm³ Eisessig gelöst und unter Umrühren bei Zimmertemperatur während 3 Stunden mit 100 mg Chromtrioxyd in 30 cm³ Eisessig versetzt. Nach weiteren 3 Stunden zerstört man den Überschuss des Oxydationsmittels mit wenig Methanol, giesst in Wasser und nimmt in Äther-Chloroform auf. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 470 mg Neutralprodukt, welches nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol in feinen Nadeln vom Smp. 269—270° kristallisiert. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 95—100° während 42 Stunden getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 9,990 mg CO₂ und 2,959 mg H₂O
 C₃₃H₄₈O₈ Ber. C 73,30 H 8,95%
 Gef. „ 73,29 „ 8,90%
 [α]_D = -3,8° (c = 0,922)

Es liegt die Verbindung V vor.

Alkalische Verseifung von V.

180 mg des Esters werden mit 0,6 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Äthanol während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird in Wasser gegossen und anschließend in Äther-Chloroform aufgenommen. Nach gründlichem Waschen mit verdünnter Natronlauge und Wasser dampft man vom Lösungsmittel ab und behandelt den Rückstand mit Acetanhydrid-Pyridin. Am Vakuum wird zur Trockene eingedampft, das rohe Acetat (120 mg) in 10 cm³ Petroläther-Benzol (3 : 1) gelöst und durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. 100 cm³ Petroläther-Benzol (3 : 1) eluieren 70 mg Krystalle vom Smp. 264—265°. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Wasser erhält man feine, filzige Nadeln vom Smp. 271,5—272°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,762 mg Subst. gaben 10,660 mg CO₂ und 3,090 mg H₂O
 C₃₁H₄₄O₄ Ber. C 77,46 H 9,23%
 Gef. „ 77,33 „ 9,19%
 [α]_D = +92° (c = 1,061)

Es liegt die Verbindung VIII vor.

Oxydation von 2-Acetyl-11-keto-echinocystssäure-methylester (III) mit Chromsäure bei 90—95°.

400 mg der Verbindung III werden in 60 cm³ Eisessig gelöst und bei Wasserbadtemperatur unter Umrühren während einer halben Stunde mit 300 mg Chromtrioxyd (entspricht 6 Atomen Sauerstoff) in 30 cm³ Eisessig tropfenweise versetzt, und nach Zugabe des Oxydationsmittels noch eine weitere 1/4 Stunde erwärmt. Nach der Zugabe von wenig Methanol giesst man in Wasser. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 330 mg neutrale und 20 mg saure Anteile erhalten. Der Neutralteil ergibt nach fünfmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol intensiv gelb gefärbte, feine Nadeln, welche unter Zersetzung bei 266—268° schmelzen und mit alkoholischer Eisen(III)-

chlorid-Lösung keine Farbreaktion geben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 90° während 42 Stunden getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 9,809 mg CO₂ und 2,751 mg H₂O

C₃₃H₄₆O₇ Ber. C 71,45 H 8,36%

Gef. „ 71,23 „ 8,19%

$$[\alpha]_D = -32^\circ \quad (c = 1,081)$$

Es liegt das o-Diketon IX vor.

Versuch zur Oxydation von o-Diketon (IX) mit Blei(IV)-acetat.

202 mg Substanz werden in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit 20 cm³ einer Lösung von 1350 mg Blei(IV)-acetat in 5 cm³ Chloroform und 45 cm³ Eisessig versetzt und während 17 Stunden auf 50—60° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhielt man intensiv gelb gefärbte Nadeln, welche mit dem Ausgangsmaterial keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten.

Oxydation von o-Diketon (IX) mit alkalischem Wasserstoffperoxyd.

In fünf separaten Ansätzen werden je 760 mg Substanz in 25 cm³ Chloroform-Methanol (1:1) gelöst, mit 6 cm³ Wasserstoffperoxyd und 0,6 g Kaliumhydroxyd in 25 cm³ Methanol versetzt und während 2 Stunden kräftig geschüttelt. Die fast vollständig entfärbte Lösung wird in Wasser gegossen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die Reaktionsprodukte aller 5 Ansätze in Äther-Chloroform aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge die sauren Anteile ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung werden 740 mg neutrale Produkte erhalten. Die alkalischen Auszüge werden angesäuert und mit 1½ Liter Äther-Chloroform geschüttelt, wobei nur ein kleiner Teil der ausgefallenen Säuren in Lösung geht. Auch bei Zusatz von mehr Äther-Chloroform konnte keine vollständige Lösung erreicht werden. Es wird vom unlöslichen Teil abfiltriert (2,35 g), und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 0,73 g lösliche saure Anteile.

Der neutrale Anteil wird mit Acetanhydrid-Pyridin behandelt, die Lösung am Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 15 cm³ Petroläther-Benzol gelöst und über eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierte Substanz
1—3	60 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	10 mg Öl
4—6	350 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	240 mg Krystalle Smp. 240—243°
7	400 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	120 mg Krystalle Smp. 229—233°
8—14	780 cm ³ Benzol	290 mg Krystalle Smp. 237—241°
15—16	420 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	30 mg Öl
16—18	150 cm ³ Äther	40 mg Öl

Die Fraktionen 4—6 ergeben nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Blättchen vom Smp. 254—255°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,763 mg Subst. gaben 10,076 mg CO₂ und 2,949 mg H₂O

C₃₃H₄₈O₆ Ber. C 73,30 H 8,95%

C₃₂H₄₆O₅ Ber. „ 72,97 „ 8,80%

Gef. „ 73,07 „ 8,77%

$$[\alpha]_D = -58^\circ \quad (c = 0,630)$$

Die vereinigten Fraktionen 8—14 werden viermal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und ergeben Nadeln vom Smp. 269—270°, welche mit dem Produkt der Fraktionen 4—6 gemischt, eine Erniedrigung des Schmelzpunktes um 20° zeigen. Zur Analyse wurde bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,746; 3,768 mg Subst. gaben 10,035; 10,074 mg CO₂ und 3,041; 2,930 mg H₂O

C₃₃H₄₆O₆ Ber. C 73,30 H 8,95%

C₃₂H₄₆O₆ Ber. „ 72,97 „ 8,80%

Gef. „ 73,11; 72,96 „ 9,08; 8,70%

[α]_D = -156° (c = 0,833)

1,4 g der unlöslichen sauren Anteile werden mit 150 cm³ 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung während 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wird in Wasser gegossen und in Äther-Chloroform aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung werden Spuren neutrale und 1,35 g saure Produkte erhalten. Diese werden mit Acetanhydrid-Pyridin nachacetyliert, die Lösung zur Trockne eingedampft und ein Teil davon aus Chloroform-Methanol, ein anderer aus Aceton umgelöst. Das aus Aceton umkrystallisierte Produkt schmilzt unter starker Zersetzung bei 264—265°, während das aus Methanol umkrystallisierte Produkt bei 275—275,5° (unter Zersetzung) schmilzt. Die Mischprobe beider Produkte zeigt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° während 48 Stunden getrocknet.

3,780; 3,656 mg Subst. gaben 10,047; 9,692 mg CO₂ und 2,898; 2,784 mg H₂O

C₃₁H₄₄O₆ Ber. C 72,61 H 8,65%

Gef. „ 72,54; 72,35 „ 8,58; 8,52%

[α]_D = +25° (c = 0,729)

Es liegt das Anhydrid X vor.

Die löslichen sauren Anteile werden mit Acetanhydrid-Pyridin behandelt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand viermal aus Methylchlorid-Aceton umgelöst; Prismen vom Smp. 263,5—264,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° während 62 Stunden getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 9,964 mg CO₂ und 2,849 mg H₂O

C₃₁H₄₄O₆ Ber. C 72,61 H 8,65%

Gef. „ 72,47 „ 8,50%

[α]_D = +28° (c = 0,542)

Das Produkt zeigt mit dem aus den unlöslichen sauren Produkten erhaltenen Anhydrid X keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

257. Über Steroide und Sexualhormone.

(134. Mitteilung¹⁾).

Stereoisomere 14, 15-Oxyde der Steroid-Reihe

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und Kd. Meier.

(26. X. 46.)

Vor kurzem wurde gezeigt, dass bei der Oxydation des Δ^{14;16}-3β-Acetoxy-allo-ätiocoladiensäure-methylesters (II) mit Benzopersäure eine ungesättigte Oxido-Verbindung der Formel I entsteht. Dass es sich um ein 14,15-Oxyd handelt, konnte durch folgende Umsetzungen

¹⁾ 133. Mitt. Helv. 29, 1250 (1946).

bewiesen werden¹⁾²⁾). Bei der partiellen Hydrierung von (I) erhält man das gesättigte Oxyd (III). Energische Weiterhydrierung von (III) gibt den 14-Oxy-ester (VII), der neben dem isomeren Oxy-ester (IV) auch direkt bei der energischen Hydrierung von (I) entsteht. Die Isomerie der beiden Oxy-ester (IV und VII) hat ihre Ursache nur in einer verschiedenen sterischen Lage des Carboxyls an C 17. Die Isomerie bleibt bestehen bei der Abspaltung von Wasser aus den 14-Oxy-estern, die zu den beiden $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Estern (V bzw. VI) führt; sie verschwindet aber bei der Behandlung von V und VI mit Brom-succinimid, wobei man zum doppelt ungesättigten Ausgangs-ester (II) zurück gelangt.

Die Stellung der Carboxyl-Gruppen der Verbindungen (IV) und (V) einerseits, bzw. (VI) und (VII) andererseits, wurde durch Hydrierung zu (IX) bzw. (X) und den Vergleich dieser gesättigten Ester mit bekannten Produkten festgelegt.

Was die sterische Lage der Oxido-Brücke in den Verbindungen (I) und (III) betrifft, so wurde schon in der früheren Mitteilung¹⁾ ohne eingehendere Begründung die Formulierung als 14,15 β -Oxyd verwendet. Es ergab sich daraus auch für die Verbindungen (IV) und (VII) cis-Verknüpfung der Ringe C und D, und ferner für (IVa) cis-Stellung von Hydroxyl (C 14) und Carboxyl (C 17), für (VIIa) trans-Stellung dieser beiden Gruppen. Diese Formulierung wird durch folgende Beobachtungen gestützt. 1. Wie schon früher³⁾ angegeben, kann aus dem 17-Iso-ester (VII) mit Phosphoroxychlorid-Pyridin schon bei Zimmertemperatur quantitativ Wasser abgespalten werden, wobei (VI) entsteht, während der am Modell stärker gehindert erscheinende Ester (IV) erst bei erhöhter Temperatur reagiert. 2. Für eine stärkere sterische Hinderung der Oxy-Gruppe von (IV), relativ zu derjenigen von (VII), spricht auch die Tatsache, dass (IV), wie im Verlaufe der chromatographischen Reinigung beobachtet wurde⁴⁾, von Aluminiumoxyd bedeutend schwächer adsorbiert wird. 3. In der angenommenen Formulierung stehen bei (IV) und (VII) die Hydroxyl-Gruppen (an C 14) in cis-Stellung zum Wasserstoff an C 8. Da im Allgemeinen ein Hydroxyl leichter mit einem am benachbarten C-Atom trans-ständigen Wasserstoff abgespalten wird, so erklärt diese Formulierung gut, weshalb in praktisch einheitlicher Reaktion aus beiden Oxy-estern (VI und VII) die $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Verbindungen (V) und (VI) gebildet werden. Bei entgegengesetzter Lage der Hydroxyle, d. h. trans-Stellung zum H-Atom an C 8, wäre eine trans-Abspal-

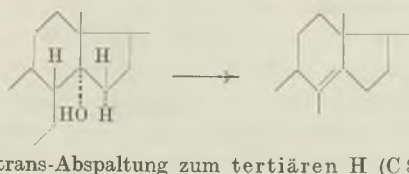
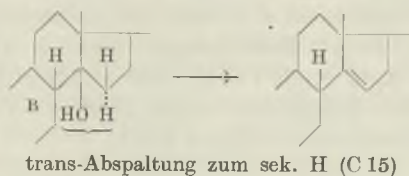
¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und J. Pataki, Helv. **29**, 936 (1946).

²⁾ Vgl. dazu auch Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).

³⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 949 (1946), Anm. 2.

⁴⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).

tung zur $\Delta^{8,14}$ -Verbindung möglich und wegen des tertiären Charakters des erwähnten H-Atoms sogar viel wahrscheinlicher¹⁾. 4. Um die cis-Stellung von Carboxyl und Hydroxyl in der Verbindung (IVa) zu beweisen, wurde versucht, die Säure in ein Lacton überzuführen.



Diese Versuche haben jedoch nicht zu Erfolg geführt. Die Lacton-Bildung scheint aus sterischen Gründen, wahrscheinlich durch die Methyl-Gruppe an C 13, verhindert. Wie *Reichstein* und Mitarb.²⁾ beobachtet haben, bleibt nämlich in einem ähnlichen Falle, d. h. bei der $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-ätiocholensäure die Lacton-Bildung ebenfalls aus, während die $3\alpha,12\alpha$ -Dioxy-17-iso-säure lactonisiert. Eine gewisse gegenseitige Beeinflussung von Oxy-Gruppe und Carboxyl- bzw. Carbomethoxy-Gruppe scheint aber in den cis-Verbindungen (IVa) bzw. (IV) doch vorhanden zu sein, während ein solcher Einfluss bei den trans-Verbindungen (VIIa) und (VII) nicht nachweisbar ist. So ist die trans-Verbindung (VIIa) relativ thermostabil, sie kann bei 245° unzersetzt sublimiert werden. Im Gegensatz dazu spaltet (IVa) bei der Sublimation Wasser ab unter Bildung der ungesättigten Säure (Va). 5. Die Wechselwirkung der beiden cis-ständigen Gruppen ist vermutlich auch die Ursache dafür, dass der Oxy-ester (IV) von allen von uns in letzter Zeit untersuchten Ätiosäure-estern am leichtesten verseift wird³⁾. Aus allen diesen Gründen halten wir die β -Konfiguration der in Frage stehenden Oxyde (I) und (III) für weitgehend gesichert.

Oxyde der entgegengesetzten Konfiguration erhält man nun überraschenderweise, wenn man statt der $\Delta^{14;16}$ -doppelt ungesättigten Verbindung (II) die Δ^{14} -einfach ungesättigten Ester (V) und (VI) der Oxydation mit Persäuren unterwirft.

Aus Δ^{14} -3 β -Acetoxy-17-iso-allo-ätiocholensäure-ester (VI) wird mit Phthalmonpersäure nämlich ein Oxyd gebildet, das mit (III) nicht identisch ist. Es unterscheidet sich von (III) nicht nur durch

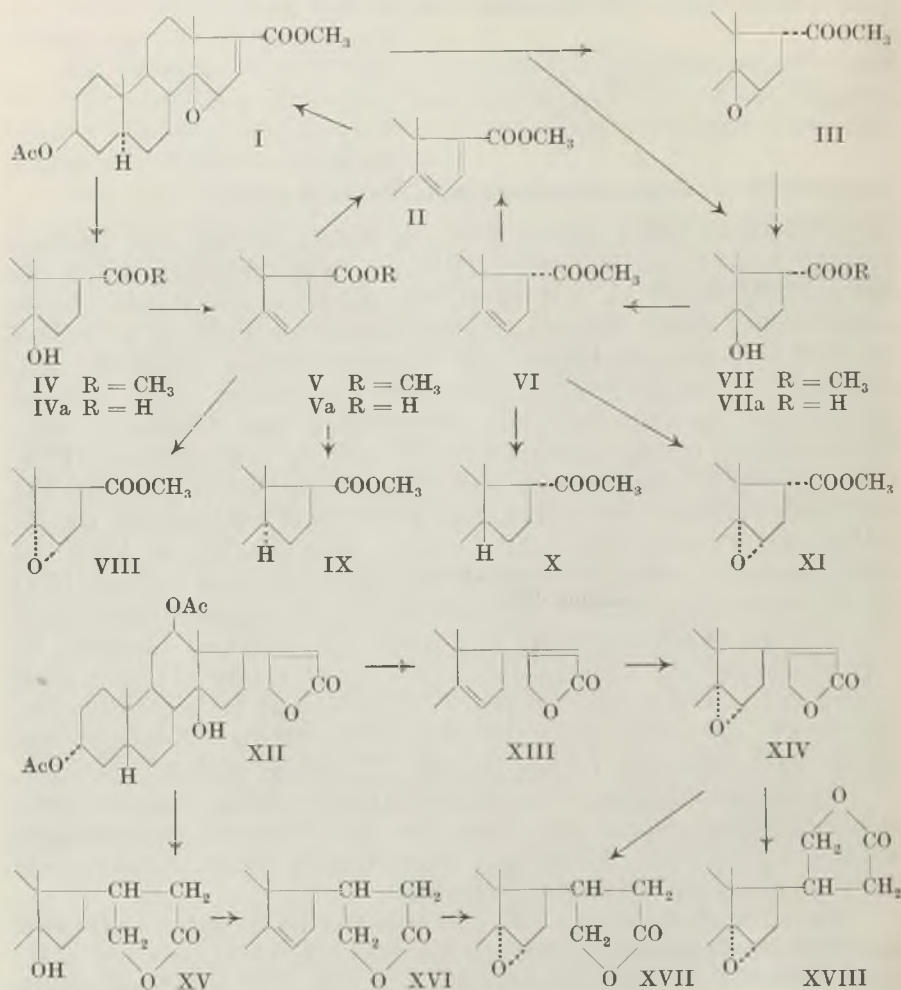
¹⁾ Vgl. dazu *W. Hüchel*, *Z. angew. Ch.* **53**, 49 (1940).

²⁾ *M. Sorkin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1218 (1946).

³⁾ Vgl. dazu die Angaben im exp. Teil, sowie die 133. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **29**, 1250 (1946).

Schmelzpunkt und Drehung, sondern lässt sich im Gegensatz¹⁾ zu (III) weder in Feinsprit, noch in Eisessig hydrierend aufspalten. Wir formulieren es als 14,15 α -Oxyd (XI).

Auch das Oxyd (VIII), welches aus dem Δ^{14} -Ester (V) mit normaler Lage des Carboxyls an C 17 mit Phthalmonopersäure entsteht, liess sich unter den obigen Bedingungen nicht hydrieren. Es ist deshalb anzunehmen, dass auch (VIII) die α -Oxido-Konfiguration besitzt, obwohl hier die Möglichkeit eines direkten Vergleichs mit dem noch unbekanntem isomeren β -Oxyd fehlt.



Um die Verhältnisse auch an einem der leicht zugänglichen 14,15-ungesättigten Lactone (Anhydro-aglykone) etwas näher zu

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und J. Pataki, Helv. **29**, 936 (1946).

untersuchen, haben wir das Oxyd (XIV) von β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (XIII)¹⁾ hergestellt. Die Lage der Doppelbindung (in 14,15) dieses Anhydro-aglykons dürfte durch die Versuche aus unserem Institut²⁾ bewiesen sein. Das Oxyd (XIV) nahm, wie in Analogie zu (VIII) und (XI) zu erwarten war, bei der Hydrierung mit Platin in Feinsprit nur die zur Absättigung der Lacton-Doppelbindung benötigte Menge Wasserstoff auf. Aus dem Hydrierungsgemisch konnten entsprechend früheren Erfahrungen³⁾ zwei an C 20 isomere Dihydro-lactone (XVII) und (XVIII) isoliert werden. Das Oxyd (XVIII), das als Hauptprodukt anfiel, unterscheidet sich von seinem Isomeren (XVII) u. a. durch ein um 8° kleineres spezifisches Drehungsvermögen. Es muss deshalb in (XVIII) das Oxyd des 20-Iso-anhydro-dihydro-digoxigenin-diacetats vorliegen⁴⁾. Das an C 20 normale Konfiguration aufweisende Oxido-dihydro-lacton (XVII), das auf obigem Wege nur in geringer Menge entsteht, wurde in einheitlicher Reaktion erhalten durch Hydrierung von Digoxigenindiacetat (XII) zum Dihydro-lacton (XV)¹⁾, Wasserabspaltung aus diesem zum Anhydro-dihydro-lacton (XVI)⁵⁾ und Oxydation der Doppelbindung mit Benzopersäure.

Dass die Hydrierung der $\Delta^{20,22}$ -Doppelbindung im Lacton-Ring der Herz-Aglykone, je nach der Konstitution des Ausgangsmaterials in praktisch fast einheitlicher Reaktion einmal zum normalen, in anderen Fällen zum 20-Iso-dihydro-lacton führen kann, ist schon früher beobachtet worden. Auch der Fall, dass beide Isomeren gleichzeitig in erheblichen Mengen gebildet werden, ist bekannt. Welche konstitutiven Merkmale hier ausschlaggebend sind, können wir vorläufig noch nicht angeben.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾.

3 β -Acetoxy-14,15 α -oxido-allo-ätiocolansäure-methylester (VIII).

170 mg (= 0,45 Millimol) Δ^{14} -3 β -Acetoxy-allo-ätiocolansäure-methylester (V)⁷⁾, in 10 cm³ Äther gelöst, wurden mit 160 mg (= 0,9 Millimol) in 2 cm³ Äther gelöster Phthalmonopersäure versetzt und 45 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Zur Entfernung der Phthalsäure und der überschüssigen Phthalmonopersäure wurde die Lösung durch 5 g Aluminiumoxyd filtriert und dann die Säule mit Äther gut nach-

¹⁾ *S. Smith*, Soc. **1930**, 2478.

²⁾ *Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, Helv. **29**, 727 (1946).

³⁾ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *A. Fürst*, Helv. **24**, 716 (1941); *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka* und *J. Pataki*, Helv. **28**, 389 (1945).

⁴⁾ Über die Beziehungen zwischen Konstitution und optischem Drehungsvermögen bei 20-isomeren Dihydro-aglykonen, vgl. *J. Pataki*, Diss. E.T.H. Zürich (1946), S. 51.

⁵⁾ In Analogie zu (V), (VI) und (XIII) als Δ^{14} -Verbindung formuliert.

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁷⁾ *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser*, *J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein kristallisierter Rückstand (180 mg). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolzen die erhaltenen rautenförmigen Krystalle (140 mg) bei 174–175°. Zur Analyse wurden sie 60 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = +31,9^0 \quad (c = 1,097 \text{ in Chloroform})$$

3,718 mg Subst. gaben 9,624 mg CO₂ und 2,906 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. ,, 70,64	,, 8,75%

Versuche zur Hydrierung des 3β-Acetoxy-14,15α-oxido-allo-
ätiocholansäure-methylesters (VIII).

a) Mit 11% Platin-Katalysator (*Adams*) in Feinsprit bei Zimmertemperatur konnte keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Nach der Aufarbeitung erhielten wir unverändertes Ausgangsmaterial.

b) Mit 13% Platin-Katalysator (*Adams*) in Eisessig bei Zimmertemperatur blieb das Material beim Schütteln während 2½ Stunden unverändert.

3β-Acetoxy-14,15α-oxido-17-iso-allo-ätiocholansäure-methylester (XI).

325 mg (= 0,86 Millimol) Δ¹⁴-3β-Acetoxy-17-iso-allo-ätiocholansäure-methylester (VI)¹) wurden in 10 cm³ Äther gelöst, mit 300 mg (= 1,7 Millimol) in 2,5 cm³ Äther gelöster Phthalmonopersäure versetzt und 40 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde die Lösung durch 10 g Aluminiumoxyd filtriert und die Säule mit Äther gut nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 320 mg Rückstand, der beim Bespritzen mit Methanol sofort kristallisierte. Aus Methanol wurden 260 mg Oxyd (XI) in derben, rautenförmigen Krystallen vom Smp. 141–142,5° erhalten. Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert und 50 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 142–142,5°.

$$[\alpha]_D^{18} = +27,7^0 \quad (c = 1,044 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 9,710 mg CO₂ und 2,890 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. ,, 70,78	,, 8,64%

Versuche zur Hydrierung des 3β-Acetoxy-14,15α-oxido-17-iso-allo-
ätiocholansäure-methylesters (XI).

a) Mit Platin-Katalysator (*Adams*) in Feinsprit bei Zimmertemperatur: Versuche mit 6% und 8% Katalysator zeigten keine Wasserstoffaufnahme und ergaben nur unverändertes Ausgangsmaterial.

b) Mit Platin-Katalysator (*Adams*) in Eisessig bei Zimmertemperatur: Die Substanz erwies sich nach dem Schütteln während 80 Minuten in Eisessig mit 22% Katalysator als unverändertes Ausgangsmaterial.

Dihydro-digoxigenin-diacetat (XV)²).

500 mg Digoxigenin-diacetat (XII) vom Smp. 220–221° wurden in 40 cm³ Feinsprit mit 70 mg Platinoxyd hydriert. Aufnahme 45 cm³ (ber. 43,5 cm³). Die übliche Aufarbeitung ergab 500 mg Rohprodukt, welches zur Analyse dreimal aus Alkohol-Benzin umkrystallisiert und 90 Stunden bei 120° im Hochvakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet wurde. Smp. 224–225°.

$$[\alpha]_D^{18} = +23,8^0 \quad (c = 1,149 \text{ in Chloroform})$$

3,690 mg Subst. gaben 9,163 mg CO₂ und 2,769 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₀ O ₇	Ber. C 68,04	H 8,46%
	Gef. ,, 67,77	,, 8,40%

¹) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).*

²) *S. Smith, Soc. 1930, 2478.*

β -Anhydro-dihydro-digoxigenin-diacetat (XVI).

500 mg rohes Hydrierungsprodukt (XV) wurden in 10 cm³ Pyridin mit 2,3 cm³ Phosphoroxychlorid im Einschlussrohr 1 Stunde auf 150° erhitzt. Das dunkelgefärbte Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen, mit Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurden 395 mg Rohprodukt erhalten, welches beim Umkrystallisieren aus Methanol 260 g derbe Krystalle vom Smp. 190,5—191,5° ergab. Zur Analyse wurde das Produkt bis zum konstanten Schmelzpunkt von 204° umkrystallisiert und 60 Stunden bei 150° im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = +52,2^{\circ} \quad (c = 1,51 \text{ in Chloroform})$$

3,808 mg Subst. gaben 9,863 mg CO₂ und 2,868 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{27}H_{38}O_6 \quad \text{Ber. C } 70,71 \quad \text{H } 8,35\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 70,68 \quad \quad \text{,, } 8,43\% \end{array}$$

Oxyd (XVII) von β -Anhydro-dihydro-digoxigenin-diacetat.

95 mg (= 0,2 Millimol) β -Anhydro-dihydro-digoxigenin-diacetat (XVI) wurden in 8 cm³ Chloroform gelöst und mit 55 mg (= 0,4 Millimol) in 1,5 cm³ Äther gelöster Benzopersäure versetzt. Nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur¹⁾ wurde das Chloroform im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, durch 3 g Aluminiumoxyd filtriert und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute: 65 mg derbe Prismen vom Smp. 253—254,5°. Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Methanol umkrystallisiert und 70 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Smp. 261—262°.

$$[\alpha]_D^{18} = +23,8^{\circ} \quad (c = 1,47 \text{ in Chloroform})$$

3,822 mg Subst. gaben 9,566 mg CO₂ und 2,755 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{27}H_{38}O_7 \quad \text{Ber. C } 68,33 \quad \text{H } 8,08\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 68,30 \quad \quad \text{,, } 8,06\% \end{array}$$

Die Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen, aus der Hydrierung des Oxyds (XIV) von β -Anhydro-digoxigenin-diacetat in kleiner Menge erhaltenen Produkt zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxyd (XIV) von β -Anhydro-digoxigenin-diacetat.

795 mg (= 1,74 Millimol) β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (XIII)²⁾³⁾, gelöst in 10 cm³ Chloroform, wurden mit der Lösung von 288 mg (= 2 Millimol) Benzopersäure in 5 cm³ Chloroform versetzt und 20 Stunden bei -10° sich selbst überlassen. Nach der weiter oben beschriebenen Art der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt zweimal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert, wobei 500 mg feine Nadeln vom Smp. 219,5—220° erhalten wurden. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 130 mg Substanz vom Smp. 218,5—219,5° isolieren. Zur Analyse wurde nochmals umkrystallisiert und 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Smp. 220—221°.

$$[\alpha]_D^{18} = +33,9^{\circ} \quad (c = 1,004 \text{ in Chloroform})$$

3,682 mg Subst. gaben 9,235 mg CO₂ und 2,495 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{27}H_{36}O_7 \quad \text{Ber. C } 68,62 \quad \text{H } 7,68\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 68,44 \quad \quad \text{,, } 7,58\% \end{array}$$

Hydrierung des Oxyds (XIV) von β -Anhydro-digoxigenin-diacetat:Oxyd (XVIII) von 20-Iso- β -anhydro-dihydro-digoxigenin-diacetat.

260 mg Oxyd (XIV) wurden in 30 cm³ Feinsprit mit 40 mg Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Trotz portionenweiser Zugabe von weiteren 140 mg Kata-

¹⁾ In einem zweiten Versuch mit nur 20% Überschuss an Benzopersäure bei -10° wurde dasselbe Oxyd (XVII) erhalten. ²⁾ S. Smith, Soc. 1930, 2478.

³⁾ Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 29, 727 (1946).

lysator wurde nur die für 1 Mol berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Der Hydrierungsversuch wurde deshalb abgebrochen und das rohe Hydrierungsprodukt an 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

Die mit Benzol eluierten Fraktionen (70 mg) lieferten nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol ein reines, in feinen Nadeln krystallisierendes Produkt vom Smp. 210—211°, welches zur Analyse 85 Stunden bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{18} = +15,6^\circ \quad (c = 1,069 \text{ in Chloroform})$$

3,790 mg Subst. gaben 9,492 mg CO₂ und 2,706 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₇ Ber. C 68,33 H 8,07%
Gef. „ 68,35 „ 7,99%

Die Benzol-Äther-, Äther- und Äther-Essigester-Fractionen (85 mg) des Chromatogramms schmolzen nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol unscharf bei 215—223°. Weiteres sorgfältiges Umkrystallisieren verbesserte den Schmelzpunkt nicht wesentlich, dagegen konnten aus dem Krystallgemisch von Nadeln und derben Prismen 12 mg der letzteren mechanisch abgetrennt werden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolz das Produkt bei 257,5—259°. Es erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem oben beschriebenen Oxyd (XVII) des β-Anhydrodihydro-digoxigenin-diacetats.

Verseifungsversuche.

a) 3β-Acetoxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocolansäure-methylester (X).

19,218 mg Substanz wurden in 5 cm³ 0,1-n. alkoholischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht und anschliessend die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert.

Theoretischer Verbrauch (2 Mol)	1,021 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener „	0,729 cm ³ 0,1-n. KOH
verseift wurden	71,40%, entsprechend
100% der Acetoxy- ¹⁾ und 43% der Carbomethoxy-Gruppen.	

b) 3β-Acetoxy-14-oxy-5,14-diallo-ätiocolansäure-methylester (IV).

21,445 mg Subst. wurden analog a) verseift:

Theoretischer Verbrauch (2 Mol)	1,093 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener „	1,075 cm ³ 0,1-n. KOH
verseift wurden	98,35%
Acetoxy- und Carbomethoxy-Gruppe vollständig verseift.	

c) 3β-Acetoxy-14-oxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocolansäure-methylester (VII).

22,807 mg Subst. wurden analog a) verseift:

Theoretischer Verbrauch (2 Mol)	1,162 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener „	0,736 cm ³ 0,1-n. KOH
verseift wurden	63,34%, entsprechend
100% der Acetoxy- ¹⁾ und 27% der Carbomethoxy-Gruppe.	

Aus allen Verseifungsversuchen wurde durch Acetylierung und Methylierung das Ausgangsmaterial regeneriert.

Die Analysen und Verseifungsversuche wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Die Acetyl-Gruppe wird unter den angewandten Bedingungen erfahrungsgemäss vollständig verseift.

Procès-Verbal

de l'Assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie du 8 septembre 1946, à l'Institut de Chimie de l'Université de Zurich.

La séance est ouverte à 8 h. 05 par le Président, M. H. Goldstein.

A) *Partie administrative.*

1^o *Procès-verbal.* Le procès-verbal de l'assemblée du 3 mars 1946¹⁾ est adopté.

2^o *Journées biochimiques franco-suisse.* Le Président annonce que ces Journées organisées sous le patronage de la Société Suisse de Chimie, de la Société Suisse de Physiologie et de Pharmacologie et de la Société de Chimie biologique française se sont déroulées à Bâle, du 24 au 27 mai 1946, avec le plus grand succès. Il exprime au comité d'organisation présidé par M. Karrer les remerciements de la Société.

A l'occasion de ces Journées, la Société de Chimie biologique française représentée par son président, M. L. Binet, a remis la Médaille Pasteur à la Société Suisse de Chimie. Cette Médaille est présentée à l'assemblée.

3^o *Assemblée d'hiver 1947.* Suivant une décision du Comité, l'assemblée d'hiver aura lieu le 2 mars 1947 à Berne.

4^o *Cotisation 1947.* Sans être brillante, la situation financière de la Société n'exige pas une augmentation de la cotisation et du prix d'abonnement aux *Helvetica Chimica Acta*. Le Comité propose donc de les maintenir inchangés en 1947.

Cette proposition est acceptée.

5^o *Communications de M. E. Briner, président du Conseil de la Chimie Suisse.* M. Briner a participé en juillet, à Londres, à une première réunion d'après-guerre qui groupait, autour du Bureau de l'Union Internationale de Chimie, divers délégués et membres de Commissions. L'Union est présidée actuellement par M. M. T. Bogert (U.S.A.); son Secrétaire général est M. R. Delaby (France); elle a constitué 15 commissions dont font partie les savants suisses suivants:

MM. E. Briner (président de la Commission des Tables de Constantes), P. Karrer (président de la Commission de Nomenclature de Chimie biologique), W. D. Treadwell (Commission de Nomenclature de Chimie inorganique), P. Wenger (Commission des Réactions et Réactifs analytiques nouveaux), H. Sturm et G. Weder (Commission des Matières Grasses). D'autre part, le Bureau de l'Union a conféré le titre de membre honoraire de la Commission de réforme de la nomenclature de chimie inorganique à M. F. Fichter.

M. Briner a soumis au Bureau de l'Union les questions soulevées par les demandes d'aide du Gmelin-Institut (voir *Helv.* **29**, 754 (1946)). L'organisation du Gmelin, comme celles d'autres publications encyclopédiques allemandes, étant considérée actuellement par les Alliés comme prise de guerre, il a été recommandé à la Société Suisse de Chimie d'adopter une attitude d'extrême réserve. A titre individuel, les chimistes suisses peuvent, par contre, envoyer au Gmelin-Institut des tirés à part de leurs publications.

6^o *Propositions individuelles.* Aucune.

¹⁾ *Helv.* **29**, 753 (1946).

B) *Partie scientifique.*

La partie scientifique débuta à 8 h. 20 et se termina à 19 h. 15. A 10 h. 15 une collation offerte par le Comité annuel de la S. H. S. N. fut servie dans les locaux de l'Institut de Chimie. La séance fut interrompue, d'autre part, de 12 h. 45 à 15 h. 20, pour le dîner de section au Restaurant zum Königsstuhl.

Conférence. A 10 h. 30, entre les communications 7 et 8, M. K. Hickman (Rochester, New York) fit une brillante conférence sur le sujet suivant: Molecular Distillation.

Communications:

- 1° R. Signer (Bern): Eine Dialysierkolonne zur Zerlegung von Stoffgemischen.
- 2° R. Wizinger (Zürich): Über einige neue organische Metallkomplexe.
- 3° G. Bozza, E. Bonauguri et F. Parisi (Milan): Sur quelques propriétés de l'hexaméthylènediamine.
- 4° M. Viscontini (Paris): Oxydation par l'acide nitreux du glycocole et des polypeptides du glycocole.
- 5° A. Banderet und H. Mosimann (Karlskoga): Über die durch Kupferbronze in Nitrocelluloselösungen verursachte Gelbildung.
- 6° N. Vigna (Turin): Sur une nouvelle méthode de détermination de l'oxygène dans le fer et l'acier.
- 7° Ch. Tschappat (Lausanne): Les électrodes à amalgames et leurs applications.
- 8° J. P. Wibaut (Amsterdam): Untersuchungen über die Struktur des Leucaenols (Leucaenins).
- 9° Pl. A. Plattner (Zürich): Über Lycomarasmin.
- 10° H. Schenkel (Basel): Beitrag zum Mechanismus der Decarboxylierung.
- 11° W. Nowacki (Bern): Die Kristallstruktur von Chinuclidin.
- 12° V. Prelog (Zürich): Über bicyclische Verbindungen mit einem vielgliedrigen Ring.
- 13° Z. Nosek (Prague): Comparaison de la valeur fertilisante du phosphate dicalcique précipité avec celle du superphosphate.
- 14° Hs. Nitschmann und W. Lehmann (Bern): Zum Problem der Labwirkung auf Casein.
- 15° S. Wehrli (Zürich): Untersuchung einer kriminellen Arsenvergiftung.
- 16° O. Hagger (Zürich): Konstitution und Genese des Lignins.
- 17° W. Feitknecht (Bern): Über die Korrosion von Metallen in sauren Dämpfen.
- 18° H. Kubli (Zürich): Die Dissoziation des Schwefelwasserstoffs.
- 19° F. Schaufelberger und W. D. Treadwell (Zürich): Zur Kenntnis des Quecksilbersulfids.
- 20° O. Gübeli und Y. Schaepfi (Zürich): Über die Geysire von Schuls-Tarasp-Vulpera.
- 21° E. Sakellarios (Athen): Phtalimidsynthesen mit Hilfe von Toluolsulfosäureestern.

Le président:

H. Goldstein.

Le secrétaire:

Th. Posternak.

