Copyright 1947 by: Schweizerische chemische Gesellschaft, Basel — Société suisse de Chimie, Bâle — Società svizzera di chimica, Basilea. Nachdruck verboten. — Tous droits réservés. — Printed in Switzerland.

143. Über das polarographische Verhalten der aliphatischen Aldehyde. III.

Die Abhängigkeit des Grenzstromes von Formaldehyd von den Eigenschaften der Tropfkathode

von R. Bieber und G. Trümpler.

(28. V. 47.)

In der 1. Mitteilung[1]) wurde für den durch einen chemischen Nachlieferungsvorgang begrenzten, polarographischen Reduktionsstrom von Formaldehyd in wässriger Lösung für das p_H-Gebiet 5 bis 11 die Formel

$$J_{gr} = \frac{K^* \cdot k_1}{K^* + k_1} (CH_2O)_a \qquad (1)$$

abgeleitet. J_{gr} bedeutet dabei den Grenzstrom und $(CH_2O)_a$ die analytische Gesamtkonzentration an Formaldehyd. Die Konstante K^* geht aus der bekannten Beziehung von *Ilkovic* für diffusionsbegrenzte Ströme hervor:

$$K^* = 0{,}627 \cdot n \cdot F \cdot D^{1/2} \cdot m^{2/3} \cdot t^{1/6} \qquad (2)$$

n = Zahl der pro Molekel übernommenen Elektronen
F = *Faraday*'sche Zahl
D = Diffusionskonstante von $CH_2(OH)_2$
m = Ausströmungsgeschwindigkeit des Quecksilbers
t = Tropfzeit

k_1 ist die die chemische Nachlieferungsgeschwindigkeit berücksichtigende Konstante. Sie errechnet sich nach der Formel

$$k_1 = k_1' \cdot n \cdot F \cdot \delta \cdot \overline{O} \qquad (3)$$

k_1' = Dehydratationsgeschwindigkeitskonstante von $CH_2(OH)_2$
$\overline{\delta}$ = mittlere Nachlieferungsschichtdicke an der Kathode
$\overline{O}$ = mittlere Kathodenoberfläche.

$\overline{O}$ erhält man aus der Beziehung

$$\overline{O} = \frac{1}{t} \int_0^t 0{,}85\,(m \cdot t)^{2/3}\,dt = 0{,}51 \cdot (m \cdot t)^{2/3} \qquad (4)$$

Somit ist k_1 nach der Beziehung (5) proportional $(m \cdot t)^{2/3}$:

$$k_1 = k_1' \cdot n \cdot F \cdot \overline{\delta} \cdot 0{,}51 \cdot (m \cdot t)^{2/3} \qquad (5)$$

[1]) *R. Bieber* und *G. Trümpler*, Helv. **30**, 706—33 (1947).

Aus den Gleichungen (5), (2) und (1) kann k_1' bei Kenntnis von $\bar{\delta}$ berechnet werden[1]).

Ist k_1 sehr klein (niederes p_H, tiefe Temperatur), so kann es in (1) neben K* vernachlässigt werden, und man erhält

$$J_{gr} = k_1 \cdot (CH_2O)_a = \text{prop.}\ (m \cdot t)^{2/3}\ ^{2)} \qquad (6)$$

Nachdem aber $(m \cdot t)$ vom Hg-Druck über der Kapillaren-Öffnung der Kathode unabhängig ist[3]), wird der Strom im Gegensatz zu rein diffusionsbedingten Grenzströmen unabhängig von der Hg-Säule über der Kathode.

Ist k_1 hingegen so gross (relativ hohes p_H und hohe Temperatur), dass in (1) K* im Nenner vernachlässigt werden kann, so erhält man den Ausdruck eines rein diffusionsbedingten Grenzstromes:

$$J_{gr} = J_D = K^* \cdot (CH_2O)_a = \text{prop.}\ m^{2/3} \cdot t^{1/6} \qquad (7)$$

Der Grenzstrom ist dann in bekannter Weise proportional der Wurzel aus der Höhe der Hg-Säule über der Kathode[4]).

Bei mittleren Temperaturen und mittleren p_H-Werten der Grundlösung muss Formel (1) angewendet werden, wobei der Grenzstrom je nach der Grösse von k_1 mehr oder weniger mit der Hg-Höhe variiert. Durch das Studium dieser Variation bei sonst unveränderten Bedingungen ist es somit möglich, eine Aussage über den Umfang der chemischen Nachlieferung an der Kathode zu machen[5]).

Tabelle 1 enthält die experimentellen Resultate von Formaldehydlösungen in gepufferten Grundlösungen verschiedener p_H-Werte.

In der Kolonne für den Grenzstrom sind in Klammern die Werte eingetragen, die zu erwarten wären, wenn die Grenzströme nur diffusionsbedingt wären. Aus der kleinen Abhängigkeit der Grenzströme von der Hg-Höhe wird die bei 20° C bis zu hohen p_H-Werten dominierende Strombegrenzung durch einen chemischen Nachlieferungsvorgang ersichtlich.

In Tabelle 1 sind in der letzten Kolonne die zu jeder Hg-Höhe gehörigen Halbwellenpotentiale enthalten. Sie bleiben innerhalb der

---

[1]) Durch Einsetzen experimentell ermittelter Werte für die Grössen n, D, m und t bei p_H 8 und 20° C in die Gleichungen (2) und (5) und der Grössen J_{gr} und $(CH_2O)_a$ in (1) konnte für k_1' der angenäherte Wert von 10 sek^{-1} erhalten werden. $\bar{\delta}$ konnte vorläufig nicht ermittelt werden und wurde auf 10^{-6} cm geschätzt. Somit ist unter diesen Bedingungen k_1 neben K* fast vernachlässigbar. (S. 1. Mitt. S. 718 und 730.)

[2]) $\bar{\delta}$ wird dabei als prakt. unabhängig von der Tropfzeit angenommen.

[3]) Kathodenpotential konstant!

[4]) *J. Heyrovsky*, Polarographie, Springer-Verlag Wien 1941, S. 26.

[5]) Diese prinzipiellen Überlegungen decken sich weitgehend mit denjenigen in der kürzlich erschienenen Arbeit von *K. Wiesner*, Collect. Trav. Chim. Tchécosl. 12, 64 (1947) über die Elektroreduktion der Zucker. Die Arbeiten über das polarographische Verhalten der aliphatischen Aldehyde wurden während des Krieges unabhängig von inzwischen veröffentlichten, tschechischen Arbeiten, die nun nachträglich zugänglich geworden sind, ausgeführt.

Tabelle 1.
T = 20° C.

p_H	$(CH_2O)_a$ m	Hg-Höhe cm	t sek	E	J_{gr} mm		$\pi_{1/2}$ Volt
8,0	0,045	61,5	2,75	1/20	18,0	(18,0)	−1,222
„	„	46,5	3,65	„	17,5	(15,7)	−1,216
„	„	40,5	4,30	„	17,0	(14,6)	−1,215
10,7	0,036	58,0	2,12	1/30	40,0	(40,0)	−1,350
„	„	45,0	2,67	„	39,5	(35,2)	−1,350
„	„	36,0	3,34	„	39,0	(31,5)	−1,350
12,7	0,018		2,22	1/75	44,0		−1,465
„	„		3,11	„	43,0		−1,465

E = Galvanometer-Empfindlichkeit. Bei E = 1/1 entspricht 1 mm Ausschlag 2,8 × 10^{-9} Amp.
$\pi_{1/2}$ = Halbwellenpotential bezüglich der Normalwasserstoffelektrode.

Messfehlergrenzen der verwendeten Apparatur (± 5 mV) konstant. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit den in der 1. Mitteilung[1]) für das Verhalten des Halbwellenpotentials abgeleiteten Beziehungen, nämlich

$$\pi_{1/2} = -\frac{RT}{2F} \ln \frac{k_2}{K^*} + \frac{RT}{F} \ln (H^+)_0 + \pi_0 \tag{8}$$

für reversible Reduktion sowie

$$\pi_{1/2} = -\frac{RT}{2F} \ln \frac{k_2}{k_3} + \frac{RT}{F} \ln (H^+)_0 + \pi_0 \tag{9}$$

für partiell reversible Reduktion. Es bedeuten dabei k_2 die die Geschwindigkeit der Hydratation von CH_2O und k_3 die die Geschwindigkeit der irreversiblen Wegreaktion des in reversibler Weise entstandenen, aktiven Reduktionsproduktes zum schliesslichen Reduktionsendprodukt CH_3OH berücksichtigenden Konstanten. Sowohl k_2 als auch k_3 sind proportional $(m \cdot t)^{2/3}$, welche Grösse sich in Gleichung (9) weghebt.

In Gleichung (8) ist K* proportional $(m^{2/3} \cdot t^{1/6})$. Ausser m und t sind hier alle Grössen konstant. Man kann daher abgekürzt schreiben:

$$\pi_{1/2} = -\frac{RT}{2F} \ln t^{1/2} + \text{Konst.} \tag{10}$$

Die durch die Variation der Hg-Säule sich ergebende Potential-Verschiebung erhält man aus der Beziehung

$$(\pi_{1/2})_1 - (\pi_{1/2})_2 = -\frac{RT}{2F} \ln \left(\frac{t_1}{t_2}\right)^{1/2} = -0{,}029 \cdot \log \left(\frac{t_1}{t_2}\right)^{1/2}, \ (18^\circ\,C) \tag{11}$$

Bei den in Tabelle 1 enthaltenen 2 letzten Messwerten in p_H 8 verhalten sich die Tropfzeiten wie 3,65:4,30. Nach Gleichung (11) ist

[1]) *R. Bieber* und *G. Trümpler*, Helv. **30**, 722 und 723 (1947).

somit das Halbwellenpotential der mit grösserer Tropfzeit aufgenommenen Welle 2 mV positiver zu erwarten als die andere Welle, was innerhalb der Messfehlergrenzen der verwendeten Apparatur liegt.

Aus den Ergebnissen der 2. Mitteilung[1]) ist mit einer partiell reversiblen Reduktion zu rechnen.

Eine weitere Möglichkeit der Prüfung von Gleichung (1) bzw. ihrer abgekürzten Schreibweisen bei extremen Bedingungen gemäss (6) und (7) ergibt sich aus dem Studium der Beeinflussung des Grenzstromes durch das Kathodenpotential. Durch erhöhtes, negatives Kathodenpotential wird bekanntlich die Oberflächenspannung des Quecksilbers erniedrigt, weswegen bei konstantem Hg-Druck und damit praktisch konstanter Ausflussgeschwindigkeit des Hg die Tropfzeit kleiner wird bei entsprechender Verkleinerung der Einzeltropfen und wodurch der Grenzstrom mit steigendem Kathodenpotential erniedrigt wird[2]). Bei rein diffusionsbedingten Grenzströmen muss der Ausdruck $J_{gr}/t^{1/6}$, bei Gültigkeit von Gleichung (6) der Ausdruck $J_{gr}/t^{2/3}$ konstant sein. Wenn sowohl Diffusion wie chemische Nachlieferung gemäss der vollen Formel (1) berücksichtigt werden müssen, so wird der Ausdruck J_{gr}/t^{x} konstant sein, wobei x zwischen $^1/_6$ und $^2/_3$ liegt. Tabelle 2 enthält die nach den beiden Ausdrücken ermittelten Werte.

Tabelle 2.

$T = 20^0$ C, $p_H = 9{,}45$; $(CH_2O)_a = 0{,}052$ m, $E = 1/20$

π_K Volt	t sek	J_{gr} mm	$\frac{J_{gr}}{t^{1/6}}$	$\frac{J_{gr}}{t^{2/3}}$	$\frac{J_{gr}}{t^{5/12}}$
−1,45	2,21	43,5	38,1	25,7	31,2
−1,55	2,04	42,0	37,4	26,0	31,2
−1,65	1,80	40,5	36,7	27,3	31,7

Wenn x mit $^5/_{12}$ angenommen wird, so ist die Konstanz der Werte der letzten Kolonne in Tabelle 2 recht gut.

Bei Gültigkeit der Formel (6)[3]) ist der Grenzstrom in jedem Moment proportional der Tropfenoberfläche und somit proportional $t^{2/3}$, wobei t nun die Zeit ganz allgemein während eines Tropfens bedeutet. Rein diffusionsbegrenzte Ströme sind aber proportional $t^{1/6}$. Bei Gültigkeit von Gleichung (1) unter mittleren Versuchsbedingungen sind daher recht flache Strom-Zeit-Kurven am Einzeltropfen zu erwarten. Die Figg. 1 und 2 zeigen solche Kurven bei verschiedenen Zellspannungen in 0,1-n. KCl und in 0,1-n. NaOH als Grundlösung. Bei −1,75 sind die Grenzströme voll ausgebildet, während das Grundelektrolytkation noch nicht abgeschieden wird. In Fig. 2 wird bei

[1]) Helv. 30, 971 (1947).

[2]) S. 1. Mitt. (l. c.) Fig. 6, Kurven e und f.

[3]) Voraussetzung ist prakt. Zeitunabhängigkeit der Nachlieferungsschichtdicke δ.

— 1,85 Volt schon viel Na abgeschieden, weswegen die Kurve steiler ausfällt. In 0,1-n. KCl-Lösung (Fig. 1) ist die eigenartige Kurvenform auffällig, die mit dem Mangel an Pufferung in Zusammenhang steht.

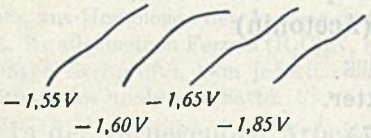


Fig. 1
T = 20° C, 0,1-m. KCl
$(CH_2O)_a$ = 0,033 m

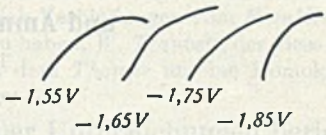


Fig. 2
T = 20° C, 0,1-m. NaOH
$(CH_2O)_a$ = 0,0047 m

Die Bilder wurden mit einem *Philips*-Kathodenstrahl-Oszillographen GM 3156 an einem zur Zelle in Serie geschaltenen Widerstand von 10 Kiloohm erhalten. Die Bilder sind mittels des Oszillographenverstärkers alle gleich hoch gemacht, der Strom ist in vertikaler, die Zeit in horizontaler Richtung von links nach rechts aufgetragen. Jeder Kurvenzug entspricht einem Einzeltropfen vom Austritt aus der Kapillare an bis zum Abfall.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluss der Höhe der Hg-Säule über der Tropfkathode auf die Höhe und die Lage der polarographischen Formaldehydstufe in gepufferter Grundlösung untersucht und als sehr klein gefunden. Auch der Einfluss des Kathodenpotentiales auf den Grenzstrom steht in Übereinstimmung mit der für den Grenzstrom abgeleiteten Beziehung, ebenso wie oszillographisch aufgenommene Strom-Zeit-Kurven am Einzeltropfen, die sehr flach sind.

Diese Resultate stehen im Einklang mit der Ansicht, dass die Formaldehyd-Stufe durch die Geschwindigkeit der Dehydratation von Methylenglykol an der Kathode in wässriger Lösung begrenzt wird.

Zürich, Physikal.-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule.

144. Über ein neues Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak (Acetonin)

1. Mitteilung

von E. Matter.

(29. V. 47.)

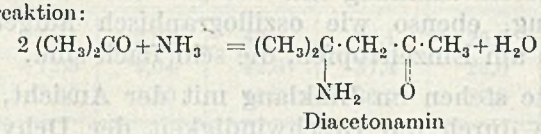
Unsere Kenntnisse über das reaktive Verhalten von Aceton gegenüber Ammoniak werden am besten durch folgende Ausführungen von *Franklin*[1]) gekennzeichnet:

In view of the behavior of formaldehyde and acetaldehyde toward ammonia one might expect to find some one or more of the compounds represented by the formulae, $(CH_3)_2C(NH_2)OH$, $(CH_3)_2C(NH_2)_2$, $(CH_3)_2C{=}NH$, $[(CH_3)_2C{-}NH]_3$, $[(CH_3)_2C]_3N_2$ and $[(CH_3)_2C]_6N_4$, among the products of the action of ammonia on acetone. Apparently, however, none of these compounds has been so prepared. Three definitely characterized compounds, namely, diacetoneamine, triacetonediamine and triacetoneimine have been obtained by the action of ammonia on acetone. These compounds are aldol condensation products derived from acetone.

Dieser Notiz ist zu entnehmen, dass die bekannten Reaktionsprodukte nicht den von *Franklin* erwarteten Verbindungen entsprechen.

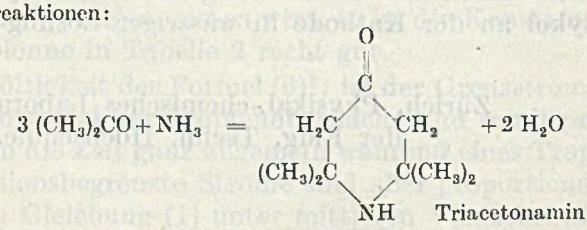
Die angeführten bekannten Produkte wurden alle erstmals von *Heintz*[2]) isoliert, nach dessen Angaben Aceton mit Ammoniak in Gegenwart von Calciumchlorid nach folgenden Gleichungen reagiert[3]).

Hauptreaktion:

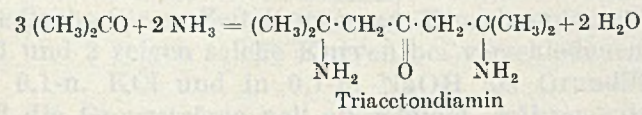


Diacetonamin

Nebenreaktionen:



Triacetonamin



Triacetondiamin

[1]) *E. C. Franklin*, The Nitrogen System of Compounds, N. Y. 1935.

[2]) *W. Heintz*, A. **174**, 133 (1874); A. **178**, 305 (1875); A. **183**, 276 (1876); A. **189**, 214 (1877); A. **201**, 102 (1880); A. **203**, 336 (1880).

[3]) Auch *A. E. Everest*, Soc. **115**, 588 (1919) fand, dass Diacetonamin bei der erwähnten Reaktion entsteht.

Führt man die Reaktion zwischen Aceton und Ammoniak bei höherer Temperatur durch, so wird, wie *F. Francis*[1]) nachgewiesen hat, Triacetonamin zum Hauptprodukt.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von *Thomae*[2]), der glaubte, aus Homologen des Acetons und Ammoniak Verbindungen vom *Franklin*'schen Typus der allgemeinen Formel $(R_2C)_3N_2$ erhalten zu haben. *W. Traube*[3]), der diese Untersuchungen nachprüfte, kam jedoch zum Schluss, dass *Thomae* unreine Homologe des Diacetonamins analysiert hatte.

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen berichtet, in deren Verlauf es gelang, durch Variation der Versuchsbedingungen aus Ammoniak und Aceton eine Verbindung zu gewinnen, die mit Sicherheit formal einem der von *Franklin* erwarteten Produkte entspricht. Die Summenformel $[(CH_3)_2C]_3N_2$ dieses neuen Produktes, das in der folgenden Ausführung Acetonin[4]) genannt wird, kann nach der Gleichung

$$3\,(CH_3)_2CO + 2\,NH_3 = [(CH_3)_2C]_3N_2 + 3\,H_2O$$

aus den Komponenten abgeleitet werden[5]).

Bei der Variation der Versuchsbedingungen wurde, von der Annahme ausgehend, dass die zu erwartenden Verbindungen in saurem Medium extrem wasserempfindlich seien, in erster Linie darauf geachtet, dass die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches unter Ausschluss von Wasser und Säuren erfolgt. Es sei erwähnt, dass *Heintz* die von ihm angegebenen Produkte durch Versetzen der Reaktionsmasse mit einer Lösung von krystallwasserhaltiger Oxalsäure in 95-proz. Alkohol isoliert hat.

Des weiteren wurde gegenüber den bisherigen Arbeitsweisen eine grössere Menge von Calciumchlorid (1 Mol auf 4 Mol Aceton bzw. 4 Mol Reaktionswasser) dem System zugeführt und zudem durch intensives Rühren für eine verbesserte Umsetzung gesorgt. Sodann hat es sich als wesentlich erwiesen, für die Reaktion neutral oder schwach sauer reagierendes Calciumchlorid zu verwenden. Da technisches, entwässertes Calciumchlorid meist wechselnde Mengen Calciumoxyd enthält, wurden noch 10% Ammoniumchlorid zur Neu-

---

[1]) *F. Francis*, Soc. **1927**, 2897.

[2]) *C. Thomae*, Arch. Pharm. **244**, 664 (1906).

[3]) *W. Traube*, B. **42**, 3298 (1909).

[4]) Da *W. Heintz*, A. **174**, 133 (1874); A. **201**, 102 (1880) für die von ihm als Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak erwartete Verbindung $C_9H_{18}N_2$, die er allerdings nicht isolieren konnte, den Namen Acetonin vorgeschlagen hatte, wurde dieser Name für die nach obiger Gleichung erhaltene Substanz der gleichen Summenformel übernommen. In der Literatur findet sich eine Angabe von *G. Städeler*, A. **111**, 305 (1859), der glaubte, bei der Reaktion von Aceton mit Ammoniak bei 100° eine Substanz der Formel $C_9H_{18}N_2$ erhalten zu haben und ihr ebenfalls den Namen Acetonin gab. Die Nachprüfung dieser Versuche durch *W. Heintz*, A. **201**, 102 (1880), zeigte aber, dass Städeler unreines Diacetonamin in Händen hatte.

[5]) Formal entspricht diese Verbindung dem Reaktionsprodukt aus Benzaldehyd und Ammoniak (Hydrobenzamid resp. Amarin) $3\,C_6H_5CHO + 2\,NH_3 = [C_6H_5CH]_3N_2 + 3\,H_2O$.

tralisation zugesetzt. Die Reaktionszeit, deren Ende am Ausbleiben weiterer Ammoniakaufnahme zu erkennen ist, beträgt unter diesen Bedingungen 12 bis 24 Stunden, gegenüber 10 Tagen bei den angeführten Umsetzungen von *Heintz*.

In Abwandlung der beschriebenen Reaktion in Gegenwart von $CaCl_2$ wurden auch entsprechende Versuche mit Zusatz von $CaBr_2$, CaJ_2, LiCl, LiBr, oder der entsprechenden NH_3-Komplexe durchgeführt. Dabei zeigte es sich, dass die Ausbeute an Acetonin unverändert bleibt, wenn äquivalente Mengen der neutralen wasserfreien Salze verwendet werden.

Bei den Standardversuchen mit $CaCl_2$ wurde in 20 Mol Aceton nach Zusatz von 5 Mol neutralisiertem Calciumchlorid in einem geschlossenen Gefäss Ammoniak eingeleitet, wobei ein ständiger NH_3-Überdruck von 20—30 cm Wassersäule aufrechterhalten wurde. Im Verlauf der Reaktion bilden sich unter Zerfliessen des $CaCl_2$ zwei Schichten. Der Umsatz lässt sich titrimetrisch verfolgen. Zu diesem Zweck wird aus der oberen, $CaCl_2$-freien Schicht eine Probe entnommen, mit einer abgemessenen Menge n. HCl versetzt, zur vollständigen Hydrolyse der Reaktionsprodukte aufgekocht und der HCl-Überschuss mit n. NaOH zurücktitriert. Nach Beendigung der Reaktion ergibt eine solche Titration einen Verbrauch von 12,5—12,8 cm^3 n. HCl pro g Substanz.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmasse wird von der mit NH_3 gesättigten, wässrigen $CaCl_2$-Schicht abgetrennt und das flüssige Reaktionsprodukt im Vakuum (12 mm) fraktioniert destilliert. Bei der Wiederholung einer solchen Fraktionierung erhält man zu ca. 85% der Gesamtmenge eine Fraktion vom Sdp.$_{12\,mm}$ 55—56°.

Zur Charakterisierung der auf diese Weise isolierten Verbindung wurde das Äquivalentgewicht ermittelt und eine Elementaranalyse durchgeführt. Aus den erhaltenen Werten (siehe experimenteller Teil) lässt sich die Formel $C_9H_{18}N_2$ ableiten.

Der Destillationsvorlauf enthält neben unverändertem Aceton auch Mesityloxyd und Diacetonamin, im Rückstand kann Triacetonamin nachgewiesen werden.

Die Verbindung $C_9H_{18}N_2$, die, wie erwähnt, mit dem Namen Acetonin bezeichnet wird, ist eine farblose, sich schnell gelb verfärbende, mit Wasser, Alkohol, Äther und Petroläther mischbare Flüssigkeit von ziemlich schwachem Geruch. Versetzt man mit der berechneten Menge Wasser, so entsteht ein krystallisiertes Monohydrat vom Smp. 43°. Dieses eignet sich nicht zur Reinigung der Base, da es das Krystallwasser bereits unter sehr milden Bedingungen verliert. Säuren wirken in wässriger Lösung rasch hydrolysierend. In alkalischem Medium ist Acetonin auch in Gegenwart von Wasser relativ

[1]) *M. Kohn*, B. 34, 792 (1901).

beständig; es lässt sich aus der wässrigen Lösung mit festem NaOH unverändert als Öl abscheiden. Unter Luftabschluss ist reines Acetonin auch bei Zimmertemperatur mehrere Wochen unverändert haltbar.

Zur Aufklärung der Konstitution dienten folgende Versuche.

1. Ein Mol Acetonin gibt bei der Hydrolyse mit kalter verdünnter HCl ca. 1 Mol Diacetonamin (II), ca. 1 Mol Aceton und Ammoniak. Aceton wird hierbei aus der sauren Lösung abdestilliert und Diacetonamin im Rückstand als saures Oxalat nachgewiesen.

2. Die Reduktion mit Natrium im Äthylalkohol lieferte je nach den Reaktionsbedingungen zwei verschiedene Diamine.

a) Mit 90-proz. Äthylalkohol entsteht ein Diamin der Formel $C_6H_{16}N_2$ als Hauptprodukt, aus welchem mit Essigsäure-anhydrid ein Diacetylderivat vom Smp. 158° erhalten wurde. Letzteres erwies sich als identisch mit dem Diacetylderivat (VI) des 2,4-Diamino-2-methylpentans (IV), das nach *Kohn*[1]) durch Reduktion von Diacetonaminoxim erhältlich ist.

b) Mit Natrium in absolutem Alkohol entsteht ein Diamin der Formel $C_9H_{22}N_2$ vom Sdp.$_{12\,mm}$ 64—65° als Hauptprodukt. Dieses Diamin erwies sich als 2,4-Diamino-N^4-isopropyl-2-methylpentan (V). Es gelang uns, diese bisher noch nicht beschriebene Substanz zum Vergleich auf einem zweiten Weg in guter Ausbeute zu erhalten, nämlich durch Reduktion von Diacetonamin in wässerigem Isopropylamin mit amalgamiertem Aluminium. Die Di-Pikrate des auf beiden Wegen dargestellten Amins schmolzen beide bei 206—207°, eine Mischprobe zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Vermerkt sei, dass das Diamin V aus dem Versuch mit absolutem Alkohol, wie wir in wiederholten Versuchen fanden, nicht durch weitere Reduktion mit Natrium und Alkohol in das Diamin IV übergeführt werden konnte.

Diese Ergebnisse führen zum Schluss, dass bei der Bildung des Diamins IV das Diamin V nicht als Zwischenprodukt auftritt, sondern je nach den Versuchsbedingungen die Verbindungen IV bzw. V unabhängig voneinander aus Acetonin entstehen. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass das C-N-Skelett der Verbindung V im Acetonin ringgeschlossen, und zwar der Formel I entsprechend vorliegt. Es würde sich demnach beim Acetonin um das 2,2,4,6,6-Pentamethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrimidin (I) handeln. Unter Annahme dieser Formel ist verständlich, dass sich als erstes Produkt bei der Reduktion 2,2,4,6,6-Pentamethyl-hexahydro-pyrimidin (III) bildet. Aus diesem Hydrierungsprodukt entsteht bei Anwesenheit von Wasser durch Hydrolyse das Diamin IV, während in wasserfreiem Milieu der Ring in 1,2-Stellung hydrierend zum Diamin V gespalten wird.

Es gelang tatsächlich, auf Grund dieser Arbeitshypothese, bei der Reduktion von Acetonin mit weniger Natrium in absolutem Alkohol bei 70—80° das erwartete Zwischenprodukt (III) in Substanz zu isolieren. Die Verbindung zeigt bei 12 mm den Sdp. 58—60°, als Äquivalentgewicht wurde 78,5 (ber. 78,1) ermittelt. Aus der ätherischen Lösung kann durch Zusatz von Wasser ein Trihydrat, Äquivalentgewicht ber. 105,1; gef. 104,7 vom Smp. 36° erhalten werden. Die Substanz III zeigt zudem in ihrem reaktiven Verhalten die für Hexahydro-pyrimidinverbindungen charakteristischen Eigenschaften. So wurde beobachtet, dass sie durch verdünnte Säuren rasch hydrolysiert wird, während die Hydrolyse mit wässeriger NaOH bei 20° nur sehr langsam vor sich geht. Beim Stehen an der Luft wird ein Carbaminat gebildet.

Weiterhin überprüften wir die Übergänge zwischen den verschiedenen erhaltenen Produkten. Über die Beziehungen der Verbindung III zum Diamin IV gaben die Ergebnisse der folgenden Versuche Aufschluss:

1. Es wurde gefunden, dass III bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure zum Diamin IV und Aceton hydrolysiert werden kann.

2. Diese Reaktion ist reversibel. Behandelt man eine Mischung von IV und Aceton mit konz. Schwefelsäure, so erhält man nach der Aufarbeitung III in einer Ausbeute von 85%, ber. auf IV.

3. Mit Essigsäure-anhydrid lässt sich III direkt in das Diacetylderivat VI des Diamins IV überführen.

Die Beziehung der Verbindung III zum Produkt V wird durch einen Reduktionsversuch belegt, bei dem unter den Bedingungen der zuerst durchgeführten Versuche mit Natrium in absolutem Alkohol das Diamin V in einer Ausbeute von 60% erhalten wurde[1]).

Auf Grund dieser Ergebnisse kann man mit Sicherheit annehmen, dass dem isolierten Produkt aus der Reaktion von Aceton mit Ammoniak von der Summenformel $C_9H_{18}N_2$ die Struktur eines 2,2,4,6,6-Pentamethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrimidins (I) zukommt.

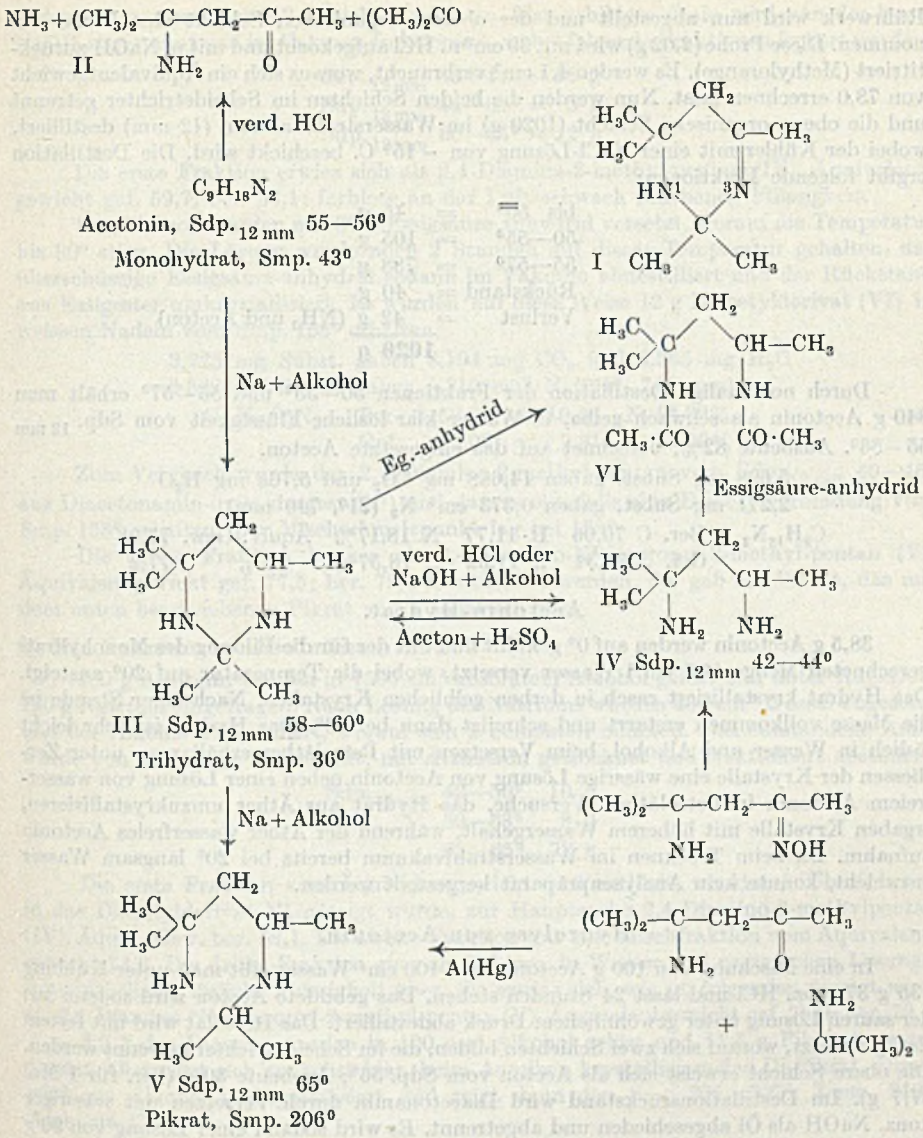
Abschliessend sei noch auf Angaben in der Literatur hingewiesen, nach denen bei Reaktionen von Aldehyden mit 1,3-Diaminen Verbindungen sich bilden, die von *W. L. C. Veer*[2]) als Hexahydropyrimidinderivate charakterisiert wurden, und die ähnliche Eigenschaften aufweisen wie das hier aus dem Acetonin sich bildende Hydrierungsprodukt III.

Herrn Prof. *H. Erlenmeyer*, Vorsteher der anorganischen Anstalt der Universität Basel, sei auch an dieser Stelle für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge bestens gedankt.

---

[1]) Daneben entsteht noch etwas IV, dessen Bildung in diesem Fall vermutlich auf gleichzeitige Hydrogenolyse in 1,2- und 2,3-Stellung zurückzuführen ist.

[2]) *W. L. C. Veer*, R. **57**, 989 (1938).



Experimenteller Teil.

Acetonin

In einem dicht verschlossenen Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungs- und Ableitungsrohr wird unter gutem Rühren in eine Suspension von 600 g gemahlenem $CaCl_2$ und 60 g NH_4Cl in 1160 g Aceton ein Ammoniakstrom so eingeleitet, dass dauernd ein Überdruck von 20—30 cm Wassersäule aufrechterhalten bleibt. Die Temperatur wird während der ganzen Reaktion durch Kühlung auf 25—27° gehalten. Das $CaCl_2$, das zunächst eine zähe, an der Kolbenwandung haftende Masse bildet, ist nach 3 bis 4 Stunden unter Bildung einer zweiten, wässrigen Phase zerflossen. Nach 10—12 Stunden ist die Ammoniakaufnahme beendet, die Gewichtszunahme beträgt dann 655 g. Das

Rührwerk wird nun abgestellt und der oberen, organischen Schicht eine Probe entnommen. Diese Probe (2,02 g) wird mit 30 cm³ n. HCl aufgekocht und mit n. NaOH zurücktitriert (Methylorange). Es werden 4,1 cm³ verbraucht, woraus sich ein Äquivalentgewicht von 78,0 errechnen lässt. Nun werden die beiden Schichten im Scheidetrichter getrennt und die obere, organische Schicht (1020 g) im Wasserstrahlvakuum (12 mm) destilliert, wobei der Kühler mit einer NaCl-Lösung von – 15° C. beschickt wird. Die Destillation ergibt folgende Fraktionen:

bis 50°	=	45 g	
50—55°	=	105 g	
55—57°	=	788 g	
Rückstand	=	40 g	
Verlust	=	42 g	(NH_3 und Aceton)
		1020 g	

Durch nochmalige Destillation der Fraktionen 50—55° und 55—57° erhält man 840 g Acetonin als schwach gelbe, in Wasser klar lösliche Flüssigkeit vom Sdp. $_{12\,mm}$ 55—56°. Ausbeute 82%, berechnet auf das eingesetzte Aceton.

5,698 mg Subst. gaben 14,688 mg CO_2 und 5,765 mg H_2O
2,271 mg Subst. gaben 0,373 cm³ N_2 (21°, 740 mm)

$C_9H_{18}N_2$	Ber.	C 70,06	H 11,77	N 18,17%	Äquiv.-Gew. 77,08
	Gef.	„ 70,34	„ 11,32	„ 18,57%	„ 77,2

Acetonin-Hydrat.

38,5 g Acetonin werden auf 0° gekühlt und mit der für die Bildung des Monohydrats berechneten Menge (4,5 cm³) Wasser versetzt, wobei die Temperatur auf 20° ansteigt. Das Hydrat krystallisiert rasch in derben gelblichen Krystallen. Nach einer Stunde ist die Masse vollkommen erstarrt und schmilzt dann bei 43°. Das Hydrat ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, beim Versetzen mit Petroläther erhält man unter Zerfliessen der Krystalle eine wässrige Lösung von Acetonin neben einer Lösung von wasserfreiem Acetonin in Petroläther. Versuche, das Hydrat aus Äther umzukrystallisieren, ergaben Krystalle mit höherem Wassergehalt, während der Äther wasserfreies Acetonin aufnahm. Da beim Trocknen im Wasserstrahlvakuum bereits bei 20° langsam Wasser entweicht, konnte kein Analysenpräparat hergestellt werden.

Hydrolyse von Acetonin.

In eine Mischung von 100 g Acetonin und 100 cm³ Wasser gibt man unter Kühlung 135 g 37-proz. HCl und lässt 24 Stunden stehen. Das gebildete Aceton wird sodann aus der sauren Lösung unter gewöhnlichem Druck abdestilliert. Das Destillat wird mit festem $CaCl_2$ versetzt, worauf sich zwei Schichten bilden, die im Scheidetrichter getrennt werden. Die obere Schicht erweist sich als Aceton vom Sdp. 56°; Ausbeute 30 g (ber. für 1 Mol 37,7 g). Im Destillationsrückstand wird Diacetonamin durch Versetzen mit wässriger konz. NaOH als Öl abgeschieden und abgetrennt. Es wird sodann einer Lösung von 90 g kryst. Oxalsäure in 500 cm³ Alkohol zugesetzt, worauf sich saures oxalsaures Diacetonamin abscheidet. Rohausbeute 85 g (ber. für 1 Mol 145 g). Nach Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol lag der Smp. bei 124°. Der Mischschmelzpunkt mit einem nach Org. Synth.[1]) dargestellten Vergleichspräparat (Smp. 125°) lag bei 124,5°.

Reduktion von Acetonin.

a) Mit Natrium in 90-proz. Alkohol.

100 g Acetonin wurden in 1500 cm³ 90-proz. Alkohol gelöst und allmählich 100 g Natrium zugegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 50—60° gehalten wurde. Sobald alles Natrium gelöst war, wurde 200 cm³ Wasser zugegeben und der Alkohol

[1]) Org. Synth., Coll. Vol. I, 191, N.Y. 1932.

abdestilliert, worauf sich 2 Schichten bildeten. Das gebildete Amin wird von der konz. NaOH abgetrennt und im Vakuum fraktioniert, wobei folgende Fraktionen isoliert werden.

$$\text{Sdp.}_{12\,mm}\ 42—44^0 = 58\ g$$
$$\text{Sdp.}_{12\,mm}\ 44—60^0 = 5\ g$$
$$\text{Sdp.}_{12\,mm}\ 60—65^0 = 12\ g$$

Die erste Fraktion erwies sich als 2,4-Diamino-2-methyl-pentan (IV), Äquivalentgewicht gef. 59,7, ber. 58,1; farblose an der Luft schwach rauchende Flüssigkeit.

10 g hiervon wurden mit 30 g Essigsäure-anhydrid versetzt, worauf die Temperatur bis 80° stieg. Die Lösung wurde noch 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten, das überschüssige Essigsäure-anhydrid sodann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkrystallisiert. Es wurden auf diese Weise 12 g Diacetylderivat (VI) in weissen Nadeln vom Smp. 158° erhalten.

3,725 mg Subst. gaben 8,194 mg CO_2 und 3,265 mg H_2O
2,522 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N_2 (21°, 741 mm)
$C_{10}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 59,97 H 10,06 N 13,99%
Gef. „ 60,03 „ 9,81 „ 13,92%

Zum Vergleich wurde das 2,4-Diamino-2-methyl-pentan vom Sdp.$_{12\,mm}$ 40—45° aus Diacetonamin-oxim dargestellt[1]) und daraus ebenfalls eine Diacetylverbindung vom Smp. 158° erhalten. Der Mischschmelzpunkt lag bei 158°.

Die dritte Fraktion konnte als 2,4-Diamino-N⁴-isopropyl-2-methyl-pentan (V), Äquivalentgewicht gef. 77,5; ber. 79,1 identifiziert werden. Sie gab ein Pikrat, das mit dem unten beschriebenen Pikrat von V identisch war.

b) Mit Natrium in absolutem Alkohol.

100 g Acetonin wurden in 1500 cm³ absolutem Alkohol gelöst und unter Rückfluss 120 g Natrium eingetragen. Nach Lösung des Natriums wurden 400 cm³ Wasser zugesetzt und der Alkohol abdestilliert, worauf sich 2 Schichten bildeten. Das entstandene Amin wurde von der Lauge abgetrennt, mit Ätznatron getrocknet und fraktioniert destilliert.

$$\text{Sdp.}_{12\,mm}\ 42—50^0\ 10\ g$$
$$50—63^0\ 8\ g$$
$$63—65^0\ 72\ g$$

Die erste Fraktion vom Äquivalentgewicht 64,5 enthielt, wie durch Überführung in das Diacetylderivat VI gezeigt wurde, zur Hauptsache 2,4-Diamino-2-methylpentan (IV), Äquiv.-Gew. ber. 58,1. Die zweite Fraktion war eine Mischfraktion vom Äquivalentgewicht 74,3. Die dritte Fraktion ging als farblose, in Wasser und organischen Lösungsmitteln beliebig lösliche Flüssigkeit über. Sie erwies sich, wie im folgenden gezeigt wird, als 2,4-Diamino-N⁴-isopropyl-2-methyl-pentan (V), Äquivalentgewicht gef. 78,9; ber. 79,1.

3,9 g des Diamins wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und 11,5 g Pikrinsäure zugesetzt. Diese löst sich zunächst klar, beim Anreiben krystallisiert das Di-Pikrat. Dieses wird aus Alkohol umkrystallisiert und zeigt dann den Smp. 206—207°, Zersp. 210°. Ausbeute 12 g.

4,239 mg Subst. gaben 6,338 mg CO_2 und 1,746 mg H_2O
2,353 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N_2 (24°, 744 mm)
$C_9H_{22}N_2$, 2 $C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 40,89 H 4,58 N 18,19%
Gef. „ 40,80 „ 4,61 „ 18,31%

Zum Vergleich wurde das Amin V noch auf folgendem Wege synthetisiert. 156 g einer ca. 30-proz. wässrigen Diacetonamin-Lösung, wie sie beim Umsatz von Mesityloxyd mit wässriger NH_3-Lösung und Abdestillieren des überschüssigen NH_3 im Vakuum bei 20° erhalten wird, wurden mit 80 g Isopropylamin versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde auf ein frisch bereitetes Gemisch von 30 g Aluminiumgriess und 1 g $HgCl_2$ in 150 cm³ Wasser gegossen, sobald in diesem Gemisch eine lebhafte H_2-Entwicklung eingesetzt hatte.

[1]) *M. Kohn*, loc. cit.

Durch Umschütteln und Kühlen wird die Temperatur auf 30° gehalten. Die Hauptreaktion ist nach ca. 1½ Stunden beendet, man lässt über Nacht stehen und erwärmt dann kurze Zeit auf 90°. Nun wird vom Al_2O_3 abfiltriert, und aus dem Destillat werden die Amine durch Zusatz von konz. wässriger NaOH abgeschieden, abgetrennt und mit festem NaOH getrocknet. Bei der nachfolgenden Destillation erhält man neben überschüssigem Isopropylamin 45 g des Diamins V vom Sdp. $_{12\,mm}$ 65—67°. Das daraus erhaltene Pikrat zeigte den Smp. 205—207°, Zersp. 210°, der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Di-Pikrat lag bei 205—207°.

2,2,4,6,6-Pentamethyl-hexahydro-pyrimidin (III).

a) Aus Acetonin.

200 g Acetonin werden in 2 Liter absolutem Alkohol gelöst und innert zwei Stunden 150 g Natrium eingetragen. Durch Kühlung wird die Temperatur auf 75° gehalten. Nach beendeter Reaktion wird die erkaltete Masse mit 600 g Eis versetzt und der Alkohol bei 15—20° im Vakuum abdestilliert, worauf sich zwei Schichten bilden. Die entstandenen Amine werden dann sofort von der wässrigen Lauge abgetrennt und im Vakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion, 120 g, ist eine schwach gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. $_{12\,mm}$ 58—60°, Äquivalentgewicht 78,5. Diese Fraktion enthält neben III noch Acetonin und V. Zur Isolierung von III werden 100 g dieser Fraktion in 300 cm³ Äther gelöst und mit 23 g Wasser (2 Mol) versetzt. Aus der klaren Lösung krystallisiert beim Abkühlen auf −10° das Trihydrat von III in weissen Krystallen vom Smp. 32°, Ausbeute 87 g. Dieses Trihydrat lässt sich nur bei Gegenwart von wasserfreiem III aus Äther umkrystallisieren. Zur weiteren Reinigung wird deshalb das Trihydrat in Äther gelöst und mit festem KOH entwässert. Diese ätherische Lösung wird sodann mit 2/3 der für das Trihydrat berechneten Menge Wasser versetzt. Das auf diese Weise wiederholt gereinigte Trihydrat zeigt den Smp. 36°. Äquivalentgewicht gef. 104,7; ber. 105,1.

b) Aus Aceton und 2,4-Diamino-2-methyl-pentan (IV).

116 g IV werden in 500 g Aceton gelöst und unter Rühren langsam 50 g konz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur durch Kühlen auf 30—40° gehalten wird. Nach dreitägigem Stehen wird der weisse Krystallbrei abgesaugt und bei 0° in 200 g 35-proz. NaOH eingetragen, worauf sich zwei klare Schichten bilden. Die obere Schicht wird in Äther aufgenommen, mit festem NaOH getrocknet und destilliert. Neben etwas unverändertem IV erhält man 133 g III vom Sdp. $_{12\,mm}$ 58—60° als farbloses Öl vom Äquivalentgewicht 78,3 (ber. 78,1).

Zur Herstellung des Trihydrats werden 32 g III in 100 cm³ Äther gelöst und mit 3,6 cm³ (1 Mol) Wasser versetzt. Aus der Lösung krystallisieren bei −10° 20 g weisse Nadeln vom Smp. 36°, Äquivalentgewicht 105,0 (ber. für Trihydrat 105,1). Da das Hydrat wie die wasserfreie Base an der Luft ein Carbaminat bildet, wird beim Abnutschen nur kurz abgesaugt und der anhaftende Äther sodann bei 0° im Vakuum entfernt. Das Trihydrat zeigt mit dem unter a) beschriebenen keine Smp.-Erniedrigung.

Dem Filtrat werden nochmals 3,6 cm³ Wasser zugesetzt, wobei weitere 18 g Trihydrat erhalten werden. Setzt man nun nochmals die gleiche Menge Wasser zu, so erhält man bereits bei 25° eine ölige Ausscheidung. Eine solche entsteht auch beim Versuch, das Trihydrat aus reinem Äther umzukrystallisieren.

Hydrolyse von III.

10 g III werden mit n. HCl bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt und destilliert. Aus dem Destillat werden mit festem $CaCl_2$ 3,3 g (ber. 3,7 g) Aceton vom Sdp. 56° abgetrennt. Aus dem Destillationsrückstand erhält man durch Versetzen mit festem NaOH zwei klare Schichten. Nach Abtrennen der Lauge und Destillation erhält man 6,5 g IV vom Sdp. $_{12\,mm}$ 40—44°. Äquivalentgewicht 58,7 (ber. 58,1).

Reduktion von III.

50 g III werden in 600 cm³ absolutem Alkohol gelöst und am Rückfluss 50 g Natrium eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wird mit HCl neutralisiert, vom entstandenen NaCl abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Im Rückstand werden die Amine durch Zusatz von NaOH abgetrennt, getrocknet und im Vakuum destilliert. Neben 10 g IV erhält man 30 g V vom Sdp. $_{12\,mm}$ 63—65°, Äquivalentgewicht 77,8 (ber. 79,1). Das Di-Pikrat vom Smp. 206° erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen.

Reaktion von III mit Essigsäure-anhydrid.

5 g III werden mit 10 g Essigsäure-anhydrid 15 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Essigsäure-anhydrid wird sodann im Vakuum bei 80° entfernt und der Rückstand aus Essigester umkrystallisiert. Man erhält 4,5 g farblose Krystalle vom Smp. 158°. Der Mischschmelzpunkt mit VI zeigt keine Erniedrigung.

Die Mikroanalysen verdanke ich dem mikrochemischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

---

145. Untersuchungen über die Gewebsatmung.

3. Mitteilung.

Die Abhängigkeit der durch Aminosäuren aktivierten Gewebsatmung von der Stoffwechsellage (Hungerzustand, Hyperthyreose)

von Hugo Aebi.

(2. VI. 47.)

1945 machten *Edlbacher* und *Wiss*[1]) die bedeutsame Beobachtung, dass Aminosäuren imstande sind, die Atmung überlebender Gewebe in hohem Masse zu steigern. Sie wiesen darauf hin, dass für die Erzielung dieses Effektes, der bei Leer- und Substratatmung zu beobachten ist, die Einhaltung besonderer Versuchsbedingungen Voraussetzung ist. Dazu gehören in erster Linie die rasche und schonende Verarbeitung der Organe bei Eiskühlung zu relativ konzentrierten Extrakten und die sofortige Zugabe von Substrat und Effektoren zum Organextrakt. Auf diese Weise gelang es im *Warburg*-Versuch, in Organen von Ratte und Meerschweinchen ein bisher nicht beschriebenes, äusserst aktives, aber labiles Atmungssystem nachzuweisen. Wenn auch die Natur dieser aktivierten Atmung noch nicht geklärt ist, so nimmt *Wiss*[2]) auf Grund seiner bisherigen Untersuchungen an, dass diese in Beziehung mit den Haeminfermenten stehen muss. Dafür sollen die Strukturgebundenheit, die vollständige Hemmbarkeit der aktivierten Atmung durch Blausäure (mol/1000) sowie die Notwendigkeit der Gegenwart von Sauerstoff sprechen.

---

[1]) Helv. **29**, 216 (1946).
[2]) Helv. **29**, 889 (1946).

Um das Wesen dieses Aktivierungsmechanismus weiter zu klären, schien es von Interesse, den Einfluss der Stoffwechsellage, auf welchen *Wiss*[1]) bereits hingewiesen hatte, eingehender zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit soll insbesondere der Einfluss verschieden langer Nahrungskarenz und der Einfluss der Hyperthyreose auf die aktivierte Atmung von Rattenleberextrakten verfolgt werden. Wie gezeigt werden soll, bewirken einerseits das Hungernlassen, andererseits die Hyperthyreodisierung eine analoge Wirkung, indem sie die Aktivierbarkeit verstärken.

Betrachtet man die früher veröffentlichten Versuchsprotokolle, so erkennt man die grosse Labilität dieser Aktivierung, deren Grösse u. a. von der Herstellungsart und Konzentration des Organextraktes, sowie von der Art und Konzentration des Substrates und der zugesetzten Aminosäure abhängt. Es erschien zunächst recht ungewiss, ob es angesichts dieser Tatsache möglich sei, die Versuche in der beabsichtigten Richtung weiterzuführen. Die Überbrückung dieser Hauptschwierigkeit gelang nun dadurch, dass Versuchsbedingungen gewählt wurden, bei welchen der Aktivierungseffekt zuverlässig eintrat und sich — bei gleicher Vorbehandlung der Tiere — innerhalb eines gewissen Streuungsbereiches befriedigend reproduzieren liess.

Bei genauer Einhaltung dieser normierten Versuchsbedingungen und Verwendung von homogenem Tiermaterial lassen sich nun die durch Änderung der Stoffwechsellage der Tiere bedingten Schwankungen der Aktivierung messend verfolgen. Zum Studium dieser Einflüsse wurde der durch *d*-Histidin aktivierte Brenztraubensäure-Abbau durch Rattenleberextrakt gewählt. Wenn im folgenden von der „Aktivierung" gesprochen wird, so ist darunter stets der durch *d*-Histidin gesteigerte Brenztraubensäure-Abbau durch Leberextrakt zu verstehen.

Experimenteller Teil.

1. Methodik.

Die entsprechend vorbehandelten Tiere werden durch Kopfschlag getötet, die Leber möglichst rasch entnommen, gewogen (auf ± 0,05 g genau) und in einem eisgekühlten Mörser 2 Minuten mit der gleichen Gewichtsmenge Seesand gut verrieben. Nach portionenweiser Zugabe von eisgekühlter Phosphatpufferlösung ($p_H = 8{,}0$) — pro 1 g Organgewebe 1,33 cm³ Phosphatpuffer — wird der Brei zu einer homogenen Suspension verrührt und dann sofort zentrifugiert, wobei die von *Wiss* in der vorangehenden Arbeit dieser Serie angegebenen Kautelen genau einzuhalten sind. Die Zentrifuge (Modell „Ecco") wird innert 15 Sekunden auf eine Tourenzahl von 2000 Touren pro Minute gebracht, 15 Sekunden so belassen und dann rasch wieder ausgeschaltet. Der vorsichtig in einen Erlenmeyerkolben dekantierte Extrakt wird mittels einer Pipette mit weiter Öffnung in die bereits mit Lauge, Puffer und Zusätzen versehenen *Warburg*-Gefässe verteilt, wobei vor jeder Entnahme gut umgeschwenkt wird. Die Gefässe werden nun sofort auf die Manometer aufgesetzt, mit Sauerstoff durchlüftet und in den Thermostaten von 38° C eingehängt.

[1]) Helv. 29, 889 (1946).

Die Dauer vom Zeitpunkt des Tötens des Tieres bis zum Einhängen der Manometer (sog. Vorbereitungszeit), die nach *Edlbacher* und *Wiss* (loc. cit.) nicht mehr als 25 Minuten betragen soll, dauerte in den hier mitgeteilten Versuchen 18—19 Minuten. Die Temperaturausgleichsperiode wurde ebenfalls möglichst kurz gewählt (8 Minuten).

Zur Normierung der Aktivierung wurden die folgenden Versuchsbedingungen, die sich in Vorversuchen am besten bewährt hatten, gewählt:

1. Vorbereitungszeit 18—19 Minuten, Temperaturausgleichsperiode 8 Minuten.
2. Extraktherstellung: pro 1 g Leber 1,33 cm^3 Phosphatpufferlösung, molar/15, $p_H = 8{,}0$, eisgekühlt.
3. Kurzes Zentrifugieren nach konstantem Modus (siehe oben).
4. Extraktmenge: 1,0 cm^3, bei einem Gesamtflüssigkeitsvolumen von 3 cm^3.
5. Substrat: Natriumpyruvinatlösung („*Roche*"), molar/25 Endkonzentration.
6. Aktivierende Aminosäure: *d*-Histidin („*Roche*), molar/100 Endkonzentration. *d*-Histidin, das von gleicher Wirksamkeit ist wie *l*-Histidin, wurde vorgezogen, weil dieses von der in der Leber vorhandenen Histidase nicht abgebaut wird. Sowohl Natriumpyruvinat als auch *d*-Histidin wurden durch Auflösen in Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$ jeweilen frisch hergestellt und direkt in den Hauptraum des Gefässes eingefüllt.

Der Sauerstoffverbrauch wurde nach der direkten Methode von *Warburg* gemessen. Die Bestimmung der nach dem Versuch im Extrakt noch vorhandenen Brenztraubensäure erfolgte nach der Methode von *F. B. Straub*[1]). Der Glykogengehalt der Extrakte wurde nach *Pflüger*[2]) bestimmt. Zu Kontrollzwecken wurde von jedem Extrakt eine Trockengewichtsbestimmung durchgeführt, indem 1 cm^3 Leberextrakt bei 110° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde. Um die dabei ermittelten geringen Schwankungen in der Extraktkonzentration zu eliminieren, wurden die gemessenen Atmungsgrössen auf 100 mg Trockengewicht pro 1 cm^3 Leberextrakt bezogen. Die Trockengewichte betrugen bei der normierten Extraktherstellung meist 105—110 mg pro 1 cm^3 Extrakt. Die verwendeten Ratten und Meerschweinchen stammen aus der Zucht des Vitamin-Institutes in Basel. Bei den einzelnen Versuchsserien wurden nur Tiere gleichen Alters und Geschlechts verwendet, die seit der Geburt unter gleichen Umweltsbedingungen gehalten wurden. Es ist somit die Gewähr geboten, dass es sich um ein möglichst homogenes Tiermaterial handelt.

2. Die Abhängigkeit der Aktivierung von der Dauer der Nahrungskarenz.

Abgesehen vom Alter, Geschlecht und Vorbehandlung ist es vor allem der Ernährungszustand der Versuchstiere, der für das Ausmass der unter den oben beschriebenen Bedingungen resultierenden Aktivierung von Bedeutung ist. Orientierende Versuche mit Meerschweinchen- und Rattenlebern haben ergeben, dass beim Meerschweinchen zwar die durch den verschiedenen Ernährungszustand bedingten Unterschiede bedeutend grösser sind als bei der Ratte, dass aber auch beim ersteren die schwer erfassbaren individuellen Unterschiede viel stärker zutage treten als bei der Ratte. Wie aus dem von *Wiss* veröffentlichten Versuchsprotokoll[3]) zu ersehen ist, unterliegen beim Meerschweinchen sowohl Leeratmung als auch Aktivierung bei fortdauerndem Hungern grossen Schwankungen, indem die Leeratmung stark abnimmt und die prozentuale Aktivierung ansteigt. Für unsern Zweck erscheint nun die Verwendung von Rattenleberextrakt insofern günstiger, als die Leerwerte, die absolut kleiner sind, in einem relativ

[1]) Z. physiol. Ch. **244**, 117 (1936).
[2]) Pflüger's Arch. Physiol. **114**, 242 (1906). [3]) Helv. **29**, 901 (1946).

geringen Schwankungsbereich liegen und sich gut reproduzieren lassen. Offenbar sind hier die Unterschiede in der stofflichen Zusammensetzung der Leber bei Sättigung und beim Hungern geringeren Schwankungen unterworfen als beim Meerschweinchen.

Tabelle 1.

Meerschweinchen, Versuchsdauer 2 h. Natriumpyruvinat molar/20, sonst normierte Versuchsbedingungen.

No.	Leeratmung des Leberextraktes	Zusatz von mol/20 Pyruvinat	Zusatz von mol/20 Pyruvinat + mol/100 *d*-Histidin
		gefüttert:	
1	408 mm³ O_2	629 mm³ O_2	1082 mm³ O_2
2	415	684	1365
3	436	987	1346
		24 Stunden gehungert:	
4	344 mm³ O_2	896 mm³ O_2	1836 mm³ O_2
5	340	802	1774
6	308	703	—

Bei den Rattenleberextrakten zeigt die Grösse von Leeratmung und Aktivierung (d. h. des durch Aminosäuren aktivierten Brenztraubensäure-Abbaues) bezüglich Streuung und Reproduzierbarkeit folgendes Verhalten:

Tabelle 2.

Ratte, Versuchsdauer 1 h. Normierte Bedingungen, O_2-Verbrauch auf 100 mg Trockengewicht reduziert.

Tiermaterial: männliche Ratten, Versuche 1—16: 6 Monate alt (ca. 180 g schwer)
Versuche 20—28: 4 Monate alt (ca. 140 g schwer)

No.	Nahrungskarenz	Trockengew./1 cm³	Leeratmung des Leberextr.		Aktivierung: Zusatz von mol./25 Pyruvinat + mol./100 *d*-Histidin	
			abs.	red.	absolut	reduziert
1.	24 h	107 mg	218	204	1203	1125 mm³ O_2
2.	16	104	219	210	1215	1168
3.	24	102	227	222	1399	1370
4.	16	108	234	216	1429	1321
5.	24	108	252	233	1621	1500
6.	17	108	244	226	1414	1310
11.	46 h	106 mg	232	219	1649	1555 mm³ O_2
12.	52	111	251	226	1361	1227
13.	40	107	256	239	1448	1352
14.	43	105	278	265	1541	1470
16.	66	107	254	247	1645	1538
20.	19 h	110 mg	242	220	1652	1502 mm³ O_2
22.	19	107	220	206	1704	1590
24.	18	104	220	212	1555	1494
26.	19	117	223	191	1641	1403
28.	19	103	239	232	1428	1384

Über das Verhalten der Aktivierung bei verschiedener Nahrungskarenz geben die folgenden beiden Versuchsserien Aufschluss:

Tabelle 3.

Ratte, Versuchsdauer 1 h. Normierte Bedingungen, O_2-Verbrauch auf 100 mg Trockengewicht reduziert.

Serie A: weibl. Ratten, 13 Monate alt. Serie B: desgl. 5 Monate alt.

Nahrungskarenz:		Leeratmung	Zusatz von mol/25 Pyruv.	Zusatz von mol/100 *d*-Hist.	Aktivierung mol/25 Pyruv. + mol/100 *d*-Hist.
A.	16 h	189 mm^3 O_2	192 mm^3 O_2	263 mm^3 O_2	1234 mm^3 O_2
	39	199	204	266	1510
	88	202	219	225	1850
B.	14 h	158 mm^3 O_2	218 mm^3 O_2	229 mm^3 O_2	1355 mm^3 O_2
	38	193	212	—	1380
	64	205	224	261	1920
	86	213	250	264	1960

Die auch bei der Ratte festzustellende Zunahme der aktivierten Gewebsatmung bei fortschreitendem Hungern ist am ehesten so zu deuten, dass es dabei zu einer Verarmung der Leber an Reservestoffen (Glykogen, Eiweiss) kommt. Da der prozentuale Anteil des aktiven Protoplasmas der Leberzellen dabei eine Vermehrung erfährt, kommt es gleichzeitig zu einer Erhöhung des Enzymgehaltes pro Gewichtseinheit Leber. Werden diese Versuche noch länger ausgedehnt, so ist ein Wiederabsinken der Aktivierung zu beobachten, dem relativ bald der exitus folgt. Bei jungen Tieren, schlechtem Ernährungszustand oder unter pathologischen Bedingungen wird dieses Maximum bei der Aktivierung vorher erreicht. Darauf wird weiter unten noch eingegangen. Im übrigen wurde das Verhalten der Aktivierung bei extrem langem Hungern nicht weiter verfolgt.

3. Versuche mit hyperthyreotischen Tieren.

Es ist bekannt, dass es bei der Hyperthyreose zu einer Steigerung aller Stoffwechselvorgänge im Organismus kommt. Durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten, resp. Thyroxin, gelingt es, diese Steigerung experimentell zu erzeugen, wobei zur Beurteilung des Grades derselben u. a. der Verlauf der Gewichtskurve, das Verhalten der Tiere und das Verschwinden des Leberglykogens dienen. Wird die Behandlung nach dem Auftreten einer deutlichen Wirkung längere Zeit fortgesetzt, so kann es zur Erschöpfung des Organismus kommen, und die Wirkung schlägt ins Gegenteil um. Dass es dabei auch in der Leber zu einer Aktivitätssteigerung von Fermenten kommt, hat *J. R. Klein*[1]) 1939 am Beispiel der *d*-Aminosäure-oxydase gezeigt.

[1]) J. Biol. Chem. **128**, 659 (1939).

Darnach wies Leberbrei von hyperthyreotischen Ratten einen gegenüber der Norm um ca. 100% vermehrten Gehalt an *d*-Aminosäureoxydase auf, bei thyreoidectomierten Ratten war er vermindert.

Wie nun aus den unten wiedergegebenen Versuchen zu ersehen ist, zeigen die von hyperthyreotischen Ratten gewonnenen Leberextrakte bei strenger Einhaltung der normierten Versuchsbedingungen eine gegenüber den Normaltieren deutlich verstärkte Aktivierbarkeit, während die Leeratmung dieser Extrakte nur relativ geringe Unterschiede aufweisen.

Zur Erzeugung einer leichten bis mittelstarken Hyperthyreose wurden Ratten in folgender Weise vorbehandelt: Täglich erhielten die Tiere 30 Minuten vor der Fütterung, die jeweilen 17—18 Uhr erfolgte, 0,5 mg Thyroxin „*Roche*". Zu 0,5 cm³ einer 1-prom. Lösung wurde etwas Saccharoselösung zugegeben und dieses den Tieren in Glasnäpfchen dargeboten.

Da diese Lösung sofort begierig aufgenommen wurde, musste nur in wenigen Ausnahmen von der Magensonde Gebrauch gemacht werden. Dieses Vorgehen zur Erzeugung der Hyperthyreose ist zwar zeitraubender und in seiner Wirkung schwieriger zu beurteilen als die sonst übliche Injektionsbehandlung, doch ist sie schonender und bei protrahierter Anwendung der Schilddrüsenwirkung näher kommend als eine kurze Stossbehandlung mit Injektionen.

Um Aufschluss über den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes zu erhalten, wurde eine Serie von 24 Ratten dieser Vorbehandlung unterworfen und die Aktivierung der Leberextrakte dieser Tiere mit denjenigen von Kontrolltieren verglichen. Wie aus Fig. 1 und 2 zu ersehen ist, ist die Aktivierung bereits am 4.—5. Tag gegenüber der Norm deutlich vermehrt und steigt bei fortdauernder Hyperthyreodisierung noch weiter an. Zum gleichen Zeitpunkt beginnt auch die Gewichtskurve der bis dahin wachsenden Tiere zu fallen.

An 2 weiteren Serien wurde nach 10-, resp. 20-tägiger Hyperthyreodisierung das Aktivierungsvermögen bei verschieden lange dauernder Nahrungskarenz mit demjenigen von Normaltieren verglichen.

Es erwies sich nun, dass die Substratatmung der Leberextrakte hyperthyreotischer Ratten unter gleichen Versuchsbedingungen bedeutend stärker aktiviert wird als diejenige von unter gleichen Bedingungen gehaltenen Kontrolltieren. Während Normaltiere, deren Atmungsgrössen sich mit den oben mitgeteilten Zahlen decken, mit fortschreitendem Hungern das Ansteigen der Werte zeigen, ist bei den hyperthyreotischen Ratten nach Erreichen eines Maximums bei ca. 38 h Nahrungskarenz ein Wiederabsinken festzustellen. In einzelnen Fällen konnte beobachtet werden, dass die bei den hyperthyreotischen Tieren gefundenen Aktivierungsgrössen bei extrem langer Nahrungskarenz von 86 h sogar unter die Normalwerte fallen können. Meist ertragen die hyperthyreotischen Ratten jedoch eine so lange Nahrungskarenz im Gegensatz zu den Kontrolltieren nicht.

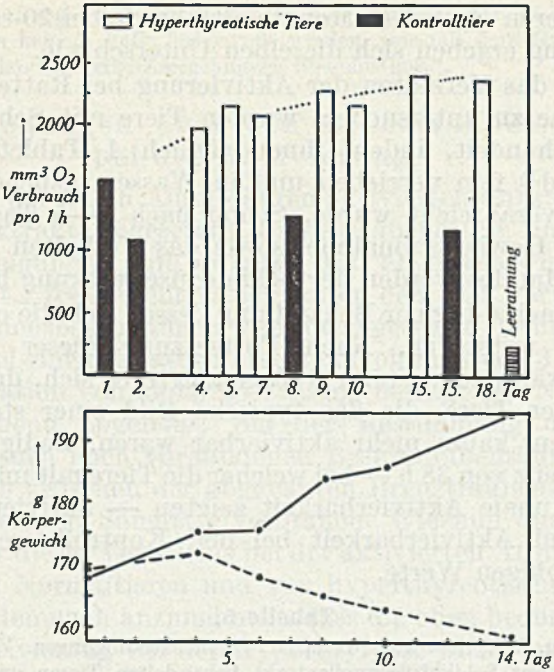


Fig. 1 und 2.

Fig. 1. Zunahme des Aktivierungsvermögens von Leberextrakt im Verlauf der Hyperthyreodisierungsbehandlung mit Thyroxin („*Roche*") verglichen mit demjenigen von Kontrolltieren.

Männliche Ratten, 5 Monate alt, Nahrungskarenz 14—16 h. Normierte Bedingungen. Werte auf 100 mg Trockengewicht/1 cm³ Extrakt reduziert.

Fig. 2. Gewichtskurve der hyperthyreodisierten ·-----· und normalen ·——· Ratten. Manifestwerden der Thyroxinwirkung am 4.—5. Behandlungstag.

Tabelle 4.

weibl. Ratten, 12 Monate alt, 10-tägige Hyperthyreodisierung, normierte Versuchsbedingungen, O_2-Verbrauch auf 100 mg Trockengewicht reduziert. Versuchsdauer 1 h.

A. = Hyperthyreotische Tiere B. = Normale Tiere

Nahrungskarenz	Trockengew./1 cm³	Leeratmung abs.	Leeratmung red.	Aktivierung mol/25 Pyruv. + mol/100 *d*-Hist. absolut	Aktivierung mol/25 Pyruv. + mol/100 *d*-Hist. red.	Nach dem Versuch noch vorhandenes Pyruvinat (zu Beginn = 13,2 mg)
A. 14 h	111 mg	212	191	2485[1])	2240	2,8 mg/3 cm³ Fl.[1])
38	105	204	194	2677	2550	3,2
62	116	234	202	2815	2430	1,8
B. 15 h	118 mg	220	186	1964	1665	5,0 mg/3 cm³ Fl.
39	107	199	186	1765	1650	5,6
63	118	225	191	2348	1990	3,4

[1]) Der Berechnung des in Fig. 3 dargestellten Quotienten O_2/BRS wurden u. a. diese Werte zugrunde gelegt nach Abzug des bei Zusatz von mol/25 Pyruvinat allein zu beobachtenden O_2-Verbrauches resp. BRS-Abbaues.

Bei jüngeren Ratten (5 Monate alt), sowie bei 20-tägiger Hyperthyreodisierung ergeben sich dieselben Unterschiede.

Um nun das Verhalten der Aktivierung bei Ratten mit starker Hyperthyreose zu untersuchen, wurden Tiere mit Schilddrüsenvollextrakten behandelt, indem ihnen täglich 1 Tablette „Tabloid" Thyroid gland[1]) fein verrieben und in Wasser suspendiert, mit der Magensonde verabreicht wurde. Schon nach 4—5 Tagen wies eine beträchtliche Gewichtsabnahme, sowie das Verhalten der Tiere auf das erfolgte Manifestwerden der Schilddrüsenwirkung hin.

Bereits nach 6-tägiger Behandlung liessen sich die oben gezeigten Unterschiede feststellen. Nach Fortsetzung dieser Schilddrüsenbehandlung während weiterer 6 Tage zeigte es sich, dass die Leberextrakte dieser Tiere, die das typische Bild einer starken Hyperthyreose boten, kaum mehr aktivierbar waren. Lediglich die Tiere mit einer Karenz von 38 h — bei welcher die Tiere mit mässiger Hyperthyreose maximale Aktivierbarkeit zeigten — aktivierten schwach. Leerwerte und Aktivierbarkeit bei den Kontrolltieren blieben im Rahmen der obigen Werte.

Tabelle 5.

männliche Ratten, 9 Monate alt. Normierte Versuchsbedingungen. Vergleich zwischen 6 resp. 12 Tage mit Schilddrüsenvollextrakt behandelten Tieren und Kontrolltieren. Versuchsdauer 1 h.

Nahrungs-karenz	Kontrolltiere: Leeratmung	Kontrolltiere: Aktivierung mol/25 Pyr. mol/100 *d*-H.	Hyperthyreotische Tiere: Leeratmung	Hyperthyreotische Tiere: Aktivierung mol/25 Pyruvinat mol/100 *d*-Histidin
			nach 6-tägiger Behandlung:	
14 h	230 mm³ O_2	1479 mm³ O_2	216 mm³ O_2	2268 mm³ O_2
			nach 12-tägiger Behandlung:	
12 h	230	1598	(134	184) Vers.dauer 30 Min.
38 h	225	1270	220	1091
62 h	225	1144	248	375

Das Absinken der Stoffwechselvorgänge unter die Norm ist ein Charakteristikum des toxischen Stadiums der Hyperthyreose. In diesem Sinne werden die obigen Befunde am ehesten zu deuten sein.

Weiter wurde nun auch die Wirkung von in vitro zugesetztem Thyroxin (molar/1000 und geringer) auf die Leeratmung der Leberextrakte und auf den aktivierten Brenztraubensäure-Abbau bei den verschiedensten Versuchsbedingungen untersucht z. B. bei Vorschaltung einer anaeroben Phase vor dem Atmungsversuch oder bei Verwendung von O_2-armen Gasgemischen (5—10% O_2), wie dies von *Haarmann*[2]) und *Mansfeld*[3]) zum Nachweis

[1]) von *Burrough, Wellcome Co.*, London (1 Tabl. entspr. 0,32 g frische Sch.drüse).

[2]) Ar. Pth. **180**, 167 (1935).

[3]) Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen, Verlag B. Schwabe Basel (1943).

einer in vitro-Wirkung im *Warburg*-Versuch vorgeschlagen worden ist. Eine Wirkung konnte jedoch in keinem Falle festgestellt werden, was mit dem Grossteil der in der Literatur zu findenden Versuchsergebnissen übereinstimmt.

4. Untersuchungen über den Brenztraubensäure-Abbau bei der Aktivierung.

Dass bei der durch Aminosäuren aktivierten Substratatmung die zum Leberextrakt zugesetzte Brenztraubensäure unter günstigen Versuchsbedingungen zum grössten Teil abgebaut wird, hat bereits *Wiss* (loc. cit.) festgestellt. Auch unter den hier verwendeten normierten Versuchsbedingungen wird die zugesetzte Brenztraubensäuremenge, die bei einem Gesamtflüssigkeitsvolumen von 3 cm^3 und einer Endkonzentration von molar/25 13,2 mg beträgt (als Natriumpyruvinat), weitgehend abgebaut. Bei der Bestimmung der nach dem *Warburg*-Versuch noch vorhandenen Brenztraubensäure interessierte die Beziehung zwischen der abgebauten Brenztraubensäure und dem hierbei gemessenen Sauerstoffverbrauch. Wie nun aus Fig. 3 zu ersehen ist, war dieses Verhältnis bei der aktivierten Atmung der Leberextrakte von Normaltieren und von hyperthyreotischen Tieren dasselbe. Es ist demnach anzunehmen, dass die oben beobachtete Steigerung der Aktivierung bei der Hyperthyreose nicht durch eine qualitative Änderung des Aktivierungsmechanismus bedingt ist, sondern dass es sich hierbei um eine Intensivierung desselben Vorganges handelt. In beiden Fällen entspricht dem Brenztraubensäure-Abbau von 10 mg ein Sauerstoffverbrauch von durchschnittlich 3880 mm^3 O_2. (10 mg Natriumpyruvinat entsprechen $88 \times 10/110 = 8$ mg Brenztraubensäure).

Die Bestimmung des respiratorischen Quotienten des aktivierten Brenztraubensäure-Abbaues wurde nach *Warburg* vorgenommen, indem bei paarweiser Verwendung der Manometer im einen Gefäss zur Absorption der gebildeten CO_2 0,2 cm^3 10-proz. NaOH eingefüllt wurde, im zweiten nicht. Während im ersten der O_2-Verbrauch in üblicher Weise bestimmt wurde, zeigte der zweite Manometer die Differenz von O_2-Verbrauch und CO_2-Produktion an. Aus diesen beiden Daten liess sich der respirat. Quotient $RQ = CO_2/O_2$ für den durch Aminosäuren aktivierten Brenztraubensäureabbau im Mittel zu $RQ \approx 0{,}73$ bestimmen. Auf Grund dieser Resultate ergeben sich für den durch *d*-Histidin aktivierten und unter normierten Versuchsbedingungen erfolgten Brenztraubensäure-Abbau durch Leberextrakt folgende Mengenverhältnisse:

a) 1 mg Brenztraubensäure abgebaut entspricht einem O_2-Verbrauch von ca. 388 mm^3 (384 mm^3 entsprechen der Relation: 1 Mol Brenztraubensäure = $^3/_2$ Mol O_2) Q O_2/BRS $\approx 1{,}5$.

b) Respiratorischer Quotient = 0,73. (Bei einem RQ von 0,66 kommen auf 2 Mol produzierte CO_2 3 Mol O_2 verbrauchter Sauerstoff.)

Bei vollständigem Abbau der Brenztraubensäure zu H_2O und CO_2 werden pro Mol Brenztraubensäure 2 ½ Mol O_2 benötigt und 3 Mol CO_2 gebildet. Bei Annahme des vollständigen oxydativen Abbaues gelten somit folgende Relationen: 1 mg Brenztraubensäure = 640 mm^3 O_2; Q O_2/BRS = 2,5, respirat. Quotient RQ = 1,2. Es folgt daraus, dass wenigstens unter diesen Bedingungen kein vollständiger Abbau zu Kohlendioxyd und Wasser stattfindet, sondern es muss sich hier um einen Oxydationsmechanismus handeln, bei welchem die Brenztraubensäure nur unvollständig oxydiert wird.

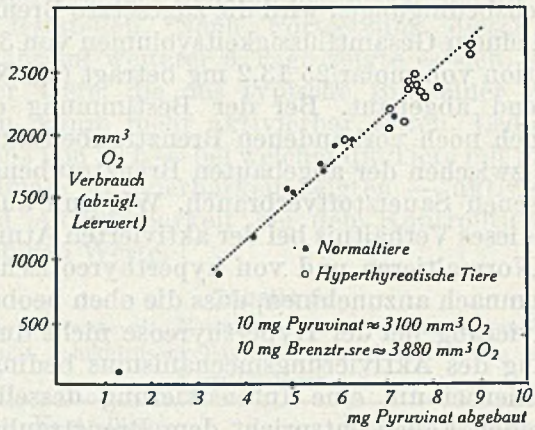


Fig. 3.

Grösse des Sauerstoffverbrauches und Brenztraubensäure-Abbau bei der durch *d*-Histidin aktivierten Substratatmung von Leberextrakten normaler und hyperthyreotischer Ratten.

Besprechung der Ergebnisse.

Wenn in den beiden vorangegangenen Arbeiten über die Aktivierung auf die Labilität dieser Erscheinung und auf die Schwierigkeit der Reproduzierbarkeit der dabei erzielten Ergebnisse hingewiesen worden ist, so betreffen diese Vorbehalte vor allem die Art der Extraktgewinnung, die Menge, resp. die Konzentration des untersuchten Organextraktes einerseits, sowie Art und Konzentration der verwendeten Zusätze andererseits. Wie aus den mitgeteilten Versuchen zu ersehen ist, gelingt es bei Normierung dieser Versuchsbedingungen Resultate zu erhalten, die bei der Beurteilung des Aktivierungsvermögens Schlüsse auf den Einfluss der Vorbehandlung der Versuchstiere zulassen. Ist das Verhalten der Organextrakte in bezug auf Aktivierung bei einer Serie gleichartiger Tiere einmal in der von *Wiss* (loc. cit.) beschriebenen Art und Weise untersucht und hierbei die optimale Enzymkonzentration ermittelt worden, so lassen sich die Resultate bei der Aktivierung in befriedigender Weise reproduzieren. Die Regelmässigkeit, mit der dieser Aktivierungseffekt in ungefähr

derselben Grösse eintritt, beweist, dass es sich bei der von *Edlbacher* und *Wiss* beobachteten Aktivierung der Gewebsatmung durch Aminosäuren nicht um eine „Zufälligkeit" handeln kann, sondern um einen Mechanismus, der zwar in seinem Wesen noch ungeklärt ist, der aber bei geeigneter Wahl der Versuchsbedingungen ein gesetzmässiges Verhalten zeigt.

An Rattenlebern ist, wie oben gezeigt wurde, beim Hungernlassen der Tiere ein Ansteigen der Aktivierbarkeit festzustellen. Während diese bei den Normaltieren selbst bei 86-stündigem Hungern immer noch zunimmt, erreicht sie bei den hyperthyreotischen Tieren bereits nach 36 h maximale Werte und sinkt dann etwas ab. Dieses Verhalten ist verständlich, wenn man bedenkt, dass bei der Hyperthyreose der Grundumsatz beträchtlich erhöht ist und alle Stoffwechselvorgänge beschleunigt ablaufen. Es muss daher vorzeitig zu einer Erschöpfung des Organismus kommen. Während Normaltiere bei gutem Ernährungszustand eine 84-stündige Nahrungskarenz in der Regel ertragen, überstehen hyperthyreotische Ratten diese nur in ca. der Hälfte der Fälle. Da der Stoffwechsel bei der Hyperthyreose und im Hungerzustand viel gemeinsame Züge aufweisen — man spricht bei der Hyperthyreose ja von einem „Hungerstoffwechsel bei Nahrungszufuhr" —, ist es verständlich, dass die Aktivierung bei mässigen Graden der Hyperthyreose gesteigert ist. Dass die Leber im Hungerzustand und bei Hyperthyreose ein analoges Verhalten zeigt, hat *Schönholzer*[1]) auf Grund des weitgehende Übereinstimmung zeigenden pathologisch-histologischen Befundes festgestellt.

Ob nun die durch Hunger oder Hyperthyreodisierung erzeugbare Steigerung der Aktivierbarkeit auf einer Erhöhung der Enzymkonzentration beruht infolge Schwund von gespeicherten Reservestoffen, wie das *Klein* (loc. cit.) für die *d*-Aminosäure-oxydase angenommen hat, oder ob es bei diesen Zuständen, die eine tiefgreifende Veränderung der Stoffwechsellage darstellen, zu einer Vermehrung resp. Verminderung von Effektoren kommt, lässt sich mit Sicherheit noch nicht beantworten. Wie *Wiss* (loc. cit.) gezeigt hat, sind es jedenfalls neben der aktivierenden Aminosäure insbesondere die am Citronensäurecyclus beteiligten Stoffe, denen als Effektoren resp. Katalysatoren grosse Bedeutung zukommt.

Die beim durch Aminosäuren aktivierten Brenztraubensäure-Abbau gemachte Feststellung, dass diese nur unvollständig oxydiert wird, stimmt mit den von *Krebs* und *Eggleston*[2]) sowie *Evans*[3]) erhobenen Befunden überein. Darnach soll zwar die durch Taubenmuskelbrei abgebaute Brenztraubensäure vollständig zu CO_2 und H_2O oxydiert werden, die durch Taubenleberbrei abgebaute Brenztrauben-

[1]) Beitr. path. Anat. 97, 526 (1936).
[2]) Biochem. J. 34, 442 (1940).
[3]) Biochem. J. 34, 829 (1940).

säure jedoch nicht. Für den Abbau in der Leber postulieren sie, neben dem eigentlichen Citronensäurecyclus, durch welchen vor allem geringe Brenztraubensäurekonzentrationen abgebaut werden sollen, noch 2 weitere Abbauwege, welche vorzugsweise bei der Gegenwart höherer Brenztraubensäurekonzentrationen beschritten werden sollen, nämlich erstens die Oxydation zu α-Ketoglutarsäure und zweitens die Oxydation zu Acetessigsäure. Die oben für den aktivierten Brenztraubensäure-Abbau gefundenen Quotienten $Q = O_2/BRS \approx 1{,}5$ und $CO_2/O_2 \approx 0{,}7$ lassen es als durchaus möglich erscheinen, dass diese Abbauwege wenigstens teilweise auch hier beschritten werden. Diese Relationen haben indessen nur Gültigkeit für die unter normierten Bedingungen durchgeführten Versuche und können sich bei Änderung derselben beträchtlich verschieben. So beobachtete *Wiss* (loc. cit.) bei Verwendung höherer Enzymmengen und Zugabe von molar/500 Fumarsäure einen vollständigen oxydativen Abbau der Brenztraubensäure zu Kohlendioxyd und Wasser.

Bei den verschiedenen Graden der Hyperthyreose verhält sich nun der durch Aminosäuren aktivierte Brenztraubensäure-Abbau prinzipiell gleich wie die bisher bekannten für die Hyperthyreose charakteristischen Veränderungen: Nach einer kurzen Periode der Latenz (1. Stadium) kommt es zu einer Steigerung und Intensivierung aller Stoffwechselvorgänge (Hyperthyreose s. s.), wobei es zur Veränderung des Stoffwechsels im Sinne des Hungerzustandes kommt. Wird die Behandlung fortgesetzt und eventuell verstärkt, so kommt es nach Überwindung eines vom Organismus geleisteten Widerstandes zur Erschöpfung und schliesslich zum Zusammenbruch des gesamten Stoffwechselgeschehens (3., toxisches Stadium). Die hier in bezug auf den Hyperthyreosestoffwechsel gemachten Beobachtungen lassen sich somit gut in das bisher bekannte Bild dieser Stoffwechselkrankheit einfügen.

Andererseits haben diese Ausführungen dargetan, von welcher Bedeutung die Stoffwechsellage für den Ablauf von enzymatischen Reaktionen sein kann. Unbefriedigend bleibt indessen die unverbindliche Bezeichnung „Stoffwechsellage". Hier werden weitere Untersuchungen einsetzen müssen.

Zusammenfassung.

1. Bei genauer Einhaltung normierter Versuchsbedingungen gelingt es, das Ausmass der Aktivierbarkeit von Leberextrakten durch Aminosäuren bei gleichartigen Tieren befriedigend zu reproduzieren.

Auf diese Weise lässt sich der Einfluss der Stoffwechsellage auf den durch *d*-Histidin aktivierten Brenztraubensäure-Abbau von Rattenleberextrakten untersuchen.

2. Sowohl langes Hungern als auch Hyperthyreodisierung bewirken eine deutliche Verstärkung der Aktivierbarkeit der Leberextrakte.

3. Unter den gewählten Versuchsbedingungen erfolgt nur ein unvollständiger oxydativer Abbau der Brenztraubensäure, Q O_2/BRS $\approx$ 1,5, RQ $CO_2/O_2 \approx$ 0,7. (Bei vollständiger Oxydation Q O_2/BRS = 2,5, RQ CO_2/O_2 = 1,2.)

Herrn Dr. *O. Wiss*, der mir nach dem Tode von Herrn Prof. *S. Edlbacher* mit seinem Rat zur Seite gestanden ist, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken. Ebenso danke ich den Herren Proff. *I. Abelin* und *A. von Muralt*, deren Entgegenkommen mir die Fertigstellung dieser Arbeit erlaubt hat.

Basel, Physiologisch-chemisches Institut
der Universität, und
Bern, Medizinisch-chemisches Institut der
Universität, Mai 1947.

---

146. Über die Photochemie des Tetrabenzoyl-äthylens VIII

von H. Schmid, M. Hochweber und H. von Halban.

(6. VI. 47.)

In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über die Konstitution der tief orange-gelb gefärbten Verbindung „B", die bei längerer Belichtung der photoaktiven Form von Tetrabenzoyl-äthylen gebildet wird. Durch die bisherigen Untersuchungen liess sich noch kein tieferer Einblick in den konstitutionellen Bau des Photoproduktes gewinnen, obwohl die früheren Arbeiten z. T. wertvolle Beiträge zu diesem Problem geliefert haben[1]).

Das neutral reagierende „B" schmilzt bei 153° unter Zersetzung. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln und durch Chromatographie an Calciumsulfat — an Aluminiumoxyd und Zinkcarbonat wurde die Substanz zerstört — liess sich der Schmelzpunkt nicht ändern. An der Einheitlichkeit der Substanz kann daher nicht gezweifelt werden.

In Übereinstimmung mit früheren Befunden[1]) fanden wir für „B" die Bruttoformel $C_{30}H_{20}O_4$. „B" ist also ein Isomeres des Tetrabenzoyl-äthylens. Die Substanz zeigte mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion, sie reagierte nicht mit Diazomethan und liess sich nicht acetylieren. Auch die Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach *Zerewitinoff* gab stets geringere als für 1 aktives H-Atom berechnete Werte. Es darf daher auf das Fehlen einer Hydroxylgruppe in „B" geschlossen werden.

[1]) *H. Keller* und *H. v. Halban*, Helv. **29**, 1466 (1946); **28**, 542, 59 (1945) und dort angeführte frühere Veröffentlichungen.

Sehr uneinheitlich verliefen die katalytischen Hydrierungen von „B". Je nach Art des Katalysators und des Lösungsmittels wurden 1 bis über 8 Mole Wasserstoff aufgenommen. Aus einem präparativen Ansatz erhielten wir als einzige krystallisierte Verbindung in sehr geringer Menge eine bei 198—200° schmelzende Substanz, deren Analysen für die Formel $C_{30}H_{28}O_4$ sprechen.

Wenn „B" (V) in konz. Schwefelsäure gelöst und die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen wird, so entsteht, wie wir unlängst gezeigt haben[1]), die 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (Formel I) der Bruttoformel $C_{24}H_{16}O_4$ (früher als „C" bezeichnet). In dem hiebei aus „B" abgespaltenen C_6-Bruchstück konnte Phenol vermutet werden. In diesem Falle wurde es aber durch die konz. Schwefelsäure sulfuriert und entzog sich dem direkten Nachweis. Das C_6-Bruchstück konnte aber auf einem indirekten Weg als Phenol identifiziert werden. *H. Keller* und *H. v. Halban* haben gefunden, dass „B" beim Schütteln mit Fettsäuren (Essigsäure, Propionsäure u. a. m.) in farblose, krystallisierte Verbindungen übergeht. In der Mutterlauge dieser Fettsäureverbindungen liess sich jetzt das gleichzeitig gebildete Phenol z. B. durch seine Farbreaktionen leicht nachweisen. Die Fettsäureverbindungen besitzen die Formel $C_{25}H_{15}O_5 \cdot R$[1]) und lassen sich mit verdünnten Säuren oder Alkalien quantitativ in die erwähnte Furancarbonsäure (I) und die Fettsäure RCOOH spalten. Für diese Umsetzungen ergeben sich somit die folgenden Gleichungen:

$$\underset{(\text{„B"})}{C_{30}H_{20}O_4} + RCOOH = \underset{(\text{IV})}{C_{25}H_{15}O_5R} + \underset{(\text{Phenol})}{C_6H_6O} \qquad (1)$$

$$C_{25}H_{15}O_5R + H_2O = \underset{(\text{I})}{C_{24}H_{16}O_4} + RCOOH \qquad (2)$$

Die unter milden Bedingungen sich abspielenden Reaktionen (1) und (2) haben sich für die Strukturermittlung von „B" (V) als entscheidend erwiesen.

Durch die Konstitution von (I) ist das Kohlenstoffskelett von „B" (V) bestimmt, da das aus „B" nach (1) abgespaltene Phenol nur in einer leicht hydrolysierbaren Enoläther- oder Acetalgruppe vorliegen kann. Wegen der neutralen Natur der Fettsäureverbindungen (IV) scheidet ein Phenylester aus. Bei der Ozonisation von „B" in Chloroform konnten wir in etwa 20-proz. Ausbeute den bei 69° schmelzenden Benzoesäure-phenylester isolieren. Dieses Abbauprodukt kann nur aus einer Gruppierung $C_6H_5—\overset{\|}{C}—O—C_6H_5$ stammen, womit die Enolätherbindung des Phenols bewiesen ist.

Von den 4 Sauerstoffatomen in „B" (V) ist dadurch eines in seiner Funktion abgeklärt. Hydroxylgruppen oder eine freie Carboxylgruppe liegen, wie erwähnt, nicht vor. Die unübersichtlich verlaufende Reaktion von „B" mit Carbonylreagentien war für analytische

[1]) Helv. 30, 423 (1947).

Zwecke unbrauchbar. Hingegen brachte das Studium der Fettsäureverbindungen (IV) über die restlichen Sauerstoffatome im „B" die Aufklärung.

Die Fettsäureverbindungen (IV) besitzen, wie aus Gleichung (2) hervorgeht, die Eigenschaften eines gemischten Anhydrides aus aliphatischer Fettsäure und der Furancarbonsäure (I). Die aus „B" (V) mit Essigsäure erhaltene Verbindung IVa (Smp. 212—214°) erwies sich aber, auch in den UV-Absorptionsspektren (Fig. 1) als deutlich verschieden von dem gemischten Anhydrid (II) (Smp. 124—125°). Das letztere entstand aus dem Silbersalz von (I) mit Acetylchlorid oder aus (I) mit Essigsäure-anhydrid und Schwefelsäure.

Bereits in der letzten Mitteilung[1]) haben wir auf die grosse Ähnlichkeit der Absorptionsspektren der Essigsäureverbindung (IV) und des aus (I) zugänglichen Lactons (III) hingewiesen. Im Hinblick auf diese Befunde ist der Fettsäureverbindung die Struktur eines gemischten Pseudo-anhydrides (Formel IV) zuzuordnen, welches sich von der cyclischen Form der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) ableitet. Die Formel IV enthält eine Ketal-acetat-Gruppe, die, in Übereinstimmung mit dem Experiment, nicht nur gegen Alkali, sondern auch gegenüber Säuren empfindlich ist. Das Ketal-acetat liess sich auch mit katalytisch erregtem Wasserstoff spalten, wobei das Lacton (III) entstand[2]). Die Struktur (IV) ist dadurch für die Fettsäureverbindungen bewiesen.

Auch die beim Erhitzen der Pseudo-anhydride stattfindende Disproportionierung spricht für die Formel (IV). Darüber möchten wir am Schlusse Näheres berichten.

Wir ziehen aus dem milden Übergange „B" (V) → (IV) (Gl. 1) den Schluss, dass der Lactonring von (IV) bereits im „B" selbst vorhanden ist. Für diese Annahme sprechen die folgenden weiteren Versuche:

Das Pseudo-anhydrid (IVa) entstand nicht beim längeren Schütteln von (I) mit Essigsäure, unter Bedingungen also, bei denen „B" glatt in (IVa) umgewandelt wird.

Als wir „B" mit Natriumamalgam in feuchtem Äther oder mit Zink und Essigsäure-Pyridin reduzierten, isolierten wir in verschiedenen Versuchen mit 10—30-proz. Ausbeuten das Lacton (III) neben der äquivalenten Menge Phenol (als krystallisiertes p-Nitrobenzoat nachgewiesen). Unter analogen Versuchsbedingungen, aber ohne Reduktionsmittel, trat die Reaktion nicht ein, und es wurde kein Phenol gebildet.

Durch diese Befunde sind zwei weitere O-Atome des „B" (V) als in einer Lactongruppierung vorliegend nachgewiesen worden. Das vierte kann nur in einer Carbonylgruppe sitzen, wie aus der Brutto-

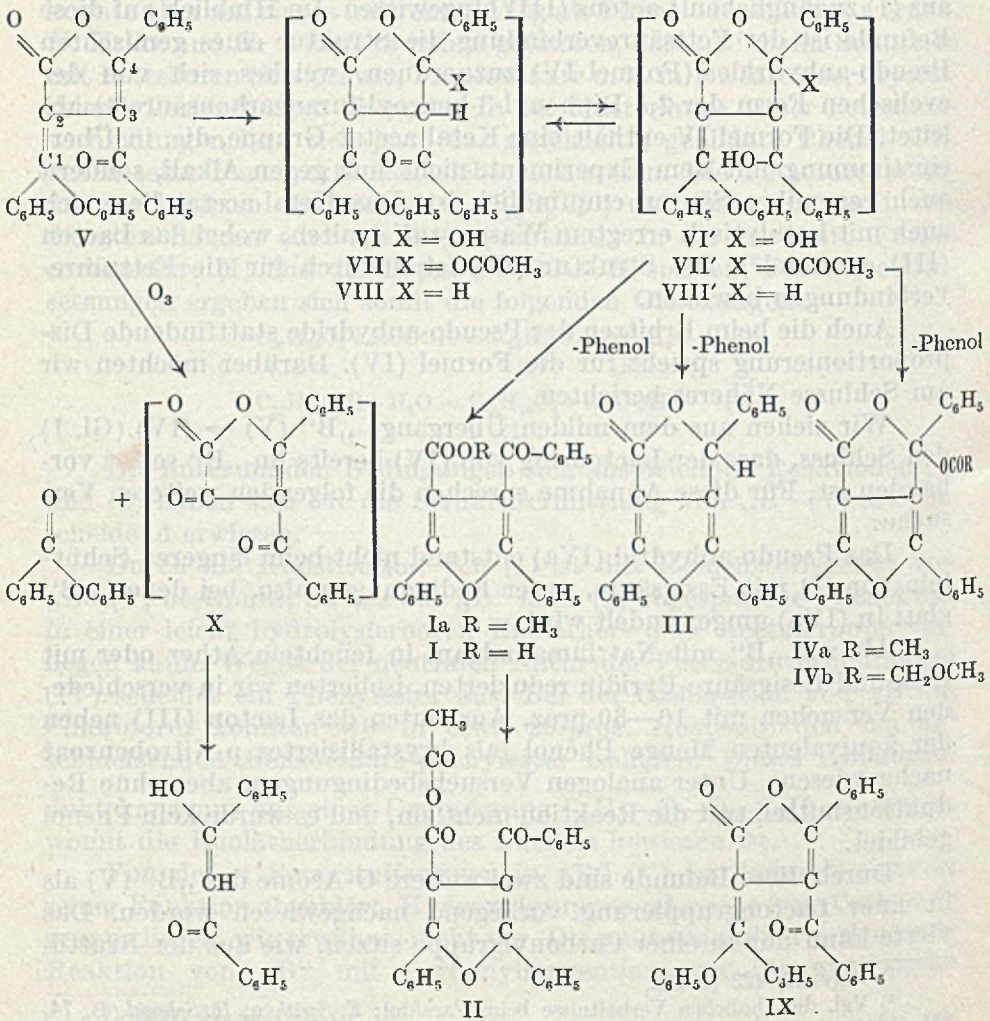
[1]) Helv. **30**, 423 (1947).

[2]) Vgl. die ähnlichen Verhältnisse beim Paraldol; *E. Späth* u. *H. Schmid*, B. **74**, 861 (1941).

formel, der Enoläthergruppe von „B“ sowie der Konstitution seiner Abbauprodukte folgt.

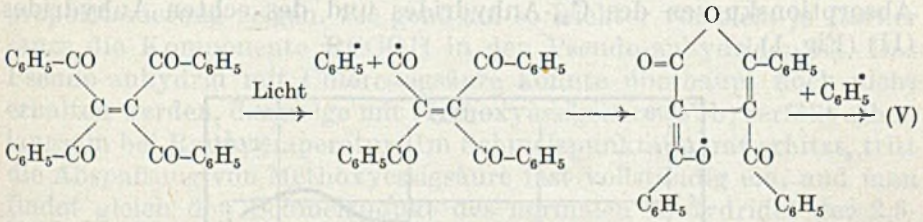
Unter Zugrundelegung der erzielten Abbauresultate ist für „B“ selbst nur mehr die Konstitution des Lactons des 1,4-Diphenyl-1-phenoxy-2-carboxy-3-benzoyl-4-oxy-butadiens (Formel V) in Betracht zu ziehen. Die Richtigkeit dieser Formel wird durch die Isolierung von α-Oxybenzal-acetophenon, neben dem Benzoesäure-phenylester, bei der Ozonisierung von „B“ bestätigt. Die Bildung dieses Abbauproduktes hat man sich durch Hydrolyse und Decarboxylierung des zunächst entstehenden Intermediärproduktes (X) vorzustellen.

Auch die intensive Farbe von „B“ findet durch die Formel V eine befriedigende Erklärung. Zum Vergleich sei die gelb gefärbte Vulpinsäure, die ähnlich gebaut ist, angeführt.



Durch die für „B“ ermittelte Strukturformel V sind wir nunmehr auch in der Lage, den Weg anzugeben, den die Umwandlung in die Furanderivate (I), (III) und (IV) nimmt. An die reaktionsfähige 3-ständige Doppelbindung erfolgt zunächst Anlagerung von Wasser (durch H·katalysiert), von Fettsäuren oder Wasserstoff. Die Zwischenprodukte (VI), (VII) und (VIII) lagern sich in die tautomeren Formen (VI′), (VII′) und (VIII′) um, aus welchen dann durch Abspaltung von Phenol die entsprechenden Furanderivate hervorgehen. Die Spaltung des Phenoläthers wird durch die gleichzeitige Bildung des „aromatischen“ Furankernes erleichtert. Der glatte Furanringschluss macht ferner eine cis-Stellung der miteinander reagierenden Phenoläther- und Carbonylgruppe wahrscheinlich (Formel V). Bei einer trans-Stellung wäre die leichte Cyclisierung nur schwer verständlich (Formel IX).

Den Mechanismus der durch Licht bewirkten Isomerisierung des farblosen Tetrabenzoyl-äthylens in das gefärbte Photolacton (V) kann man sich an Hand der nachstehend angeführten Formelreihe vorstellen. Jedenfalls ergibt sich die tiefgreifende Veränderung des Ausgangsmaterials als Resultat der Wanderung eines Phenylrestes aus einer Benzoylgruppe an das Sauerstoffatom der zunächst liegenden Carbonylgruppe.

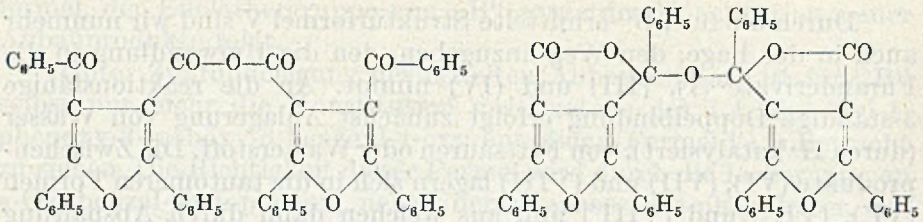


Das Essigsäure-Pseudo-anhydrid IVa wird, wie erwähnt, durch Erhitzen auf 210—220° disproportioniert, wobei sich genau 0,5 Mole Essigsäure-anhydrid und 0,5 Mole eines Anhydrides $C_{48}H_{30}O_7$ der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) vom Smp. 175—176° bildet.

Das Essigsäure-anhydrid wurde durch Bestimmung seines Siedepunktes nach der Mikromethode von *Emich*[1]), durch seine Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser und seine Überführung in Acetanilid eindeutig charakterisiert.

Dass es sich bei der neutralen C_{48}-Verbindung um ein Anhydrid handelt, ging aus der quantitativen Verseifung zu 2 Molen (I) hervor. Es stellte sich nun die Frage, ob dieses Anhydrid die normale Form (XI) oder die Pseudoform (XII) besitzt. Auf Grund der folgenden Beobachtungen und spektrographischen Untersuchungen muss ihm die Konstitution (XI) zukommen.

[1]) *F. Emich*, Mikrochem. Praktikum, Verl. J. F. Bergmann, München.



XI XII

Das C_{48}-Anhydrid zeigt unter der Quarzlampe, wie auch das normale Anhydrid (II) keine Fluoreszenz, zum Unterschied von Verbindungen mit einem Lactonring, wie dem Lacton (III) und den Pseudo-anhydriden (IV), die intensiv blauviolett fluoreszieren.

Beim Erhitzen mit Methanol auf 120° ging das C_{48}-Anhydrid in guter Ausbeute zu etwa gleichen Teilen in die Säure (I) und ihren Methylester (Ia) über. Dieses Ergebnis liess sich auch spektrographisch verifizieren: Bei längerem Erwärmen der alkoholischen Lösung der C_{48}-Substanz auf 70° fand man ein Absorptionsspektrum, das mit der berechneten Kurve einer gleich konzentrierten Lösung aus der Carbonsäure (I) und ihres Äthylesters übereinstimmt (Fig. 2). Für die Struktur des echten Anhydrides (XI) spricht ferner die Ähnlichkeit der Absorptionskurven des C_{48}-Anhydrides und des echten Anhydrides (II) (Fig. 1).

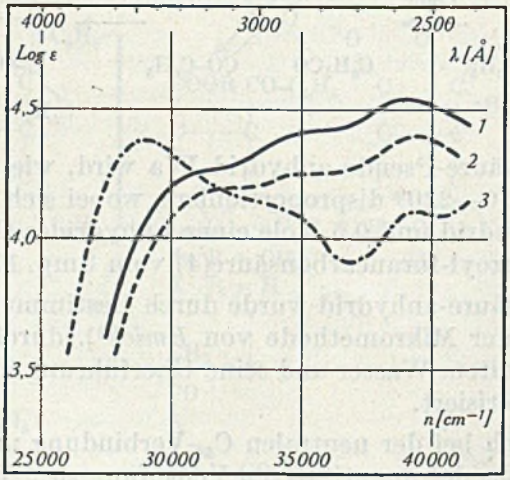


Fig 1.

1. normales Anhydrid der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (XI) in Alkohol.
2. normales gemischtes Anhydrid der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) und Essigsäure, (II) in Alkohol.
3. gemischtes Pseudo-anhydrid der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure (4) und Essigsäure, (IVa) in Alkohol.

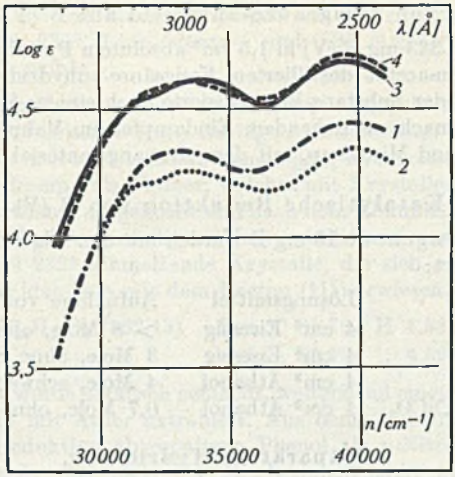


Fig 2.

1. 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (I) in Alkohol.
2. Äthylester der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) in Alkohol.
3. normales Anhydrid der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (XI) in Alkohol auf 70° erwärmt.
4. Kurven 1 und 2 addiert.

Es ist interessant, dass auch andere Pseudo-anhydride diese Disproportionierung zeigen. Sie geht um so leichter vor sich, je stärker sauer die Komponente RCOOH in den Pseudo-anhydriden ist. Das Pseudo-anhydrid mit Chloressigsäure konnte überhaupt noch nicht erhalten werden, dasjenige mit Methoxyessigsäure (IVb) zerfällt schon langsam bei Raumtemperatur. Im Schmelzpunktapparat erhitzt, tritt die Abspaltung von Methoxyessigsäure fast vollständig ein, und man findet gleich den Schmelzpunkt des normalen Anhydrides der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (XI). Dagegen weisen die Pseudo-anhydride aus (I) mit Propionsäure und mit Buttersäure eine grössere thermische Beständigkeit auf.

Experimenteller Teil.

Chromatographie von B (V).

0,247 g B in 500 cm³ Petroläther-Benzol-Gemisch (500:2) wurden auf 500 g getrocknetes Calciumsulfat in 38 cm hoher Säule gegossen und das Chromatogramm mit 2 Liter Petroläther-Benzolmischungen, im Verhältnis 100:1 bis 1:1, entwickelt. Die elutierte innere Partie der einheitlichen gelben Zone ergab aus Benzol und dann aus Essigester umkrystallisiert 0,133 g orange Kryställchen vom Smp. 153°.

$C_{30}H_{20}O_4$ (44,46) Ber. C 81,06 H 4,54%
Gef. „ 80,99 „ 4,62%

Einwirkung von Diazomethan auf B (V).

Auf 400 mg B (V) in 4 cm³ Dioxan liess man einen 10fachen Überschuss von Diazomethan in 10 cm³ Äther 24 Stunden lang bei 10° einwirken. Durch Eindampfen im Vakuum und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Essigester erhielt man das unveränderte Ausgangsmaterial zurück. Smp. und Mischsmp. 153°.

Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf B (V) in Pyridin.

Eine Lösung von 323 mg B (V) in 1,5 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ frisch über geschmolzenem Natriumacetat destilliertem Essigsäure-anhydrid wurde 24 Stunden bei 37° gehalten. Ein Teil der Substanz krystallisierte nach einiger Zeit unverändert wieder aus. Der Rest konnte nach weitgehendem Eindampfen im Vakuum mit Eiswasser ausgefällt werden. Smp. und Mischsmp. mit dem Ausgangsmaterial 153°.

Katalytische Reduktion von B (V).

Mikrohydrierungen: Je 13 mg B wurden mit den folgenden Katalysatoren und Lösungsmitteln hydriert:

Katalysator	Lösungsmittel	Aufnahme von H_2
12 mg PtO_2	4 cm³ Eisessig	> 8 Mole, ohne Stufe
12 mg Pd-Moor	4 cm³ Eisessig	3 Mole, ohne Stufe
12 mg Pd-Moor	4 cm³ Äthanol	4 Mole, schwache Stufe bei 2 Molen
12 mg Pd(0,7%) auf $CaCO_3$	4 cm³ Äthanol	0,7 Mole, ohne Stufe

Präparative Hydrierung.

2,43 g B wurden mit 500 mg Pd-Moor in 320 cm³ absolutem Alkohol bei 14—15° mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden hat man bei einer Aufnahme von 310 cm³ Wasserstoff (2,1 Mole) die Hydrierung unterbrochen.

Die filtrierte gelbe, nach Phenol riechende Lösung, ergab nach weitgehendem Einengen im Vakuum eine geringe Menge Krystalle, die, mehrmals aus Aceton und Alkohol umkrystallisiert, in Form farbloser Blättchen vom Smp. 198—200° anfiel. Die Substanz war im Hochvakuum nicht destillierbar und zeigte im UV. violette Fluoreszenz.

$C_{30}H_{28}O_4$ (452,53) Ber. C 79,61 H 6,24%
Gef. „ 79,92 „ 6,35%

Die eingedampfte ursprüngliche Mutterlauge hinterliess einen öligen, nicht krystallisierbaren Rückstand, aus dem auch durch ein Durchlaufchromatogramm keine krystallisierten Verbindungen erhalten werden konnten.

Reduktion von B (V) mit naszierendem Wasserstoff.

a) Mit Zink und Essigsäure-Pyridin: Zu einer Lösung von 200 mg B (V) in 3 cm³ Pyridin wurden 0,50 g mit Salzsäure aktiviertem, trockenem Zinkstaub und 2 Tropfen eines Gemisches von äquivalenten Mengen Eisessig und Pyridin gegeben. Das 10 Minuten auf dem Wasserbade erwärmte und dann 15 Minuten zum Sieden erhitzte Reaktionsgemisch färbte sich braunrot. Nach dem Erkalten goss man auf Wasser, nutschte die Fällung ab und krystallisierte sie unter Zusatz von Tierkohle aus Aceton um. Man erhielt 67 mg prismatische Krystalle. Nach Hochvakuumsublimation im Kugelrohr bei 180—200° (Luftbadtemp.) und 0,03 mm Druck schmolz die Substanz bei 232—233°. Nach dem Mischsmp. von 232—233° und ihren übrigen Eigenschaften ist sie identisch mit dem Lacton der 2,5-Diphenyl-3-hydroxybenzyl-furancarbonsäure(4) (III).

In einem Blindversuch wurde das obige Gemisch aus Pyridin, Zinkstaub und Pyridinacetat, aber ohne B, einige Minuten zum Sieden erhitzt. Die vom Zinkstaub abfiltrierte Lösung hat man nun mit 200 mg B versetzt und wie beim Hauptversuch erhitzt. Bei der Aufarbeitung der in der Farbe unverändert gebliebenen Lösung konnte jedoch kein Lacton isoliert werden. Das Ausgangsmaterial war hiebei allerdings in unbekannter Weise verändert worden.

b) Mit Natriumamalgam: 1 g fein zerriebenes B wurde in 80 cm³ mit Wasser gesättigtem Äther suspendiert und mit 44 g 2-proz. Natriumamalgam versetzt. Unter öfterem Umschütteln verschwand nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur alles B und die schwach hellgrüne Lösung zeigte unter der Quarzlampe violette Fluoreszenz. Der abgegossene Äther wurde 3mal mit kalter 2-n. Natronlauge ausgeschüttelt, getrocknet

und eingedampft. Der geringe Rückstand ergab bei der Hochvakuumdestillation eine Hauptfraktion bei 200—230° (Luftbadtemp.) und 0,02 mm Druck, als gelbes Öl, das nicht weiter untersucht wurde.

Die alkalischen Waschwässer lieferten nach dem Abdestillieren des Äthers und nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure einen flockigen Niederschlag, der abgetrennt und im Hochvakuum destilliert wurde. Die Hauptmenge ging unter einem Druck von 0,02 mm bei 150—230° (Luftbadtemp.) als Öl über, welches mit Krystallen durchsetzt war. Diese Fraktion wurde mit Methanol ausgekocht und nach dem Abkühlen die unlöslichen Anteile abgetrennt (103 mg). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Dioxan-Methanol und Aceton erhielt man bei 232° schmelzende Krystalle, die sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Lacton (III) erwiesen.

$C_{21}H_{16}O_3$ (352,13) Ber. C 81,79 H 4,58%
Gef. „ 81,72 „ 4,59%

Das saure Filtrat wurde alkalisch gemacht, weitgehend eingeengt, mit Schwefelsäure wieder angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus dem Abdampfrückstand des Äthers konnte das bei der Reduktion abgespaltene Phenol als p-Nitrobenzoesäure-ester vom Smp. 132° isoliert werden (55 mg). Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Vergleichsprobe vom Smp. 132° lag bei derselben Temperatur.

In einem Blindversuch wurden 100 mg B mit 20 cm³ Äther und 20 cm³ 2-n. Natronlauge 12 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Danach konnte nur unverändertes B zurückgewonnen werden.

Ozonisierung von B (V).

In eine auf −20° gekühlte Lösung von 2,45 g B in etwa 10 cm³ absolutem Chloroform wurden innerhalb 3 Stunden 36 Liter eines Ozon-Sauerstoffgemisches (= 4,8 molare Menge Ozon) durchgeleitet. Die gelblichgrüne Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum bei 25° Badtemperatur das Ozonid als schwach hellgelben, festen Schaum. Nach Zugabe von 50 cm³ Wasser erhitzte man am Rückflusskühler 25 Minuten zum Sieden. Die entstandene ölige Schicht wurde nach dem Abkühlen in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen mit Soda-Hydrogencarbonatlösung und mit Wasser hinterliess die getrocknete Ätherlösung beim Eindampfen ein braunes Öl. Durch Hochvakuumdestillation im Kugelrohr liess sich das Öl in 2 Fraktionen zerlegen:

Frakt. a: 100—130° (Luftbadtemp.), 0,02 mm Druck. Farbloses Öl, teilweise fest werdend, Geruch nach Phenol.

Frakt. b: 130—220° (Luftbadtemp.), 0,02 mm Druck. Hellbraunes Öl, fest werdend.

Fraktion a löste man in Äther und befreite von Phenol durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge. Nach dem Eindampfen erhielt man 204 mg aromatisch riechenden Rückstand, der aus Äthanol umkrystallisiert farblose Nadeln vom Smp. 69° ergab. Der Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure-phenylester lag bei 69°.

$C_{13}H_{10}O_2$ (198,21) Ber. C 78,77 H 5,09%
Gef. „ 78,56 „ 5,15%

Fraktion b wurde nochmals im Kugelrohr destilliert. Die Hauptfraktion ging bei 130—150° (Luftbadtemp.) unter 0,02 mm Druck als gelbliches, fest werdendes Öl über (253 mg). Die Substanz fiel nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther in hornartig aussehenden, platten Nadeln an. Ihre wässrig-alkoholische Lösung zeigte mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Farbreaktion. Smp. 76—77°. Die Mischung mit α-Oxybenzalacetophenon schmolz bei der gleichen Temperatur.

$C_{15}H_{12}O_2$ (224,25) Ber. C 80,33 H 5,40%
Gef. „ 80,37 „ 5,39%

Einwirkung von Eisessig
auf 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure (4) (I).

120 mg der im Titel genannten Carbonsäure (I) wurden mit 2 cm³ reinem Eisessig 3 Tage lang bei Zimmertemperatur geschüttelt und dann der Niederschlag abgenutscht. Die Behandlung ist analog wie bei der Darstellung des Pseudo-anhydrides (IVa) aus B (V). Der nach dem Abdampfen der Essigsäure im Vakuum anfallende Rückstand wurde zusammen mit dem abgenutschten Niederschlag aus Schwefelkohlenstoff umkrystallisiert. Man erhielt platte Nadeln vom Smp. 142°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Erniedrigung.

Thermische Zersetzung des Pseudo-anhydrides aus 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure (4) und Essigsäure (IVa).

Die Zersetzung haben wir in einem Kölbchen, an das ein Gaseinleitungsröhrchen und ein längeres Ableitungsrohr angeschmolzen waren, ausgeführt. Das letztere tauchte in ein bekanntes Volumen eiskalter 0,1-n. Natronlauge ein. Während des Versuches wurde ein langsamer, mit alkalischer Pyrogallollösung gewaschener Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet.

Zur Zersetzung erhitzte man nun das Kölbchen mit der eingewogenen Substanzmenge (etwa 0,5 g) langsam in einem Ölbad auf 210—220° und hielt dann eine halbe Stunde bei dieser Temperatur. Das abgespaltene Essigsäure-anhydrid destillierte hiebei in die Vorlage. Um es restlos überzutreiben, hat man nach dem Abkühlen der Apparatur 2 cm³ frisch ausgekochtes Wasser zugefügt und wieder vorsichtig auf 220° aufgeheizt. Beim Versuch 1 haben wir diese Nachbehandlung einmal, beim Versuch 2 dreimal mit je 2 cm³ Wasser ausgeführt. In der Vorlage bestimmten wir das überdestillierte Essigsäure-anhydrid titrimetrisch als Essigsäure.

Einwage an Pseudo-anhydrid	Verbrauchte 0,1-n. Natronlauge	Hieraus gef. Molekulargewicht für das Pseudo-anhydrid
Versuch 1 0,5326 g	13,00 cm³	410
Versuch 2 0,4707 g	11,40 cm³	413
Berechnetes Mol.gew. für $C_{25}H_{15}O_5 \cdot CH_3$		410,15

Gleichzeitig haben wir in zwei Versuchen die Menge des abgespaltenen Essigsäure-anhydrides auch durch den Gewichtsverlust, den das Pseudo-anhydrid während der thermischen Zersetzung erlitt, bestimmt:

Einwage an Pseudo-anhydrid	Gefundene Gewichtsabnahme	Berechnete Gewichtsabnahme, wenn pro Mol Pseudo-anhydrid ½ Mol Essigsäure-anhydrid abgespalten wird
0,4707 g	0,0579 g	0,0583 g
0,5520 g	0,0690 g	0,0687 g

Um sicher zu sein, dass es sich bei dem flüchtigen Produkt aus dem Pseudo-anhydrid um Essigsäure-anhydrid und nicht um Essigsäure handelt, haben wir das Destillat in einem auf – 80° gekühlten U-Rohr aufgefangen. Das Destillat stellte eine stechend riechende Flüssigkeit dar und war in kaltem Wasser unlöslich. Als Siedepunkt, nach dem Mikroverfahren von *Emich* im Kapillarröhrchen bestimmt, fanden wir (in 2 Versuchen)

136,5°, während nach dem gleichen Verfahren in Parallelversuchen für Essigsäureanhydrid der Sdp. 137° und für Essigsäure 115° gefunden wurde.

Beim Verkochen des Destillates mit Anilin entstand ferner in guter Ausbeute das Acetanilid (Smp. und Mischsmp.).

Die nicht flüchtigen Rückstände der thermischen Zersetzung des Pseudo-anhydrides wurden vereinigt und bis zur Konstanz des Schmelzpunktes aus Aceton-Alkohol und Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Man erhielt farblose Krystalle von Smp. 175—176°, die das normale Anhydrid der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (XI) darstellen.

$C_{48}H_{30}O_7$ (718,72) Ber. C 80,21 H 4,21%
Gef. „ 80,47 „ 4,21%

Katalytische Hydrierung des Pseudo-anhydrides (IVa).

0,251 g des Pseudo-anhydrides in 45 cm³ Eisessig wurden mit 0,055 g Palladium-Norit bei 40—60° während 6 Stunden hydriert. Die Aufnahme betrug 12,5 cm³ Wasserstoff (15°, 720 mm Druck).

Die filtrierte, bei 40° im Vakuum eingedampfte Lösung ergab einen öligen, gelben Rückstand. Durch mehrfache Destillation im Kugelrohr, wobei die Hauptmenge bei 210° (Luftbadtemp.) unter 0,03 mm Druck überging, und Umkrystallisieren aus Aceton, konnten 62 mg (= 29% der Theorie) farblose, im Ultraviolett intensiv blauviolett fluoreszierende Krystalle isoliert werden, die sich als identisch mit dem Lacton der 2,5-Diphenyl-3-hydroxybenzyl-furancarbonsäure(4) (III) erwiesen. (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt.)

$C_{24}H_{16}O_3$ (352,13) Ber. C 81,79 H 4,58%
Gef. „ 81,35 „ 4,73%

Normales gemischtes Essigsäure-2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furan-carbonsäure(4)-Anhydrid (II).

a) 1,5 g 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (I), gelöst in 10 cm³ frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid, wurden mit 15 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die braunrote Lösung schied bald einen hellen Niederschlag aus. Man liess einige Stunden stehen, nutschte ab und krystallisierte aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther um. Die feinen, gelblichen Nädelchen besitzen den Smp. 124—125°.

b) 500 mg 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) gelöst in ca. 20 cm³ Alkohol wurden mit 2-n. Natronlauge schwach alkalisch gemacht und mit verdünnter Essigsäure bis zur knappen Entfärbung von Phenolphtalein versetzt. Nach Zugabe von 268 mg Silbernitrat in 3 cm³ Wasser nutschte man nach 1-stündigem Stehen ab, wusch mit Wasser nach und erhielt 680 mg des Silbersalzes der Carbonsäure (I) als weisses, amorphes Pulver.

Zu dem in wenig Chloroform gelösten Silbersalz wurden 1,1 Mol Acetylchlorid, gelöst in Chloroform, unter Rühren zugetropft und nach 1 Stunde vom Silberchlorid abfiltriert. Nach Eindampfen des Filtrates im Vakuum und nach nochmaligem Eindampfen mit etwas Benzol erstarrte der ölige Rückstand beim Anreiben mit Petroläther zu einer krümeligen Masse von 300 mg. Die Umkrystallisation aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther ergab $^2/_3$ der Substanz als krümelig-krystalline Masse, $^1/_3$ als lange, farblose Nadeln, die durch Auslese getrennt wurden. Die Nadeln erwiesen sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Ausgangsmaterial. Die krümelige Masse lieferte aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther schwach gelbliche Nädelchen vom Smp. 124—126°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Produkt aus a) zeigte keine Erniedrigung.

$C_{26}H_{18}O_5$ (410,41) Ber. C 76,08 H 4,42%
Gef. „ 76,30 „ 4,50%

Verseifung des
2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4)-anhydrides (XI).

a) 157 mg des Anhydrides (XI) hat man mit 2 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge kurz gekocht. Die mit 5 cm³ Wasser verdünnte und mit verdünnter Salzsäure angesäuerte Lösung schied eine weisse Fällung aus. Nach dem Eindampfen auf die Hälfte des Volumens und dem Sättigen mit Ammoniumsulfat wurde abgenutscht und gut mit Wasser nachgewaschen. Der getrocknete Rückstand (157 mg = 97,5% der Theorie) erwies sich als 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) (I) vom Smp. 153—154° (höherschmelzende dimorphe Form) und zeigte im Gemisch mit dieser keine Erniedrigung.

b) 113 mg des Anhydrides (XI) wurden im Bombenrohr mit 10 cm³ absolutem Methanol 10 Stunden auf 120° erhitzt. Aus der eingeengten Lösung krystallisierten 50 mg farblose Nädelchen vom Smp. 140—141°, die im Gemisch mit dem Methylester der 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4), Smp. 141°, keine Schmelzpunktserniedrigung aufwiesen.

Die eingedampfte Mutterlauge ergab 58 mg festen Rückstand. Aus Schwefelkohlenstoff-Petroläther umkrystallisiert, lieferte dieser lange, farblose Nadeln (Smp. 143°), die im Gemisch mit 2,5-Diphenyl-3-benzoyl-furancarbonsäure(4) ohne Erniedrigung schmolzen.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *W. Manser*, mikroanalytisches Laboratorium der E. T. H., ausgeführt.

Physikalisch-Chemisches und Chemisches Institut
der Universität Zürich.

---

147. N-Methyl-dihydro- und N-Methyl-tetrahydro-derivate des p-, m- und o-Phenanthrolins

von P. Karrer, A. Pletscher und W. Manz.

(9. VI. 47.)

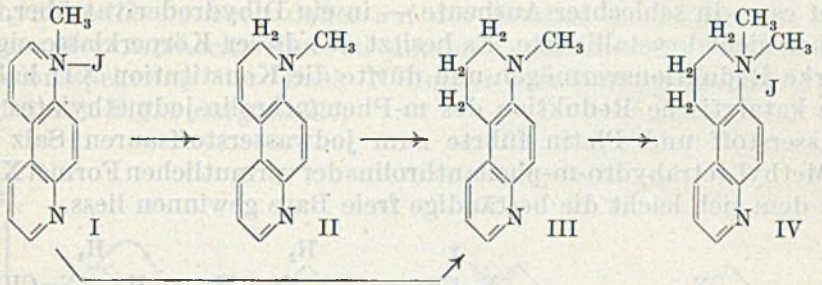
Quartäre Salze von Pyridinderivaten lassen sich, wie wir früher in mehreren Arbeiten zeigten[1]) oft durch Natriumdithionit zu o-Dihydroverbindungen reduzieren. Dadurch werden partiell hydrierte Basen zugänglich, für die bisher keine andere Darstellungsmöglichkeit besteht. Die Reaktion ist indessen nicht bei quartären Salzen aller Pyridinabkömmlinge durchführbar, sondern ihr Anwendungsbereich wird durch konstitutionelle Momente bestimmt.

Wir haben diese Reduktionsmethode nun auch auf quartäre Salze von Verbindungen mit 2 Stickstoff haltigen Ringen ausgedehnt und berichten nachfolgend über einige dieser Ergebnisse.

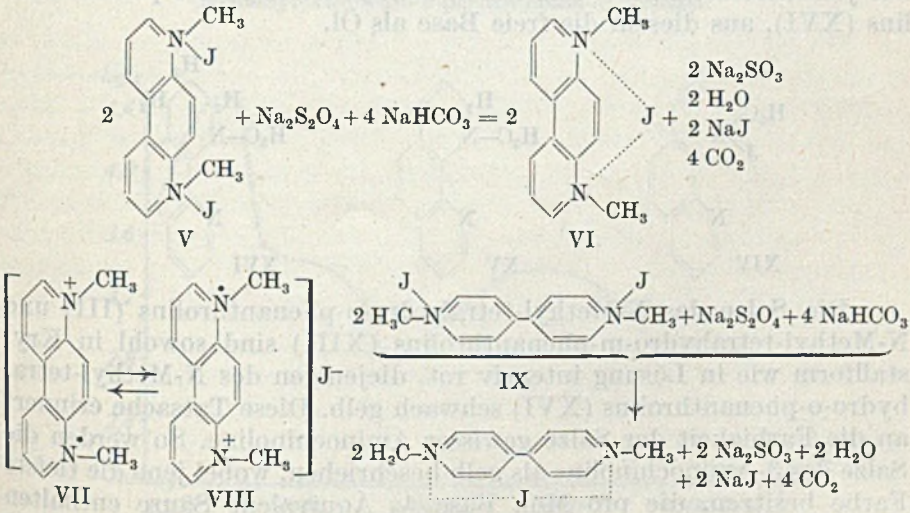
p-Phenanthrolin-jodmethylat (I) lässt sich durch $Na_2S_2O_4$ zum N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin (II) reduzieren, einer gut krystallisierten Verbindung von Smp. 118°, die Silbernitratlösung stark reduziert. Durch katalytische Reduktion mit Wasserstoff und Platin wird sie weiter zum N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin (III) redu-

[1]) Helv. **19**, 811, 1028 (1936); **20**, 55, 72, 418, 622 (1937); **21**, 223 (1938); **29**, 1152 (1946).

ziert, Smp. 98—99°, dessen Salze man auch direkt aus p-Phenanthrolin-halogenmethylat (I) durch katalytische Hydrierung gewinnen kann. Die Anlagerung von 1 Mol. Methyljodid an N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin führt zum N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-jodmethylat (IV).

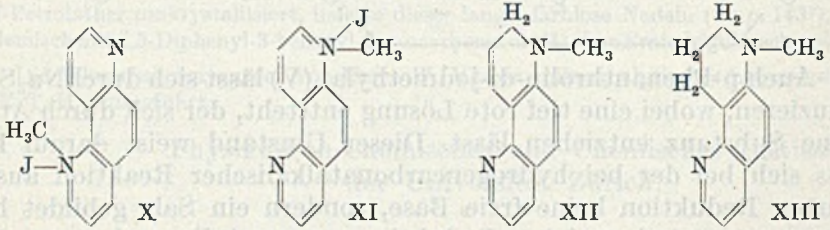


Auch p-Phenanthrolin-di-jodmethylat (V) lässt sich durch $Na_2S_2O_4$ reduzieren, wobei eine tief rote Lösung entsteht, der sich durch Äther keine Substanz entziehen lässt. Dieser Umstand weist darauf hin, dass sich bei der bei hydrogencarbonatalkalischer Reaktion ausgeführten Reduktion keine freie Base, sondern ein Salz gebildet hat. Der manometrisch verfolgte Reduktionsvorgang[1]) liess erkennen, dass pro Mol. p-Phenanthrolin-di-jodmethylat nur 1 Mol. H_2 aufgenommen wird; die Reaktion verläuft analog derjenigen, die wir früher am γ, γ'-Dipyridyl-dijodmethylat (IX) beobachtet haben[2]). Man kann das Reduktionsprodukt des p-Phenanthrolin-di-jodmethylates entsprechend Formel VI semichinoid formulieren oder durch die mesomeren Grenzzustände VII und VIII charakterisieren:

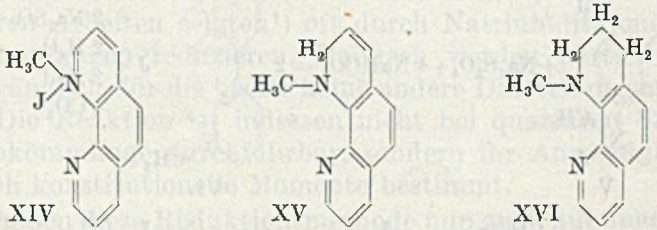


[1]) *Warburg* und *Christian*, Bioch. Z. **282**, 157 (1935); *P. Karrer, Kahnt, Epstein, Jaffé, Ishii*, Helv. **21**, 223 (1938). [2]) Helv. **21**, 223 (1938).

Vom m-Phenanthrolin ist nur ein Mono-jodmethylat bekannt; auch ein Dijodmethylat liess sich bisher nicht gewinnen. Die Konstitution des Mono-jodmethylates ist nicht bewiesen, es erscheint aber wahrscheinlich, dass ihm von den beiden möglichen Formeln X und XI die letztere zukommt. Bei der Reduktion mit Natriumdithionit geht es — in schlechter Ausbeute — in ein Dihydroderivat über, das bisher nicht krystallisierte. Es besitzt das dieser Körperklasse eigene starke Reduktionsvermögen und dürfte die Konstitution XII haben. Die katalytische Reduktion des m-Phenanthrolin-jodmethylates mit Wasserstoff und Platin führte zum jodwasserstoffsauren Salz des N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolins der vermutlichen Formel XIII, aus dem sich leicht die beständige freie Base gewinnen liess.



Auch o-Phenanthrolin bildet nur ein Mono-jodmethylat (XIV), ein Dijodmethylat konnte selbst mit sehr grossem Überschuss an Methyljodid nicht erhalten werden. Die Verbindung XIV liess sich in sehr schlechter Ausbeute in ein krystallisiertes o-Dihydroderivat (XV) überführen, das Silbernitratlösung stark reduziert. Durch katalytische Reduktion des o-Phenanthrolin-jodmethylates erhielten wir das jodwasserstoffsaure Salz des N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolins (XVI), aus diesem die freie Base als Öl.



Die Salze des N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolins (III) und N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolins (XIII) sind sowohl in Krystallform wie in Lösung intensiv rot, diejenigen des N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolins (XVI) schwach gelb. Diese Tatsache erinnert an die Farbigkeit der Salze gewisser Aminochinoline. So werden die Salze des 3-Aminochinolins als gelb beschrieben, wobei jene die tiefste Farbe besitzen, die pro Mol. Base ½ Äquivalent Säure enthalten (z. B. $[C_9H_8N_2]_2 \cdot HCl$). Auch das Mono-hydrochlorid des 6-Aminochinolins ist gelb, das Di-hydrochlorid dagegen farblos.

In den von uns dargestellten N-Methyl-tetrahydro-phenanthrolinen liegen Verbindungen vor, die als eine Art dialkylierter Aminochinoline aufgefasst werden können. Ihre tiefen Farben (vgl. auch die Absorptionsspektren Figg. 1 und 3 des N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrojodids und N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin-hydrojodids) müssen daher auf der gleichen Grundlage wie diejenigen der Aminochinoline zu deuten versucht werden. (Das Absorptionsspektrum der Base N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin wird durch Fig. 2 dargestellt.)

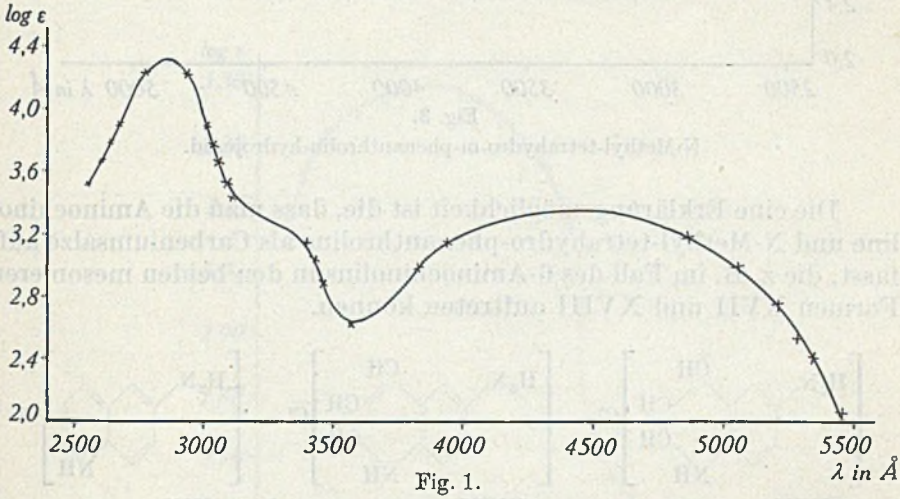


Fig. 1.

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrojodid.

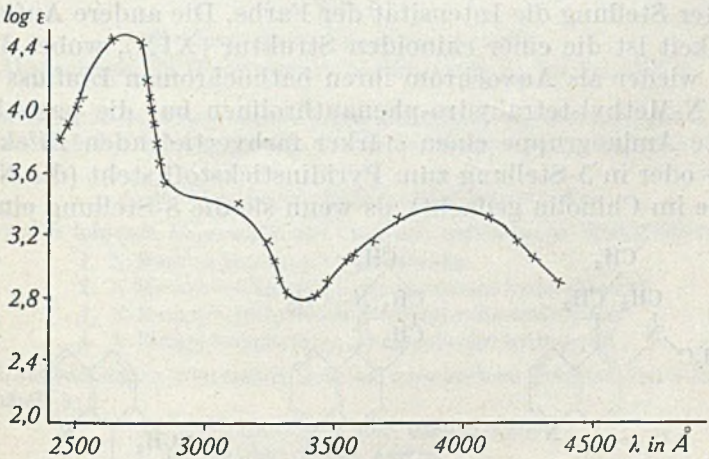


Fig. 2.

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin.

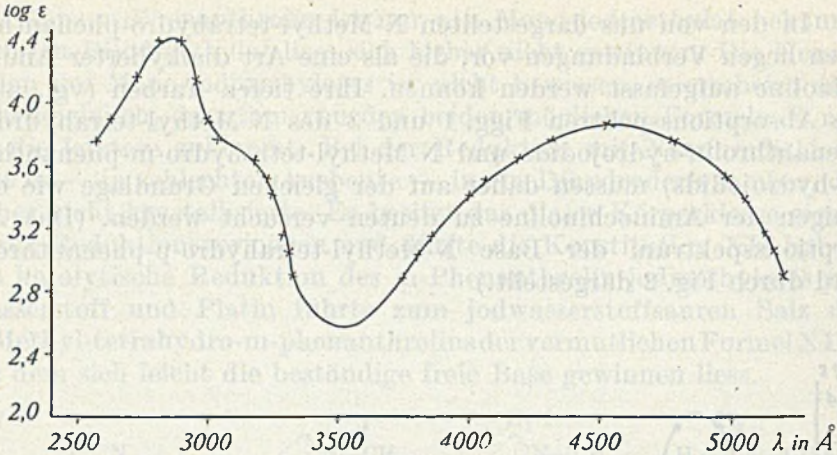
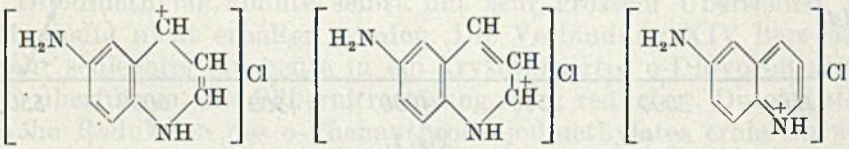


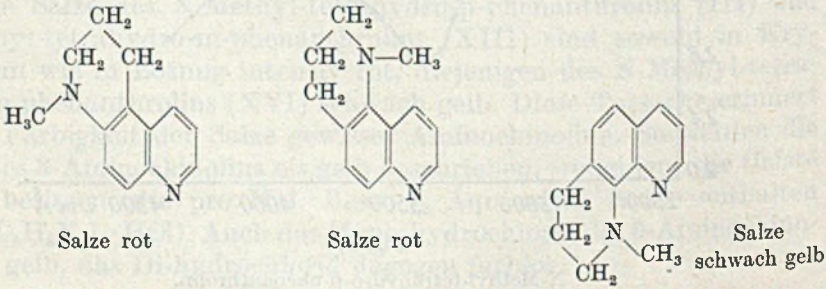
Fig. 3.
N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin-hydrojodid.

Die eine Erklärungsmöglichkeit ist die, dass man die Aminochinoline und N-Methyl-tetrahydro-phenanthroline als Carbeniumsalze auffasst, die z. B. im Fall des 6-Aminochinolins in den beiden mesomeren Formen XVII und XVIII auftreten können.



XVII XVIII XIX

Die Aminogruppe wirkt hierbei als Auxochrom und verstärkt bei geeigneter Stellung die Intensität der Farbe. Die andere Auffassungsmöglichkeit ist die einer chinoiden Struktur (XIX), wobei die NH_2-Gruppe wieder als Auxochrom ihren bathochromen Einfluss ausübt. In den N-Methyl-tetrahydro-phenanthrolinen hat die basische, substituierte Aminogruppe einen stärker farbvertiefenden Effekt, wenn sie in 6- oder in 5-Stellung zum Pyridinstickstoff steht (die Numerierung wie im Chinolin gedacht) als wenn sie die 8-Stellung einnimmt:



Salze rot Salze rot Salze schwach gelb

Die bei den Aminochinolinen früher beobachteten, besonders intensiv farbigen Salze, die pro Mol. Base nur ½ Aquivalent Säure enthalten, müssen wohl als „anormale" Ammonium, bzw. Carbeniumsalze aufgefasst werden. Sie haben ihre Analoga in bekannten „anormalen" Farbsalzen der Triphenylmethanreihe. Auch die Salze der N-Tetrahydro-phenanthroline besitzen ihre tiefste Farbe in schwach saurer Lösung. In Fig. 4 ist die Abhängigkeit der Extinktionskoeffizienten vom p_H für N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin bei der gleichen Wellenlänge $\lambda = 4950$ Å dargestellt. Die Kurve zeigt, dass die Farbstärke zwischen p_H 3,5—4,5 am grössten ist und sowohl im stärker wie im schwächer sauren Gebiet steil abfällt.

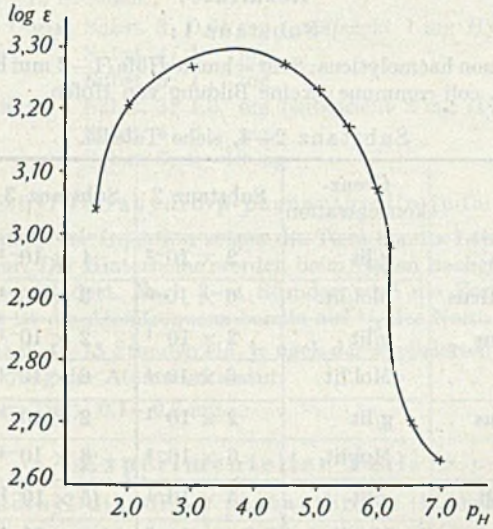


Fig. 4.
N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin.
Abhängigkeit des Extinktionskoeffizienten vom p_H bei $\lambda = 4950$ Å.

Die in dieser Abhandlung beschriebenen Substanzen wurden auf bakteriostatische und pharmakologische Wirkung geprüft. Die Beobachtungen waren folgende:

A. Bakterienwachstumshemmversuche.

Es wurden folgende Substanzen auf eventuell antibiotische Wirksamkeit geprüft:

1. N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin
2. N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrochlorid
3. N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin-hydrojodid
4. N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid

Die Untersuchungen erstreckten sich auf verschiedene Stämme von 4 Bakteriengruppen, nämlich:

1. Streptococcus non haemolyticus
2. Staphylococcus aureus
3. Staphylococcus albus
4. Bacterium coli commune

Versuchsanordnung:

Die Bakterien wurden in Bouillon verimpft, welche das betreffende Antibioticum in verschiedener Konzentration enthielt. Dann haben wir diejenige Konzentration der zu prüfenden Substanz ermittelt, bei welcher das Bakterienwachstum gerade noch ausblieb. Dies liess sich an der fehlenden Trübung der Bouillon nach 24 Stunden Bebrütung erkennen.

Zur Prüfung des schlecht wasserlöslichen N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolins wurden kleine Scheibchen aus Filtrierpapier mit einer konz. alkoholischen Lösung der Substanz getränkt. Nach sorgfältiger Entfernung des Lösungsmittels wurden die Scheibchen auf Agarplatten gelegt, deren Oberfläche vorher mit den betreffenden Bakterien gleichmässig bestrichen worden war. Die Wirkung der Substanz sollte an den bakterienfreien Zonen (Höfen) um das Filtrierpapierscheibchen herum gemessen werden, nachdem die Platten 24 Stunden lang bebrütet worden waren.

Resultate:

Substanz 1:

Streptococcus non haemolyticus: Sehr schmale Höfe (1—2 mm breit) Staphylococcus aureus, albus; Bact. coli commune: Keine Bildung von Höfen.

Substanz 2—4, siehe Tabelle.

	Grenzkonzentration	Substanz 2	Substanz 3	Substanz 4
Streptococcus . .	g/lit	2×10^{-2}	1×10^{-1}	2×10^{-1}
non haemolyticus	Mol/lit	6×10^{-5}	3×10^{-4}	9×10^{-4}
Staphylococcus .	g/lit	2×10^{-1}	2×10^{-1}	5×10^{-1}
aureus	Mol/lit	6×10^{-4}	6×10^{-4}	2×10^{-3}
Staphylococcus .	g/lit	2×10^{-1}	2×10^{-1}	5×10^{-1}
albus	Mol/lit	6×10^{-4}	6×10^{-4}	2×10^{-3}
Bacterium coli .	g/lit	$> 5 \times 10^{-1}$	(5×10^{-1})	$> 5 \times 10^{-1}$
commune	Mol/lit	$> 1{,}5 \times 10^{-3}$	$1{,}5 \times 10^{-3}$	$> 2 \times 10^{-3}$

B. Prüfung der pharmakolog. Wirksamkeit.

Versuchsanordnung:

Als Versuchstiere wurden männliche weisse Mäuse von einem durchschnittlichen Gewicht von 16 g verwendet.

Die schwer wasserlöslichen Substanzen (Subst. 1 und 2) wurden in Pulverform in die Rückenmuskulatur der Tiere implantiert. Die wasserlöslichen Substanzen (Subst. 3—6) injizierten wir in wässeriger Lösung subcutan.

Resultate:

1. N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin.

Nach der Implantation von Substanzmengen bis zu 5 mg pro Tier tritt nie eine sichtbare Wirkung auf. Die Tiere bleiben dauernd munter und zeigen keine Veränderung gegenüber unbehandelten Kontrolltieren.

2. N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin.

Ca. 4—5 Stunden nach der Implantation werden die Tiere somnolent und nach 2—3 weiteren Stunden tritt deutlicher Schlaf ein. Die Tiere sind durch Schmerzreize,

nicht aber durch akustische Reize weckbar. Der Gang ist im Wachstadium nicht verändert, der Muskeltonus normal. Ebenso zeigt die Atmung normale Frequenz. Nach wenigen Schritten schlafen die Tiere wieder ein. Wird die letale Dosis nicht erreicht, ist die Dauer des Schlafzustandes 10—15 Stunden. Nachher sind die Tiere wieder munter wie zu Beginn des Versuches und zeigen keine Veränderungen gegenüber unbehandelten Kontrolltieren.

Wirksame Dosis: 1 mg Substanz pro Tier.

Letale Dosis: 2,5—3 mg Substanz pro Tier.

3. N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrochlorid.

4. N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin-hydrojodid.

5. N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid.

Diese Substanzen zeigen qualitativ die gleiche Wirkung wie die freie Base (Subst. 2). Die Somnolenz tritt aber bereits 1—2 Stunden nach der Injektion ein und der Schlafzustand dauert ca. 8—12 Stunden.

Wirksame Dosis:	Subst. 3:	0,64 mg (entspricht 1 mg Hydrojodid)
(pro Tier)	Subst. 4:	1 mg
	Subst. 5:	1 mg
Letale Dosis:	Subst. 3:	1,3 mg (entspricht 2 mg Hydrojodid)
	Subst. 4:	2 mg
	Subst. 5:	8—10 mg

6. N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-jodmethylat.

1—2 Stunden nach der Injektion zeigen die Tiere bereits Lähmungserscheinungen der Skelettmuskulatur. Die Hinterbeine werden beim Gehen nachgeschleppt, der Tonus der Muskulatur ist vermindert. Nach 3—4 Stunden wird die Fortbewegung mühsam. Zu diesem Zeitpunkt ist die Atemfrequenz bereits auf $^1/_3$ der Norm abgesunken.

Der Tod tritt nach 4—15 Stunden ein, je nach der applizierten Dosis. Todesursache ist offenbar die Lähmung der Atemmuskulatur.

Dosis letalis (pro Tier): 0,1—0,2 mg.

Experimenteller Teil.

N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin (Formel II).

3 g p-Phenanthrolin-monojodmethylat[1]) wurden in eine Lösung von 8 g wasserfreier Soda in 80 g Wasser eingetragen und unter starker Kühlung (unter 0°) 7 g festes Natriumdithionit unter starkem Schütteln langsam hinzugegeben. Die Flüssigkeit, die sich dunkelrot färbte und zunächst klar wurde, blieb 2 Stunden bei tiefer Temperatur stehen. Während dieser Zeit trübte sie sich, und ein Niederschlag fiel aus. Wir haben sie hierauf mehrmals mit peroxydfreiem Äther ausgezogen (insgesamt ca. 1 Liter Äther), den Ätherextrakt im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft und den krystallinen Rückstand aus heissem Alkohol mit wenig Wasserzusatz umkrystallisiert.

Das so gewonnene N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin bildet gelbe Krystalle, die bei 117—118° schmelzen (zugeschmolzenes, evakuiertes Schmelzpunktsröhrchen, unkorr.). Ausbeute 0,45 g (25% der Theorie). Die ätherische Lösung der Verbindung fluoresziert schon im Tageslicht grün; im U.V.-Licht fluoreszieren die Krystalle der Substanz sowie ihre Lösungen (z. B. in Alkohol) stark blaugrün. Sie reduziert wässrige Silbernitratlösung stark, besonders schnell nach kurzem Erwärmen.

$C_{13}H_{12}N_2$ (196,1) Ber. C 79,59 H 6,17%
Gef. „ 79.50 „ 6,52%

Durch Säuren wird N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin wie ähnliche Dihydroverbindungen sofort irreversibel zerstört.

[1]) *A. Kaufmann, R. Radoševic*, B. 42, 2612 (1909).

Die Reduktion des p-Phenanthrolin-monojodmethylates durch $Na_2S_2O_4$ in Natriumhydrogencarbonat-alkalischer Lösung kann auch manometrisch verfolgt werden[1]). 6,8 mg Substanz entwickelten bei der Reduktion 1,04 cm³ CO_2. Berechnet für die Aufnahme von 1 Mol. H_2: 0,98 cm³ CO_2. (Versuchsbedingungen: 100 mg $Na_2S_2O_4$, 12 cm³ 15-proz. $NaHCO_3$-Lösung, Temperatur 14°, Druck 729,5 mm, Mol.-Gew. 340).

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin (Formel III).

a) Durch Reduktion des N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolins.

1 g N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin wurde in Alkohol gelöst und mit Wasserstoff und Platinoxyd reduziert (Zimmertemperatur). Nach 8 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet (Absorption 135 cm³ H_2 statt 130 cm³ entsprech. 1 Mol.). Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,72 g.

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin ist farblos und schmilzt bei 98—99°. Es löst sich in Säuren mit tief rotgelber Farbe.

$C_{13}H_{14}N_2$ (198,1)	Ber. C 78,76	H 7,11%	
	Gef. „ 78,65	„ 7,33%	

b) Durch Reduktion des p-Phenanthrolin-monojodmethylates.

2 g p-Phenanthrolin-monojodmethylat wurden in alkoholischer Lösung mit Platinoxyd und Wasserstoff reduziert. Die anfänglich gelbe Lösung nahm rasch rote Farbe an. Nach ca. 6 Stunden waren 2 Mol. H_2 absorbiert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampfte man das Lösungsmittel im Vakuum und krystallisierte den roten Rückstand, bestehend aus dem N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrojodid, aus Alkohol um. Dieses ist wasserlöslich. Durch Ammoniakzusatz zur wässerigen Lösung des Salzes wurde N-Methyl-tetrahydro-phenanthrolin ausgefällt; dieses schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 98—99° und ergab in Mischung mit der aus N-Methyl-dihydro-p-phenanthrolin durch Reduktion erzeugten Tetrahydroverbindung keine Schmelzpunktserniedrigung.

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrochlorid wurde aus der in Alkohol gelösten Base und der berechneten Menge Salzsäure hergestellt und aus Alkohol umkrystallisiert. Rote, in Wasser leicht mit gelbroter Farbe lösliche Substanz. Zersetzungspunkt 258° (unkorr.).

$C_{13}H_{15}N_2Cl$ (234,6)	Ber. C 66,50	H 6,43	N 11,93	Cl 15,13%
	Gef. „ 66,73	„ 6,26	„ 11,74	„ 14,84%

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-hydrojodid haben wir in analoger Weise aus der alkoholischen Lösung der Base und der für 1 Mol. berechneten Menge Jod-freier Jodwasserstoffsäure hergestellt. Die rote Verbindung wurde aus Alkohol umkrystallisiert.

$C_{13}H_{15}N_2J$ (326,1)	Ber. C 47,83	H 4,63	N 8,57%
	Gef. „ 47,56	„ 4,71	„ 8,79%

N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin-jodmethylat (Formel VI).

Man erhitzte 0,5 g N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolin, in wenig Alkohol gelöst, mit 1 g Methyljodid 8 Stunden im Bombenrohr auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen bildete sich ein roter, krystalliner Niederschlag, das Monojodmethylat des N-Methyl-tetrahydro-p-phenanthrolins. Mehrere Krystallisationen aus Alkohol waren notwendig, um die Verbindung annähernd analysenrein zu gewinnen. Sie lässt sich durch $Na_2S_2O_4$ nicht reduzieren.

$C_{14}H_{17}N_2J$ (340,1)	Ber. C 49,39	H 5,03	N 8,23%
	Gef. „ 50,1	„ 4,53	„ 8,46%

[1]) Vgl. Methodik und Berechnung solcher Reduktionen: Helv. 21, 225 (1938).

Reduktion von p-Phenanthrolin-dijodmethylat durch $Na_2S_2O_4$ (Formel IV).

Der Reduktionsvorgang wurde manometrisch verfolgt und wie üblich die in Freiheit gesetzte Menge CO_2 gemessen[1]).

9,4 mg p-Phenanthrolin-dijodmethylat[2]), in 12 cm³ 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung mit 100 mg $Na_2S_2O_4$ reduziert, (Temp. 16° C, Druck 732,7 mm, Mol.-Gew. 482) entwickelten 0,94 cm³ CO_2. Dies entspricht der Aufnahme von 1 Mol. H_2 pro Mol. p-Phenanthrolin-dijodmethylat; denn als theoretischer Wert für die Bildung von CO_2 beim Reduktionsvorgang berechnen sich 0,96 cm³ CO_2:

$$\frac{9{,}4 \times 44{,}8 \times 760 \times 289}{482 \times 273 \times 733} = 0{,}96 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$$

Die Lösung, welche das Reduktionsprodukt der p-Phenanthrolin-di-jodmethylates enthält, besitzt tief rote Farbe.

Darstellung des m-Phenanthrolins[3]). 19 g m-Phenylendiamin, 80 cm³ Glycerin, 50 g Meta-Arsensäure und 40 cm³ konz. Schwefelsäure wurden in einem 2 Liter Rundkolben mit Steigrohr 3 Stunden auf 140°, dann weitere 3 Stunden auf 150° und schliesslich 2 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir das Reaktionsgemisch mit Ammoniak alkalisch gemacht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der klebrige Rückstand wurde mit Seesand verrieben und mit Benzol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Benzols blieb ein bräunliches Öl zurück, das sich aus heissem Wasser unter Tierkohlezusatz krystallisieren liess. Die Verbindung war reines m-Phenanthrolin; Smp. 79°, Ausbeute 17 g.

m-Phenanthrolin-monojodmethylat (Formel XI).

Man kochte die alkoholische Lösung von 9 g m-Phenanthrolin mit 7 g Methyljodid unter Rückfluss. Das ausfallende m-Phenanthrolin-monojodmethylat wurde von Zeit zu Zeit abfiltriert, das Filtrat mit neuem CH_3J versetzt und weiter erhitzt. Die Krystallisation des Monojodmethylates führten wir aus verdünntem Alkohol mit Zusatz von Entfärbungskohle aus. Es bildet gelbe Nadeln, die bei 250° verschmelzen.

$C_{13}H_{11}N_2J$ (322,1)	Ber.	C 48,43	H 3,45%	
	Gef.	„ 48,74	„ 3,58%	

Die Reduktion des m-Phenanthrolin-monojodmethylates in sodaalkalischer Lösung mit $Na_2S_2O_4$ unter denselben Bedingungen, die oben bei der Reduktion des p-Phenanthrolin-jodmethylates beschrieben worden sind, führte zu einem Reduktionsprodukt, welches bisher nur als nicht krystallisierendes Öl erhalten werden konnte. Da es Silbernitrat schon in der Kälte reduziert, ist nicht daran zu zweifeln, dass das Öl ein noch nicht völlig reines N-Methyl-o-dihydro-m-phenanthrolin enthält.

N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin (Formel XIII).

2 g m-Phenanthrolin-monojodmethylat wurden in alkoholischer Lösung mit Wasserstoff und Platinoxyd bei Zimmertemperatur reduziert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 2 Mol. Die Lösung nahm während des Reduktionsvorganges eine tief rote Farbe an.

Das gebildete N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin-hydrojodid wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Rote Krystalle.

$C_{13}H_{15}N_2J$ (326,1)	Ber.	C 47,83	H 4,63	N 8,58	J 38,96%
	Gef.	„ 47,80	„ 4,81	„ 8,97	„ 38,20%

Aus dem Hydrojodid wird das N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin durch Zusatz von Ammoniak zur wässerigen Lösung in Freiheit gesetzt. Wir zogen die Base mit Äther aus, verdampften das Lösungsmittel und destillierten den öligen Rückstand im Hochvakuum in der Kugelröhre. Bei 0,05 mm Druck und 135° Luftbadtemperatur ging das N-Methyl-tetrahydro-m-phenanthrolin als hellgelbliches Öl über. Es ist bisher, auch nach starkem Abkühlen, nicht krystallisiert.

---

[1]) Helv. 21, 225 (1938).

[2]) Dargestellt nach *Kaufmann* und *Radoševic*, B. 42, 2615 (1909).

[3]) Vgl. dazu Am. Soc. 52, 400 (1930).

Die ätherische Lösung der Verbindung zeigt im U.V.-Licht starke blaue Fluoreszenz. Spuren von Säuren färben sie rot, da die Salze dieser Base rote Farbe haben.

$C_{13}H_{14}N_2$ (198,1) Ber. C 78,76 H 7,11 N 14,13%
Gef. „ 78,52 „ 7,08 „ 14,58%

o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat (Formel XIV).

5 g o-Phenanthrolin, gelöst in 50 cm³ Alkohol, wurden mit 2 g Methyljodid 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Beim Abkühlen schied sich das Mono-jodmethylat in gelben Nadeln aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol lag sein Schmelzpunkt bei 210°. Ein Dijodmethylat des o-Phenanthrolins liess sich auch bei Anwendung eines grossen Überschusses von Methyljodid nicht darstellen.

$C_{13}H_{11}N_2J$ (322,1) Ber. C 48,42 H 4,45%
Gef. „ 48,03 „ 4,41%

N-Methyl-dihydro-o-phenanthrolin (Formel XV).

Bei der Reduktion des o-Phenanthrolin-mono-jodmethylates mit $Na_2S_2O_4$ in sodaalkalischer Lösung wird nur sehr wenig o-Dihydroverbindung gebildet; diese ist ausserdem so zersetzlich, dass wir sie, obwohl krystallisiert, nicht in ganz reiner Form isolieren konnten.

2,0 g o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat und 5,0 g Soda wurden in 50 cm³ Wasser aufgeschlämmt und unter Kühlung 2,5 g $Na_2S_2O_4$ eingetragen. Langsam trat ein Farbumschlag von gelb nach rot ein. Nach halbstündigem Stehen haben wir die rote Lösung mit Äther mehrmals ausgezogen (im ganzen mit 1 Liter), den Äther abdestilliert, den kleinen Rückstand in wenig Alkohol gelöst und unter Kratzen mit dem Glasstab allmählich Wasser tropfenweise zugesetzt. Dabei krystallisierte das N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin aus. Es wurde abgenutscht und mit einigen Tropfen verdünntem Alkohol gewaschen. Ausbeute sehr klein. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol treten wiederum grosse Verluste ein.

Das N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin reduziert Silbernitratlösung stark, besonders schnell beim Erwärmen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen fängt es schon oberhalb 80° an, sich etwas braun zu färben, um ca. 150° wird es schwarz und schmilzt schliesslich zwischen 170—180°. Seine alkoholische Lösung fluoresziert im Ultraviolettlicht grün, nach Zusatz von Alkali ebenfalls grün; nach Zusatz von Schwefelsäure verschwindet die Fluoreszenz, da die Substanz durch Säure zerstört wird.

$C_{13}H_{12}N_2$ (196,1) Ber. C 79,58 H 6,17%
Gef. „ 78,96 „ 6,92%

N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin (Formel XVI).

2,0 g o-Phenanthrolin-jodmethylat wurden in alkoholischer Lösung mit Wasserstoff und Platinoxyd reduziert (Zimmertemperatur, Atmosphärendruck, wobei 2 Mol H_2 pro Mol Jodmethylat aufgenommen wurden). Die Lösung, die anfangs hellgelb gewesen war, nahm während der Reduktion goldgelbe Farbe an. Sie wurde eingedampft und der Rückstand, bestehend aus dem N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid, aus Alkohol umkrystallisiert. Die Verbindung ist etwas hygroskopisch und schmilzt bei 184°. Ausbeute über 1,5 g.

$C_{13}H_{15}N_2J$ (326,1) Ber. C 47,83 H 4,63%
Gef. „ 47,90 „ 4,71%

Aus dem Hydrojodid erhält man die Base, das N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin durch Zugabe von Ammoniak zur wässerigen Lösung. Die Base wird mit Äther extrahiert und nach der Verdampfung des Äthers im Hochvakuum in einer Kugelröhre destilliert. Unter 0,05 mm Druck ging sie bei einer Lufttemperatur von 120—125° über. Nach wiederholter Destillation ergab die Analyse:

$C_{13}H_{14}N_2$ (198,1) Ber. C 78,76 H 7,11%
Gef. „ 78,65 „ 7,33%

N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin fluoresziert in ätherischer Lösung im Ultraviolettlicht blaugrün. In salzsäurehaltigem Wasser löst es sich mit gelber Farbe.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

148. Krystallisiertes N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid

von P. Karrer und F. Blumer.

(9. VI. 47.)

N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid war das erste o-Dihydroderivat des Nicotinsäure-amids, welches seinerzeit bei der Erschliessung dieser Verbindungsgruppe hergestellt worden ist[1]). Aus diesem Grunde und weil die Verbindung die erste Modellsubstanz für die reduzierten Codehydrasen war, hat sie ein gewisses Interesse. Sie konnte früher stets nur als Öl gewonnen werden, während z. B. das N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid leicht krystallisierte[2]). Nunmehr ist es gelungen, auch N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid krystallisiert darzustellen. Die hellgelben Krystalle schmelzen bei 84°. In evakuierten Ampullen sind sie längere Zeit haltbar. Die übrigen Eigenschaften (Reduktionsvermögen, Säureempfindlichkeit, Absorptionsspektrum usw.) entsprechen den früheren, dem nicht krystallisierten Präparat zukommenden Angaben.

Experimentelles.

1 g Nicotinsäure-amid-jodmethylat wurde in 10 cm³ Wasser gelöst, dazu eine Lösung von 3 g wasserfreier Soda in 10 cm³ Wasser gefügt und unter Einleiten von reinem Stickstoff und Kühlung mit Eiswasser innerhalb 10 Minuten portionenweise 2,8 g $Na_2S_2O_4$ eingetragen. Man schüttelte bis zur Auflösung des Natriumdithionits, liess die Flüssigkeit hierauf 2 Stunden im Stickstoffstrom stehen, zog sie 10-mal mit je 20 cm³ peroxydfreiem Äther aus und trocknete die vereinigten Ätherextrakte mit Natriumsulfat. Die Lösung begann sich zu trüben; man goss sie vom Natriumsulfat ab und stellte sie in den Eisschrank. Dort schied sich nach einigem Stehen ein rotes Öl aus, dessen Krystallisation nicht gelang. Die von diesem Öl abgegossene ätherische Lösung wurde nochmals kurz mit Natriumsulfat durchgeschüttelt und hierauf im Vakuum auf $^1/_3$ des Volumens eingeengt. Schon bei Zimmertemperatur setzte nun Krystallisation ein, die sich nach dem Verbringen der Flüssigkeit in den Eisschrank vermehrte. Die hellgelben Krystalle wurden abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Smp. 84°.

$C_7H_{10}ON_2$ (138,08)	Ber. C 60,83	H 7,30	N 20,29%
	Gef. „ 61,01	„ 7,05	„ 20,9 %

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

[1]) *P. Karrer, O. Warburg*, Bioch. Z. **285**, 297 (1935). — *P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz, U. Solmssen*, Helv. **19**, 811 (1936).

[2]) *P. Karrer* und *F. J. Stare*, Helv. **20**, 418 (1937).

149. Über die Carotinoide in den Blüten des Besenginsters (Sarothamnus scoparius)

von P. Karrer und E. Krause-Voigt.

(9. VI. 47.)

Als vor 3 Jahren die Blüten des Besenginsters (Sarothamnus scoparius) in unserem Laboratorium auf Carotinoide untersucht wurden[1]), konnten wir aus diesen Chrysanthemaxanthin (in Blüten anderer Provenienz auch Flavoxanthin) sowie Xanthophyll isolieren. Daneben wurde in beträchtlicher Menge eine Farbstoff-Fraktion erhalten, welche in Schwefelkohlenstoff die Absorptionsbanden 500 und 470 mμ aufwies und die sich bei erneuter Adsorption an Zinkcarbonat stets in 3 Teile aufspaltete: in eine Zone, die Chrysanthemaxanthin enthielt (oben), eine solche von Xanthophyll (unten) und eine dritte, die wieder die Absorptionsbanden 500 und 470 mμ in CS_2 besass (mittlere Zone).

Zu jener Zeit wussten wir noch nichts von den Carotinoid-epoxyden und ihren Umwandlungsprodukten und konnten das eigenartige Verhalten jener Pigmentfraktion nicht deuten. Heute erschien es uns sehr wahrscheinlich, dass in ihr Xanthophyll-epoxyd vorlag, welches bekanntlich durch Spuren von Säuren in Chrysanthemaxanthin einerseits, Xanthophyll anderseits übergeführt wird[2]). Zinkcarbonat, welches seinerzeit zur chromatographischen Zerlegung der Farbstoff-Fraktion mit den Absorpt. Max. 500 und 470 mμ diente, enthält bisweilen Spuren von sauer reagierenden Salzen ($ZnCl_2$?), welche die Umwandlung von Carotinoid-epoxyden auslösen können; darauf haben wir schon früher hingewiesen[3]).

Zur endgültigen Klärung der Sachlage haben wir die Carotinoide der Blüten aus Besenginster einer nochmaligen Bearbeitung unterworfen.

Das Blütenmaterial stammte dieses Mal aus einer anderen Gegend. Die Aufarbeitung erfolgte in der früher angegebenen Weise. Die frisch gesammelten und schnell getrockneten Blüten enthielten keine nennenswerten Mengen Chrysanthemaxanthin, dagegen Xanthophyll und als Hauptpigment der hypophasischen Farbstoffe jene Verbindung mit den Absorptionsmaxima 500 und 470 mμ in Schwefelkohlenstoff. Diese erwies sich in allen Eigenschaften mit Xanthophyll-epoxyd identisch. Smp. 192°. Durch Chloroform, das Spuren von HCl enthält, wurde sie in Chrysanthemaxanthin und Flavoxanthin umgelagert.

$C_{40}H_{56}O_3$	Ber. C 82,13	H 9,64%
	Gef. „ 82,43	„ 9,48%

---

[1]) *P. Karrer* und *E. Jucker*, Helv. **27**, 1585 (1944).

[2]) *P. Karrer und E. Jucker*, Helv. **28**, 300 (1945).

[3]) *P. Karrer, E. Jucker, J. Rutschmann* und *R. Steinlin*, Helv. **28**, 1148 (1945).

Die hypophasischen Carotinoid-pigmente der Ginsterblüten sind somit Xanthophyll-epoxyd, Xanthophyll und bisweilen Chrysanthemaxanthin und Flavoxanthin. Diese stehen alle in genetischem Zusammenhang, und es wird offensichtlich von den äusseren Bedingungen abhängen (Standort, Jahreszeit usw.), in welchem quantitativen Verhältnis sie in den Blüten vorkommen.

Als epiphasische Carotinoidfarbstoffe der Ginsterblüten liessen sich nach der chromatographischen Trennung nachweisen: β-Carotin, α-Carotin und γ-Carotin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

150. Zur Konstitution des Kryptoxanthin-mono-epoxyds und Kryptoflavins

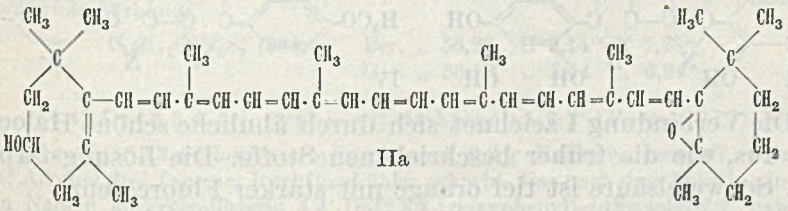
von H. v. Euler, P. Karrer und E. Jucker.

(9. VI. 47.)

Vom Kryptoxanthin können sich, je nachdem ob der Oxidosauerstoff am hydroxylhaltigen oder hydroxylfreien β-Jononring angelagert wird, 2 strukturisomere Mono-epoxyde ableiten, die in der früheren Mitteilung[1]) durch die Formeln II und IIa wiedergegeben wurden. Ihre furanoid gebauten Umlagerungsprodukte müssten dementsprechend entweder nach dem Strukturbild IV oder IVa[1]) gebaut sein.

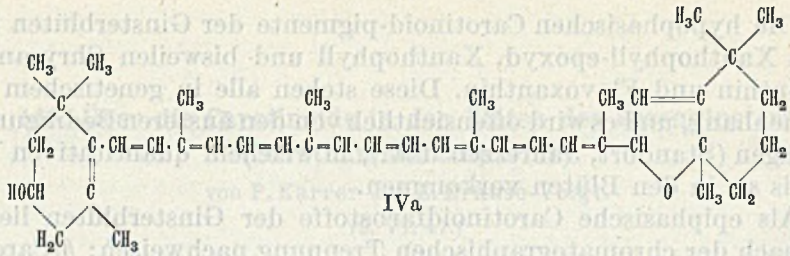
Wir konnten seinerzeit nur eines der möglichen Epoxyde isolieren und haben die Frage seiner Konstitution offen gelassen. Diese lässt sich nun auf Grund der biologischen Prüfung des aus dem Kryptoxanthin-mono-epoxyd durch Umlagerung dargestellten Kryptoflavins entscheiden. Letzteres besitzt selbst in Tagesdosen von 50 γ keine Vitamin A-Wirkung; der im Kryptoxanthin vorhandene, unsubstituierte β-Jononring wird daher im Kryptoflavin nicht mehr unsubstituiert vorliegen, weil andernfalls biologische Wirksamkeit sicher erwartet werden dürfte.

Aus diesem Grund muss man dem früher[1]) beschriebenen Kryptoxanthin-mono-epoxyd die Formel IIa, dem Kryptoflavin IVa zuweisen.



IIa

[1]) *P. Karrer, E. Jucker*, Helv. 29, 229 (1946).



IVa

Stockholm, Vitamininstitut.
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

151. Über einige weitere Dithiazolyl-2,2'-derivate

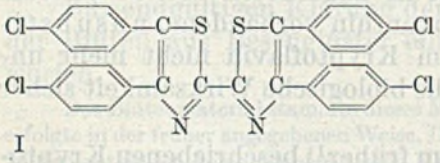
von P. Karrer und Friedel Forster.

(9. VI. 47.)

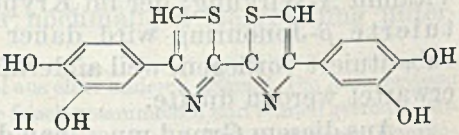
Vor einiger Zeit[1]) beschrieben wir das 4,4',5,5'-Tetraphenyl-dithiazolyl-2,2' und das 4,4',5,5'-Tetradiphenyl-dithiazolyl-2,2', die sich durch prachtvolle Halochromieerscheinungen auszeichnen.

In diesem Zusammenhang wurden einige weitere Dithiazolyl-2,2'-derivate dargestellt, die in den Stellungen 4,4' bzw. 4,4',5,5' durch aromatische Reste substituiert sind. Es sind dies die folgenden Verbindungen:

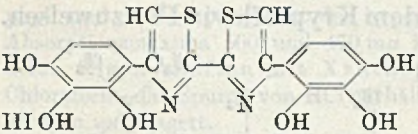
4,4',5,5'-Tetra-[p-chlorphenyl]-dithiazolyl-2,2' (Formel I)
4,4'-Di-[3,4-dioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2' (Formel II)
4,4'-Di-[2,3,4-trioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2' (Formel III)
4,4'-Di-[p-methoxyphenyl]-dithiazolyl-2,2' (Formel IV)



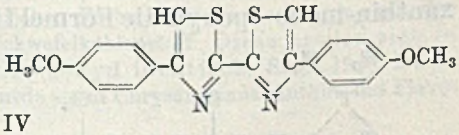
I



II



III



IV

Die Verbindung I zeichnet sich durch ähnliche schöne Halochromien aus, wie die früher beschriebenen Stoffe. Die Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist tief orange mit starker Fluoreszenz.

---

[1]) Helv. 28, 315 (1945).

Die Dithiazolylverbindungen II, III und IV dagegen lösen sich in konz. Schwefelsäure nur mit schwach gelber Farbe auf.

II und III wurden auf bakteriostatische Wirkung geprüft, erwiesen sich jedoch wenig wirksam.

Experimenteller Teil.

4,4′,5,5′-Tetra-[p-chlorphenyl]-dithiazolyl-2,2′ (Formel I).

Das als Ausgangsmaterial dienende p,p′-Dichlorbenzoin wurde aus p-Chlorbenzaldehyd in folgender Weise dargestellt:

Man löste 2 g des Aldehyds in 15 cm³ Alkohol und 12 cm³ Wasser, fügte 0,2 g KCN hinzu und kochte die Lösung unter Einleiten von reinem Stickstoff 2 Stunden am Rückflusskühler. Hierauf wurde sie nach dem Verdünnen mit Wasser ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Dabei krystallisierte das p,p′-Dichlorbenzoin in farblosen Nadeln aus. Smp. 88°.

Zwecks Überführung in das p,p′-Dichlorbenzoinchlorid wurde 1 g p,p′-Dichlorbenzoin mit 0,42 g Thionylchlorid 1 Stunde auf 65° erwärmt. Die Reaktion trat rasch ein. Nach dem Erkalten hat man das Reaktionsprodukt aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 65°.

$C_{14}H_9OCl_3$ (299,57) Ber. C 56,09 H 3,03%
Gef. „ 56,10 „ 3,50%

Als man 1 g Dichlorbenzoinchlorid mit 0,4 g Rubeanwasserstoff und 15 cm³ Alkohol 6 Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzte, schieden sich schon in der Wärme kleine, gelbliche Nadeln aus. Diese wurden von der noch heissen Flüssigkeit durch Filtration getrennt und hierauf dreimal aus Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 0,72 g.

Diese Verbindung, das 4,4′,5,5′-Tetra-[p-chlorphenyl]-dithiazolyl-2,2′ bildet gelbe Nadeln, die bei ca. 272° (unkorr.) unter Zersetzung schmelzen. Die Substanz ist in Alkohol sehr wenig, in Benzol besser löslich und wird von konz. Schwefelsäure mit tief oranger Farbe aufgenommen; diese Lösung zeigt starke Fluoreszenz.

$C_{30}H_{16}N_2Cl_4S_2$ (610,12) Ber. C 59,00 H 2,64 N 4,59%
Gef. „ 58,87 „ 2,72 „ 4,90%

4,4′-Di-[3,4-dioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ (Formel II).

1 g ω-Chlor-aceto-brenzcatechin wurde mit 0,32 g Rubeanwasserstoff und 30 cm³ Alkohol 10 Stunden am Steigrohr auf dem Wasserbad erhitzt. Dann hat man ca. $^2/_3$ des Alkohols abdestilliert und den ausgefallenen, braunen Niederschlag abgesaugt. Zur Reinigung wurde die Verbindung in Alkohol mit etwas Entfärbungskohle erhitzt und aus der filtrierten Lösung durch Zusatz von etwas Wasser zur Krystallisation gebracht.

Das 4,4′-Di-[3,4-dioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ bildet gelbliche Nadeln, die bei ca. 287° (unkorr.) unter Zersetzung schmelzen. Es löst sich ziemlich leicht in Alkohol und Benzol. — Ausbeute 0,76 g.

Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure gelb mit schwach orangeroter Fluoreszenz; in Kalilauge braun. Die alkoholische Lösung zeigt nach Zusatz von Eisen(III)-chlorid schwachgrüne Färbung.

$C_{18}H_{12}O_4N_2S_2$ (384,1) Ber. „ 56,22 H 3,14 N 7,27%
Gef. „ 56,13 „ 3,44 „ 6,94%

4,4′-Di-[2,3,4-trioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ (Formel III).

1 g ω-Chlor-2,3,4-trioxy-acetophenon und 0,3 g Rubeanwasserstoff wurden in 30 cm³ Alkohol drei Tage am Rückflusskühler gekocht. Das nach dem Erkalten in feinen langen Nadeln auskrystallisierte 4,4′-Di-[2,3,4-trioxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ haben wir abgenutscht, in viel heissem Alkohol gelöst und die heiss gesättigte Lösung eingeengt.

Die beim Erkalten auskrystallisierte Verbindung bildet gelbliche Nadeln, die sich bei ca. 290° (unkorr.) zersetzen. Ausbeute 0,86 g. Schwer löslich in Alkohol, Benzol und Aceton, gut löslich in Pyridin und Dioxan. Die Thiazolverbindung krystallisiert aus Dioxan mit 2 Mol Krystall-dioxan, aus Pyridin mit 2 Mol Krystall-pyridin.

Substanz aus Alkohol umkrystallisiert, im Hochvakuum getrocknet:

$C_{18}H_{12}O_6N_2S_2$ (416,1) Ber. C 51,91 H 2,90 N 6,72%
Gef. „ 52,06 „ 3,20 „ 6,53%

Substanz aus Dioxan krystallisiert:

$C_{18}H_{12}O_6N_2S_2 \cdot 2\,C_4H_8O_2$ (592,1) Ber. C 52,69 H 4,75%
Gef. „ 53,05 „ 4,87%

Substanz aus Pyridin krystallisiert:

$C_{18}H_{12}O_6N_2S_2 \cdot 2\,C_5H_5N$ (574,2) Ber. C 58,49 H 3,86 N 9,74%
Gef. „ 58,05 „ 3,82 „ 9,56%

4,4′-Di-[p-methoxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ (Formel IV).

Man erhitzte 1,2 g Rubeanwasserstoff und 3,6 g ω-Chlor-4-methoxy-acetophenon in 20 cm³ Alkohol 4 Stunden zum Sieden. Dabei fielen gelbliche Nadeln aus, die man von der noch heissen Lösung abfiltrierte. Sie wurden aus viel kochendem Benzol umkrystallisiert.

In der Verbindung liegt das 4,4′-Di-[p-methoxyphenyl]-dithiazolyl-2,2′ vor, das bei ca. 264° (unkorr.) unter Zersetzung schmilzt. Es ist in Alkohol äusserst schwer löslich; von konz. Schwefelsäure wird es mit schwach gelber Farbe gelöst; die Lösung fluoresziert im Ultraviolettlicht blau.

$C_{20}H_{16}O_2N_2S_2$ (380,1) Ber. C 63,14 H 4,24 N 7,36 S 16,83%
Gef. „ 63,05 „ 4,30 „ 7,31 „ 17,0 %

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

152. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

II. Mitteilung

von H. Schmid und P. Karrer.

(10. VI. 47.)

In der ersten Mitteilung[1]) haben wir über die Isolierung von wirksamen Curare-Alkaloiden aus einem Calebassenmaterial berichtet, welches uns die chemische Fabrik *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hat. Als Hauptalkaloid haben wir dabei das C-Curarin I $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$. (H_2O) neben dem bisher unbekannten Calebassin $[C_{20}H_{25}ON_2]^+X^-$ und den in sehr geringen Mengen auftretenden Curare-Alkaloiden A und B in krystallisiertem Zustand erhalten können. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die weitere Aufarbeitung dieses Materials.

Zunächst konnten wir von dem Alkaloid A noch eine geringe Menge in reiner Form abtrennen. Seine Analysen stimmen auf die Formel $[C_{20}H_{23}ON_2]^+Cl^- \cdot \frac{1}{2}H_2O$; es ist deshalb isomer mit dem Toxi-

[1]) Helv. 29, 1853 (1946).

ferinchlorid[1]), dem C-Curarin-I[2])- und dem C-Curarin-III-chlorid[3]). Von diesen Alkaloiden unterscheidet es sich aber deutlich durch seine Curare-Wirksamkeit von 0,05—0,07 mg/kg Frosch; während die erwähnten isomeren Verbindungen die folgenden Aktivitäten (Grenzdosis) zeigen: 0,009 und 0,1 mg/kg Frosch. C-Curarin III ist mit 15mg/kg Frosch fast unwirksam. Auch in den Farbreaktionen mit Mineralsäuren und Oxydationsmitteln sind deutliche Unterschiede erkennbar. Das Alkaloid A besitzt ferner ein charakteristisches UV-Absorptionsspektrum, welches sich mit keinem der bisher aufgenommenen UV-Spektren der Calebassenalkaloide zur Deckung bringen lässt. (Fig. 1)[2]). Leider war bisher eine eingehendere Untersuchung der geringen Substanzmenge wegen nicht möglich.

Aus den oberen Zonen des Reineckat-Chromatogramms konnten wir ferner noch etwa 500 mg des in Aceton schwer löslichen Calebassinpikrates abtrennen; das Calebassin ist nun in den von uns untersuchten Calebassen neben dem C-Curarin I als zweites Hauptalkaloid anzusprechen.

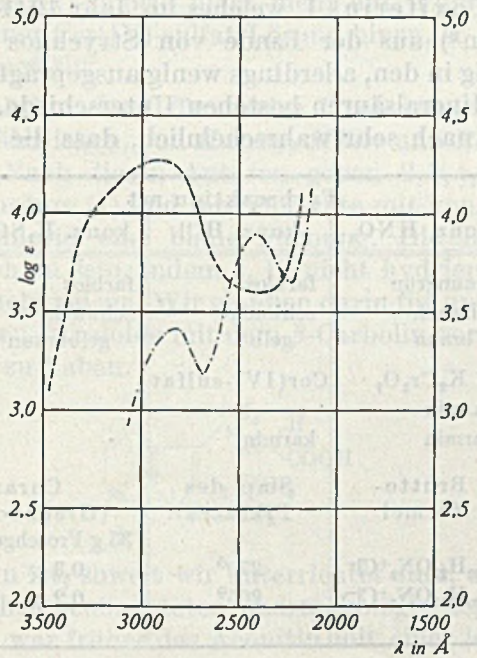


Fig. 1.

---- C-Toxiferin I in Wasser. ε-Werte mit MG = 351,7 berechnet.
-·-·- Alkaloid A in Wasser. ε-Werte mit MG = 380,7 berechnet.

[1]) *H. Wieland, K. Bähr* und *B. Witkop*, A. **547**, 156 (1941).
[2]) Helv. **29**, 1853 (1946).
[3]) *H. Wieland, H. J. Pistor* und *K. Bähr*, A. **547**, 140 (1941).

Schliesslich liess sich, leider nur in einer Menge von etwa 15 mg, ein fünftes Alkaloid isolieren, das sich von allen bisher bekannten Calebassen-Alkaloiden durch seine grosse Toxicität auszeichnet. Die Analyse des 2mal aus Alkohol umkrystallisierten Chlorides spricht für die Formel $[C_{20}H_{23}ON_2]^+Cl^-$. Der Schmelzpunkt des einmal aus Aceton-Wasser umkrystallisierten Pikrates lag bei 265° unter Dunkelfärbung. Dieser Schmelzpunkt ist noch nicht ganz sicher, da bisher sehr wenig Material zur Verfügung stand. Das neue Alkaloid besitzt ein UV-Absorptionsspektrum (Fig. 1), das mit demjenigen des Alkaloids „B"[1]) eine grosse Ähnlichkeit aufweist. Dass aber die beiden Alkaloide verschieden sind, ergibt sich einmal aus der ganz verschiedenen Lage ihrer Reineckate im Chromatogramm und zweitens aus dem Unterschied ihrer Wirksamkeiten: Das Alkaloid „B" ist mit seiner Grenzdosis von 0,03—0,05 mg/kg Frosch etwa 6—10mal schwächer wirksam als der neue Inhaltstoff.

Die wichtigsten Eigenschaften des neuen Alkaloids sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt. Wie man sieht, besteht in vieler Hinsicht eine gute Übereinstimmung der Eigenschaften mit denjenigen des Toxiferins I, welches im Jahr 1941 von *H. Wieland* und Mitarbeitern[2]) aus der Rinde von Strychnos toxifera isoliert worden ist. Einzig in den, allerdings wenig ausgeprägten Halochromiefärbungen mit Mineralsäuren bestehen Unterschiede. Trotzdem ist es unserer Ansicht nach sehr wahrscheinlich, dass die beiden Alkaloide

	Farbreaktion mit			
	konz. HNO_3	konz. HCl	konz. H_2SO_4	50-proz. H_2SO_4
Toxiferin I	braungrün	farblos	farblos	gelbrot
Alk. aus Calebasse	schwach-braun	schwach-gelb	schwach-gelbbraun	gelb-orange
	$K_2Cr_2O_7$	Cer(IV)-sulfat		
Toxiferin I	karmin			
Alk. aus Calebasse	karmin	karmin		

	Brutto-formel	Smp. des Pikrates	Curare-Wirkung (Grenzdosis) bezogen auf 35 g Froschgew.	1 kg Froschgew.
Toxiferin I	$C_{20}H_{23}ON_2^+Cl^-$	270°	0,3 γ	0,009 mg
Alk. aus Calebasse	$C_{20}H_{23}ON_2^+Cl^-$	265°	0,2 γ	0,005 mg*)

*) Da die Frösche je nach Herkunft und klimatischen Bedingungen verschieden auf die Alkaloide ansprechen, werden die Werte stets mit einem Standardpräparat verglichen. So gab z. B. dieses Alkaloid Werte von 0,005 mg/kg Frosch und 0,009 mg/kg Frosch. Im letzten Fall war aber die Empfindlichkeit der Frösche nur halb so gross als im ersten.

[1]) Helv. **29**, 1853 (1946).

[2]) *H. Wieland, K. Bähr* und *B. Witkop*, A. **547**, 156 (1941).

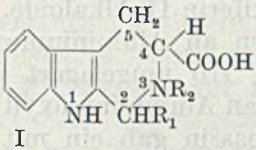
identisch sind. Für diese Ansicht spricht vor allem die einzig dastehende hohe Giftwirkung. Wir möchten daher das Calebassen-Alkaloid als C-Toxiferin I bezeichnen.

Weitere Halochromiereaktionen des C-Toxiferins I sind im experimentellen Teil angeführt.

Das C-Toxiferin I gibt, in konz. Schwefelsäure gelöst, auf Zusatz von festem Eisen(III)-chlorid oder Kaliumhexacyanoferrat(III) eine intensive blaue Farbreaktion, während mit Natriumnitrit zuerst eine rotviolette Farbe auftritt, die später in blauviolett übergeht. Alle anderen von uns isolierten Calebassenalkaloide geben diese Reaktionen nicht. Diese Farbreaktionen bilden daher einen empfindlichen Nachweis des C-Toxiferins I. Die ebenso empfindliche Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion wird auch von den anderen Alkaloiden gegeben.

Es sei noch bemerkt, dass die beiden Farbreaktionen offenbar auf verschiedene Gruppierungen der C-Toxiferin I-Molekel ansprechen. Die Färbung mit Eisen(III)-chlorid-Schwefelsäure verblasst nach längerem Stehen fast vollständig, und die Farbe tritt auf erneuten Zusatz von Eisen(III)-chlorid nicht mehr auf. Fügt man aber jetzt einige Tropfen einer Cer(IV)-sulfat-Lösung hinzu, so wird die Lösung intensiv carmin gefärbt.

Die Farbreaktion des C-Toxiferins I scheint in Verbindung zu stehen mit einer ähnlichen, von *Harvey*, *Miller* und *Robson*[1]) beobachteten Reaktion. Nach diesen Autoren geben 2,3,4,5-Tetrahydro-β-carbolin-4-carbonsäure (I) und ihre Derivate mit konz. Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid eine blaue Färbung. Die Reaktion scheint ziemlich spezifisch zu sein, indem z. B. nicht hydrierte Carboline die Reaktion nicht mehr zeigen. Wir glauben darin für unsere Vermutung, dass die Calebassen-Alkaloide mit dem β-Carbolin verwandt sind, eine Stütze gefunden zu haben.



I

Das Toxiferin ist, soweit wir unterrichtet sind, das Alkaloid mit der stärksten bisher beobachteten pharmakologischen Wirkung. Das giftigste Alkaloid war früher das Aconitin mit einer letalen Dosis von 0,1 mg/kg Ratte (intraperitoneal injiziert)[2]) und etwa 12 mg beim Menschen. Unser, aus Calebassen isoliertes Alkaloid war mit 0,008—0,012 mg/kg Kaninchen (subcutan injiziert; zeitlose Beobachtung) letal wirksam; es ist also etwa 10mal giftiger als Aconitin.

---

[1]) Soc. **1941**, 153; Vgl. dazu auch Helv. **29**, 1856 (1946).

[2]) *J. G. Munch* und *G. S. Gitlinger*, J. Am. Pharm. Assoc. **18**, 17 (1929).

Eine ähnlich hohe Toxicität beim Kaninchen zeigte auch das Curare-Alkaloid „B" mit einer letalen Dosis von 0,005—0,01 mg/kg, während es im Froschtest mit einer Grenzdosis von 0,03—0,05 mg/kg, wie erwähnt, 6—10mal schwächer wirksam war als das C-Toxiferin I. Die letale Dosis von C-Curarin I (Curare-Wirkung am Frosch 0,1 mg/kg) betrug 0,03 mg/kg Kaninchen.

Der genaue pflanzliche Ursprung des Calebassencurare ist bis heute immer noch nicht geklärt. Vor einiger Zeit haben *Wieland* und Mitarbeiter aus Pfeilgift-Calebassen das Toxiferin II $[C_{20}H_{23}N_2]X$ gewonnen und dasselbe Alkaloid später neben dem Toxiferin I, auch aus der Rinde von Strychnos toxifera isolieren können[1]). Damit schien erwiesen, dass die Indianer zur Pfeilgiftbereitung die Rinde dieser Pflanze benützen. Gegen diese Annahme sprach aber die Tatsache, dass die Rinde von Strychnos toxifera kein C-Curarin I, ein durch seine charakteristischen Halochromiefärbungen leicht nachweisbares Hauptalkaloid der Calebassen, enthielt und dass anderseits das giftigste Alkaloid der Rinde, das Toxiferin I, nicht in Calebassen nachgewiesen werden konnte. Falls sich die sehr wahrscheinliche Annahme bestätigt, dass unser C-Toxiferin I mit dem *Wieland*'schen Alkaloid identisch ist, so hat der erwartete Zusammenhang eine starke Stütze gefunden. Es erscheint allerdings zweifelhaft, ob Str. toxifera die einzige Pflanze der Gattung Strychnos aus der Familie der Loganiaceen ist, die zur Herstellung von Calebassen-Curare dient.

Im folgenden berichten wir noch über einige Versuche mit dem Calebassin, von dem uns allerdings auch nur bescheidene Mengen zur Verfügung standen.

Das aus der Calebasse isolierte Pikrat lässt sich, wie schon früher beschrieben, an der mit Chlorionen beladenen Wofatit-M-Säule fast quantitativ in das Chlorid überführen. Dieses besitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit der von *H. Wieland* und Mitarbeitern aus Calebassen isolierten Gruppe der Toxiferin II-Alkaloide, bei denen Toxiferin IIa durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd unter Wirkungsabschwächung in Toxiferin IIb umgelagert wird. Unser Calebassinchlorid liess sich dagegen an Aluminiumoxyd nicht isomerisieren. Das chromatographierte Calebassin gab ein mit dem Ausgangsmaterial identisches Pikrat, auch in der pharmakologischen Wirksamkeit (Grenzdosis 0,35 mg/kg Frosch) und im UV-Spektrum waren keine nennenswerte Unterschiede feststellbar.

Aus dem Chlorid gewannen wir noch das gut krystallisierte, in Wasser ziemlich schwer lösliche Jodid. Dessen Analysen bestätigten die für Calebassin aufgestellte Formel $[C_{20}H_{25}ON_2]^+X^-$.

Weder das Chlorid noch das Jodid konnten in der beim C-Curarin I beschriebenen Weise in die Norbase übergeführt werden. Stets

---

[1]) *H. Wieland, K. Bähr* und *B. Witkop*, A. **547**, 156 (1941).

trat dabei tiefgreifende Zersetzung ein. Die Nitrierung und Nitrosierung führten zu stark gefärbten amorphen Produkten. Hingegen liess sich das Calebassinchlorid glatt bromieren. Vermutlich wird dabei ein in der Molekel vorhandener Benzolring substituiert.

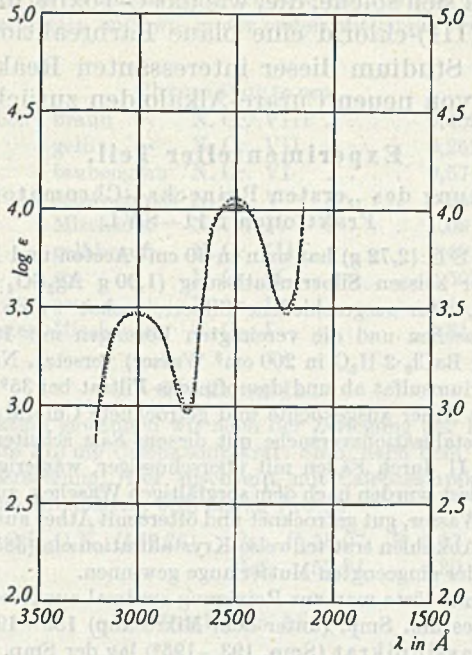


Fig. 2.

---- Calebassin in Wasser. ε-Werte mit MG = 380,7 berechnet.
····· Dihydro-calebassin in Wasser. ε-Werte mit MG = 382,7 berechnet.

C-Curarin I geht mit Barytlauge und Silberoxyd in eine dimere Base der Formel $C_{40}H_{42}ON_4$ über. Das gleiche Verhalten konnten wir beim Calebassinchlorid feststellen. Neben einem festen, amorphen Produkt entstand die krystallisierte dimere, ditertiäre Base $C_{40}H_{46}ON_4 \cdot H_2O$ nur in geringer Ausbeute. Beide Stoffe zeigten die für Calebassin charakteristische Rotfärbung mit konz. Salpetersäure nicht mehr, es trat nur eine schwache braun-grüne Farbreaktion auf. Hingegen sind die Färbungen mit Kaliumdichromat und Cer(IV)-sulfat unverändert erhalten.

Aus der amorphen Base entstand mit Methyljodid das Bijodmethylat $[C_{40}H_{46}ON_4 \cdot (CH_3)_2]^{++}J_2^{--}$ als farbloses Pulver und daraus das pulvrige Pikrat $[C_{40}H_{46}ON_4(CH_3)_2] \cdot [C_6H_2O_7N_3]_2$. Die Farbreaktionen dieser Salze sind die gleichen wie bei der dimeren Ausgangsbase.

Calebassinchlorid konnte mit Platinoxyd in wässeriger Lösung hydriert werden. Nach Aufnahme von etwa 1,1 Mol Wasserstoff liess sich in guter Ausbeute ein krystallisiertes Dihydro-calebassinchlorid

$[C_{20}H_{27}ON_2]^+Cl^-$ isolieren. Die Farbreaktionen sowie das UV-Absorptionsspektrum (Fig. 2) stimmten mit denjenigen des Ausgangsmaterials überein. Die Wasserstoffaufnahme lässt sich, wenn auch bedeutend langsamer, weitertreiben. Unter den höheren Hydrierungsprodukten fanden sich solche, die, wie das C-Toxiferin I, mit Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid eine blaue Farbreaktion gaben.

Das weitere Studium dieser interessanten Reaktionen muss bis zur Beschaffung von neuen Curare-Alkaloiden zurückgestellt werden.

Experimenteller Teil.

Weitere Aufarbeitung des „ersten Reineckat-Chromatogramms" mit den Fraktionen S II—S VI.

1. Die Fraktion S II (2,72 g) hat man in 30 cm³ Aceton und 10 cm³ Wasser gelöst und mit 85 cm³ einer heissen Silbersulfatlösung (1,90 g Ag_2SO_4 in 250 cm³ Wasser) tropfenweise versetzt. Das ausgeschiedene Silberreineckat wurde abzentrifugiert, mit Wasser gut nachgewaschen und die vereinigten Lösungen mit 18 cm³ einer Bariumchloridlösung (5,954 g $BaCl_2 \cdot 2\,H_2O$ in 200 cm³ Wasser) versetzt. Nach längerem Stehen trennte man vom Bariumsulfat ab und dampfte das Filtrat bei 35° (Badtemperatur) im Vakuum ein. Das mit Äther ausgekochte und getrocknete Chlorid (SS II) wog 1,212 g.

Da direkte Krystallisationsversuche mit diesem Salz scheiterten, führte man die gesamte Fraktion SS II durch Fällen mit überschüssiger, wässeriger Pikrinsäurelösung in die Pikrate über. Diese wurden nach dem sorgfältigen Waschen, zuerst mit Pikrinsäurelösung und dann mit Wasser, gut getrocknet und öfters mit Äther ausgekocht. Beim Lösen in wenig Aceton und Abkühlen trat teilweise Krystallisation ein (385 mg). Weitere 10 mg liessen sich noch aus der eingeengten Mutterlauge gewinnen.

Die 395 mg Pikrate löste man zur Reinigung zweimal aus Aceton unter Benützung eines *Soxhlet*-Apparates um. Smp. (unter dem Mikroskop) 189—191°. Im Gemisch mit authentischem Calebassinpikrat (Smp. 193—195°) lag der Smp. bei 189—192°. Auch die Farbreaktion mit konz. Salpetersäure und die biologische Aktivität (0,45 mg/kg Frosch) spricht für die Identität mit Calebassin.

Die Mutterlauge des krystallisierten Calebassinpikrates haben wir, wie früher beschrieben, an einer mit Cl-Ionen beladenen Wofatit-M-Säule (23,0 × 3,0 cm) in das Chlorid zurückverwandelt (0,73 g). Man nahm in wenig absolutem Methanol auf und trennte durch vorsichtige Zugabe von absolutem Äther eine dunkle, schwerlösliche Fraktion ab. (Aktivität = 0,02 mg/kg Frosch). Aus der Lösung (LSN II) liess sich trotz vieler Versuche keine krystallisierte Verbindung gewinnen. (Aktivität = 0,025 mg/kg Frosch.)

Man nahm deshalb die Fraktion LSN II in 12 cm³ absolutem Alkohol auf, versetzte mit 30 cm³ trockenem Aceton und chromatographierte an Aluminiumoxyd (17,0 × 2,2 cm). Die nach dem Waschen mit Aceton-Alkohol (6:1) erhaltenen Durchlauffraktionen (20 und 30 cm³) wurden, da Krystallisationsversuche ergebnislos waren, vereinigt und im Vakuum eingedampft. Nach dem Lösen in wenig Wasser und Filtrieren versetzte man mit einer bei 30—40° gesättigten wässerigen Lösung von Methylorange in geringem Überschuss. Nach dem Erkalten wurde abzentrifugiert und gründlich mit Wasser nachgewaschen. Das getrocknete Helianthat kochte man zur Reinigung mehrmals mit Äther und Aceton aus. Es stellte ein gelbrotes Pulver dar, liess sich aber nicht in krystalliner Form gewinnen. Die wirksame Grenzdosis betrug 0,1—0,05 mg/kg Frosch, woraus sich für das Chlorid ein Wert von etwa 0,05—0,025 mg/kg Frosch errechnen lässt.

Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2 \cdot C_{14}H_{14}O_3N_3S \cdot H_2O$ (629,42)	Ber.	C 64,82	H 6,25	N 11,13	S 5,09%
	Gef.	„ 65,09	„ 6,19	„ 11,16	„ 4,99%

„Helianthat SN II"

Auch das Perchlorat dieser Base liess sich nicht krystallisieren.

2. Die Fraktionen S III—S VI hat man, zusammen mit den entsprechenden Fraktionen eines kleinen Vorversuches vereinigt (10,44 g), in Aceton gelöst und von graubraunen Zersetzungsprodukten (1,2 g) abgetrennt. Die Reineckatlösung wurde nun auf eine Aluminiumoxyd-Säule (48×4,0 cm³) gegossen und mit Aceton nachgewaschen. Man setzte das Entwickeln mit Aceton so lange fort, bis sich die Mischzone I sowie der Hauptteil der Fraktion Ia im Filtrat befanden. Die Säule wurde dann entsprechend der Zonenausbildung zerschnitten und, wie in der ersten Mitteilung beschrieben, weiter vorgegangen.

Chromatogramm.

oben	braun	N. Cr. VIII	0,409 g
	gelb	N. Cr. VII	0,252 g
	taubengrau	N. Cr. VI	0,574 g
	schwachrosa	N. Cr. V	0,249 g
	Mischzone	N. Cr. IV	1,09 g + 1,66 g
	gelbbraun	N. Cr. III	0,49 g
	rot	N. Cr. II	0,507 g
	rosa	N. Cr. Ia	1,44 g
unten	Mischzone	N. Cr. I	0,34 g

Fraktion Ia:

Aus dieser Fraktion gewannen wir nach der Zerlegung der Reineckate und Überführung in die Pikrate 313 mg Calebassinpikrat. Smp. nach dem Umkrystallisieren aus Aceton 190—192° (Zersetzung). Der Mischsmp. mit Calebassinpikrat lag bei derselben Temperatur. Wirksame Grenzdosis: 0,25 mg/kg Frosch.

$C_{20}H_{25}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$ (537,26) Ber. C 58,07 H 5,07 N 13,04%
Gef. „ 57,84 „ 4,80 „ 13,50%

Fraktion II:

Diese Fraktion haben wir in wässerig-acetonischer Lösung mit 18 cm³ Silbersulfat und 4,0 cm³ Bariumchloridlösung in die Chloride übergeführt. Diese liessen sich zum Teil aus absolutem Alkohol und wenig Äther krystallisieren. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhielt man nach dem Stehen im Kälteschrank das C-Toxiferin I-chlorid in Form schöner, kleiner Prismen. Ausbeute etwa 15 mg.

Zur Analyse wurde mehrere Stunden bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2Cl + \frac{1}{2} H_2O$ (351,69) Ber. C 68,24 H 6,86%
Gef. „ 68,14; 67,66 „ 6,71; 6,74%

Die wirksame Grenzdosis am Frosch betrug 0,005 mg/kg. Die letale Dosis am Kaninchen, bei zeitloser Beobachtung und intravenöser Injektion geprüft, betrug 0,008—0,012 mg/kg. Farbreaktionen siehe theoretischer Teil. Das in üblicher Weise gewonnene Pikrat schmolz nach einmaligem Umlösen aus wässerigem Aceton bei 265° (Zersetzung).

Zur Analyse wurde wie oben bei 100° getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$ (535) Ber. C 58,35 H 4,77%
Gef. „ 58,29 „ 5,32%

Fraktion III:

Aus dieser Fraktion konnten wir in der bei Fraktion II beschriebenen Weise noch etwa 8 mg C-Toxiferin I-chlorid gewinnen. Die Farbreaktionen waren mit dem ersten Produkt identisch, und die Wirksamkeit betrug 0,0045 mg/kg Frosch. Eine Probe in konz. Schwefelsäure gelöst gibt auf Zusatz von Eisessig zuerst eine gelb-orange, dann schwach rotviolette und mit viel Eisessig fast wieder farblose Lösung.

Fraktion IV:

Aus dieser Fraktion konnte bisher noch kein krystallisiertes Alkaloid gewonnen werden. Ein aus Wasser umgelöstes Jodid (Jodid H_1/IV) war amorph, es zeigte die folgenden Farbreaktionen:

mit Cer(IV)-sulfat oder Dichromat:	intensiv rotviolett
mit konz. Salzsäure:	keine
mit konz. Schwefelsäure:	bräunlich
mit konz. Salpetersäure:	rotbraun

Die Wirksamkeit des Jodides betrug 0,3 mg/kg Frosch.

Die übrigen Fraktionen hinterliessen nach der Überführung in die Chloride nur sehr wenig eines meist dunkelbraun gefärbten Pulvers. Sie wurden deshalb nicht mehr weiter untersucht.

Versuche mit dem Calebassin.

Da das Calebassin mit den Alkaloiden der Toxiferin II-Gruppe Ähnlichkeit besitzt, haben wir sein Verhalten gegenüber Aluminiumoxyd noch näher untersucht:

Das Chlorid, aus 200 mg Pikrat durch Zerlegen an der Wofatitsäule hergestellt, haben wir in 10 cm³ absolutem Alkohol und 40 cm³ Aceton gelöst und durch eine Säule von Aluminiumoxyd (*Brockmann*) (10 × 1,3 cm) filtriert. Man wusch so lange mit Alkohol: Aceton (1:10) nach, bis die Cer(IV)-sulfatreaktion im Filtrat fast negativ geworden war.

Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels führte man den Rückstand sogleich in das Pikrat über, welches aus Aceton umkrystallisiert wurde (101 mg); Smp. 191—192° (Zers.). Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Calebassinpikrat zeigte keine Erniedrigung (Schmelzpunkt unter dem Mikroskop bestimmt).

Als man das Pikrat wieder an der Wofatit-M-Säule zerlegte, erhielt man das krystallisierte Calebassinchlorid: Das UV-Spektrum und die pharmakologische Aktivität (0,35 mg/kg Frosch) zeigten im Vergleich mit denjenigen des Calebassinchlorids praktisch keinen Unterschied. Auch die Farbreaktionen waren identisch.

Eine Probe wurde 6 Wochen über P_2O_5 im Hochvakuum aufbewahrt.

$C_{20}H_{25}ON_2Cl \cdot H_2O$ (362,70)	Ber.	C 66,17	H 7,51	N 7,74%
	Gef.	„ 65,63	„ 7,36	„ 8,01%

Eine Isomerisierung des Calebassins hat also an Aluminiumoxyd nicht stattgefunden.

Bromierung von Calebassin-chlorid.

32,0 mg des Chlorides gelöst in 0,3 cm³ Wasser wurden mit 15,6 mg Brom (1,15 Mol) in 1,25 cm³ Wasser versetzt. Es bildete sich zunächst ein Perbromid, das nach kurzem Schütteln wieder in Lösung ging. Die Lösung brachte man dann im Exsikkator zur Trockene und krystallisierte den Rückstand aus Methanol-Äther um. Das Produkt war mit 0,75 mg/kg Frosch aktiv. Das Produkt stellte ein Gemisch aus viel Mono- und wenig Dibromsubstitutionsprodukt dar, wie aus der Analyse des aus Aceton umkrystallisierten Pikrates hervorging:

$C_{20}H_{21}ON_2Br \cdot C_6H_2O_7N_3$ (616,18)	Ber.	C 50,68	H 4,25%
	Gef.	„ 48,59	„ 3,82%

Calebassinjodid.

70 mg Calebassinchlorid in 0,5 cm³ Wasser wurden mit 80 mg Kaliumjodid in 0,6 cm³ Wasser versetzt. Das amorphe Jodid saugte man nach längerem Stehen im Eisschrank ab und wusch mit wenig Eiswasser sorgfältig nach. Nach dem Trocknen krystallisierte man zweimal aus Methanol-Äther um, woraus das Calebassinjodid in Form schöner, farbloser Plättchen herauskam. Zur Analyse trocknete man bei 110—120° im Hochvakuum über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz.

$C_{20}H_{25}ON_2 \cdot J + H_2O$ (454,15)	Ber.	C 52,85	H 5,99	N 6,18%
	Gef.	„ 52,80	„ 5,77	„ 6,16%

Dimere tertiäre Base aus Calebassinchlorid.

Man schüttelte 90,9 mg Calebassinchlorid in 4 cm³ kalt gesättigter Barytlauge mit 200 mg frisch gefälltem Silberoxyd in 2 cm³ Barytlauge. Nach 5 Minuten filtrierte man ab und wusch mit Wasser, dem 1 Tropfen der Barytlauge zugesetzt worden war, sorgfältig nach. Nach dem Eindampfen im Exsikkator zog man den Rückstand unter Kohlendioxydausschluss so lange mit heissem Chloroform aus, bis dieses mit Cer(IV)-sulfatlösung keine Farbreaktion mehr gab. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde erneut in wenig Chloroform aufgenommen, filtriert und vorsichtig mit Methanol versetzt. Im Eisschrank krystallisierten nach längerer Zeit etwa 15 mg der dimeren Base aus, die bei 100° wie üblich getrocknet, zur Analyse gelangten. Beim Erhitzen beobachtete man ab 220° Dunkelfärbung ohne Schmelzen.

$C_{40}H_{16}ON_4 \cdot H_2O$ (616,41) Ber. C 77,87 H 7,85%
Gef. „ 77,36 „ 7,40%

Die Base gab mit Cer(IV)-sulfat die gleiche Farbreaktion wie das Ausgangsmaterial, hingegen trat mit konz. Salpetersäure nur eine schwache braungrüne Farbreaktion auf. Aus der Mutterlauge konnten keine krystallisierten Anteile mehr erhalten werden. Man dampfte deshalb im Vakuum ein und liess die Substanz mit 1 cm³ Methyljodid und 1 Tropfen Methanol 12 Stunden im Bombenrohr bei 30° stehen. Dann wurde noch 2 Stunden auf 60° erwärmt (Lichtausschluss!). Das nach dem Abdampfen des überschüssigen Methyljodids anfallende Pulver wurde 2-mal aus heissem Wasser umgelöst. Das anfallende, farblose Jodmethylat haben wir zur Analyse bei 100° zur Konstanz getrocknet.

$(C_{40}H_{16}ON_4 \cdot (CH_3)_2)^{++} 2\,J^-$ (882,26) Ber. C 57,07 H 5,94 N 6,35%
Gef. „ 57,07 „ 5,60 „ 6,23%

Farbreaktionen:

mit konz. Salpetersäure	schwach braunrot, mit Wasser gelblich
mit Cer(IV)-sulfat in 2-n. Schwefelsäure	intensiv karmin
mit Dichromat	man beobachtete zuerst eine Trübung, worauf die Lösung klar wurde und über rot in karmin überging.

Das dimere Jodmethylat wurde wie üblich in das Pikrat umgewandelt und dieses zweimal aus Aceton-Wasser umgefällt. Zur Analyse wurde wie oben verfahren. Im Smp.-Apparat erhitzt, zeigte es ab 170—172° Verfärbung und schmolz unter Zersetzung bei 197—200°.

$C_{54}H_{56}O_{15}N_{10}$ (1084,53) Ber. C 59,75 H 5,21 N 12,91%
Gef. „ 59,09 „ 5,33 „ 12,85%

Hydrierungen des Calebassinchlorids:

Dihydro-calebassinchlorid: 30,537 mg Calebassinchlorid (2 Stunden bei 20° über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet) wurden mit 55 mg aushydriertem Platinoxyd in 5 cm³ Wasser in der Mikrohydrierungsapparatur mit Wasserstoff geschüttelt. Nach der Aufnahme von 2,41 cm³ H_2 (22,5°, 726 mm) d. h. 1,1 Mol bezogen auf M = 353, wurde die Hydrierung unterbrochen. Man filtrierte vom Katalysator ab, wusch sorgfältig mit Wasser nach und dampfte das Filtrat im Exsikkator über konz. Schwefelsäure ein. Der farblose Rückstand wurde zweimal aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Ausbeute 22 mg. Zur Analyse trocknete man wie üblich bei 100° zur Konstanz. Die Substanz enthielt etwas Rückstand, der bei den Analysenwerten berücksichtigt ist.

$C_{20}H_{27}ON_2Cl \cdot {}^1/_4\,H_2O$ (351,20) Ber. C 68,34 H 7,89%
Gef. „ 68,28 „ 7,96%

Auch bei einem zweiten, analog ausgeführten Versuch konnte das Dihydro-calebassin in Form farbloser Nädelchen erhalten werden. Es besitzt das gleiche UV-Spektrum wie das Ausgangsmaterial und zeigt auch in seinen Farbreaktionen gegenüber Calebassinchlorid keine nennenswerten Unterschiede.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

153. Zur kolorimetrischen Bestimmung von Vitamin A, Vitamin D und β-Carotin unter besonderer Berücksichtigung des Vitamin D

von P. B. Müller.

(16. VI. 47.)

Die physiko-chemische Bestimmung des Vitamin D erfolgt heute fast ausschliesslich spektrometrisch durch Messung der Lichtabsorption des Vitamin D im U. V. bei 2650 Å oder kolorimetrisch unter Zugrundelegung der *Carr-Price*-Reaktion. In Naturprodukten wird die spektrometrische Bestimmung[1-8]) des Vitamin D im U. V. durch zahlreiche Begleitstoffe gestört, so dass diese Methode nur für ganz reine Präparate in Frage kommt. Auch die kolorimetrische Bestimmungsmethode mit $SbCl_3$[9-11]) ist für allgemein analytische Zwecke noch zu wenig spezifisch.

Das gleiche gilt auch für andere Farbreaktionen, wie z. B. die Reaktion von Vitamin D mit $AlCl_3$ und Pyrogallol[12]), die *Tortelli-Jaffé*-Reaktion mit Brom in $CHCl_3$[13])[14]) und die Reaktion mit Glycerindichlorhydrin und Acetylchlorid[15]). Alle diese Verfahren sind aber

---

[1]) *K. Dimroth*, Synthesen von Modellsubstanzen der antirachitischen Vitamine. Die Chemie **55**, 80 (1942).

[2]) *W. Huber, G. W. Ewing* und *J. Kriger*, The Absorption Spectra of the Vitamins and Provitamins D. Am. Soc. **67**, 609 (1945).

[3]) *H. P. Koch*, The Light Aborption of Geometrical Isomerides and the Structure of Vitamin-D, Chem. and Ind. **61**, 273 (1942).

[4]) *H. Töpelmann* und *W. Schuhknecht*, Z. Vitaminf. **4**, 111 (1935).

[5]) *J. Wodenitscharoff*, Analytische Methoden zur Vitamin D-Bestimmung, C. **1941**, II, 1642.

[6]) *Fritz Gstirner*, Chemisch-physikalische Vitamin-Bestimmungsmethoden, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1941.

[7]) *American Medical Association*, The Vitamins, a Symposium, Chicago 1939.

[8]) *H. R. Rosenberg*, Chemistry and Physiology of the Vitamins, *Interscience Publishers*, Inc. New York, N. Y., 1945.

[9]) *E. M. Shantz*, Antimony Trichloride Reaction of Vitamin D, Ind. Eng. Chem., Anal. **16**, 179 (1944).

[10]) *C. H. Nield, W. C. Russell, A. Zimmerli*, The Spectrophotometric Determination of Vitamins D_2 and D_3, J. Biol. Chem. **136**, 73 (1940).

[11]) *R. Raoul* und *P. Meunier*, C. r. **209**, 546 (1939).

[12]) *N. A. Milas*, A report on the physico-chemical Methods used for the quantitative Estimation of Vitamin D, Abstracts of Papers 100th Meeting, Amer. Chem. Soc., Sept. 1940, B. 16.

[13]) *L. A. Rutowski*, Über die Brauchbarkeit der *Tortelli-Jaffé*-Reaktion zur quantitativen Bestimmung von Vitamin D, Biochemica **5**, 528 (1940).

[14]) *V. L. Solianikova*, Quantitative photokolorimetrische Bestimmung von Vitamin D_2, Fette u. Seifen **51**, 40 (1944).

[15]) *A. E. Sobel, A. M. Mayer* und *B. Kramer*, New Colorimetric Reaction of Vitamins D_2 and D_3 and their Provitamins, Ind. Eng. Chem., Anal. **17**, 160 (1945); *A. E. Sobel* und *H. Werbin*, Activated Glycerol Dichlorhydrin. A New Colorimetric Reagent for Vitamin A, ibidem **18**, 570 (1946).

in Gegenwart von Verunreinigungen, wie sie in jedem natürlichen Untersuchungsmaterial vorkommen, so unsicher, dass Vitamin D heute meistens noch mit dem langwierigen und umständlichen biologischen Verfahren ausgewertet wird. Ähnliche Schwierigkeiten gelten auch für die physiko-chemischen Bestimmungen von Vitamin A und von β-Carotin.

Die Ausarbeitung neuer oder die Verbesserung bekannter physiko-chemischer Methoden zur Bestimmung von Vitamin D ist in der letzten Zeit von verschiedenen Seiten erneut an die Hand genommen worden. *H. Schalteggeer*[1]) beschrieb kürzlich ein Bestimmungsverfahren, welches auf der Fähigkeit verschiedener Sterine beruht, mit gewissen Aldehyden (Anisaldehyd u. a. m.) in Gegenwart von starken Säuren (Perchlorsäure), stark farbige Carbeniumsalze zu bilden. *J. B. de Witt* und *M. X. Sullivan*[2]) empfehlen zur Herstellung des $SbCl_3$-Reagenses an Stelle von $CHCl_3$ Äthylenchlorid und zur Trennung der Sterine von Vitamin A ein chromatographisches Verfahren unter Verwendung von Magnesia und Diatomeenerde als Adsorptionsmittel.

Um die Genauigkeit der $SbCl_3$-Bestimmungen von Vitamin B zu erhöhen, wurden verschiedene Vorschläge gemacht, z. B.: Einführung eines Korrekturfaktors bei Anwesenheit von Vitamin A und Carotinoiden, Reinigung durch Verseifung des Untersuchungsmaterials und Bestimmung des Vitamin D im Unverseifbaren, Zerstörung der Verunreinigungen im Unverseifbaren mit Maleinsäure-anhydrid, Abtrennung gewisser Verunreinigungen auf chromatographischem Wege[3])[4]).

Es zeigt sich aber auch, dass das $SbCl_3$-Reagens nicht immer gleichmässig reproduzierbare Ergebnisse gibt, wenn es nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften hergestellt wird[5])[6]).

Für ein Präparat, das neben Vitamin D noch Vitamin A und β-Carotin enthält, bestehen theoretisch zur Bestimmung der 3 Komponenten folgende 2 Möglichkeiten: Entweder jedes der 3 Vitamine einzeln aus dem Gemisch quantitativ zu isolieren und für sich mit einer geeigneten Reaktion zu bestimmen, oder aus einem Gemisch der 3 Vitamine jede einzelne Komponente mit einer spezifischen quantitativen Reaktion zu ermitteln.

---

[1]) Exper. **2**, 27 (1946); Helv. **29**, 285 (1946).

[2]) Ind. Eng. Chem., Anal. **18**, 117 (1946).

[3]) *N. A. Milas, R. Heggie, J. A. Raynolds*, A spectroscopic Method for the quantitative Estimation of Vitamin D, Ind. Eng. Chem., Anal. **13**, 227 (1941).

[4]) *J. van der Vliet*, Chromatographie als Hilfsmittel bei der Vitamin D-Untersuchung, C. **1942**, II, 1353.

[5]) *C. H. Nield, W. C. Russell, A. Zimmerli*, The Spectrophotometric Determination of Vitamins D_2 and D_3, J. Biol. Chem. **136**, 73 (1940).

[6]) *M. Lodi*, Vitamine und Hormone **4**, 401 (1943) (Vitamin A-Arbeit).

Da aber weder die Trennungsverfahren noch die für die einzelnen Komponenten bekannten Bestimmungsmethoden diesen Anforderungen entsprechen, habe ich diese Aufgabe durch Kombination der beiden analytischen Prinzipien der praktischen Lösung zugeführt.

Zur Trennung und Reinigung wird das früher beschriebene chromatographische Verfahren[1]) mit genau standardisiertem Al_2O_3[2]) benutzt. Darnach werden in einer mehrschichtigen Adsorptionskolonne aus verschieden aktivem Al_2O_3 Vitamin A-Alkohol und Vitamin D quantitativ von Vitamin A-Ester und β-Carotin getrennt und gleichzeitig von störenden Verunreinigungen befreit. Die Trennung von Vitamin A-Ester und β-Carotin erfolgt nach vorgängiger Verseifung des Vitamin A-Esters durch abermalige Chromatographie.

Die Vitamin A-Alkohol—Vitamin D-Fraktion enthält bisweilen noch Verunreinigungen, welche die Vitamin D-Auswertung stören. Die störenden Verbindungen lassen sich durch Verseifung und abermalige Chromatographie entfernen. Enthält das Untersuchungsmaterial wenig Vitamin D und viel Lipoide oder andere Verbindungen, welche stark eluierend wirken, so empfiehlt es sich, dasselbe vor der Chromatographie in Methanol zu lösen, von den bei 0° C sich abscheidenden Anteilen abzutrennen und nur den in Methanol gelösten Anteil zu verwenden.

Die Bestimmung von Vitamin A und Vitamin D erfolgt kolorimetrisch mit $SbCl_3$ an Hand von Testkurven, die mit reinen, krystallisierten Präparaten aufgestellt worden sind. Dabei wird berücksichtigt, dass die Reaktion von Vitamin A mit $SbCl_3$ zeit- und temperaturabhängig ist, dass die etwas träge Reaktion des Vitamin D mit $SbCl_3$ eine Reaktionstemperatur von etwa 25° C erfordert und dass bei der Vitamin D-Auswertung mit $SbCl_3$ ein kleiner, ganz bestimmter Anteil von eventuell anwesendem Vitamin A-Alkohol mit erfasst wird. — Grössere Mengen Vitamin A können jedoch auch spektrophotometrisch im U. V. ausgewertet werden[3]).

Die Bestimmung von β-Carotin erfolgt durch direkte stufenphotometrische Messung[3]).

Bei der Bestimmung des Vitamin D-Gehaltes von pharmazeutischen Kombinationspräparaten und Nährprodukten werden bisweilen noch Verunreinigungen mit erfasst, die innerhalb der Messzeit zu einer langsamen Extinktionszunahme der auszuwertenden Lösung führen. Diese Fehlerquelle lässt sich ausschalten, wenn bei der Bestimmung der zeitliche Verlauf der Extinktion in der im experimentellen Teil näher beschriebenen Weise berücksichtigt wird.

Der vorstehend beschriebene Analysengang ist in Figur 1 schematisch dargestellt.

---

[1]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).
[2]) *P. B. Müller*, Helv. **26**, 1945 (1943) und **27**, 404 (1944).
[3]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).

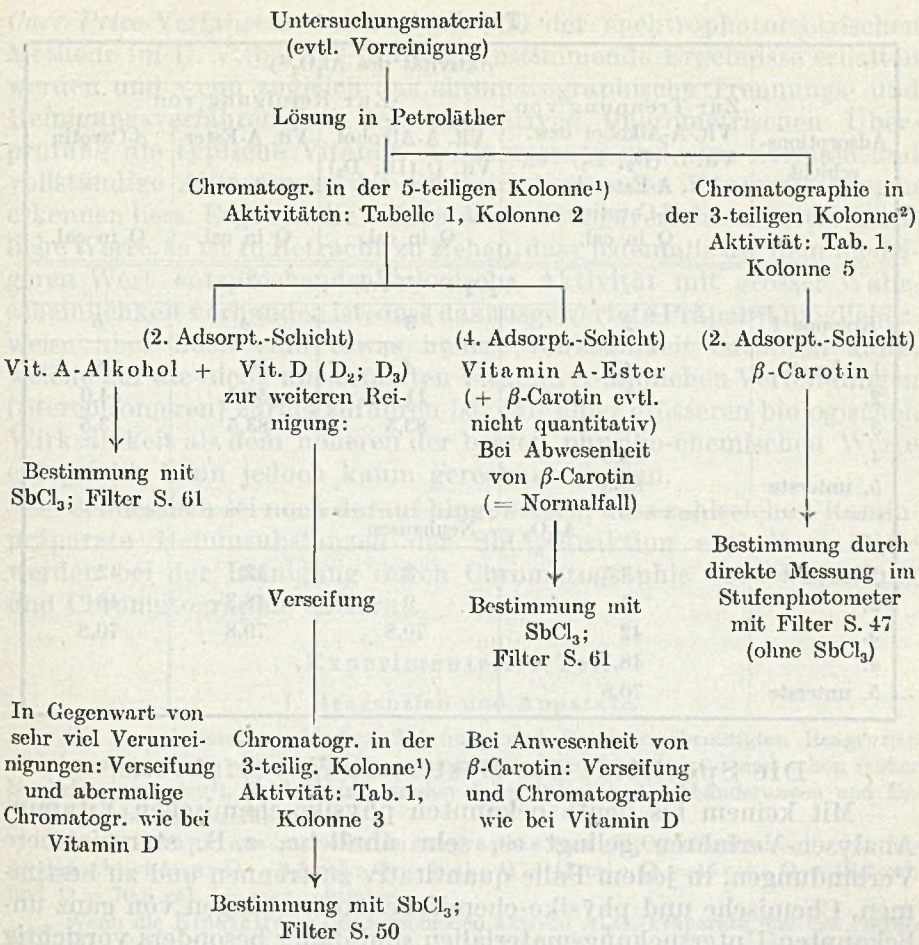


Fig. 1.

Die Trennung mehrerer Vitamine wird vorteilhaft in der 5-teiligen Adsorptionskolonne, die Reinigung eines einzelnen Anteiles in der 3-teiligen Kolonne ausgeführt. Die hierzu benötigten Aktivitätswerte der einzelnen Adsorptionsschichten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Einstellung der verschiedenen Al_2O_3-Präparate auf die zur Chromatographie benötigten Aktivitätsgrade erfolgt auf kalorimetrischem Wege[3]). Sie kann aber auch empirisch mit β-Carotin, einem Vitamin A-Ester-Präparat und dem daraus durch Verseifung dargestellten Vitamin A-Alkohol vorgenommen werden. Das genaue Verfahren wird im experimentellen Teil beschrieben.

---

[1]) Entwicklung mit 350 cm³ Petroläther.
[2]) Entwicklung mit 120 cm³ Petroläther.
[3]) *P. B. Müller*, Helv. **26**, 1945 (1943) und **27**, 404 (1944).

Tabelle 1.

Adsorptionsschicht	Aktivität des Al_2O_3 [1])			
	Zur Trennung von Vit. A-Alkohol bzw. Vit. D (D_2; D_3) von Vit. A-Ester bzw. β-Carotin	Zur Reinigung von		
		Vit. A-Alkohol Vit. D (D_2; D_3)	Vit. A-Ester	β-Carotin
	Q in cal.	Q in cal.	Q in cal.	Q in cal.
	Al_2O_3 — *Merck*			
Kolonne 1	2	3	4	5
1. oberste	4	4	50	50
2.	11	11	56,5	54,0
3.	50	83,5	83,5	83,5
4.	56,5			
5. unterste	83,5			
	Al_2O_3 — Neuhausen			
1. oberste	3,5	3,5	42	42
2.	9	9	48,3	46
3.	42	70,8	70,8	70,8
4.	48,3			
5. unterste	70,8			

Die Spezifität des Bestimmungsverfahrens.

Mit keinem bis heute bekannten physiko-chemischen Vitamin-Analysen-Verfahren gelingt es, sehr ähnliche, z. B. stereoisomere Verbindungen, in jedem Falle quantitativ zu trennen und zu bestimmen. Chemische und physiko-chemische Auswertungen von ganz unbekannten Untersuchungsmaterialien sind daher besonders vorsichtig zu interpretieren. Dies ist vor allem dann notwendig, wenn, wie im Falle der Vitaminanalyse, nur die biologisch wirksame Verbindung interessiert.

Für β-Carotin ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der Untersuchungen durch stereoisomere Verbindungen erwiesen. In Tranen und den daraus hergestellten Konzentraten, Hochkonzentraten sowie Vitamin A- und D-haltigen Pharmazeutika und Handelsprodukten wurde eine Beeinflussung der Auswertungen durch stereoisomere oder andere Verbindungen bisher nicht festgestellt.

Trotzdem ist es ratsam, physiko-chemische Vitamin A- und D-Analysen vorsichtig und kritisch auszuwerten. Jedenfalls nimmt die Sicherheit solcher Auswertungen zu, wenn mit verschiedenen Auswertungsverfahren Übereinstimmung erzielt wird. Am sichersten sind daher physiko-chemische Vitamin A-Auswertungen, wenn mittels des

[1]) Siehe Anmerkungen Figur 1, S. 1175.

Carr-Price-Verfahrens bei 610 mμ und der spektrophotometrischen Methode im U. V. bei 328 mμ übereinstimmende Ergebnisse erhalten werden und wenn zugleich das chromatographische Trennungs- und Reinigungsverfahren bei der qualitativen fluorometrischen Überprüfung die typische Vitamin A-Fluoreszenz und eine normale und vollständige Abtrennung des Vitamin A von den Verunreinigungen erkennen liess. Ergeben die beiden Auswertungsverfahren unterschiedliche Werte, so ist in Betracht zu ziehen, dass jedenfalls die dem niedrigeren Wert entsprechende biologische Aktivität mit grosser Wahrscheinlichkeit vorhanden ist, dass das ausgewertete Präparat möglicherweise aber noch eine etwas höhere Wirksamkeit entfalten kann, welche auf die nicht mit erfassten Vitamin A-ähnlichen Verbindungen (Stereoisomeren) zurückzuführen ist. Mit einer grösseren biologischen Wirksamkeit als dem höheren der beiden physiko-chemischen Werte entspricht, kann jedoch kaum gerechnet werden.

Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass zahlreiche Vitaminpräparate Hemmsubstanzen der $SbCl_3$-Reaktion enthalten. Diese werden bei der Reinigung durch Chromatographie bzw. Verseifung und Chromatographie entfernt.

Experimenteller Teil.

I. Reagenzien und Apparate.

Die zur chromatographischen Trennung und Reinigung benötigten Reagenzien und Apparate sowie die zur Bestimmung notwendigen Instrumente sind schon früher beschrieben worden[1]). Nachfolgend werden daher lediglich die Abänderungen und Ergänzungen hierzu angeführt.

Al_2O_3-Präparate zur Chromatographie (aus Al_2O_3 „Neuhausen") mit folgenden Aktivitäten: Q = 3,5 cal.; Q = 9 cal.; Q = 42 cal.; Q = 46 cal.; Q = 48,3 cal. und Q = 70,8 cal. (= max. aktiviert).

Wenn die Einstellung der verschieden aktiven Al_2O_3-Präparate und des Petroläthers zur Entwicklung der Chromatogramme nicht mit der kalorimetrischen Methode[2]) erfolgen kann, so empfehle ich folgendes Verfahren:

Zur Chromatographie von Vitamin A-Ester können die Aktivitäten der Al_2O_3-Präparate mit β-Carotin getestet werden. Ausgehend von maximal aktiviertem Al_2O_3 werden durch Zusätze von 0,5, 1, 2, 3, 4 und 5% Wasser usw. verschieden stark desaktivierte Al_2O_3-Präparate hergestellt. Zu einer ersten Orientierung werden diese in ca. 5 cm hohen Schichten in das grosse Adsorptionsrohr (52 cm Höhe, 2,5 cm ⌀) eingefüllt, und zwar so, dass die Aktivitäten von oben nach unten zunehmen. Nun werden ca. 0,6 mg β-Carotin kryst. gelöst in ca. 10 cm³ Petroläther auf die Kolonne gebracht und festgestellt, in welcher Schicht das β-Carotin bei der Entwicklung mit 350 cm³ Petroläther zurückgehalten wird. Die zur Chromatographie benötigten Aktivitätsgrade der Vitamin A-Ester- und der darüber gelagerten Adsorptionsschicht werden dann so eingestellt, dass 0,6 mg β-Carotin bei der Chromatographie in der 3-schichtigen Kolonne (27 cm Höhe, 2,5 cm ⌀) nach Durchfluss von 75 cm³ Petroläther eben vollständig von der obersten 9 cm langen Adsorptionsschicht in die mittlere Schicht vordringen und nach Durchfluss von 350 cm³ Petroläther gerade eben beginnen von der 9 cm langen mittleren in die unterste maximal aktivierte Adsorptionsschicht überzutreten. Dieser

[1]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).
[2]) *P. B. Müller*, Helv. **26**, 1945 (1943) und **27**, 404 (1944).

Moment wird am besten an der feinen, blassgelben Zone erkannt, die sich in der 3. Adsorptionsschicht auszubilden beginnt. Eine eventuell noch verfeinerte Nacheinstellung kann nun durch 2-malige Chromatographie von einem Vitamin A-Ester-Präparat erfolgen. Bei der 2. Chromatographie von 10000—20000 i. E. Vitamin A-Ester mit 350 cm³ Lösungsmittel muss sich die gesamte, im U. V.[1]) hellgrün fluoreszierende Menge in der mittleren Adsorptionsschicht befinden. Die oberste Schicht darf in der ganzen unteren, an die mittlere Schicht angrenzenden Hälfte keine grün fluoreszierenden Anteile mehr aufweisen, und die grün fluoreszierende Zone der mittleren Adsorptionsschicht darf noch nicht in die unterste Schicht übertreten.

Zur Einstellung des Aluminiumoxyds für die Chromatographie von Vitamin A-Alkohol und Vitamin D wird zunächst eine 5000—20000 i. E. Vitamin A-Ester entsprechende Menge eines Vitamin A-Konzentrates auf Vitamin A-Ester chromatographiert, der gereinigte Vitamin A-Ester verseift und als Vitamin A-Alkohol zusammen mit dem Unverseifbaren extrahiert. Die Standardisierung der Al_2O_3-Präparate erfolgt dann mit ca. 5000 i. E. dieses Vitamin A-Alkohols chromatographisch, analog wie zuvor mit β-Carotin, jedoch unter der U. V.-Lampe durch Beobachtung der dunkelgrünen Fluoreszenz des Vitamin A-Alkohols.

Hierzu werden im vorhinein schon wesentlich weniger aktive Al_2O_3-Präparate benutzt. Die Aktivität der mittleren Adsorptionsschicht soll hier so eingestellt werden, dass sie nach der Entwicklung mit 350 cm³ Petroläther von ca. 30000 i. E. Vitamin A-Alkohol nur ca. zur Hälfte ausgefüllt ist, damit unter denselben Bedingungen auch ca. 30000 i. E. Vitamin D noch quantitativ zurückgehalten werden. — Die Chromatographie des Vitamin D, welches sich im Chromatogramm praktisch wie Vitamin A-Alkohol verhält, erfolgt blind, da es nicht fluoresziert.

Die auf diese Weise eingestellten Aktivitätsgrade gelten nur für das verwendete Al_2O_3-Präparat und den hierzu benutzten Petroläther.

Die „Adsorptionskapazität" von Al_2O_3-Präparaten verschiedener Provenienz und sogar von solchen, die aus verschiedenen Fabrikationen ein und derselben Firma stammen, ist verschieden gross. Unter optimalen analytischen Bedingungen sollten aber von der gesamten mittleren Adsorptionsschicht 10000—30000 i. E. Vitamin A-Ester bzw. 20000 bis 30000 i. E. Vitamin A-Alkohol oder Vitamin D zurückgehalten werden.

Gereinigtes Chloroform: 1000 cm³ Narkosechloroform werden nacheinander 3mal mit 500—1000 cm³ Wasser, 2 mal mit 500 cm³ 1-n. HCl und wieder 3mal mit Wasser ausgerührt. Zwischen den einzelnen Operationen ist die wässerige Lösung immer möglichst gut abzutrennen. Schliesslich wird mit 40 g P_2O_5 über Nacht oder bei nicht sofortigem Gebrauch der Lösung auch längere Zeit getrocknet. Von dem so vorgereinigten $CHCl_3$, von dem auch grössere Vorratsmengen nach dieser Vorschrift hergestellt werden können, wird jeweils eine kleinere Vorratsmenge filtriert, destilliert und insbesondere zur Entfernung von Phosgen mit 25 g Entfärbungskohle pro 1000 cm³ $CHCl_3$ über Nacht stehen gelassen. Spätestens 2 Stunden vor Gebrauch wird eine kleinere Menge hiervon abfiltriert und nochmals wie zuvor mit 15—20 g Kohle/1000 cm³ $CHCl_3$ behandelt. Von dieser Lösung, die auch längere Zeit, mindestens aber 2 Stunden über Kohle stehen soll, wird jeweils die pro Tag benötigte Menge des gereinigten $CHCl_3$ abfiltriert und destilliert. (Achtung vor Feuchtigkeitsaufnahme bei der Destillation).

Regenerierung des $CHCl_3$: Das Chloroform kann aus den verschiedenen Versuchspartien: den Versuchsansätzen, dem Reagens und den fertig bestimmten Proben wieder regeneriert werden. Hierzu werden die Abfallösungen 1 mal destilliert und das $CHCl_3$ wie zuvor mit Wasser, 1-n. HCl und wieder mit Wasser gewaschen, mit P_2O_5 getrocknet und mit Entfärbungskohle behandelt. Es empfiehlt sich aber, das regenerierte $CHCl_3$ vor der Behandlung mit 1-n. HCl 6mal mit Wasser auszurühren.

Acetylchlorid: Sdp. 51° C, frisch destilliert.

---

[1]) Phyloralampe mit vorgeschaltetem Nickeloxyd-Glasfilter.

$SbCl_3$-Reagens in $CHCl_3$: $SbCl_3$ pro anal. wird in kleine Stücke zerstossen und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Zur Herstellung des Reagens werden 100 cm³ gereinigtes $CHCl_3$ in einen Erlenmeyer mit Schliffstopfen gegeben, 22 g (± 0,5 g) des getrockneten $SbCl_3$ hinzugewogen, der Erlenmeyer verschlossen und zur Lösung des $SbCl_3$ leicht erwärmt. Von dieser Lösung werden 100 cm³ durch ein Faltenfilter in einen 100 cm³-Messkolben filtriert und mit 2 cm³ frisch destilliertem Acetylchlorid (Sdp. 51° C) versetzt und gemischt. Das Reagens ist längere Zeit haltbar[1]). Für genaue Messungen, insbesondere von kleinen Mengen Vitamin D neben Vitamin A-Alkohol, empfehle ich aber, stets frisches Reagens zu verwenden.

Den Petroläther II und III[2]) zur Eluierung der Adsorbate verwende ich heute mit einem Zusatz von 10% absolutem Äthanol.

Der Petroläther IV[2]) ist entbehrlich. Er wird nur für das spektrophotometrische Auswertungsverfahren im U. V. benötigt.

Äthanolische Kalilauge zur Verseifung der Präparate: Es wird eine 5-n. äthanolische Kalilauge mit ca. 10% Wasser verwendet.

Das *Hilger*'sche A-Vitameter und der Quarzspektrograph für die Auswertungen im U. V. sowie das hierzu benötigte Plattenauswertungsgerät sind entbehrlich. Hingegen ist das Stufenphotometer mit folgenden Filtern auszurüsten: S. 47 (für β-Carotin), S. 50 (für Vitamin D) und S. 61 (für Vitamin A).

II. Aufstellung der Standardkurven.

Die Standardkurven zur Vitamin A-Auswertung sind mit krystallisierten Vitamin A-Acetat- und -Succinat-Präparaten aufgestellt und nach Verseifung dieser Präparate mit reinem Vitamin A-Alkohol überprüft worden. Da die Vitamin A-Auswertung bei 610 mμ temperaturabhängig ist, wurde je eine Testkurve für 20° und für 25° C aufgestellt, und zwar zur Messung der veränderlichen Reaktionslösungen bei 610 mμ und 1 cm Schichtdicke, nach genau 1 Minute. Die erhaltenen Testwerte sind in Tabelle 2 und die entsprechenden Testkurven in Fig. 2 zusammengestellt. Da für die Vitamin D-Auswertung auch noch die Vitamin A-Extinktionen bei 500 mμ nach 30 und 120 Sekunden interessieren, werden diese Werte daselbst mit angeführt.

Tabelle 2.

Zusammenstellung der Mittelwerte von $E^{1\,cm}_{S.\,61\,u.\,S.\,50}$ von reinem, krystallisiertem Vitamin A-Alkohol und Vitamin A-Ester bei 20 und 25° C.

Vitamin A-Alkohol γ	Werte von $E^{1\,cm}_{S.\,61\,u.\,S.\,50}$ bei:					
	20° C			25° C		
	S. 61	S. 50		S. 61	S. 50	
	Ablesg. n. 60″	30″	120″	Ablesg. n. 60″	30″	120″
3	0,27	—	0,035	0,255	—	0,035
7,5	0,64	—	0,05	0,595	—	0,060
15	1,17	0,05	0,09	1,09	0,06	0,105
22,5	1,58	—	0,12	1,49	—	0,150
30	1,88	0,085	0,155	1,79	0,10	0,195
37,5	2,09	0,12	0,19	2,0	0,13	0,24

[1]) *C. H. Nield, W. C. Russell, A. Zimmerli:* The Spectrophotometric Determination of Vitamins D_2 and D_3, J. Biol. Chem. **136**, 73 (1940).

[2]) *P. B. Müller*, Helv. 27, 443, (1944).

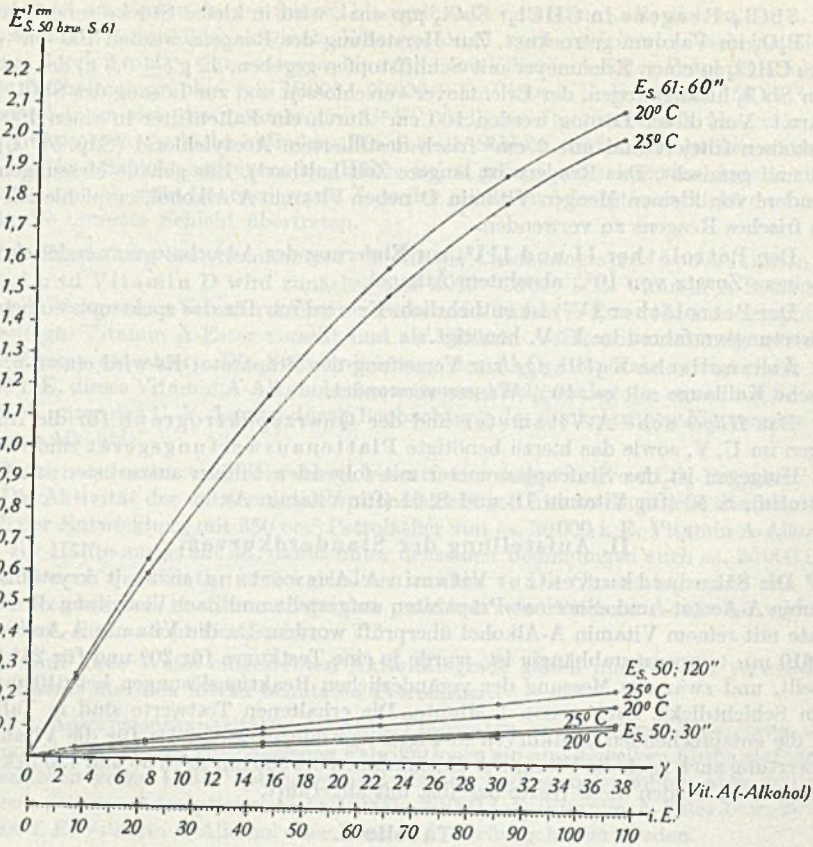


Fig. 2.

Standardkurve der $SbCl_3$-Reaktion mit Vitamin A

(Ausgeführt mit 1 cm³ Testlösung + 4 cm³ Reagens)

Testkurven, die mit chromatographisch-spektrophotometrisch[1]) ausgewerteten nicht krystallisierten Vitamin A-Ester und -Alkohol-Präparaten (Trane, Konzentrate, Hochkonzentrate) aufgestellt worden sind, wiesen in ihrem Verlauf eine kleine Abweichung von diesen Standardkurven auf. Daraus muss geschlossen werden, dass die $SbCl_3$-Reaktion mit verschiedenen Vitamin A-Präparaten nicht ganz einheitlich verläuft oder dass gewisse Begleitstoffe, welche durch das Reinigungsverfahren nicht quantitativ abgetrennt werden konnten, die $SbCl_3$-Reaktion wechselnd, wenn auch nur sehr wenig, beeinflussen. Da nun zwischen der internationalen Einheit und der gewichtsmässigen Angabe von Vitamin A noch keine feste Beziehung besteht, habe ich die für den Umrechnungsfaktor 1600 aufgestellte i. E.-Skala in der Weise Fig. 2 beigegeben, dass diese Abweichungen im praktischen Auswertungsgebiet (bis zu einer Extinktion von ca. 1,5) möglichst klein sind. Die mittleren Abweichungen der nach beiden Testkurven erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

[1]) Umrechnungsfaktor 1600 (2. Internationaler Vitaminkongress 1934).

Tabelle 3.

Abweichungen der an Hand der Standardkurven ermittelten Ergebnisse von denjenigen, die mit den Testkurven der nicht krystallisierten Vitamin A-Präparate errechnet worden sind.

Abweichung bei der Messung von			
Vitamin A		$E^{1\,cm}_{S.61}$ (20° C)	%
γ	i. E.		
1,75	5	0,16	−4,5
3,5	10	0,315	−2,5
7	20	0,60	0
14	40	1,10	+1
21	60	1,505	+1,5
28	80	1,81	+4,5
35	100	2,035	+7,5

Die Standardkurven zur Vitamin D-Auswertung sind mit verschiedenen krystallisierten Vitamin D_2-Präparaten, einem Vitamin D_2-3,5-dinitro-benzoesäure-ester- und einem Vitamin D_3-Präparat aufgestellt worden. Die Reaktion von Vitamin D mit $SbCl_3$ ist nahezu temperaturunabhängig, und die erhaltenen Färbungen sind innerhalb des Auswertungsintervalls von 30 bis 120 Sekunden praktisch konstant. Die erhaltenen Testwerte für 500 mμ und 1 cm Schichtdicke sind in Tabelle 4 zusammengestellt; die entsprechende Testkurve ist in Fig. 3 wiedergegeben.

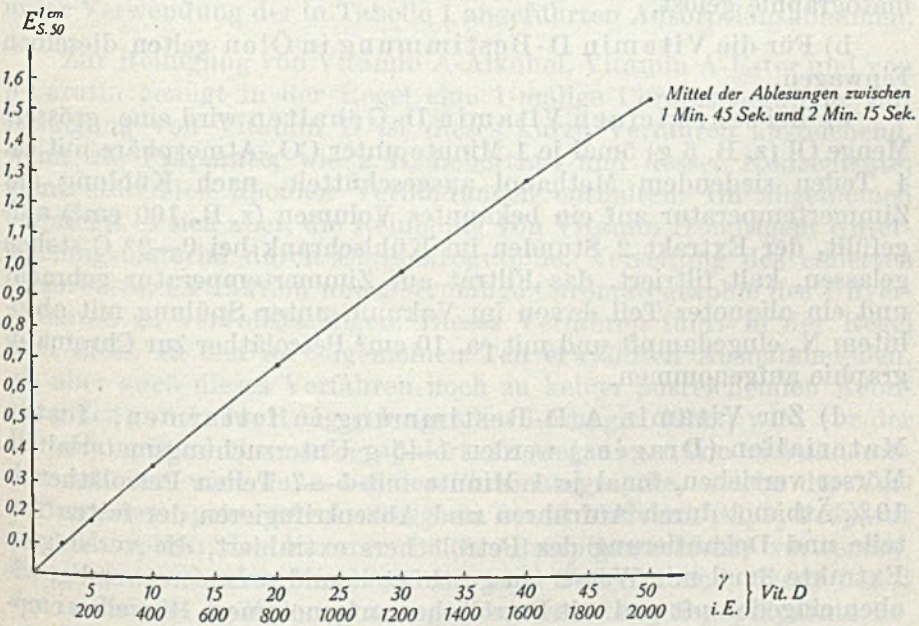


Fig. 3.
Standardkurve der $SbCl_3$-Reaktion mit Vitamin D.

Tabelle 4.

Zusammenstellung der Mittelwerte von $E^{1\,cm}_{S.\,50}$ von reinen, krystallisierten Vitamin D-Präparaten.

Einwagen an Vit. D_2 (Calciferol)	i. E. D	Werte von $E^{1\,cm}_{S.\,50}$ (20° C) nach 2 Min.	
2,5 γ	100	0,10	Bei 26° und 31° C und nach 30 Sekunden wurden praktisch dieselben Werte erhalten. Für Auswertungen nach 30 Sekunden ist hierzu aber eine Reaktionstemperatur von 25° C notwendig
5 γ	200	0,18	
10 γ	400	0,36	
20 γ	800	0,685	
30 γ	1200	0,985	
40 γ	1600	1,275	
50 γ	2000	1,535	

III. Die Bestimmung von Vitamin A, Vitamin D und β-Carotin.

1. Vorbereitung des Untersuchungsmaterials.

Die nachstehenden vorbereitenden Operationen ergeben die später zur chromatographischen Trennung und Reinigung gelangende Lösung I.

a) Zur Vitamin A-Bestimmung in Ölen werden bis maximal 0,5 g, zumeist 0,1—0,2 g Material in ca. 10 cm³ Petroläther zur Chromatographie gelöst.

b) Für die Vitamin D-Bestimmung in Ölen gelten dieselben Einwagen.

c) Bei sehr kleinen Vitamin D-Gehalten wird eine grössere Menge Öl (z. B. 5 g) 5mal je 1 Minute unter CO_2-Atmosphäre mit ca. 4 Teilen siedendem Methanol ausgeschüttelt, nach Kühlung auf Zimmertemperatur auf ein bekanntes Volumen (z. B. 100 cm³) aufgefüllt, der Extrakt 2 Stunden im Kühlschrank bei 0—2° C stehen gelassen, kalt filtriert, das Filtrat auf Zimmertemperatur gebracht und ein aliquoter Teil davon im Vakuum unter Spülung mit absolutem N_2 eingedampft und mit ca. 10 cm³ Petroläther zur Chromatographie aufgenommen.

d) Zur Vitamin A/D-Bestimmung in fettarmen, festen Materialien (Dragées) werden 1—5 g Untersuchungsmaterial im Mörser verrieben, 5mal je 1 Minute mit 5—7 Teilen Petroläther + 10% Äthanol durch Aufrühren und Abzentrifugieren der festen Anteile und Dekantierung des Petroläthers extrahiert, die vereinigten Extrakte 3mal mit Wasser ausgeschüttelt und, wenn notwendig, wie oben eingedampft und mit Petroläther aufgenommen. Bisweilen empfiehlt es sich, diese Extraktion nach Lösung des Untersuchungsmaterials in Wasser oder in verdünnter Sodalösung vorzunehmen.

e) Zur Vitamin A/D-Bestimmung in fettreichen, harten Materialien (Tabletten) wird eine bestimmte Menge Untersuchungsmaterial zerkleinert, mit 2 Teilen wasserfreiem Natriumsulfat homogen verrieben und 5mal je 1 Minute mit 9—10 Teilen Petroläther + 10% Äthanol extrahiert. Die Extraktion erfolgt die ersten 3 Male zweckmässig durch Ausschütteln im Schütteltrichter, Absitzenlassen und Dekantieren, die letzten 2 Male durch Aufrühren und Abzentrifugieren der festen Anteile im Zentrifugenbecher. Die vereinigten Extrakte werden wie oben eingedampft und mit ca. 10 cm^3 Petroläther zur Chromatographie aufgenommen oder im Falle c) zur Vitamin D-Bestimmung mit Methanol ausgezogen und weiter verfahren, wie unter c) beschrieben wurde.

2. Chromatographie und Verseifung des Untersuchungsmaterials.

Betreffend Herstellung und Vorbereitung der Adsorptionskolonnen, die Technik der Chromatographie und der Verseifung, die Eluierung und die Einengung der Eluate siehe frühere Mitteilung[1]).

Die chromatographische Reinigung der Lösung I oder eines aliquoten Teiles davon mit maximal 20000—30000 i. E. Vitamin A-Ester, 30000 i. E. Vitamin A-Alkohol oder Vitamin D bzw. mit 0,6 mg β-Carotin erfolgt nach dem in Fig. 1 aufgestellten Schema und unter Verwendung der in Tabelle 1 angeführten Adsorptionskolonnen.

Zur Reinigung von Vitamin A-Alkohol, Vitamin A-Ester und von β-Carotin genügt in der Regel eine 1-malige Chromatographie. Zur Reinigung von Vitamin D ist dieses kurze Verfahren ausreichend, wenn die Präparate, wie z. B. Lebertran und dessen Konzentrate, keine störenden lipoiden Verbindungen enthalten. Im allgemeinen empfiehlt es sich aber, die Reinigung von Vitamin D-haltigem Untersuchungsmaterial durch Chromatographie, Verseifung des eluierten Adsorbates, Extraktion und abermalige Chromatographie des Unverseifbaren zu vervollständigen. Dieses Verfahren führt in der Regel zum Ziele. In den im allgemeinen Teil erwähnten Ausnahmefällen, wo aber auch dieses Verfahren noch zu keiner ausreichenden Reinigung der zur Auswertung gelangenden Lösungen führt, wird vor der Verseifung 2mal chromatographiert. In Gegenwart von viel eluierenden Anteilen wird dann bei der Chromatographie, welche der Verseifung vorausgeht, zweckmässig ein etwas aktiveres Al_2O_3-Präparat zur Adsorption des Vitamin D (2. Adsorptionsschicht) verwendet. Hierzu hat sich eine Mischung aus zwei Teilen 2 und einem Teil 3 der in Tabelle 1, Kolonne 2 angegebenen Adsorptionspräparate be-

---

[1]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).

währt. In Zweifelsfällen kann die günstigste Aktivität der Adsorptionsschicht für Vitamin D, wie bei der Standardisierung der Al_2O_3-Präparate beschrieben wurde, nach Zusatz von etwas Vitamin A-Alkohol unter der U. V.-Lampe festgelegt werden.

Die Entwicklung der Vitamin A- und D-Chromatogramme erfolgt mit 350 cm³ Petroläther I, diejenige der β-Carotin-Chromatogramme mit 120 cm³ Petroläther I. Die Eluierung der Vitamin A- und Vitamin D-Adsorbate wird mit 250 cm³ Petroläther II, diejenige der β-Carotin-Adsorbate mit 250 cm³ Petroläther III durchgeführt. Die Verseifung der Präparate erfolgt wie früher beschrieben[1]) mit 5-n. äthanolischer KOH mit ca. 10% Wassergehalt.

3. Bestimmung und Auswertung der gereinigten Lösungen.

Zur stufenphotometrischen Auswertung werden die zur Trockne eingedampften Eluate mit gereinigtem $CHCl_3$ aufgenommen, in ein 25 cm³-Messkölbchen übergeführt und auf 25 cm³ aufgefüllt. Bei kleinen Vitamingehalten werden die Eindampfrückstände mit soviel $CHCl_3$ aufgenommen, dass in 1 cm³ Lösung noch eine zur Bestimmung ausreichende Menge Vitamin enthalten ist (= Lösung II).

Die Bestimmung erfolgt mit einer so grossen Menge Lösung II, dass die Versuche, wenn immer möglich, im günstigsten Teil der Standardkurven, d. h. zwischen $E^{1\,cm}_{S.\,61\,bzw.\,50}$ = 0,2—1,5 (Fig. 2 und 3) ausgewertet werden können. Diese Menge, maximal aber 1 cm³ Lösung II, wird in ein 5 cm³-Messkölbchen gegeben, wenn notwendig mit $CHCl_3$ auf 1 cm³ ergänzt, das Kölbchen mit 4 cm³ Reagens zur Marke aufgefüllt, 2mal geschwenkt, die Reaktionslösung in eine 1 cm-Messküvette gegeben und diese sofort mit einem Glasplättchen bedeckt. Die Auswertung erfolgt nach den unten angegebenen Richtlinien.

Bei sehr kleinen Vitaminmengen wird die $SbCl_3$-Reaktion direkt im Eindampfkölbchen ausgeführt. Dazu wird das Kölbchen mit einem Glasschliffstopfen verschlossen, der Trockenrückstand durch Schwenken des verschlossenen Kolbens mit 1 cm³ $CHCl_3$ aufgenommen, 4 cm³ Reagens zugegeben, kurz geschwenkt und die Reaktionslösung mit einer Pipette in die 1 cm³-Messküvette gegeben.

Die Bestimmung der Extinktion der Reaktionslösung erfolgt also immer mit 1 cm³ Lösung II oder einer mit $CHCl_3$ auf 1 cm³ Lösung ergänzten kleineren Menge II + 4 cm³ Reagens in genau 5 cm³ Gesamtlösung bei 1 cm Schichtdicke mittels dem Stufenphotometer, unter Berücksichtigung der unten angegebenen Ablesungszeiten und Korrekturen.

Zur Bestimmung von Vitamin A (Alkohol und Ester) wird die Extinktion der Reaktionslösung bei 610 mμ (Filter S. 61) nach genau 60 Sekunden gemessen, die Temperatur der Reaktionslösung sofort nach der Messung auf 1° C genau bestimmt und die bei X° C ermittelte Extinktion auf die nächstliegende Testbedingung (20° oder 25° C) umgerechnet. Die Umrechnung erfolgt in der Weise, dass die abgelesene Extinktion um den Wert vergrössert oder verkleinert wird, der sich für den gegebenen Temperaturunterschied (von X° C und 20° bzw. 25° C) aus dem Extinktionsunterschied berechnen lässt, der im Bereich der ermittelten Extinktion für 5° C aus den Standardkurven für 20° und 25° C (Fig. 2) abgelesen werden kann (siehe Beispiel). Aus den Standardkurven Fig. 2 kann dann der in der vorgelegten Menge Lösung II bestimmte Vitamin A-Gehalt in γ oder in i. E. (Umrechnungsfaktor 1600) abgelesen werden.

---

[1]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).

Zur Bestimmung von Vitamin D (D_2 und D_3) wird die Extinktion der mindestens 20° C warmen Reaktionslösung bei 500 mμ (Filter S. 50) nach 2 Minuten gemessen. Lösungen, deren Extinktion nach der 30. Sekunde laufend zunimmt, werden bei min. 25° C nach genau 30 und 60 Sekunden gemessen und der Extinktionszuwachs zwischen der 30. und 60. Sekunde von dem nach 30 Sekunden ermittelten Wert in Abzug gebracht. Aus der Standardkurve Fig. 3 kann dann der in der vorgelegten Menge Lösung II bestimmte Vitamin D-Gehalt in γ oder in i. E. abgelesen werden.

Zur Bestimmung von Vitamin D neben Vitamin A (-Alkohol) wird die Extinktion der Reaktionslösung bei 610 mμ nach 60 Sekunden und diejenige bei 500 mμ nach 120 Sekunden gemessen, oder, wenn notwendig, das Vitamin D wie zuvor bei 25° C nach 30 und 60 Sekunden und Vitamin A zwischen der 60. und 70. Sekunde oder in einer 2. Probe nach 60 Sekunden bestimmt und die Temperatur der Reaktionslösung nach beendeter Messung ermittelt.

Zur Auswertung der Messung wird zunächst der Vitamin A-Gehalt wie zuvor ermittelt und die darauf zurückzuführende Extinktion bei 500 mμ aus der den Messbedingungen am nächsten liegenden Standardkurve für 20 oder 25° C abgelesen. Nach der Umrechnung (analog wie beim Vitamin A), in diesem Falle aber auf die Versuchstemperatur X° C, wird der errechnete, dem Vitamin A zukommende Extinktionswert von der Gesamtextinktion der Vitamin D-Bestimmung abgezogen (siehe Beispiel). Die Ermittlung des Vitamin D-Gehaltes erfolgt dann, eventuell nach Berücksichtigung des Extinktionsganges der Reaktionslösung, wie zuvor, an Hand der Vitamin D-Standardkurve Fig. 3 (siehe oben).

Die Bestimmung von β-Carotin, dessen Lösungen nach der 1. chromatographischen Reinigung auf Grund der Gelbfärbung im Stufenphotometer mit dem Filter S. 47 ausgewertet werden, erfolgt wie früher[1]) beschrieben wurde.

Zur Bestimmung von β-Carotin und von Vitamin A-Ester nebeneinander werden die Anteile durch Verseifung und anschliessende Chromatographie getrennt und dann einzeln bestimmt, wie oben angegeben wird.

4. Fehlerbreite und Erfassbarkeitsgrenze der Methode.

Die Fehlerbreite bzw. Genauigkeit der Bestimmungen beträgt ± 10%, wenn man die vom verwendeten Al_2O_3-Präparat abhängigen Versuchsverluste bei der Auswertung einkalkuliert und wenn berücksichtigt wird, dass die Al_2O_3-Mischungen zur Chromatographie von Vitamin A-Alkohol und Vitamin D nicht älter als 2 Tage sein dürfen. Die Versuchsverluste sind für ein gegebenes Al_2O_3-Präparat einmal experimentell zu bestimmen.

Im gegebenen Falle betragen sie:

Al_2O_3—Neuhausen (1. Sendung).

Vitamin A-Alkohol-Bestimmung	= 10% pro Chromatogramm
Vitamin A-Ester-Bestimmung	= 10% pro Chromatogramm
dito Bestimmung durch Verseifung und Chromatographie auf Vitamin A-Alkohol	= 10% pro Chromatogramm
Vitamin D-Bestimmung[2])	= 5% pro Chromatogramm
dito Bestimmung durch Chromatographie, Verseifung und Chromatographie	= 10% pro Chromatogramm
β-Carotin	

[1]) *P. B. Müller*, Helv. 27, 443 (1944).

[2]) In Gegenwart von Verunreinigungen, welche zu einer laufenden Extinktionszunahme der Lösung zwischen der 30. und 120. Sekunde führen, ist die Genauigkeit etwas kleiner. Bei kleinen Vitamin D-Gehalten ist mit einer Streuung von ± 50 i. E. zu rechnen.

Al_2O_3—Neuhausen.

	Chromatographie in der Vit. A-Ester-Kolonne	Chromatographie in der spez. β-Carotin-Kolonne
1-malige Chromatographie von 10 γ	40—50%	40—50%
50 γ	35%	35%
100 γ	35%	35%
300 γ	20%	20%
600 γ	20%	20%
2-malige Chromatographie mit Verseifung von 600 γ	40%	40%

Al_2O_3 — *Merck.*

1-malige Chromatographie von 6 γ: Verlust = 20%
von 60 γ: Verlust = 10%
von 300 γ: Verlust = 5%

Diese Verluste sind auf mindestens ± 5% genau reproduzierbar.

IV. Beispiele.

Vitamin A-Ester-Bestimmung (Normalfall).

Reinigung: 1-malige Chromatographie.

Einwage: 1 g Öl pro 50 cm³ Petroläther (I).

Chromatographiert: 5 cm³ I = 100 mg Öl. Diese werden nach dem Einengen auf 25 cm³ aufgefüllt (II).

Bestimmung von 1 cm³ II (4 mg Öl) mit 4 cm³ Reagens im Stufo bei 22° C:

$$E^{1\,cm}_{S.\,61}\ (22^0\ C) = 0{,}66.$$

Auswertung:

$$E^{1\,cm}_{S.\,61} \text{ bei } 22^0\ C = 0{,}66$$

$$E^{1\,cm}_{S.\,61} \text{ bei } 20^0\ C = 0{,}66 + \frac{0{,}05 \times 2}{5} = 0{,}66 + 0{,}02 = \mathbf{0{,}68},$$

Aus der Standardkurve Fig. 2 ermittelte Vitamin A-Menge = 8 γ bzw. 23 i. E. A pro 4 mg entspr. 2000 γ bzw. 5750 i. E. A/g = 90% erfasstes Vitamin A.

Vitamin A-Ester-Gehalt (100%) = **2220 γ/g bzw. 6400 i. E. A/g.**

Vitamin D-Bestimmung in Gegenwart von Vitamin A-Alkohol und nicht abtrennbaren Verunreinigungen (seltener, komplizierter Fall).

Reinigung: Chromatographie, Verseifung, Chromatographie.

Einwage und Chromatographie: Wie oben.

Bestimmung von 1 cm³ II (= 4 mg Öl) mit 4 cm³ Reagens im Stufenphotometer bei 27° C:

$$E^{1\,cm}_{S.\,61}\ (27^0\ C) = \frac{\text{Ablesung nach } 60''—70''}{0{,}61}$$

$$E^{1\,cm}_{S.\,50}\ (27^0\ C) = \text{Ablesung nach:}$$

30″	60″
0,63	0,68

Auswertung.

„Extinktionsgang" zwischen der 30. und 60. Sekunde:

$$\Delta E^{1\,cm}_{S.\,50}\ 27^0\ C\ (60'' - 30'') = 0{,}68 - 0{,}63 = \mathbf{0{,}05}.$$

Tabelle 5.
Zusammenstellung der Analysenergebnisse von 3 Untersuchungen.

Reinigungsverfahren	Ergebnisse in i. E./g			
	chromatographisch-spektrophotometrisches Verfahren		chromatograph.-stufenphotometr. Verfahren	
	Vitamin A[1])	Vitamin D	Vit. A[1])	Vit. D
Präparat 1. Sollgehalt: Vit. A = 60 000—70 000 i. E./g, Vit. D = 15000 i. E./g				
Nicht gereinigt, direkt bestimmt	115000	(4000000)[2])	97000	420000
1mal chromatographiert:				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	4340	(70000)[2])	1760	47700
Vitamin A-Ester	66600	—	67000	—
Chromatograph. – verseift – chromatographiert:				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	1735	(54200)[2])	1780	15200
Vitamin A-Ester	62400	—	64000	—
Präparat 2. Sollgehalt unbekannt (gelagertes Präparat):				
Nicht gereinigt, direkt bestimmt	1390	(130000)[2])	356[3])	16200
1mal chromatographiert:				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	nicht bestimmbar	(12300)[2])	22	1720
Vitamin A-Ester	675	—	330[3])	—
Chromatograph. – verseift – chromatographiert:				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	nicht bestimmbar	1620	4	950
Vitamin A-Ester	625	—	655	—
Präparat 3. Sollgehalt: Vit. A = 2000 i. E./g; Vit. D = 500 i. E./g:				
Nicht gereinigt, direkt bestimmt	nicht bestimmbar		1400[3])	6500
a) Vorreinigung mit Methanol, Chromatograph. – verseift – chromatographiert:				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	nicht bestimmbar		13	480
dito 2mal chromatographiert vor der Verseifung				
Vit. A-Alkohol/Vitamin D .	nicht bestimmbar		13	505
b) Direkt chromatographiert 1mal chromatographiert:				
Vitamin A-Ester	—		2040	—
Chromatograph. – verseift – chromatographiert:				
Vitamin A-Ester	—		1990	—

[1]) Umrechnungsfaktor = 1600.

[2]) Nur zu Demonstrationszwecken berechnet. Die diesen Werten zugrunde liegenden Absorptionsspektren lassen deutliche Mengen von Verunreinigungen erkennen.

[3]) Hemmsubstanzen der $SbCl_3$-Reaktion zugegen.

Um diesen approximativen Extinktionswert ist die Messung der Vitamin A/D-Lösung nach 30 Sekunden zufolge der mit erfassten Verunreinigungen zu hoch ausgefallen.

$E^{1\,cm}_{S.\,50}$ (27° C 30″) für die reine Vitamin A/D-Lösung = 0,63 – 0,05 = **0,58.**

Die mit erfasste Menge Vitamin A-Alkohol wird wie oben ermittelt (= 8 γ) und der darauf zurückzuführende Extinktionswert bei 500 mμ, 25° C und nach 30 Sekunden wird aus Fig. 2 abgelesen. Er beträgt:

$$E^{1\,cm}_{S.\,50}\ (25^0\ C,\ 30'') = 0{,}025,$$

und weist bei der Versuchstemperatur von 27° C folgenden Wert auf:

$$E^{1\,cm}_{S.\,50}\ (27^0\ C,\ 30'') = 0{,}025 + \frac{0{,}01 \times 2}{5} = 0{,}025 + 0{,}004 = \mathbf{0{,}03}^{1)}.$$

Der dem reinen Vitamin D zukommende Extinktionswert beträgt daher:

$$E^{1\,cm}_{S.\,50} = 0{,}58 - 0{,}03 = \mathbf{0{,}55}.$$

Aus der Standardkurve Fig. 3 ermittelter Vitamin D-Gehalt = 15,75 γ bzw. 630 i. E. D/4 mg entspr. 3938 γ bzw. 157500 i. E. D/g = 90% erfasstes Vitamin D.

Vitamin D-Gehalt (100%) = **437 mg/g bzw. 175000 i. E. D/g.**

Auf die Wiedergabe des weitläufigen Versuchsprotokolles wird verzichtet. Hingegen werden zur Demonstration der Wirksamkeit des Reinigungsverfahrens und der Spezifität der Methode nachfolgend noch 3 Untersuchungen angeführt, und zwar: 1. Eine Untersuchung eines Vitamin A/D-Konzentrates; 2. eine Untersuchung eines Lebertrans und 3. eine Untersuchung eines Vitamin-Kombinationspräparates auf der Basis von Fett und Trockenmilch.

Die Auswertung der 3 Untersuchungen erfolgte sowohl nach dem stufenphotometrischen Verfahren als auch nach der früher beschriebenen spektrophotometrischen Methode[2]).

Präparat 1 stellt den Normalfall dar, Präparat 2 enthält einen Hemmstoff der $SbCl_3$-Reaktion; bereitet im übrigen aber keine Schwierigkeiten bei der Bestimmung[3]); Präparat 3 stellt den typisch komplizierten Fall dar, der durch Kombination aller Möglichkeiten anzugehen ist.

Anhang.

In der letzten Zeit wurde das Vitamin A-Auswertungsverfahren mit Glycerindichlorhydrin und Acetylchlorid in der Literatur öfters erwähnt. Die Überprüfung dieses Verfahrens hat im wesentlichen folgendes ergeben:

1. Das Glycerin-dichlorhydrin-Reagens reagiert wie das $SbCl_3$-Reagens häufig mit verschiedenen Beimengungen der Vitamin A-Präparate. Die Spezifität beider Farbreaktionen ist ungefähr gleich gross. In beiden Fällen ist eine Reinigung des Untersuchungsmaterials unumgänglich notwendig.

2. Der Vorteil des neuen Reagens liegt in der relativ guten Beständigkeit der Farbreaktion zwischen der 3. und 10. Minute (im Dunkeln!) und in der geringeren Empfind-

---

[1]) Für die Praxis sind die Ablesungs- und Berechnungs-Genauigkeiten auf ± 0,01 vollständig ausreichend. Bei kleineren Vitamin A-Gehalten erübrigt sich daher diese Berechnung.

[2]) *P. B. Müller*, Helv. **27**, 443 (1944).

[3]) Der einzige Fall von vielen hundert Analysen, der nach der Chromatographie noch einen Hemmungsfaktor der $SbCl_3$-Reaktion aufwies; er ist aber nicht reproduziert worden.

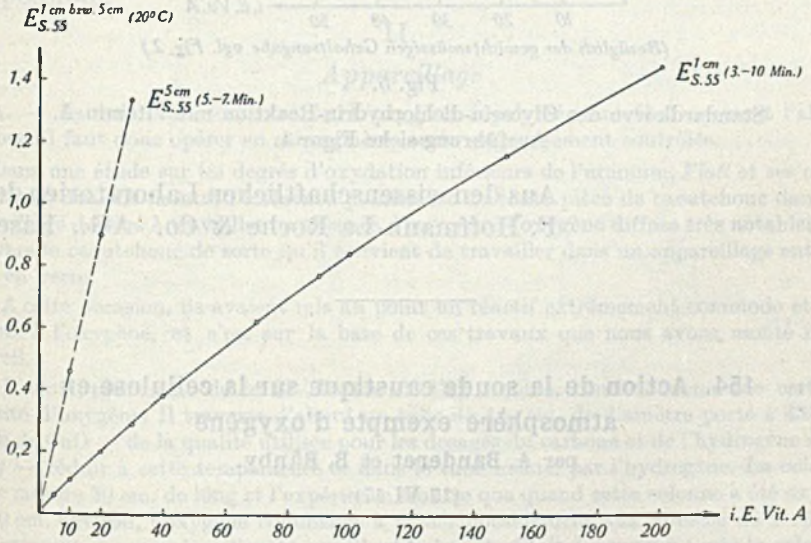
lichkeit auf kleinere Temperaturschwankungen. Zwischen + 15° und + 30° C tritt für je 1° C Temperaturerhöhung eine Extinktionszunahme von ca. 0,5% ein.

Hingegen tritt bei starker Belichtung der Reaktionslösung oder bei längerem Ablesen im Stufenphotometer eine deutlich wahrnehmbare Verblassung der Färbung ein.

3. Der Nachteil des Glycerin-dichlorhydrin-Reagens liegt in der geringeren Empfindlichkeit: Die Farbreaktion mit Vitamin A ist nur ca. ⅓ so stark wie die von Vitamin A und $SbCl_3$. Dadurch fällt der Ablesefehler der stufenphotometrischen Messungen ausserordentlich stark ins Gewicht (siehe Fig. 4). Genügend genaue Messungen sind nur mit Mikroküvetten möglich. Die mit 5 cm-Mikroküvetten aufgestellte Standardkurve zur Vitamin A-Auswertung mit 1 cm³ Testlösung + 4 cm³ Glycerin-dichlorhydrin (wie oben für die Auswertung mit $SbCl_3$ beschrieben wurde) bei 550 mμ und 5 cm Schichtdicke zwischen der 3. und 10. Minute und bei 20° C wird durch Fig. 5 dargestellt. Für Messtemperaturen zwischen + 15° und + 30° C sollte der Temperatureinfluss auf Grund der Angabe unter 2. berücksichtigt werden. Wegen der Lichtempfindlichkeit der Reaktionslösungen sind diese bis zur Messung bei gedämpftem Licht oder im Dunkeln stehen zu lassen. Die Messung hat so rasch als möglich, mindestens aber innerhalb 30 Sekunden zu erfolgen.

Besondere Aufmerksamkeit bedarf die Herstellung des Reagenses, da leicht zu wenig aktive Präparate erhalten werden. Die Wirksamkeit ist in jedem Falle zu kontrollieren.

Zur Vitamin D-Auswertung ist das Glycerin-dichlorhydrin-Reagens wegen der zu geringen Empfindlichkeit nicht geeignet.



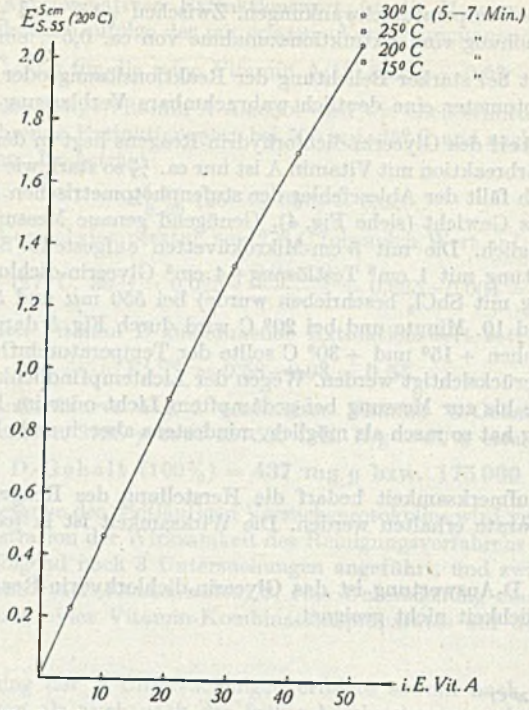
(Bezüglich der gewichtsmässigen Gehaltsangabe vgl. Fig. 2).

Fig. 4.

Standardkurve der Glycerin-dichlorhydrin-Reaktion mit Vitamin A.

Aufgestellt mit 4 cm³ Reagens + 1 cm³ Testlösung eines stufenphotometrisch mit $SbCl_3$ u. spektrophotometrisch im U. V. (Umrechnungsfaktor 1600) getesteten natürlichen Vit. A-Ester-Hochkonzentrates (800 000 i. E./g).

(Temperatureinfluss: Extinktionszunahme = 0,5%/1° Temperaturerhöhung.)



(Bezüglich der gewichtsmässigen Gehaltsangabe vgl. Fig. 2.)

Fig. 5.
Standardkurve der Glycerin-dichlorhydrin-Reaktion mit Vitamin A.
Ausführung siehe Figur 4.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

---

154. Action de la soude caustique sur la cellulose en atmosphère exempte d'oxygène

par A. Banderet et B. Rånby.

(17 VI 47)

I.

Introduction

On admet actuellement que la cellulose est constituée par des groupes anhydro-β-glucose liés en 1,4 par des ponts semicyclo-acétaliques. Par ailleurs on sait que, de ces chaînons glucose, un certain nombre peuvent être modifiés; en particulier le groupe alcool primaire en 6 peut être oxydé.

Mais dès 1939 *Staudinger*[1]) émettait l'hypothèse que certains des groupes β-glucosidiques qui assurent la liaison d'un groupe glucose au suivant, donc la solidité de la chaîne, peuvent être remplacés par un autre groupe résistant à la nitration en milieu anhydre, mais pas aux traitements alcalins.

Ce point de vue a été confirmé tout récemment par *G. V. Schultz* et *Husemann*[2]), qui ont remarqué que la vitesse d'hydrolyse de la cellulose, très grande au début, diminue tellement au bout d'un certain temps qu'il faut, pour expliquer la courbe obtenue, faire intervenir deux constantes de vitesse très notablement différentes. Pour expliquer ce résultat, les auteurs reprennent l'idée de *Staudinger* et supposent que certains groupes relativement peu nombreux dans la chaîne sont bien plus faciles à hydrolyser que la majorité des liaisons β-glucosidiques normales.

Il résulterait de tous ces travaux que ces liaisons exceptionnelles — encore plus ou moins hypothétiques — devraient être peu résistantes, alors que des liaisons β-glucosidiques le seraient beaucoup plus.

C'est cette hypothèse que nous nous sommes proposé de vérifier en examinant l'action particulièrement intéressante de la soude sur la cellulose, mais dans des conditions expérimentales aussi bien définies que possible.

II.

Appareillage

A. — La voie était toute tracée. L'oxygène dépolymérisant fâcheusement l'alcalicellulose, il faut donc opérer en atmosphère inerte soigneusement contrôlée.

Dans une étude sur les degrés d'oxydation inférieurs de l'uranium, *Flatt* et ses collaborateurs[3]) avaient montré l'influence pernicieuse de toute pièce de caoutchouc dans un appareillage destiné à travailler en absence d'oxygène: l'oxygène diffuse très notablement à travers le caoutchouc de sorte qu'il convient de travailler dans un appareillage entièrement en verre.

A cette occasion, ils avaient mis au point un réactif extrêmement commode et très sensible à l'oxygène, et c'est sur la base de ces travaux que nous avons monté notre appareil.

L'azote, provenant de la distillation de l'air liquide, contient donc une certaine quantité d'oxygène. Il traverse d'abord un tube de 1½ cm. de diamètre porté à 435° et rempli de CuO — de la qualité utilisée pour les dosages du carbone et de l'hydrogène selon *Liebig* — réduit à cette température et dans le tube même, par l'hydrogène. La colonne active mesure 30 cm. de long et l'expérience montre que quand cette colonne a été oxydée sur 10 cm. environ, l'oxygène commence à passer notablement aux vitesses de 2—5 l/h. A ce moment, on remplace l'azote par l'hydrogène et réduit à nouveau toute la colonne.

Ce tube était en verre de Bohème; on ne pouvait donc songer à le souder sur le verre ordinaire. Aussi le bouchon de caoutchouc à sa sortie est-il protégé du contact de l'air par une couche de Hg ou de dithionite alcalin enfermée dans un manchon en verre qui coiffe tout le joint. A partir de ce point, l'appareil est tout d'une pièce.

---

[1]) *Staudinger* und Sohn, B. **72**, 1709 (1939).

[2]) Z. Naturf. **1**, 268 (1946).

[3]) *Flatt* et *Hess*, Helv. **21**, 525 (1938).

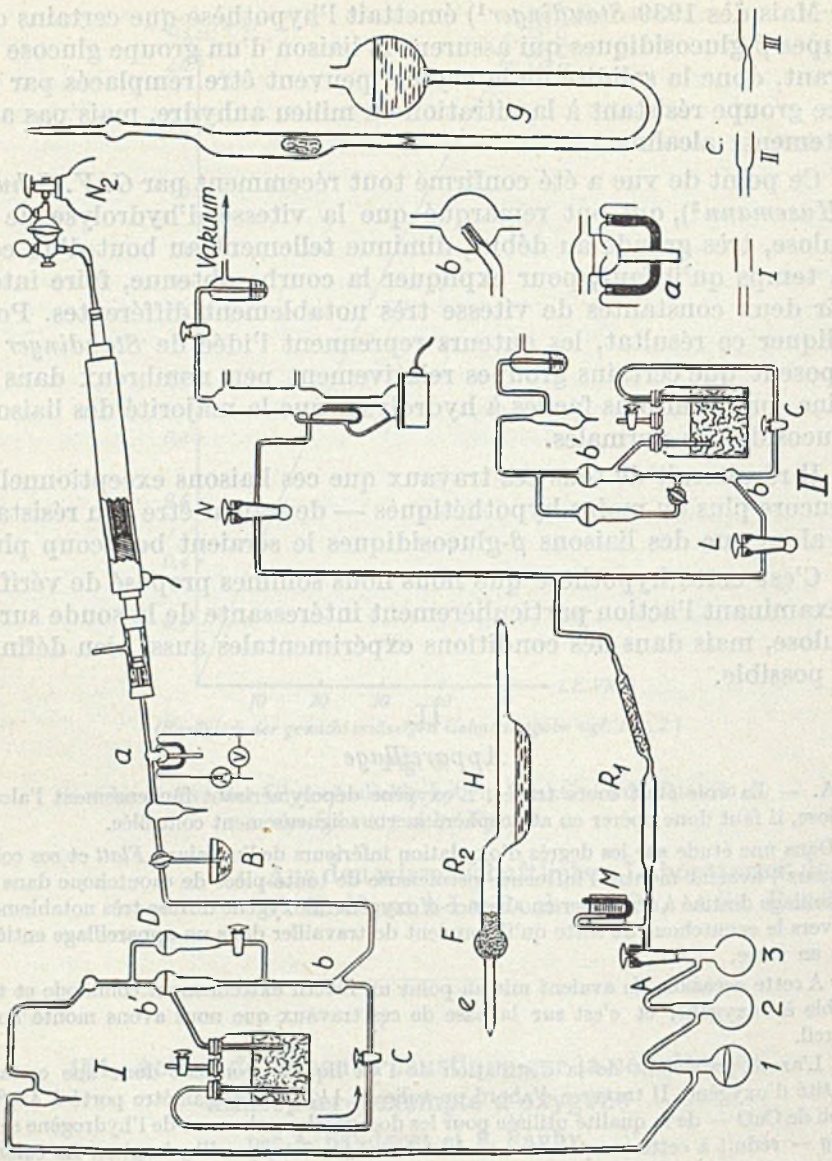


Fig. 1.

Au sortir du tube se place un microélectrolyseur contenant une solution alcaline (a)[1]) qui permet de mêler au gaz des quantités connues d'oxygène — et d'hydrogène naturellement — évaluées selon *Faraday* grâce au microampèremètre A.

Le robinet à trois voies B permet de diriger les gaz sortis du tube directement dans l'atmosphère, en particulier l'H_2 au cours de la régénération du cuivre du four.

Le gaz passe alors dans le premier appareil de contrôle. C'est une petite modification de l'appareil de *Flatt*. L'appareil comprend un réservoir de 300 cm³ à moitié rempli d'une

[1]) Voir le détail à droite de la fig. 1.

solution d'indigocarmin (6,6'-disulfo-indigo à ½%) en contact avec de la tournure de zinc. On constate que le p_H se stabilise aux environs de 5 si l'on est parti d'une solution acide d'indigocarmin, et que celui-ci ne tarde pas à se réduire en leuco. A partir de ce point nous n'utilisons plus de robinets ordinaires, mais seulement des robinets à Hg.

Par l'ajutage b[1]) on introduit le gaz divisé en bulles assez fines. Il monte dans le tube bb' et entraîne avec lui le liquide qui circule selon la flèche. La réduction en leuco est alors rapide. Quand elle est terminée et que le régime de circulation des gaz est stable on ferme le robinet C et le robinet à la base de la boule D. Celle-ci contient le leuco, et nous avons ainsi un témoin servant à constater de très faibles changements de nuance dans la portion de liquide comprise entre b et b', qui lave à présent le gaz sans être renouvelée.

Nous avons ensuite un flacon de garde pour le cas où du liquide coloré serait entraîné par la violence du courant gazeux.

1, 2, 3 représentent une série de ballons qui permet de distiller en atmosphère d'azote un solvant pour l'avoir bien exempt non pas de gaz mais d'oxygène dissous. Deux distillations successives doivent y arriver, et en chauffant le ballon 3 on charge l'azote de ces vapeurs qui iront se condenser dans le tube laboratoire R.

Au sortir de ce tube laboratoire, le gaz peut traverser un deuxième appareil de contrôle pareil aux précédents; on évite la diffusion de l'oxygène à contre-courant en séparant l'absorbeur principal de l'air par un piège rempli de pyrogallate de potassium.

On peut aussi faire communiquer le tube laboratoire R_1 avec une trompe à diffusion, elle-même protégée de l'infiltration de l'oxygène atmosphérique par un piège à pyrogallate tout pareil. Ainsi on sacrifie le vide préliminaire, mais ce défaut n'est pas trop grave comme nous allons le voir.

Une longue série d'essais a montré qu'une atmosphère contenant 10^{-6} parties d'oxygène pour 1 partie d'azote fait virer le leuco du jaune au vert sitôt que 30 litres ont passé. Pour une concentration de 5×10^{-7}, soit 5×10^{-5} %, il faut faire circuler 130 l. Par ailleurs, si l'on ne mélange pas intentionnellement de l'oxygène au moyen du microélectrolyseur (a) au gaz sortant du four, on atteint le virage quand 460 l. ont passé. Une extrapolation, peut-être un peu hardie, donne 3×10^{-7} comme concentration de l'oxygène dans l'azote purifié sur Cu.

A titre de comparaison, rappelons qu'on peut détecter l'oxygène aux concentrations suivantes[2])

P blanc	10^{-5} %
Pyrogallate de Na	10^{-3} %
Bactéries photogènes	10^{-8} %

Nous disposions ainsi de gaz dont le titre en oxygène ne pouvait dépasser une certaine limite grâce au contrôle continu que permettent les deux absorbeurs.

B. — Il restait à préparer une soude exempte d'oxygène, et à purger la cellulose de l'oxygène occlus ou adsorbé. Pour cela on place dans (fig. 1) le compartiment F du tube taré R_2 une quantité connue de cellulose, et dans l'autre compartiment H une quantité pesée de soude en pastilles. Le tube chargé dont le poids est ainsi connu, est soudé à sa place en R, dans l'appareil, et, avec un peu d'habitude, on réussit à former à l'endroit exact de la soudure un étranglement propre à être scellé sous vide par la suite. On purge alors tout l'appareil de l'air qu'il contient au moyen d'azote pur. On ferme le robinet A, puis soumet le tube laboratoire au vide de la trompe à Hg, mesuré, pour plus de sûreté, au delà des deux étranglements à souder. Cette trompe, à cause du flacon de garde dans le vide préliminaire, fonctionne dans des conditions déplorables, mais on réalise pourtant 1—2 millimètres de pression. Les pastilles de soude font fonction de desséchant et la cellulose dans ce vide sec subit d'importantes modifications morphologiques[3]). Les canaux

[1]) Voir le détail à droite de la figure 1.

[2]) *K. P. Meyer*, Helv. phys. acta 15, 1 (1942).

[3]) *Ott*, Cellulose (High Polymers Serie V — Interscience Publishers, New York 1943), 252—285.

entre les fibres, peut-être même les canaux entre les fibrilles, sont considérablement applatis, ce qui doit aider à l'expulsion de l'air qu'ils retiennent. On abandonne le contenu du tube laboratoire 24 heures dans ce vide sec, puis on refait circuler l'azote qui est évidemment très humide. La cellulose reprend sa structure normale et l'air expulsé hors de la cellulose est rejeté dans l'atmosphère. On refait cette opération encore deux fois, puis lave le tube avec 300 litres d'azote environ. L'humidité que charrie l'azote se condense sur la soude, et nous obtenons ainsi une lessive exempte d'oxygène.

Si nous voulons préparer une lessive plus diluée, ce processus est trop lent. Il faut distiller de l'eau du ballonnet 1 en 2, puis de 2 en 3 et de là sur la soude.

L'opération étant terminée, on évacue au moyen du vide préliminaire le tube laboratoire, scelle les deux étranglements et pèse. L'expérience montrant qu'on peut avoir, avant et après scellement, la tare du tube constante à 0,1 gr. près, on a donc, par différence, le poids de l'eau avec une précision bien suffisante, et, ainsi, la concentration de la soude.

C. — On fait couler la soude sur la cellulose en inclinant le tube qu'on agite vivement pour assurer une bonne imprégnation, et laisse réagir 24 heures.

Pour récupérer ensuite la cellulose sans qu'elle arrive, encore imbibée d'alcali, en contact avec l'air, on utilise l'appareil g (fig. 1)[1]).

On prépare de l'eau distillée exempte d'oxygène en la faisant bouillir 6 heures en courant d'azote, et en la laissant refroidir en courant d'azote également. On en remplit le tube de caoutchouc et la boule réservoir de g, et coiffe une des pointes au moyen du tube de caoutchouc en prenant soin qu'aucune bulle d'air ne reste emprisonnée là. On brise la pointe de verre sous le caoutchouc, l'eau se précipite dans le tube partiellement vidé et dilue la soude. On couple alors le caoutchouc à un gros réservoir d'eau distillée bouillie, place le tube en contre-bas, brise l'autre extrémité et vide le réservoir à travers le tube, monté ainsi en siphon. Quand l'eau de lavage n'est plus alcaline, on ouvre le tube et sèche la cellulose.

La méthode la plus sensible pour étudier l'altération subie par la cellulose est certainement l'étude de sa viscosité. La mise en solution peut se faire soit à l'aide de la liqueur de *Schweitzer*, soit après nitration. Les très récents travaux de Mme *Golova*[2]) montrent que la cellulose dissoute dans le Cuoxam est extraordinairement sensible à l'oxygène. Par ailleurs nous nous sommes rendu compte qu'en nitrant dans des conditions rigoureusement identiques, on a des résultats reproductibles, de sorte que toutes les celluloses ont été examinées après nitration.

Pour comparer les deux produits ainsi obtenus, nous utilisons leur viscosité intrinsèque $[\eta]$

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 \qquad \lim_{c \to 0} \left\{ \eta_{sp}/c \right\} = [\eta]. \tag{8}$$

Selon *Staudinger* on aurait

$$[\eta] = K_m \cdot DP.$$

Dans le domaine de poids moléculaire qui nous occupe, cette loi est bien certainement inexacte. Il n'en est pas moins certain que $[\eta]$ est une fonction croissante de DP et qu'une baisse de $[\eta]$ correspond à une dépolymérisation.

D. — Malgré tous nos soins, nous n'avons aucun renseignement sur le degré d'élimination de l'oxygène ainsi réalisé. On peut néanmoins se rendre compte de l'influence de l'oxygène restant (s'il en reste), en comparant une opération faite dans les conditions standard que nous venons de décrire avec une autre effectuée dans une atmosphère intentionellement chargée de petites quantités d'oxygène.

C'est ainsi que nous avons mercerisé des linters américains dans notre azote réputé pur durant 24 heures, et, d'autre part, une autre prise en a été mercerisée 6 jours dans une atmosphère chargée au moyen du microélectrolyseur de 10^{-6} parties d'oxygène.

---

[1]) Voir le détail à droite de la figure 1.

[2]) C. r. (Doklady) Acad. Sci. URSS, Nouv. série **29**, 582; C. A. **40**, 457 (1946).

Sur la fig. 2, B, on constate que le produit mercerisé plus longtemps dans une atmosphère plus riche en O_2 (cercles blancs) a un $[\eta]$ légèrement supérieur à celui du produit traité en atmosphère dite pure (croix)[1]. L'erreur est de l'ordre des erreurs expérimentales et par ailleurs il n'est pas impossible que la soude ait dissout un peu plus de β-cellulose au cours du mercerisage plus prolongé.

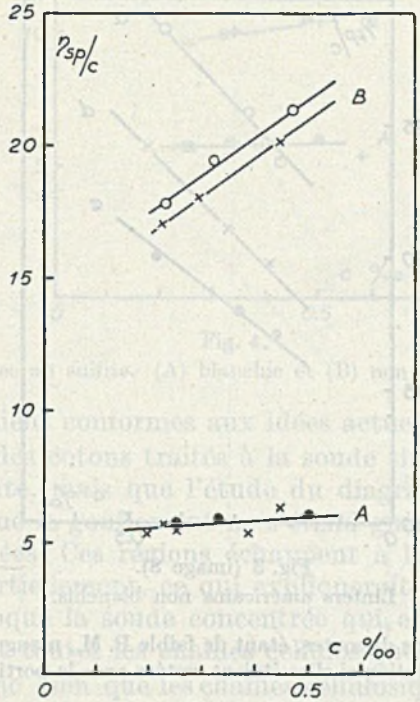


Fig. 2.

On peut, semble-t-il, dire que les faibles quantités d'oxygène qui restent peut-être malgré tout dans nos produits n'affectent guère l'alcali-cellulose.

III.

Résultats

A. — Au moyen de la technique décrite on a étudié assez longuement l'influence de quelques-uns des facteurs de ce traitement.

En mercerisant des linters américains bruts à la soude diluée, 6% p. ex. (bien au-dessous de la conc. limite de mercerisation) (fig. 3), on a une certaine dégradation, mesurée par la diminution de $[\eta]$ par rapport aux linters non traités nitrés dans les mêmes conditions (a), et une dégradation notablement plus importante (e) en utilisant une soude de 30—38% bien plus concentrée que les 18% représentant la concentration limite de mercerisage.

[1]) Toutes les concentrations c en gr. par 1000 gr. de solution.

Pour le calcul, il faut tenir compte du fait qu'au cours du mercerisage une partie de la cellulose passe en solution. On ne recueille que la fraction k qui représente le titre de la cellulose en α, k variant d'ailleurs avec la conc. de la soude employée. Soit c la conc. de nitrocellulose pesée. Elle correspond à la vraie valeur dans le cas des celluloses non traitées, mais à une valeur c/k de cellulose initiale dans le cas des celluloses mercerisées.

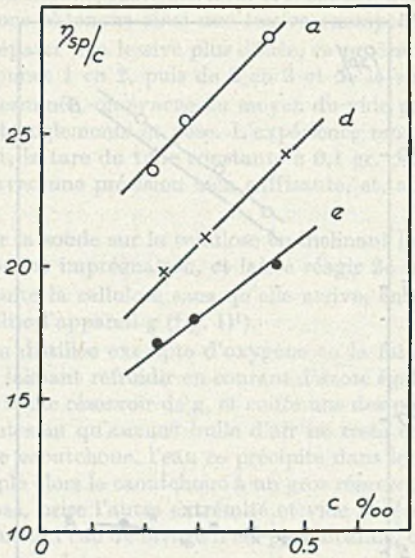


Fig. 3 (image 8).
Linters américains non blanchis.

Toutefois les portions dissoutes, étant de faible P. M., n'augmenteraient que faiblement la viscosité de la solution si elles étaient restées avec la portion insoluble et avaient été nitrées avec elle.

Un calcul d'erreur montre que l'effet de dépolymérisation réel doit être un peu plus fort que l'effet observé, mais cette différence est faible.

La nitration a été faite au mélange phosphonitrique selon *Davidson*[1]).

Nous avons choisi une durée de mercerisation de 24 heures assez arbitrairement. Mais l'expérience prouve qu'une mercerisation de 10 jours (cellulose au sulfite blanchie) (Fig. 4A) (croix) ou de 20 jours (cellulose au sulfite non blanchie) (Fig. 4B) (croix) entraîne pratiquement la même dépolymérisation qu'une mercerisation de 24 heures (points).

Il semble donc que, en l'absence d'une quantité d'oxygène suffisante pour créer des dommages, la soude dépolymérise la cellulose à un certain taux, et ceci assez rapidement, après quoi la cellulose subit impunément le contact de la soude.

On observe une notable différence de dépolymérisation par des soudes plus ou moins concentrées.

---

[1]) J. Textile Inst. **29**, T. 195 (1938).

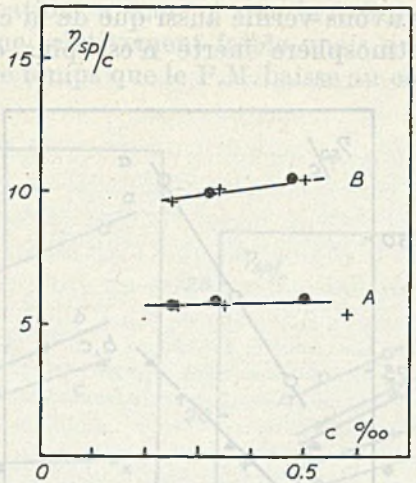


Fig. 4.
Cellulose au sulfite. (A) blanchie et (B) non blanchie.

Ces faits seraient conformes aux idées actuelles:

On sait que des cotons traités à la soude titrant moins de 18% gonflent sans doute, mais que l'étude du diagramme des rayons X semble prouver que le gonflement ne s'étend guère aux régions franchement cristallisées. Ces régions échappent à l'action de la soude, tout au moins partiellement, ce qui expliquerait la dégradation plus intense que provoque la soude concentrée qui, elle, mercerise et par conséquent atteint toutes les chaînes cellulosiques.

Il semble donc bien que les chaînes cellulosiques contiennent un certain nombre de groupes particulièrement peu résistants aux alcalis, la grande majorité des liaisons entre les restes de glucose étant, bien entendu, β-glucosidiques et, d'après ce qui vient d'être dit, au contraire très résistantes aux alcalis.

Ces conclusions seraient en accord avec les conclusions déjà publiées de *Staudinger* et de *G. V. Schultz*.

B. — Néanmoins l'action de la soude concentrée doit être considérée comme très brutale, et on peut se demander si une action plus modérée ne peut pas mettre ces «liaisons fragiles» hypothétiques en évidence.

L'étude, par la même technique de l'action de l'eau bouillante, permet d'arriver à certains résultats. Toutes les celluloses que nous avons étudiées, bouillies ½ h. dans l'eau distillée, subissent une certaine dégradation, évaluée par la baisse de la viscosité intrinsèque [η] des nitrates correspondants (Fig. 5, triangles noirs). Mais, chose curieuse, une cellulose ainsi débouillie, séchée puis rebouillie ne subit plus de dégradation (croix). Nous sommes arrivés à une limite nette, mais cette limite correspond à une dégradation inférieure à celle de la

soude diluée. Nous avons vérifié aussi que de la cellulose traitée à la soude diluée en atmosphère inerte n'est plus dégradée par l'eau bouillante.

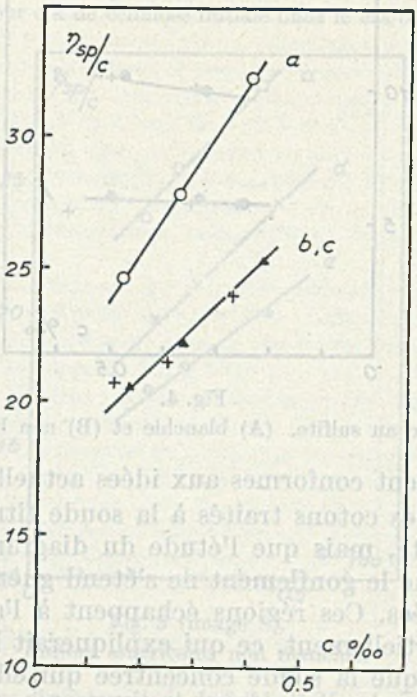


Fig. 5.
Linters américains non blanchis.

Nous avons étendu ces expériences à d'autres variétés de cellulose. L'étude d'une série de celluloses, au sulfite ou au sulfate, prélevées

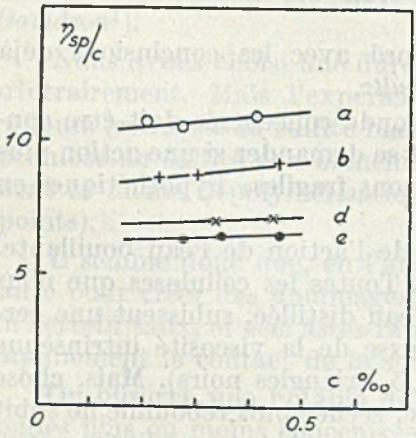


Fig. 6. Blanchie.

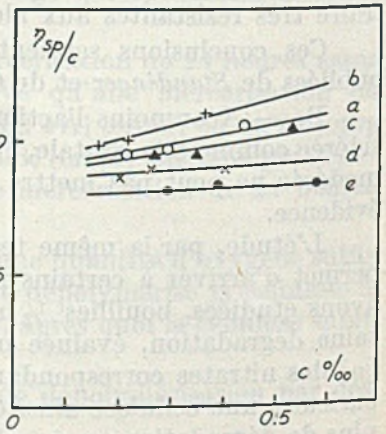


Fig. 7. Brute.

Cellulose au sulfate.

en cours de fabrication, a montré que la cellulose brute subit une dégradation alcaline relativement faible, mais que cette dégradation augmente, en même temps que le P.M. baisse au cours du blanchiment (Fig. 6, 7, 8 et 9).

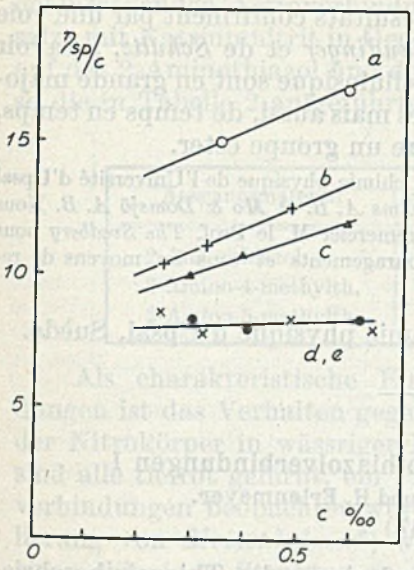


Fig. 8. Blanchie.

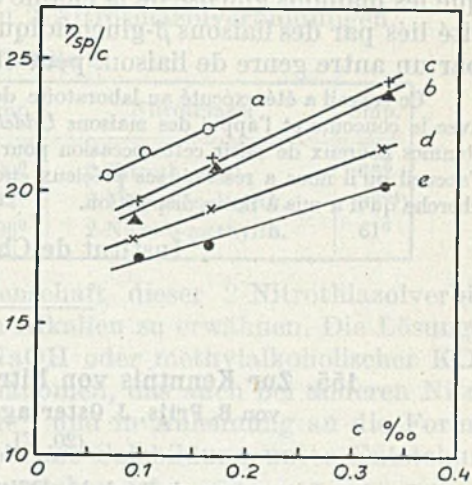


Fig. 9. Brute.

Cellulose au sulfite.

IV.

Nous ne méconnaissons pas que ces résultats sont peu commodes à interpréter, car la nitration apporte un élément d'incertitude regrettable. Elle est fort probablement accompagnée de brisures de chaînes importantes. Néanmoins il n'est peut-être pas trop hasardé de supposer que ces différents traitements diminuent la viscosité intrinsèque des nitrates correspondants parce qu'ils brisent des liaisons spécialement peu résistantes dans ces conditions, mais résistantes à la nitration seule. L'hypothèse de *Staudinger*, qui suppose qu'il s'agit là de groupes ester, n'est pas invraisemblable. On sait en effet que les esters aldoliques sont excessivement peu résistants à l'hydrolyse et on expliquerait bien ainsi l'augmentation du nombre de ces «fehlerhafte Stellen», comme dit *Staudinger*, dans les produits blanchis par des oxydants.

On peut se demander si le fait que l'eau donne une dégradation moindre que celle de la soude même diluée permet de conclure à l'existence de deux sortes différentes de liaisons fragiles. Il n'en est pas obligatoirement ainsi, et cela pour la même raison que celle qui explique la dégradation croissante avec la concentration de la soude. La soude, même diluée, gonfle davantage la cellulose que l'eau, même si elle ne gonfle pas les cristallites bien formés. On peut supposer qu'elle gonfle

des régions semi-cristallisées, dont l'architecture est trop serrée pour être gonflée par l'eau. Le nombre de chaînes cellulosiques exposées à l'hydrolyse est ainsi accru, et le nombre des coupures aussi.

CONCLUSION.

Il semble donc que ces quelques résultats confirment par une voie toute différente les conclusions de *Staudinger* et de *Schultz*, à savoir que les maillons glucose de la chaîne cellulosique sont en grande majorité liés par des liaisons β-glucosidiques mais aussi, de temps en temps, par un autre genre de liaison, peut-être un groupe ester.

Ce travail a été exécuté au laboratoire de chimie physique de l'Université d'Upsal avec le concours et l'appui des maisons *Uddeholms A. B.* et *Mo & Domsjö A. B.* Nous sommes heureux de saisir cette occasion pour remercier M. le Prof. *The Svedberg* pour l'accueil qu'il nous a réservé, ses précieux encouragements et tous les moyens de recherche qu'il a mis à notre disposition.

Institut de Chimie physique d'Upsal, Suède.

---

155. Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen I

von B. Prijs, J. Ostertag und H. Erlenmeyer.

(20. VI. 47.)

In der Literatur sind einige Nitroderivate des Thiazols beschrieben, welche die Nitrogruppe in 5- oder 4-Stellung des Thiazolkerns tragen und welche alle durch direkte Nitrierung erhalten wurden. In der folgenden Tabelle 1 sind diese bisher beschriebenen Nitrothiazolderivate zusammengestellt.

Tabelle 1.

Substituenten			Lit.	Smp.	Sdp.
2	4	5			
H	CH_3	NO_2	[1]	57,5°	
NH_2	H	NO_2	[2]	203°	
$NHCOCH_3$	H	NO_2	[2]	265°	
Cl (Br)	H	NO_2	[2]	61° (92°)	
NH_2	CH_3	NO_2	[2]	220°	
$NHNO_2$	CH_3	NO_2	[3]	185°, Zers.	
$NHCOCH_3$	CH_3	NO_2	[1] [2] [4]	228°, Zers.	
CH_3	CH_3	NO_2	[1] [2]		100°/1,5
OH	CH_3	NO_2	[3]	159°	
$NHCOCH_3$	NO_2	CH_3	[1]	249°	
CH_3	NO_2	CH_3	[1]	56°,5	

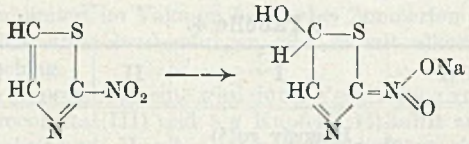
[1]) *F. Nagasawa*, J. Pharmac. Soc. Japan **60**, 219 (1940); C. **1941**, II. 199.
[2]) *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, Proc. Ind. Acad. Sci. **22** A, 343, 362 (1945).
[3]) *E. Ochiai* und *F. Nagasawa*, J. Pharmac. Soc. Japan **59**, 43 (1939); C. **1941**, I. 1805.
[4]) *E. M. Gibbs* und *F. A. Robinson*, Soc. **1945**, 925.

Im Zusammenhang mit strukturchemischen Untersuchungen interessierten wir uns für 2-Nitrothiazolverbindungen. Wie wir fanden, lässt sich die von *Sandmeyer*[1]) angegebene und von anderen Autoren[2])[3]) verbesserte Überführung von aromatischen Aminoverbindungen in die entsprechenden Nitroverbindungen durch Reaktion der Diazoniumsalze mit Natriumnitrit in Gegenwart von Cu- oder Co-Komplexsalzen auf das 2-Aminothiazol und dessen Homologe übertragen. Man erhält so die in Tabelle 2 aufgeführten 2-Nitrothiazolverbindungen.

Tabelle 2.

Ausgangsmaterial	Smp.	Nitrothiazol	Smp.
2-Aminothiazol	90°	2-Nitrothiazol	75°
2-Amino-4-methylth.	42°	2-Nitro-4-methylth.	38°[4])
2-Amino-5-methylth.	96°	2-Nitro-5-methylth.	61°

Als charakteristische Eigenschaft dieser 2-Nitrothiazolverbindungen ist das Verhalten gegen Alkalien zu erwähnen. Die Lösungen der Nitrokörper in wässriger NaOH oder methylalkoholischer KOH sind alle tiefrot gefärbt, ein Phänomen, das auch bei anderen Nitroverbindungen beobachtet wurde[5]) und in Anlehnung an die Formulierung von *Meisenheimer*[6]) wohl als Salzbildung unter Entstehung einer chinoiden Struktur zu verstehen ist.



Auffällig ist, dass nur beim 2-Nitrothiazol mit methylalkohol. KOH sofort (bei Anwendung wässriger NaOH nach einiger Zeit) Rotfärbung eintritt, während beim 2-Nitro-4-(5-)methylthiazol zunächst intensive Blaufärbung beobachtet wird. Diese geht nach längerem Stehen oder schneller bei gelindem Erwärmen über Violett in Rot über. Auf Zusatz von Säuren zur blauen oder roten Lösung tritt sofort Umschlag nach Hellgelb bzw. Hellorange ein.

Löst man 1 g 2-Nitrothiazol oder 0,5 g 2-Nitro-5-methylthiazol unter gelindem Erwärmen in wässriger 2-n. NaOH, so kann man auch nach mehrstündigem Stehen durch Ansäuern der tiefroten Lösung mit Salzsäure und Ausäthern 70 bzw. 80% des Ausgangsmaterials zurückgewinnen. Die rote alkalische Lösung ist hingegen nicht mit

[1]) *T. Sandmeyer*, B. **20**, 1494 (1887).
[2]) *A. Hantzsch* und *I. W. Blagden*, B. **33**, 2544 (1900).
[3]) *H. H. Hodgson* und Mitarbeiter, Soc. **1944**, 22; **1947**, 127.
[4]) Über Darstellung und Eigenschaften dieses Körpers wird später berichtet.
[5]) Vgl. *N. V. Sidgwick*, The Organic Chemistry of Nitrogen, S. 259.
[6]) *J. Meisenheimer*, A. **323**, 205 (1902).

Äther extrahierbar. Die Farberscheinungen der von uns neu dargestellten Nitroverbindungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für die Reaktion genügen einige mg Substanz.

Tabelle 3.

2-n. NaOH oder 30-proz. methylalkohol. KOH	2-Nitrothiazol	2-Nitro-4-methylthiazol	2-Nitro-5-methylthiazol
sofort	[1])	intens. blau	
nach 3 Min.		violett	schwach grün[2])
auf 50° erw.	violettrot	dunkelviolett	stark grünblau[2])
nach 2 Min.	weinrot	dunkelviolett	violettrot
auf 80° erw.	dunkelrot	dunkelrot	dunkelrot
Konz. HCl	schw. orange	orange	schwach gelb
2-n. NaOH	dunkelrot	dunkelrot	schwach rot
HCl	gelb	gelb	gelb

Zum Vergleich prüften wir noch das Verhalten einiger Thiazolverbindungen mit 5-ständiger Nitrogruppe, nämlich 2-Amino-5-nitrothiazol (I)[3])[4]), 2-Brom-5-nitrothiazol (II)[3]) und 2-Oxy-5-nitrothiazol (III)[5]), gegen wässrige 2-n. NaOH. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, sind die Färbungen dieser 5-Nitrothiazolverbindungen, soweit sie überhaupt auftreten, nicht so intensiv wie die der 2-Nitroderivate.

Tabelle 4.

2-n. NaOH	I	II	III
sofort	intensiv rot[6])	—	—
NaOH-Überschuss	gelb	—	—
auf 50° erw.	gelb	—	schwach orange
Konz. HCl	schwach gelb	—	gelb

Auch diese Färbungen verschwinden auf Zusatz von Säure, in einem Fall auch auf Zusatz von überschüssiger Natronlauge.

Da eine Aminogruppe in 2-Stellung des Thiazolkerns in Analogie zur Benzolreihe neu eintretende Substituenten in die 5-, d. h. *p*-Stellung dirigiert[7]), war es von Interesse, zu prüfen, ob eine 2-Nitrogruppe im Thiazol sich ebenfalls wie in der Benzolreihe verhält, d. h. in die

[1]) Mit methylalkohol. KOH sofort schwach rot.

[2]) Wird beim Verdünnen mit Wasser rein blau.

[3]) *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, l. c.

[4]) Eine Orangefärbung wurde auch von *Ganapathi*, l. c., beim Acetylderivat dieser Verbindung auf Zusatz von NaOH oder NH_3 beobachtet.

[5]) Dargestellt von Hrn. *H. v. Babo*; wird später publiziert.

[6]) Nur in der unmittelbaren Umgebung der noch ungelösten Substanz.

[7]) Vgl. *H. Erlenmeyer* und *H. Kiefer*, Helv. **28**, 985 (1945).

m- oder 4-Stellung dirigiert. Versuche, 2-Nitrothiazol zu nitrieren, zu sulfonieren oder zu bromieren, gelangen jedoch nicht, das Nitrothiazol wurde auch unter scharfen Bedingungen nicht angegriffen und konnte unverändert zurückgewonnen werden.

Bei Reduktionsversuchen mit Zinkstaub und Ammoniumchlorid oder mit amalgamiertem Aluminiumgriess wurde aus 2-Nitrothiazol stets 2-Aminothiazol erhalten[1]), d. h. es gelang bisher nicht, die Reduktion auf der Hydroxylaminstufe festzuhalten.

Experimenteller Teil.

2-Nitrothiazol.

10 g 2-Aminothiazol vom Smp. 90° werden in 60 cm³ verdünnter Salzsäure (10 cm³ konz. HCl + 50 cm³ Wasser) gelöst und innerhalb einer Stunde unter kräftigem, mechanischem Rühren zu einer Lösung von 20 g Natriumnitrit in 150 cm³ Wasser zugetropft, in welcher 10 g Kupfer(I, II)-sulfit[2]) suspendiert sind. Bei Zimmertemperatur tritt alsbald eine starke Stickstoffentwicklung ein, wobei die Reaktionsmischung eine grüngelbe Farbe annimmt. Nach Beendigung des Zutropfens wird die saure Lösung zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgezogen, der Äther über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad abdestilliert. Es bleibt beim Abkühlen eine derbe, gelbe Krystallmasse von 2-Nitrothiazol, das aus siedendem Petroläther in gelben Nadeln, aus Äther in Rhomboedern vom Smp. 74—75° krystallisiert. Ausbeute 2,5 g (20% der Theorie).

4,707 mg Subst. gaben 4,83 mg CO_2 und 0,66 mg H_2O
1,30 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N_2 (22°, 745 mm)

$C_3H_2O_2N_2S$ Ber. C 27,69 H 1,55 N 21,53%
Gef. „ 28,00 „ 1,57 „ 21,99%

2-Nitrothiazol sublimiert im Vakuum bereits bei Zimmertemperatur. Wie alle von uns dargestellten 2-Nitrothiazolverbindungen gibt es mit alkoholischer Pikrinsäurelösung keinen Niederschlag.

Eine bessere, bis 30-proz. Ausbeute wird durch Verwendung von 20 g Natriumnitrit, 10 g Natriumhexanitrocobaltat(III) und 5 g Kupfer(I, II)-sulfit auf 10 g Aminothiazol erreicht, wobei die Reaktion wie oben beschrieben durchgeführt wird.

2-Nitrothiazol wird weder von rauchender Salpetersäure noch von 20-proz. Oleum bei 150° noch von Brom in Eisessig oder ohne Lösungsmittel angegriffen. Bei Reduktionsversuchen in wässriger Ammoniumchloridlösung mit Zinkstaub, wobei sich die Substanz allmählich unter Erwärmung löst, oder mit amalgamiertem Aluminiumgriess in Wasser geht das 2-Nitrothiazol über eine rote Stufe, sehr wahrscheinlich eine Azoverbindung, in 2-Aminothiazol über. Es konnte bisher noch keine Hydroxylaminoverbindung isoliert werden, wie dies beim Nitrobenzol unter denselben Bedingungen möglich ist.

2-Nitro-5-methylthiazol.

10 g 2-Amino-5-methylthiazol vom Smp. 96° [3]) werden in einer Mischung von 10 cm³ konz. HCl und 50 cm³ Wasser gelöst und am Rührwerk langsam zu einer Mischung von 20 g Natriumnitrit, 10 g Natriumhexanitrocobaltat(III) und 10 g Kupfer(I, II)-sulfit in 250 cm³ Wasser gegeben. Es tritt sofort eine starke, vom sich bildenden Stickstoff herrührende Schaumentwicklung auf, die, wenn nötig, durch kleine Ätherzugaben gemässigt werden kann. Nachdem alles Amino-methylthiazol zugefügt ist, wird zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet

---

[1]) 2-Nitrothiazol konnte auch durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Essigsäureanhydrid in 2-Acetyl-aminothiazol übergeführt werden (Versuche von Hrn. *H. v. Babo*).

[2]) *A. Hantzsch* und *J. W. Blagden*, l. c.

[3]) Dargestellt aus α-Brom-propionaldehyd und Thioharnstoff.

und der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert beim Erkalten aus. Er wird mit viel siedendem Petroläther aufgenommen, abfiltriert und stehengelassen. Die Nitrothiazolverbindung krystallisiert beim Abkühlen in schönen gelben Nadeln vom Smp. 60—61° aus. Ausbeute 4,5 g (30% der Theorie).

4,710 mg Subst. gaben 5,75 mg CO_2 und 1,15 mg H_2O
2,592 mg Subst. gaben 0,461 cm³ N_2 (30°, 739 mm)

$C_4H_4O_2N_2S$ Ber. C 33,33 H 2,80 N 19,43%
Gef. „ 33,32 „ 2,73 „ 19,48%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil der *CIBA-Aktiengesellschaft*, mikroanalytisches Laboratorium (Dr. *H. Gysel*), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

---

156. Zur Kenntnis elektrolytisch erzeugter Oxydschichten auf Aluminium

von Fritz Liechti und W. D. Treadwell.

(19. VI. 47.)

Bei der anodischen Oxydation von Aluminium in schwefelsaurer Lösung erfolgt anfänglich das Dickenwachstum der Oxydschicht recht genau der angewandten Strommenge proportional. Verfolgt man als Mass der anodischen Oxydation das Gesamtdickenwachstum des Bleches, so kann man in der schwefelsauren Lösung nach einer bestimmten Zeit eine plötzliche Änderung im Zuwachs beobachten, ohne dass das makroskopische Aussehen der Oxydschicht eine merkliche Änderung erkennen lässt. *A. Jenny*[1]) und *S. Wernick*[2]) haben bereits auf diese Erscheinung hingewiesen, ohne eine nähere Erklärung dafür zu geben.

Im folgenden soll nun an Hand von Analysen der wachsenden Schichten versucht werden, die Erscheinung der plötzlichen Änderung im Wachstum der Schicht zu deuten.

Ausführung der elektrolytischen Oxydation.

Die Anode wurde durch Behandlung mit Alkohol von der oberflächlich anhaftenden Fettschicht befreit, dann 1 Minute in 15-proz. Natronlauge behandelt, mit Wasser abgespült und zur Neutralisation von anhaftenden Laugespuren 30 Sekunden in 15-proz. Salpetersäure getaucht. Hierauf wurde die Anode gründlich mit destilliertem Wasser gereinigt.

In einer Glaswanne mit den Innenmassen von 300 × 200 × 160 mm wurde an beiden Schmalseiten je eine Kathode aus Aluminiumblech von 100 × 150 mm eingesetzt.

---

[1]) Die elektrolyt. Oxydation des Aluminiums und seiner Legierungen, 116/17 (Dresden und Leipzig 1938).

[2]) Metal Ind. London **45**, 63 (1934).

In der Mitte der Wanne war die Anode aus Aluminiumblech mit den Abmessungen 40 × 25 × 0,5 mm angeordnet. Für die Oxydation stand die beidseitige Oberfläche des Bleches von 20 cm^2 zur Verfügung. Die Oxydationen wurden jeweils mit konstanter Stromdichte von 0,01 Amp./cm^2 ausgeführt. Im Verlauf der Oxydation musste entsprechend die Badspannung eingestellt werden, und zwar bei den schwefelsauren Bädern im Bereich von 14—18 Volt, bei den oxalsauren Bädern im Bereich von 50—120 Volt.

Es wurden Versuche mit und ohne Rührung des Bades durchgeführt.

Zur Messung der Versuchsbleche diente ein Mikrometer[1]), mit welchem die Dicke auf 0,5 × 10^{-3} mm bestimmt werden konnte.

Der bekannte, kurzdauernde Anstieg der Badspannung in den ersten Sekunden der Oxydation zu einem Maximum mit darauffolgendem spontanen Abfall auf einen nachher annähernd konstant bleibenden Wert konnte sowohl in der schwefelsauren wie auch in der oxalsauren Lösung regelmässig beobachtet werden.

Die Freilegung der Oxydschichten.

Um zu beurteilen, in welchem Verhältnis sich die Gesamtdickenänderung der Anode auf die Erzeugung der Oxydschicht und den Verbrauch des Metalls verteilt, wurde die Oxydschicht durch schonende Auflösung des Metalls freigelegt und für sich gemessen. Die hierzu geeigneten Verfahren sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

Für die Ablösung von Oxydschichten auf Aluminium eignet sich Brom in absolutem Alkohol nach dem Verfahren von *Werner*[2]). In der dunkel gefärbten Lösung kann die freigelegte Oxydlamelle nicht gut beobachtet werden. Wir zogen es daher vor, die Auflösung in absolutem Äther-Chlorwasserstoff vorzunehmen. Hierzu wurde der von *Treadwell* und *Obrist*[3]) vorgeschlagene Extraktionsapparat in verschiedenen Punkten verbessert. Alle mit Ätherdämpfen in Berührung kommenden Schliffe wurden als Haubenschliffe ausgeführt, da diese gefettet werden dürfen; das Fett kann auch bei etwaiger Lösung nur nach aussen, nicht aber in das Reaktionsgefäss gelangen. Zur Absorption des überschüssigen Chlorwasserstoffes wurde dieser in einem Glasrohr in Wasser, das durch eine Brause in feiner Verteilung einströmt, aufgefangen und als stark verdünnte wässrige Salzsäure über einen Siphon abgeleitet.

Zehn oder mehr Proben von 10 × 25 mm wurden mit Bleistift angeschrieben und konnten zur Entfernung des Metalls gleichzeitig in den Auflösetiegel gebracht werden, da die Schrift auch nach der Auflösung auf der Oxydschicht erhalten blieb. Zur schnelleren Auflösung wurde an Stelle des Filtertiegels ein Glastiegel angewandt, der mit einem Boden aus Platindrahtnetz versehen war, wodurch ein sehr rascher Zutritt des Lösungsmittels und der Abschluss der öligen Reaktionsprodukte erreicht wurde. Die vollständige Entfernung der Metallunterlage mittels Äther-Chlorwasserstoff dauerte 2—4 Stunden bei Zimmertemperatur.

---

[1]) Firma *Micromécanique S. A.*, Neuchâtel.
[2]) Z. anal. Ch. **121**, 385 (1941).
[3]) Helv. **26**, 1818 (1943).

Zur Schichtmessung genügte es, den Abbau so weit zu treiben, dass die beiden Oxydschichten gut zugänglich wurden, durch einen kleinen Aluminiumkern indessen noch zusammengehalten waren.

Nach beendeter Auflösung des Metalls wurde das anhaftende Lösungsmittel sofort durch gründliches Waschen mit absolutem Äther entfernt und sodann die Dicke der beidseitig freigelegten Oxydschichten gemessen. Das Mittel der Ablesungen, die meist nicht um mehr als 1 Mikron differierten, wurde als Schichtdicke notiert.

Die in obiger Weise isolierten Oxydschichten sind stark hygroskopisch. Sie nehmen rasch die Feuchtigkeit der Zimmerluft auf, was als Hinweis dafür gelten kann, dass die Schichten eine grosse Zahl von ultramikroskopischen Poren besitzen, in welchen die Feuchtigkeit durch Kapillarkondensation festgehalten wird. Es zeigt sich, dass dieses Kondensationswasser durch Erwärmen und Anwendung von Vakuum leicht wieder entfernt werden kann.

Oxydationsversuche in Schwefelsäure

Als Elektrolyt diente bei diesen Versuchen 10-proz. Schwefelsäure. Bei einer konstanten Stromdichte von 0,01 Amp./cm² wurde bei 18—20° C anodisch oxydiert. Vorerst wurden 3 Versuche mit Blechen aus Reinaluminium (99,5%) im stationären Elektrolyten ausgeführt.

Zur Messung der Gesamtdicke wurden die in der beschriebenen Art vorbehandelten Bleche nach in geeigneter Weise bemessenen Oxydationszeiten dem Bad entnommen, mit Wasser gewaschen, zur schnelleren Trocknung noch mit Alkohol nachgespült und dann mit dem Mikrometer die Gesamtdickenänderung als Zwischenmessung notiert. Hierauf wurde die anodische Oxydation in der gleichen Weise fortgesetzt und weitere Zwischenmessungen in gegebenen Abständen ausgeführt.

In Tabelle 1 sind die beobachteten Gesamtdicken der Anodenbleche und ihr Dickenzuwachs in $\mu = 10^{-3}$ mm aufgeführt. Fig. 1 zeigt die graphische Darstellung dieser Messungen.

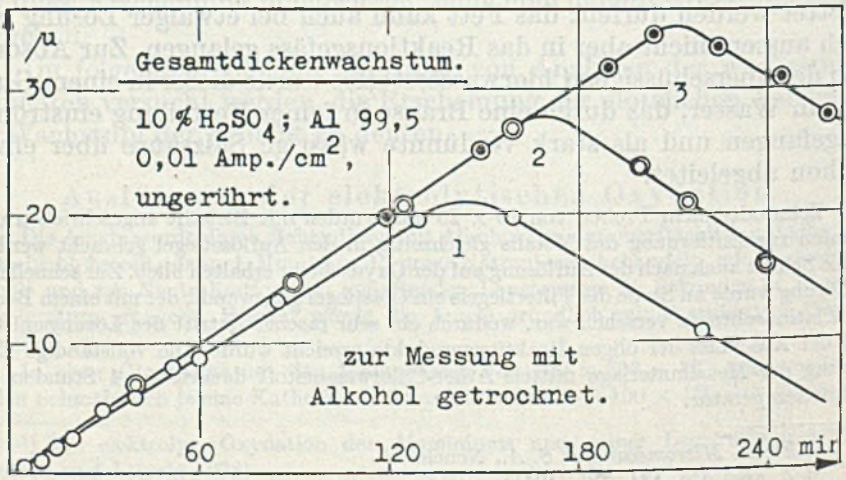


Fig. 1.

Tabelle 1.

Versuch 1			Versuch 2			Versuch 3		
Dauer Min.	Dicke μ	Zuwachs μ	Dauer Min.	Dicke μ	Zuwachs μ	Dauer Min.	Dicke μ	Zuwachs μ
0	485	0	0	483	0	0	480	0
5	485,5	0,5	—	—	—	—	—	—
10	486	1	—	—	—	—	—	—
15	487	2	—	—	—	—	—	—
20	488	3	—	—	—	—	—	—
30	490	5	—	—	—	—	—	—
40	491	6	40	490	7	—	—	—
52	493,5	8,5	—	—	—	—	—	—
60	494	9	—	—	—	—	—	—
85	498,5	13,5	—	—	—	—	—	—
—	—	—	90	498	15	—	—	—
—	—	—	—	—	—	120	500	20
—	—	—	125	504	21	—	—	—
130	505	20	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	150	505,5	25,5
160	505	20	160	510	27	160	506,5	26,5
—	—	—	200	507	24	—	—	—
—	—	—	—	—	—	205	514,5	34,5
—	—	—	215	504	21	—	—	—
220	496	11	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	225	513,5	33,5
—	—	—	240	499	16	—	—	—
—	—	—	—	—	—	245	511	31
—	—	—	—	—	—	260	508	28
—	—	—	270	496	13	—	—	—
280	486	1	—	—	—	—	—	—

Die Kurven, in welche nur ein Teil der gemessenen Punkte aufgenommen werden konnte, zeigen anfänglich eine lineare Zunahme der Gesamtdicke bis zu einem scharfen Umschlagspunkt, dann folgt plötzlich eine lineare Abnahme der Gesamtdicke. Das Wachstum erfolgt anfänglich bei allen Versuchen mit einer sehr hohen Stromausbeute, die wohl über 90 % beträgt, da nur Spuren von Sauerstoffentwicklung wahrnehmbar sind. Da auch in der Oxydationsperiode, in welcher die Gesamtdicke abnimmt, keine grössere Sauerstoffentwicklung an der Anode sichtbar wird, muss geschlossen werden, dass der anodische Angriff des Metalls auch in dieser Phase der Oxydation unverändert weitergeht. Der Abbau der Oxydschicht erfolgt indessen sehr angenähert proportional mit der zugeführten Strommenge und muss somit in engem Zusammenhang mit der elektrolytischen Ionenbewegung in der Anodennähe stehen.

Regelmässig erscheint das Maximum des Gesamtdickenwachstums bei demjenigen Oxydationsversuch zuerst, bei welchem die grösste Zahl von Unterbrechungen mit Trocknung der Schicht vorgenommen worden waren. Wenn die Versuchsbleche nur mit Wasser abgespült und feucht gemessen wurden, trat der Umschlagspunkt 15—20 Minuten später ein als bei Alkoholtrocknung. Um diese durch die Zwischentrocknungen verursachten Störungen auszuschalten, wurde weiterhin zur Bestimmung jedes Kurvenpunktes ein besonderer Versuch ohne Unterbrechung mit der gewünschten Versuchsdauer angesetzt. Von diesen Blechen wurde dann die Schicht abgelöst und ihre Dicke gemessen. Versuchsbleche aus Reinaluminium, Anticorrodal und Raffinal zeigten ähnliches Verhalten, nur die Grösse des erreichten Gesamtdickenzuwachses und der Schichtdicke waren etwas verschieden. Es zeigte sich, dass Schichten auf Anticorrodal gegenüber solchen auf Raffinal bei gleichen Bedingungen der Oxydation dünner ausfielen. Auch bei diesen Versuchen wurde keine Sauerstoffentwicklung beobachtet. Die Bildung der dünnen Schichten rührt offenbar davon her, dass die Legierungsmetalle zu löslichen Salzen oxydiert werden, wobei die entstehenden Lücken vom Verband der Oxydhydrate des Aluminiums ausgefüllt werden.

Durch Rührung des Elektrolyten während der Oxydation kann das Dickenwachstum der Oxydschicht beeinflusst werden.

Es zeigte sich, dass das Wachstum im gerührten Bade etwas länger andauert als im stationären Elektrolyten, wie aus den Daten der Tabelle 2 und ihrer graphischen Darstellung in Fig. 2 zu sehen ist. Die obern beiden Kurven zeigen den Verlauf des Wachstums der Oxydschicht, während die beiden untern Kurven den Verlauf des Gesamtdickenwachstums mit dem charakteristischen Maximum darstellen.

Tabelle 2.

a) im stationären Elektrolyten:									
Dauer in Stunden . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	16
Gesamtdickenzuwachs in μ	10	20	31	20	0	−15	−31	−45	−190
Schichtdicke in μ . . .	15	30	44	50	54	58	61	64	80
b) im gerührten Elektrolyten:									
Dauer in Stunden . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	
Gesamtdickenzuwachs in μ	10	21	32	43	26	0	−16	−37	
Schichtdicke in μ . . .	15	32	47	64	70	69	72	68	

Im stationären Elektrolyten erscheint das Maximum des Gesamtdickenwachstums zu einem Zeitpunkt, wo die Schichtdicke noch stetig weiter wächst, jedoch langsam einem stationären Werte zustrebt. Viel deutlicher ist die Richtungsänderung im Wachstum der Schichtdicke beim gerührten Elektrolyten zu beobachten. Die Schichtdicke wächst hier stetig an und geht ziemlich unvermittelt

in einen stationären Wert über. Im Gesamtdickenwachstum ist dieser Punkt entsprechend durch das Maximum gekennzeichnet.

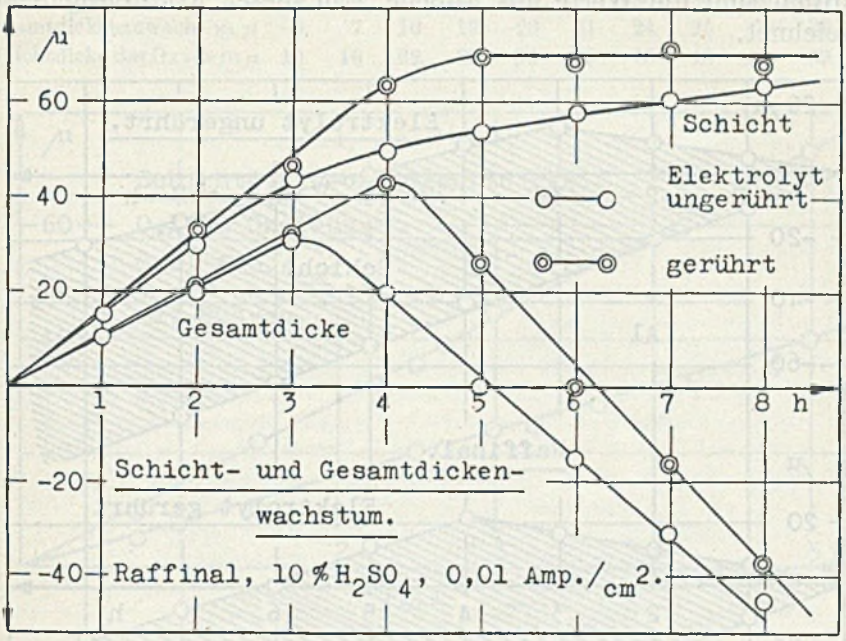


Fig. 2.

Während der Zeit des linearen Wachstums der Gesamtdicke, erweist sich sowohl für den stationären wie den gerührten Elektrolyten das Verhältnis von der Zunahme der Schichtdicke zu der entsprechenden Änderung der Gesamtdicke als konstant. In Fig. 2 beträgt dieser Quotient beim gerührten Elektrolyten z. B. bei 2-stündiger Oxydationsdauer 1,52; beim ungerührten bei derselben Oxydationsdauer 1,50.

Bis in die Nähe des Maximums der Gesamtdickenzunahme kann daher die Schichtdicke mit Hilfe des erwähnten Quotienten aus der Gesamtdickenzunahme berechnet werden. Für die Praxis ist dies besonders wichtig, da man sich auf diese Weise über die vorliegende Schichtdicke orientieren kann, ohne das Objekt zu zerstören. Die praktisch verwendeten Schichtdicken liegen im linearen Teil der Kurve wesentlich unterhalb des Umkehrpunktes im Gesamtdickenwachstum. Bis zum Gesamtdickenmaximum gilt für die beidseitige Schicht:

$$\text{Schichtdicke} = 1{,}5 \cdot \text{Gesamtdickenzunahme}.$$

Wird die halbe Gesamtdickenänderung, also die einseitige Dickenänderung, in Abhängigkeit der Oxydationsdauer aufgetragen und die

Schichtdicken von den entsprechenden Punkten nach unten abgetragen, so erhalten wir die Tiefenwirkung beim Schichtwachstum. Für Raffinal sind die Werte aus Tabelle 2 in dieser Art in Fig. 3 aufgezeichnet.

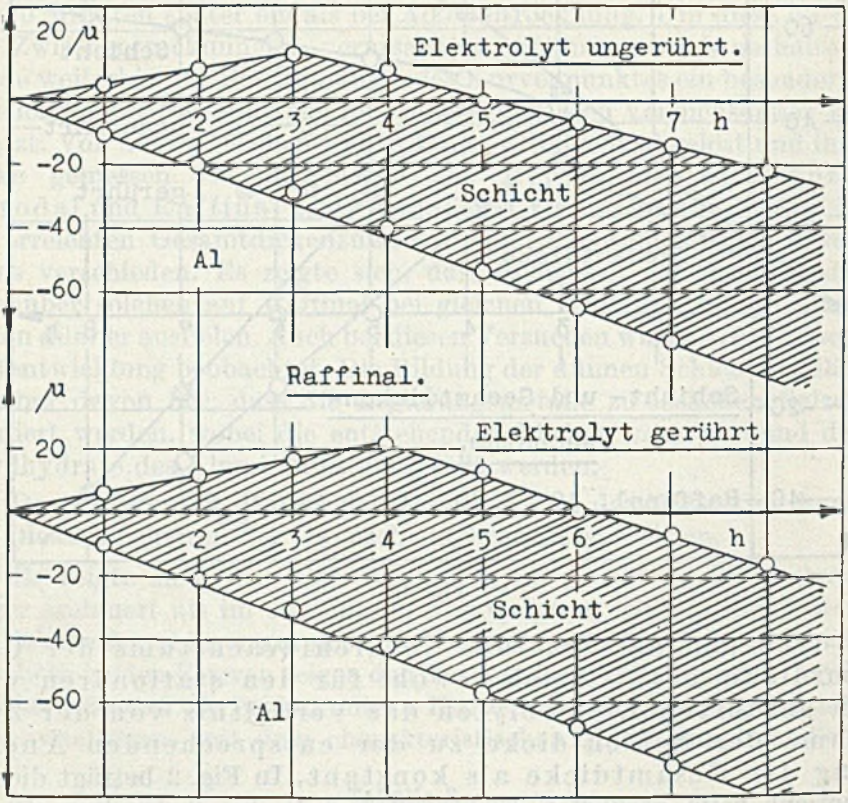


Fig. 3.

Fig. 3 lässt erkennen, dass nach der Überschreitung des Gesamtdickenmaximums keine Änderung in der stetigen Bildung der Oxydschicht eintritt, in bester Übereinstimmung mit dem chemischen Befund, dass sich die spurenweise anodische Sauerstoffentwicklung am Umkehrpunkt nicht merklich ändert.

Oxydationsversuche in Oxalsäure.

Es wurden nun zum Vergleich mit den Oxydationen in Schwefelsäure analoge Versuche in 0,16-m. Oxalsäure bei derselben Stromdichte von 0,01 Amp./cm² durchgeführt, wobei Badspannungen bis 120 Volt benötigt wurden.

Es wurden im gerührten Elektrolyten 11 Versuche mit stetig verlängerter Oxydationsdauer durchgeführt und hierauf die erhaltenen Änderungen der Gesamtdicke G und die Oxydschichtdicke S gemessen. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 3 dargestellt. Fig. 4 zeigt die graphische Darstellung derselben.

Tabelle 3.

Versuch	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Dauer in Minuten	45	60	90	135	150	160	180	195	220	250	300
Gesamtdickenzuwachs in μ	5	7	10	17	20	21	24	25	29	32	40
Schichtdicke des Oxyds in μ	10	16	22	32	36	39	45	48	55	59	73

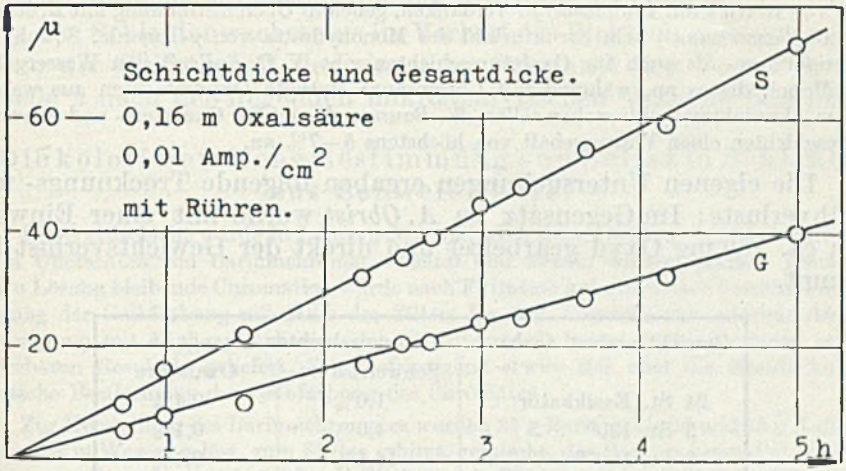


Fig. 4.

Bis zu einer Formierungsdauer von 5 Stunden zeigten die Gesamtdicke und die Schichtdicke des Oxyds eine stetige Zunahme ohne Andeutung eines Grenzwertes. Im Verlauf der Versuche stieg die Badspannung nach dem spontanen Abfall in den ersten Sekunden stetig von 50—120 Volt. Bei Fortsetzung der Elektrolyse bis ca. 15 Stunden wurde nur eine konstante Zunahme der G- und S-Kurve, jedoch kein Knickpunkt beobachtet.

In der oxalsauren Lösung erweist sich das Schichtwachstum und das Gesamtdickenwachstum im Vergleich zu den Verhältnissen in der schwefelsauren Lösung geringer; es könnte dies davon herrühren, dass die Schicht aus dichterem Oxyd besteht und weniger Hydratwasser und Oxalationen enthält. Hier besteht die Möglichkeit, dass eine Teil der zur Anode wandernden Oxalationen durch Oxydation zu Kohlendioxyd zerstört werden, wodurch die Bildung eines dichten und relativ hydratarmen Oxyds begünstigt würde.

Zur Stützung dieser Vermutungen wurde versucht, den Gehalt an Wasser, Sulfation und Oxalation der wachsenden Schichten analytisch zu bestimmen. Bei der Untersuchung der anodisch erzeugten Oxydschichten auf Aluminium darf der Glühverlust nicht als Mass für den Wassergehalt der Schichten verwendet werden, da sie stets auch noch das Anion des Elektrolyten enthalten. Der durch einfachen Glühverlust ermittelte Wassergehalt liefert daher zu hohe Werte.

So fand *A. Obrist*[1]) in Oxydschichten, welche er durch Oxydation in Schwefelsäure erhalten hatte, einen Glühverlust von 12,6%, den er als Wasser berechnet. Ohne vorherige Trocknung im Exsikkator erreichte der Glühverlust 20% und zeigt, dass ein Teil des Wassers in der feuchten Schicht durch Kapillarkondensation festgehalten wird. Nach *A. Jenny*[2]) sollen die Schichten 15% Wasser enthalten, was auf das Monohydrat $Al_2O_3 \cdot H_2O$ hindeuten würde. Diese Angabe wird von *E. Kortes*[3]) gestützt. Im Widerspruch dazu zeigen aber solche Schichten kein Röntgenbild. Aufnahmen, die wir dem Entgegenkommen von Herrn Prof. *Brandenberger* verdanken, geben in Übereinstimmung mit *E. Schmid* und *G. Wassermann*[4]) kein Strukturbild des Monohydrates von γ-Tonerde. Sowohl für Schwefelsäure- als auch für Oxalsäureschichten gibt *N. D. Pullen*[5]) den Wassergehalt des Monohydrates an, während mit Chromsäure erzeugte Oxydschichten aus wasserfreiem Aluminiumoxyd bestehen sollen. *W. Baumann*[6]) gibt für Oxalsäure- und Schwefelsäureschichten einen Wassergehalt von höchstens 5—7% an.

Die eigenen Untersuchungen ergaben folgende Trocknungs- und Glühverluste: Im Gegensatz zu *A. Obrist* wurde mit einer Einwage von ca. 100 mg Oxyd gearbeitet und direkt der Gewichtsverlust bestimmt.

Gewichtsverlust nach:	Oxydschichten erzeugt in	
	Schwefelsäure	Oxalsäure
24 St. Exsikkator .	1,0%	0,4%
3 St. 130°	4,0%	0,1%
3 St. 1000°	15,1%	8,5%
Gewichtsabnahme total:	20,1%	9,0%
freies Wasser . . .	5,0%	0,5%
gebundenes Wasser .	15,1%	8,5%

Aus dem Glühverlust schien zu folgen, dass die Oxydschichten aus Schwefelsäure fast doppelt soviel gebundenes Wasser enthalten sollen als Schichten aus Oxalsäure. In der Tat schien das Analysenresultat der Schwefelsäureschichten genau auf das Monohydrat zu deuten. Der grosse Unterschied gegenüber den Schichten aus Oxalsäure ist aber nicht verständlich. Daher wurden die Schichten auf ihren Gehalt an SO_4'' resp. C_2O_4''-Ion untersucht.

1. Oxalsäuregehalt der Oxydschichten.

Nach *N. D. Pullen*[5]) beträgt der Oxalsäuregehalt etwa 3%. Bei den folgenden Versuchen wurden die Schichten in starker Natronlauge gelöst, neutralisiert und mit Kalkwasser die Oxalsäure als Calciumoxalat gefällt, das in bekannter Weise mit Permanganat titriert wurde. Hierbei wurden Oxalsäuregehalte von 3,0—3,3% erhalten, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *N. D. Pullen*.

---

[1]) Helv. **26**, 1824 (1943).
[2]) L. c. 129/30.
[3]) Z. Kr. **91**, 193 (1935).
[4]) Aluminium **4**, 130 (1932).
[5]) Metal Ind. London **34**, 327/29 (1939).
[6]) Z. Physik **111**, 711 (1939).

2. Der Sulfatgehalt von Oxydschichten.

A. Jenny und *N. D. Pullen* geben einen Schwefeltrioxydgehalt von 13% an. Ganz ähnliche Resultate sind auch von uns für den durchschnittlichen Sulfatgehalt der gesamten Schicht erhalten worden, über die weiter unten noch näher berichtet wird.

Um zu einer Erklärung für das Auftreten der plötzlichen Änderung des Schichtenwachstums im Verlauf der Elektrolyse zu gelangen, wurde der Sulfatgehalt der einzelnen Schichten der Versuche von Tabelle 2 nach der folgenden mikroanalytischen Methode bestimmt.

a) Die kolorimetrische Bestimmung von Sulfat in Schichten aus Schwefelsäure.

Die Oxydschicht wurde in Lauge gelöst und nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit einem Überschuss von Bariumchromat versetzt und hierauf wieder alkalisch gemacht. Das in Lösung bleibende Chromation wurde nach Filtration kolorimetrisch bestimmt durch Messung der Gelbfärbung mit Hilfe des Filters Hg 436. Versuche zur kolorimetrischen Bestimmung mit Diphenylcarbazid nach *P. Cazeneuve*[1]) hatten keine genügend reproduzierbaren Resultate geliefert. Sehr befriedigend erwies sich aber die direkte kolorimetrische Bestimmung der Gelbfärbung des Chromates.

Zur Herstellung des Bariumchromates wurden 25 g Bariumchlorid und 15 g Kaliumdichromat in Wasser gelöst, zum Sieden erhitzt, gemischt, das Bariumchromat abfiltriert, mit 1-proz. Essigsäure aufgekocht, abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und bei 110° getrocknet. Von diesem Bariumchromat wurden 1,267 g in 100 cm³ n. Salzsäure gelöst und auf den Liter mit Wasser aufgefüllt.

Es wurden nun Eichkurven mit verschiedenen Sulfatmengen im Bereich von 0—2 mg in 25 cm³ aufgenommen. Die Lösung wurde bei Siedehitze mit 1 cm³ Bariumchromatlösung versetzt und 5 Min. gekocht.

Tabelle 4.

Kolorimetrische Bestimmung von Sulfat mit Bariumchromat.

Menge SO_4'' in 25 cm³	Zusatz von $AlCl_3$	Extinktion
0,4 mg SO_4''	0 mg $Al^{\cdots}$	0,407
	0,56	0,409
	1,12	0,409
	2,24	0,408
	3,92	0,403
	5,60	0,329
0,8 mg SO_4''	0 mg $Al^{\cdots}$	0,603
	0,56	0,604
	1,12	0,604
	2,24	0,603
	3,92	0,601
	5,60	0,530

[1]) Bl. [3] 31, 295/96 (1904).

Mit Sulfatmengen von 0—1,2 mg SO_4'' wurde eine lineare Eichkurve erhalten, wobei die Färbungen während 24 Stunden konstant blieben. Zusätze von Aluminiumchlorid zeigten ihre störende Wirkung erst, wenn die Aluminiummenge mehr als die 10-fache des Sulfates betrug, während in unsern Untersuchungen maximal die 5-fache Aluminiummenge vorkam. Der Aluminiumzusatz verursacht dann Unterwerte, wie aus umstehenden Daten (Tabelle 4) zu ersehen ist.

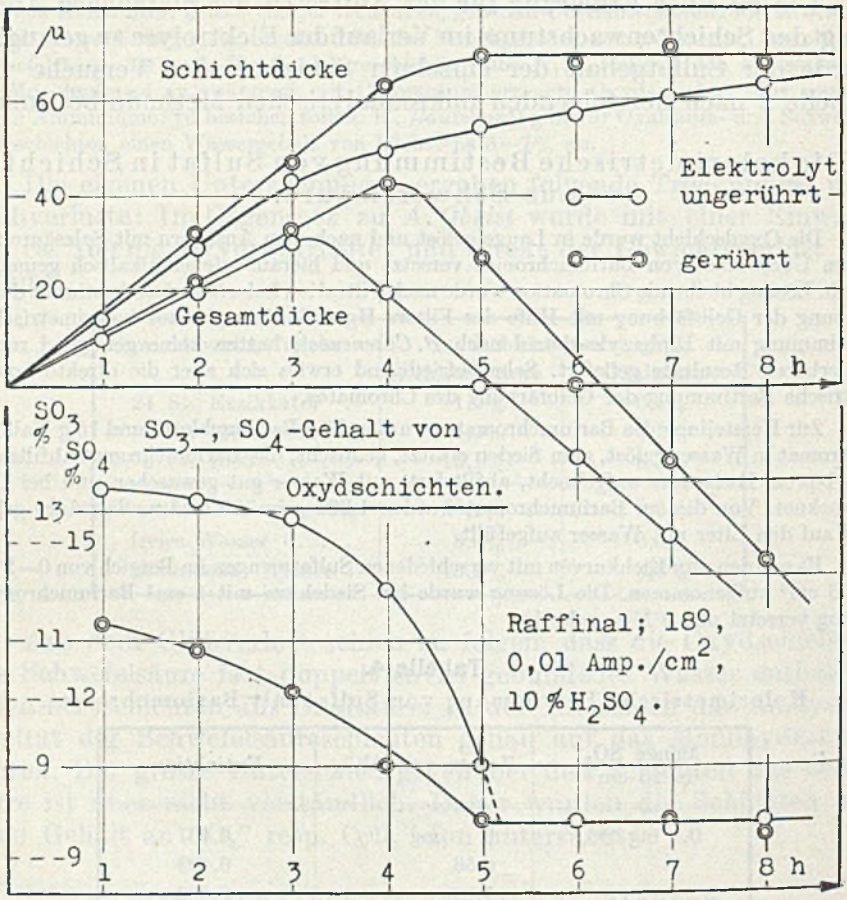


Fig. 5.

b) Resultate der Sulfatbestimmung in den Oxydschichten.

Es wurden nun eine Reihe von Oxydschichten, welche unter den früher erwähnten Versuchsbedingungen mit steigenden Oxydationszeiten erhalten worden waren, auf ihren Gehalt an SO_4'' untersucht.

Nach der Freilegung der Schichten wurden 10—15 mg abgewogen, in Natronlauge gelöst, mit konz. Salzsäure angesäuert und auf 25 cm³ aufgefüllt. Mit je 10 cm³ wurde der Sulfatgehalt in der beschriebenen Art bestimmt. Die erhaltenen Resultate mit den Versuchen aus Tabelle 2 sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Oxydationsdauer in Stunden	Gesamtdickenänderung in μ	Schichtdicke des Oxyds in μ	% SO_4	% SO_3
Elektrolyt ungerührt:				
1	10	15	16,10	13,40
2	20	30	15,70	13,20
3	31	44	15,55	12,95
4	20	50	14,15	11,80
5	0	54	10,80	9,00
6	−15	58	9,70	8,10
7	−31	61	9,60	8,00
8	−45	64	9,70	8,10
16	−190	80	9,65	8,05
Elektrolyt gerührt:				
1	10	15	13,50	11,25
2	21	32	13,00	10,85
3	32	47	12,35	10,25
4	43	64	10,80	9,00
5	26	68	9,85	8,20
6	0	69	9,75	8,13
7	−16	72	9,60	8,00
8	−37	68	9,55	7,96

In Fig. 5 ist der erhaltene Durchschnittsgehalt an Sulfat resp. SO_3 der untersuchten Schichten aufgezeichnet. Es ergibt sich daraus das interessante Resultat, dass der mittlere Sulfatgehalt der gesamten Schicht bald nach dem Maximum des Gesamtdickenwachstums einem konstanten Wert zustrebt, welcher sowohl für den stationären als auch für den gerührten Elektrolyten 9,65% SO_4 beträgt.

Der konstante Wert trat ein, wenn die Gesamtdicke wieder den Anfangswert erreicht hatte und bereits ein Teil der Schicht wieder in Lösung gegangen war. Man sieht aus der Figur, dass etwa ein Drittel der Schicht nun in Lösung gegangen ist, also offenbar der zuerst gebildete Anteil, welcher den höchsten Sulfatgehalt aufwies.

Innerhalb der Oxydschicht kommt offenbar das Sulfation an bestimmten Bindungsstellen zum Stillstand, so dass schliesslich ein konstanter Mittelwert resultiert, da kein weiterer Nachschub von aussen erfolgen kann.

Zur Orientierung über die Natur des Sulfatgehaltes dienten noch die folgenden beiden Versuche: Gelbes Methylorange wurde unter Gelbfärbung von der Schicht aufgenommen und zeigte nirgends freie Schwefelsäure an, was die Auffassung stützt, dass das Sulfation in Form von basischem Salz und nicht als freie Säure vorliegt.

Bei kathodischer Schaltung der Schicht gegen eine Platinanode in destilliertem Wasser konnte deutlich Säurewirkung an der Anode erhalten werden, hervorgerufen durch ausgewanderte Sulfationen.

3. SO_3-Entfernung durch Glühen der Schichten.

Die Zersetzung von Aluminiumsulfat beginnt nach *H. Remy*[1]) schon bei 600° C. Bei 1000° C konnten wir den Übergang der Schichten in Oxyd feststellen, wobei Wasser und SO_3 vollständig ausgetrieben wurden.

Zur Analyse wurden Proben von ca. 30 mg verwendet. Diese wurden zunächst ca. 3 St. bei 130° getrocknet und dann in einem Porzellanschiffchen während 2—3 Stunden im Quarzrohr auf 1000° C erhitzt, wobei zur Wegführung der Gase ein langsamer Stickstoffstrom durchgeleitet wurde. Der Gewichtsverlust wurde genau bestimmt und das SO_3 nach Absorption in 0,1-n. KOH titrimetrisch bestimmt. Auf diese Weise wurden indessen nicht ganz so genaue Resultate erhalten wie mit der weiter oben beschriebenen kolorimetrischen SO_4-Bestimmung.

4. Der Wassergehalt der Oxydschichten.

Nach dem Abzug des SO_3-Gehaltes ergaben sich aus dem Glühverlust Wassergehalte von 2—3 %. Die in der Literatur mehrfach zitierten, lediglich aus dem Glühverlust berechneten Wassergehalte von 10—15 % sind also viel zu hoch.

In Oxalsäureschichten beträgt der Wassergehalt 5—6 %; wir fanden, dass 0,7 % davon durch Oxalation ersetzt sein kann.

In Schwefelsäure erzeugte Schichten enthielten nach unsern Versuchen 3—5 % lose gebundenes Wasser, 2—3 % fest gebundenes Wasser und 8—13,5 % SO_3. In den Schwefelsäureschichten können somit 2—3 % Hydroxyl durch Sulfation ersetzt sein.

In beiden Schichten ist die Zahl der beweglichen Hydroxyle von sehr ähnlicher Grösse, nämlich etwa 5—6 %. Der grössere Gehalt an lose gebundenem Wasser in den Sulfatschichten bedingt die Transparenz derselben, mit dem höheren Anionengehalt hängt wohl die stärkere Färbbarkeit der Schichten zusammen.

5. Die Verteilung des Sulfates in der Oxydschicht.

Die Sulfatwerte der Tabelle 5 (Fig. 5) stellen Durchschnittswerte der ganzen Schicht dar. Bei der 2-stündigen Schicht können wir aus dem Durchschnittswert der ganzen Schicht und dem bekannten Gehalt der einstündigen Schicht den Sulfatgehalt der in der zweiten Stunde gewachsenen Schicht ausrechnen. Auf diese Weise konnte der Sulfatgehalt im stündlichen Zuwachs der Schicht ermittelt werden. Die gewonnenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Fig. 6 zeigt die graphische Darstellung der SO_3-Werte gegen die Elektrolysendauer.

---

[1]) Lehrbuch der anorganischen Chemie I, 313 (1939).

Tabelle 6.
Elektrolyt: 10-proz. Schwefelsäure gerührt.

Oxydationsdauer in Stunden	Gesamtdicken-zuwachs G in μ	½ G in μ	Schichtdicke in μ	Mittelwert SO_3 in %	% SO_3 im stdl. Zuwachs
1	10	5	15	11,25	11,25
2	21	10,5	32	10,85	10,50
3	32	16	47	10,25	8,97
4	43	21,5	64	9,17	6,18
5	26	13	68	8,20	7,12

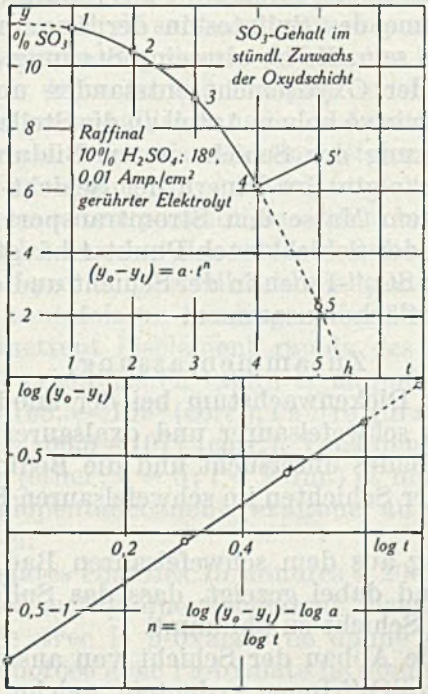


Fig. 6.

Die ersten 4 Punkte lassen sich gut durch den Ansatz:

$$(y_0 - y_t) = a \cdot t^n \tag{1}$$

darstellen, wobei y_0 und y_t den Prozentgehalt der Oxydschicht an SO_3 bei Beginn (interpoliert) und nach der Zeit t der Elektrolyse in Stunden darstellt. a und n sind Konstanten. Mit $a = y_0 - y_1 = 0{,}15$ ergibt sich $n = 2{,}56$ mit den geringen Abweichungen von $\pm 0{,}02$.

Die graphische Darstellung in der Form

$$\log (y_0 - y_t) = n \log t + \log a \tag{2}$$

zeigt die Beobachtungspunkte gut auf einer Geraden liegend, wie Fig. 6 zeigt.

Da $a = y_0 - y_1$ ist, lässt sich Gleichung (2) umformen in

$$\log \frac{y_0 - y_t}{y_0 - y_1} = n \log t \qquad (3)$$

Bis zu Punkt 4 reicht das normale Dickenwachstum der Schicht mit der stetigen Abnahme des Sulfatgehaltes im stündlichen Zuwachs der Oxydschicht. Bei gleichsinniger Fortsetzung der Kurve würde nach einer weiteren Stunde Punkt 5 erreicht mit einem SO_3-Gehalt im Zuwachs der Schicht von 2,3 %. Nun berechnet sich aber für diesen Zuwachs plötzlich ein Anstieg des Sulfatgehaltes auf Punkt 5', welcher mit dem inzwischen begonnenen äusseren Abbau der Schicht zusammenhängt. Diese unstete Zunahme des Sulfatgehaltes muss durch eine rapide Zunahme des Sulfates in der äussern Oberfläche des Oxydes entstanden sein. Es ist also eine Stauung der SO_4''-Ionen an der Oberfläche der Oxydschicht entstanden und die SO_4''-Ionen sind hier schliesslich in so hohem Anteil an die Stelle der OH'-Ionen getreten, dass Auflösung der Schicht unter Bildung von basischem Aluminiumsulfat erfolgte. Im Innern der Schicht mussten die OH'-Ionen in vermehrtem Masse den Stromtransport übernehmen. Der beginnende Abbau der Schicht nach Punkt 4 hängt also offenbar mit dem Einfrieren der SO_4''-Ionen in der Schicht und einer Stauung derselben an der Oberfläche zusammen.

Zusammenfassung.

Es wurde das Dickenwachstum bei der anodischen Oxydation von Aluminium in schwefelsaurer und oxalsaurer Lösung, mit und ohne Rühren des Bades untersucht und die Bedingungen beim eintretenden Abbau der Schichten im schwefelsauren Elektrolyten durch Analyse ermittelt.

Der Oxydbelag aus dem schwefelsauren Bad wurde schichtenweise analysiert und dabei gezeigt, dass das Sulfation exponentiell nach der Tiefe der Schicht zu abnimmt.

Der beginnende Abbau der Schicht von aussen her wird durch eine Stauung der SO_4''-Ionen gedeutet, welche zur Bildung von löslichem basischen Salz führt.

Im oxalsauren Elektrolyten wurde bei der gewählten Versuchsanordnung keine merkliche Auflösung der Schicht beobachtet.

In Oxydschichten aus dem schwefelsauren Elektrolyten wurde ein Wassergehalt von 2—3 % gefunden, neben einem Gehalt an SO_3 von 8—13,5 %.

Die Oxydschichten aus Oxalsäure-elektrolyten enthielten neben 3—3,3 % Oxalation 5—6 % Wasser.

Ein Teil der benötigten Apparate konnte aus den Mitteln des *Aluminiumfonds* angeschafft werden, wofür wir an dieser Stelle unsern Dank aussprechen möchten.

Laboratorium für anorganische Chemie
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

157. Etudes sur les matières végétales volatiles. XLIX[1]). Sur la polymorphie de l'oxalate de *d,l*-menthyle

par Y.-R. Naves et U. Korpi.

(20 VI 47)

L'un de nous a mis à profit la faible solubilité de l'oxalate de *d,l*-menthyle dans divers solvants organiques en vue d'extraire le *d,l*-menthol de ses mélanges avec ses isomères racémiques ou actifs[2]).

Les oxalates de menthyle sont aisément préparés en chauffant les alcools et l'acide oxalique en présence de benzène bouillant[3]). Il n'est nullement nécessaire de recourir à l'emploi du chlorure d'oxalyle[4]).

Le produit brut, recristallisé dans l'alcool méthylique, fond entre 88 et 88,5°, mais de nouvelles cristallisations étalent d'abord la fusion dans un intervalle croissant. En substituant au méthanol l'acétate d'éthyle, on observe avec une particulière netteté la formation de deux espèces de cristaux, les uns sont des tables rhomboédriques, les autres des aiguilles prismatiques de plus faibles dimensions. Ils se distinguent par leur solubilité, toutefois un tamisage suivi d'une ou de deux recristallisations permettent l'isolement rapide des deux formes cristallines. Le produit cristallisé en tables et auquel nous attribuerons le symbole α fond à 108,5—109° (corr.), l'autre qui sera le β-oxalate de *d,l*-menthyle fond à 106,5—107° (corr.). Tous deux sont inactifs sur la lumière polarisée (éther; c = 5; *l* = 2 dm.) et monomoléculaires en solution dans la cyclopentadécanone (exaltone) au voisinage du point de fusion de celle-ci.

Les α- et β-oxalates chauffés 15 minutes à 200° et ensuite recristallisés dans l'alcool méthylique demeurent inchangés. La solution d'α-oxalate amorcée avec le β-oxalate ne donne que l'α-oxalate et celle de β-oxalate amorcée avec l'α-oxalate ne donne que le β-oxalate.

La solution saturée à 20° d'α-oxalate dans l'alcool méthylique renferme 0,553 gr. d'ester par 100 cm³, celle de β-oxalate 0,504 gr.

Par saponification des α- et β-oxalates de *d,l*-menthyle, on obtient le *d,l*-menthol, identifié par ses caractères physiques, notamment par le phénomène du double point de congélation[5]), et par oxydation en *d,l*-menthone. Traitée par l'acide oxalique, chacune des préparations de menthol donne des proportions égales d'α- et de β-oxalate de *d,l*-menthyle.

---

[1]) XLVIIIème Communication: Helv. **30**, 880 (1947).

[2]) *U. Korpi*, Brevet américain, demande en suspens.

[3]) Cf. *Zelikow*, B. **37**, 1378 (1904); *Shimomura, Cohen*, Soc. **121**, 886 (1922).

[4]) Cf. *Hilditch*, Soc. **95**, 1579 (1909); *Adams, Wirth, French*, Am. Soc. **40**, 430 (1908).

[5]) Cf. *Huggett*, J. Soc. Chem. Ind. **1941**, T. 68; Quart. J. Pharm. Pharmacol. **15**, 218 (1942).

L'étude de la fusion des mélanges montre un point pseudo-eutectique 88—88,5° correspondant au mélange à poids égaux des deux oxalates. Les mélanges intermédiaires montrent des écarts «en fuseaux» des courbes de début et de fin de fusion. La recristallisation du mélange équimoléculaire le résout en ses constituants. La cryoscopie dans la cyclopentadécanone indique dans ce cas aussi la forme monomoléculaire. Toutefois la solubilité du mélange à poids égaux des α- et β-oxalates dans l'alcool méthylique, à 20°, correspond à 1,252 gr. par 100 cm³ de solution. Cette solution, évaporée rapidement à basse température, donne un dépôt de petites aiguilles fondant à 88—88,5°. Il paraît s'agir d'une troisième forme de l'oxalate de *d,l*-menthyle, pouvant correspondre, à l'état solide, à l'association de 2 molécules.

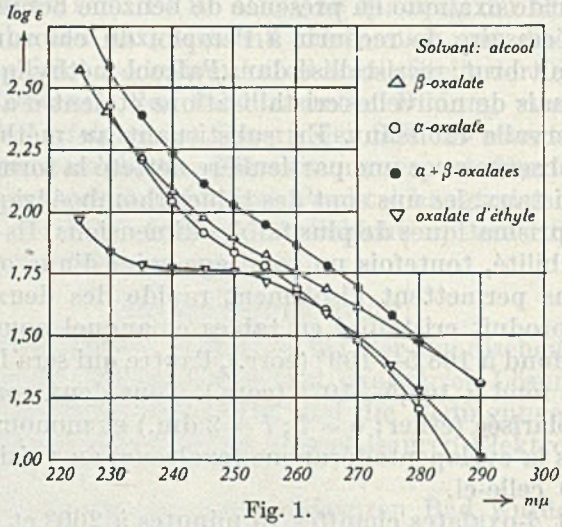


Fig. 1.

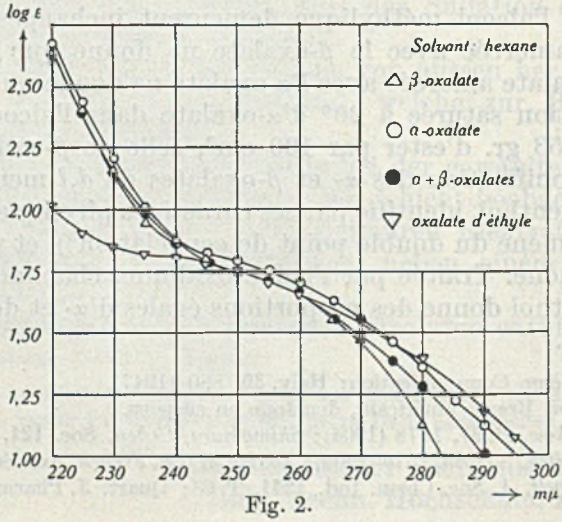


Fig. 2.

Les spectres d'absorption dans l'ultra-violet ont été déterminés à notre demande par Mme *Francine Schwarzkopf*. Ils sont peu caractéristiques. La solution alcoolique équimoléculaire des oxalates α et β est nettement plus absorbante que celles des composants.

On a déjà signalé un cas de dimorphisme de l'oxalate de *l*-menthyle[1]). Cet ester se présente tantôt sous la forme d'octaèdres fondant à 39°, tantôt de cristaux fondant à 68°. Les deux formes ont le même pouvoir rotatoire. Le *l*-menthol lui-même cristallise sous quatre formes α, β, γ, δ, la forme α qui fond à 42,5° est stable, les autres sont monotropes[2]).

Il semblerait indiqué de classer la polymorphie de l'oxalate de *d,l*-menthyle, en première approximation, dans la catégorie des isoméries cryptochimiques définie par *v. Auwers* et *Schaum*[3]). On sait que la stabilité des produits est dans certains cas si grande qu'on peut les recristalliser ou les distiller sans les modifier sensiblement[4]).

On peut aller plus loin et rapprocher l'existence des α- et β-oxalates de menthyle de celle de deux formes de l'acide oxalique anhydre dont l'une est rhombique et l'autre monoclinique. Pour *Cl. Duval* et *Lecomte* et d'après leurs études des spectres *Raman* et de l'absorption dans l'infra-rouge, il s'agirait de formes cis et trans[5]) sur la liaison C—C. Plus récemment, *Dunitz* et *Robertson* ont déduit de l'étude de la diffraction électronique de l'acide hydraté que la liaison C—C, légèrement contractée, posséderait des attributs de la liaison éthylénique[6]) tant dans l'acide hydraté que dans les différentes modifications cristallines de l'acide anhydre et de divers oxalates.

Partie expérimentale.

Les microanalyses et cryoscopies ont été effectuées par Mlle *D. Hohl*. Les points de fusion sont corrigés.

Préparation de l'oxalate de d,l-menthyle brut.

30 gr. de *d,l*-menthol, 12 gr. d'acide oxalique hydraté et 30 cm³ de benzène sont chauffés 12 heures à reflux, le benzène est éliminé par distillation et le produit est lavé à l'eau, puis par 50 cm³ d'alcool méthylique refroidi à 0°. Essoré et séché, il fond à 88—88,5°. 3,5 gr. recristallisés dans 15 cm³ d'alcool méthylique donnent 3,3 gr., p. de f. = 90,5 à 93°; une nouvelle recristallisation dans 15 cm³ du même solvant donne 3,1 gr., p. de f. = 91—94°.

Isolement des α- et β-oxalates de d,l-menthyle.

Du terme de cristallisations dans l'acétate d'éthyle et de triages à la pince ou par criblage, il a été isolé à partir de 32 gr. d'oxalate de *d,l*-menthyle brut:

11,5 gr. d'α-oxalate de *d,l*-menthyle, en tables rhomboédriques ayant en moyenne 0,4 mm. d'épaisseur et 3 mm. à la plus longue dimension, de p. de f. = 108,5—109°.

---

[1]) *Rule, Ritchie*, Soc. **1932**, 2338.

[2]) *Wright*, Am. Soc. **39**, 1515 (1917).

[3]) B. **62**, 1675 (1929); cf. *Straus, Demus*, B. **59**, 2427 (1926); *Weygand, Bauer, Henning*, B. **62**, 562 (1929); *Friedmann*, J. pr. [2] **145**, 346 (1936).

[4]) *v. Auwers, Schaum*, loc. cit.

[5]) C. r. **212**, 389 (1941).

[6]) Soc. **1947**, 142.

10,4 gr. de β-oxalate de *d,l*-menthyle, en aiguilles prismatiques de 2 à 3 mm. de long, de p. de f. = 106,5—107°.

$C_{22}H_{38}O_4$ (366,524)	Calculé	C 72,09	H 10,45%	
	Trouvé	α-oxalate ,, 71,98	,, 10,17%	
		β-oxalate ,, 72,33	,, 10,13%	

Microcryoscopie; α-oxalate: 0,990 mgr. dans 10,250 mgr. de cyclopentadécanone, abaissement: 5,8°; poids moléculaire trouvé: 358.

β-oxalate: 1,065 mgr. dans 10,730 mgr. de cyclopentadécanone, abaissement: 5,8°; poids moléculaire trouvé: 364.

Indice d'esters: Environ 0,25 gr. exactement pesés et 10 cm³ de solution alcoolique normale de potasse sont portés 3 heures à reflux.

Trouvé: α-oxalate: 309,2; β-oxalate: 307,4 (théorique: 306,14).

Saponification des α- et β-oxalates.

Il a été fait usage de 1,5 fois la théorie de potasse en solution 2n dans l'alcool éthylique et d'un reflux de 3 heures. Il a été obtenu dans les deux cas du *d,l*-menthol:

p. d'éb. = 69—71°/1,2-1,3 mm.; d_{35} = 0,8885—0,8888;

$n_C^{35°} = 1{,}4530$; $n_D^{35°} = 1{,}4554$; $n_F^{35°} = 1{,}4611$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 81$;

de points de congélation 27,5—28° et 31,5—32° et fondant à 38°.

Oxydation en menthone.

20 gr. de *d,l*-menthol (mélange des deux préparations) ont été oxydés selon *Beckmann*. La menthone résultante avait pour caractères:

p. d'éb. = 58,5—59°/2,6 mm.; d_{20} = 0,8935;

$n_C^{20} = 1{,}44775$; $n_D^{20} = 1{,}45012$; $n_F^{20} = 1{,}45588$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 81{,}3$.

La semicarbazone fondait après une seule recristallisation à 158°[1]) et la dinitro-2,4-phénylhydrazone à 142—143°[2]).

Reestérification.

3 gr. de chacune des préparations de menthol résultant de la saponification des α- et β-oxalates ont été reestérifiés dans les conditions mentionnées ci-dessus. Les produits fondaient à 88—88,5°.

Etude des mélanges d'α- et β-oxalates.

La courbe décrite rend compte des observations faites sur des mélanges préalablement fondus, solidifiés et finement broyés.

Le mélange équimoléculaire de p. de f. = 88—88,5° donne par recristallisations dans l'acétate d'éthyle et criblages des poids approximativement égaux des α- et β-oxalates.

Microcryoscopie du mélange préalablement fondu:

0,730 mgr. et 10,320 mgr. de cyclopentadécanone, abaissement: 4,4°.
0,845 mgr. et 10,865 mgr. de cyclopentadécanone, abaissement: 4.6°.
poids moléculaire trouvé: 342 et 360.

Spectres d'absorption. — Ils ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre *Beckman*.

---

[1]) Cf. *Pickard, Littlebury*, Soc. **101**, 109 (1912).
[2]) Cf. *Penfold, Ramage, Simonsen*, Soc. **1939**, 1496.

RÉSUMÉ.

L'oxalate de *d,l*-menthyle p. de f. 88—88,5° à l'état brut peut être résolu en α-oxalate fondant à 108,5—109° et en β-oxalate fondant à 106,5—107°. Le mélange à parties égales des deux formes fond à 88—88,5°. Des hypothèses rattacheraient ce dimorphisme à l'existence d'acides oxaliques cis et trans.

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

Research laboratories of *Givaudan-Delawanna, Inc.*, Delawanna, N.J. (U.S.A.).

---

158. Krystallisierte 2-Desoxy-*d*-allose und eine neue Synthese der *d*-Digitoxose[1]).

Desoxyzucker 16. Mitteilung[2])

von M. Gut und D. A. Prins.

(20. VI. 47.)

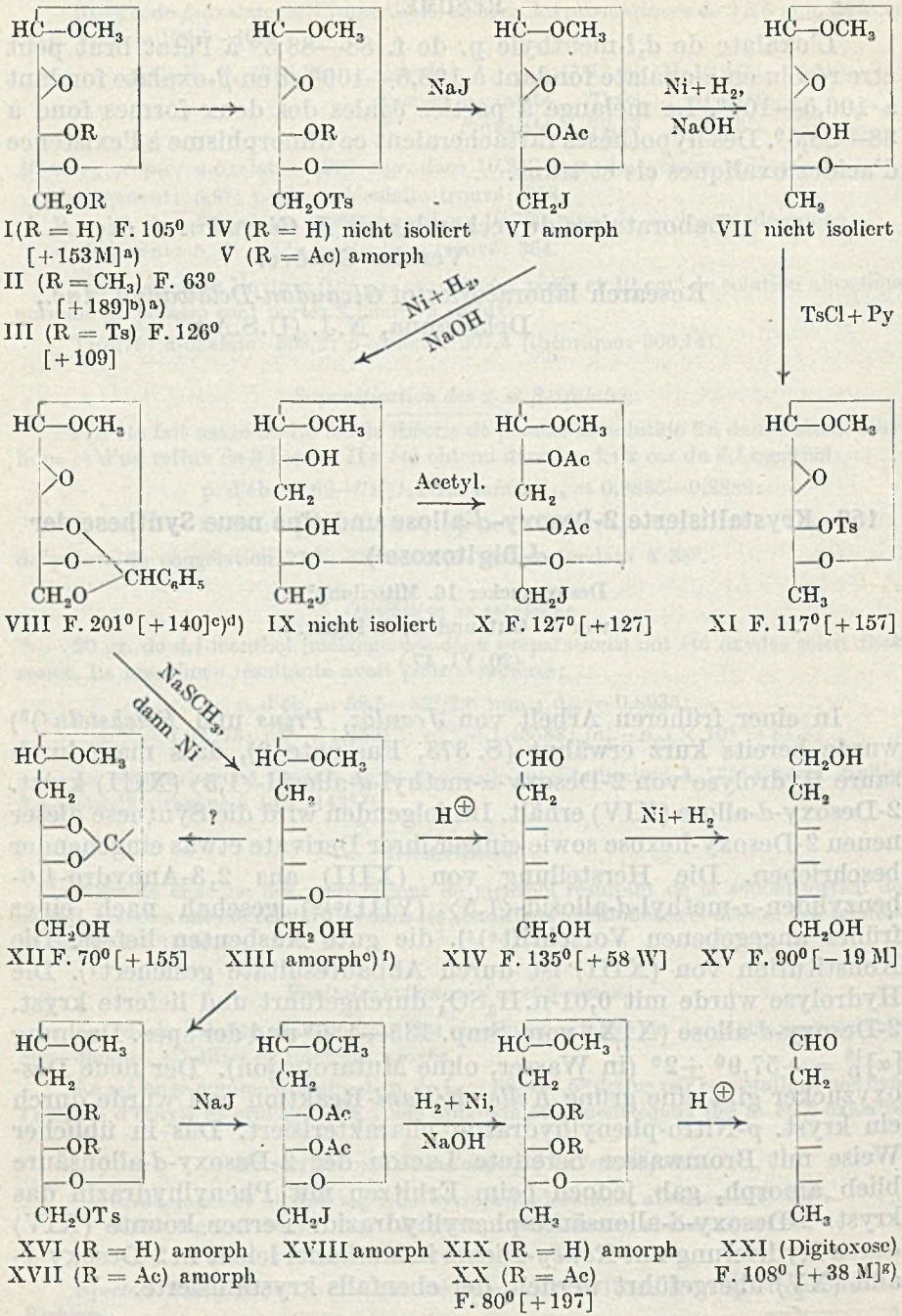
In einer früheren Arbeit von *Jeanloz*, *Prins* und *Reichstein*[f])[3]) wurde bereits kurz erwähnt (S. 373, Fussnote 2), dass man durch saure Hydrolyse von 2-Desoxy-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (XIII) kryst. 2-Desoxy-*d*-allose (XIV) erhält. Im folgenden wird die Synthese dieser neuen 2-Desoxy-hexose sowie einiger ihrer Derivate etwas eingehender beschrieben. Die Herstellung von (XIII) aus 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (VIII)[c])[d]) geschah nach einer früher angegebenen Vorschrift[c])[f]), die gute Ausbeuten liefert. Die Konstitution von (XIII) ist durch Abbauresultate gesichert[f]). Die Hydrolyse wurde mit 0,01-n. H_2SO_4 durchgeführt und lieferte kryst. 2-Desoxy-*d*-allose (XIX) vom Smp. 135—136° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{16} = +57{,}9° \pm 2°$ (in Wasser, ohne Mutarotation). Der neue Desoxyzucker gibt eine grüne *Keller-Kiliani*-Reaktion und wurde durch ein kryst. *p*-Nitro-phenylhydrazon charakterisiert. Das in üblicher Weise mit Bromwasser bereitete Lacton der 2-Desoxy-*d*-allonsäure blieb amorph, gab jedoch beim Erhitzen mit Phenylhydrazin das kryst. 2-Desoxy-*d*-allonsäure-phenylhydrazid. Ferner konnte (XIV) durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Methanol leicht in 2-Desoxy-*d*-allit (XV) übergeführt werden, der ebenfalls krystallisierte.

---

[1]) Auszug aus der Diss. *M. Gut*, die demnächst erscheint.

[2]) 15. Mitteilung *M. Gut, D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **30**, 743 (1947).

[3]) Die mit [a])—[g]) bezeichneten Fussnoten siehe S. 1225.



I (R = H) F. 105° [+153 M]a)
II (R = CH_3) F. 63° [+189]b)a)
III (R = Ts) F. 126° [+109]
IV (R = H) nicht isoliert
V (R = Ac) amorph
VI amorph
VII nicht isoliert
VIII F. 201° [+140]c)d)
IX nicht isoliert
X F. 127° [+127]
XI F. 117° [+157]
XII F. 70° [+155]
XIII amorphe) f)
XIV F. 135° [+58 W]
XV F. 90° [−19 M]
XVI (R = H) amorph
XVII (R = Ac) amorph
XVIII amorph
XIX (R = H) amorph
XX (R = Ac) F. 80° [+197]
XXI (Digitoxose) F. 108° [+38 M]g)

Ac = CH_3CO—; Ts = p—CH_3—C_6H_4 SO_2—. Py = Pyridin. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundeten spez. Drehungen in folgenden Lösungsmitteln an: Ohne Angabe = Chloroform; M = Methanol; W = Wasser.

Weiter diente das 2-Desoxy-α-methyl-*d*-allosid (XIII) als Ausgangsmaterial für die Bereitung der Digitoxose (XXI)[g]), die bereits früher auf anderem Wege[1]) durch Synthese gewonnen worden war. Zunächst wurde versucht, (XIII) in das 3,4-Acetonat (XII) überzuführen. Beim Schütteln von (XIII) in Aceton in Gegenwart von wasserfreiem $CuSO_4$ bildeten sich bereits ohne Zugabe von H_2SO_4 sehr rasch reduzierende Stoffe. Wurde die Reaktion nach 6 Stunden abgebrochen, so liess sich in schlechter Ausbeute ein nicht reduzierender Stoff vom Smp. 70—72° isolieren, dessen Analysen jedoch nicht ganz auf die erwartete Formel (XII) ($C_{10}H_{18}O_5$) passten. Daher wurde (XIII) partiell tosyliert und das amorphe Rohprodukt (XVI) acetyliert. Auch das Acetat (XVII) liess sich bisher nicht krystallisieren und wurde daher direkt mit NaJ in Aceton erhitzt. Zwar trat Umsetzung ein, doch blieb das rohe Jodhydrin (XVIII) ebenfalls amorph. Es wurde dann in Methanol mit *Raney*-Nickel unter Zutropfen von methylalkoholischer Natronlauge hydriert. Das rohe α-Methyldigitoxosid (XIX) krystallisierte nicht, hingegen liess sich dessen Diacetat (XX) krystallisieren und nach Chromatographie in analysenreiner Form fassen. Verseifung mit $Ba(OH)_2$ gab das reine, aber amorphe α-Methyl-digitoxosid (XIX), das bei milder saurer Hydrolyse in kryst. *d*-Digitoxose (XXI) überging, die sich mit authentischem Material als identisch erwies. Aus 2,25 g (XIII) liessen sich so 0,31 g reines Acetat (XX) und 0,186 g Digitoxose (XXI) gewinnen. Die Ausbeute ist also schlecht, aber immerhin viel besser als die bei der früheren Synthese[1]) erzielte.

Schliesslich wurde noch versucht, das bequem aus (VIII) zugängliche und schon früher beschriebene 2,3-Anhydro-α-methyl-*d*-allosid (I)[a]) zur Synthese der Digitoxose und ähnlicher Desoxyzucker zu verwenden. Die Bereitung von (I) konnte dadurch verbessert werden, dass die partielle Hydrolyse der Benzalverbindung (VIII) mit 0,01-n.H_2SO_4 durchgeführt wurde. Unter diesen Bedingungen wird (I) fast ohne Nebenprodukte erhalten. Seine Konstitution konnte durch Überführung in den bekannten Dimethyläther (II)[b])[a]) sowie durch Re-benzalierung zu (VIII) gesichert werden. Es steht also fest, dass bei der Hydrolyse von (VIII) keine Umlagerung eintritt. Durch Tosylierung von (I) mit ca. 3,5 Mol Tosylchlorid wurde das krystallisierte Ditosylat (III) erhalten. Da dieser Stoff zwei reaktionsfähige Stellen enthält, nämlich die Äthylenoxyd-Gruppe und

[a]) *G. J. Robertson, H. G. Dunlop*, Soc. **1938**, 472.
[b]) *D. S. Mathers, G. J. Robertson*, Soc. **1933**, 1077.
[c]) *G. J. Robertson, C. F. Griffith*, Soc. **1935**, 1193.
[d]) *N. K. Richtmyer, C. S. Hudson*, Am. Soc. **63**, 1730 (1941).
[e]) *R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein*, Exper. **1**, 336 (1945).
[f]) *R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **29**, 371 (1946).
[g]) *H. Kiliani*, B. **25**, 2116 (1892); **31**, 2454 (1898).
[1]) *B. Iselin, T. Reichstein*, Helv. **27**, 1203 (1944).

die 6-ständige Tosyloxy-Gruppe, bestand die Möglichkeit, dass beide mit Natrium-methylmercaptid reagieren würden[e)f)][1]). Beim Erwärmen von (III) mit $NaSCH_3$ in Methanol färbte sich die Lösung jedoch sehr rasch schwarz, während bei zweimonatiger Einwirkung in der Kälte keine Umsetzung eintrat. Daher wurde (I) durch partielle Tosylierung mit 1,2 Mol Tosylchlorid ins Monotosylat (IV) übergeführt, das nicht isoliert, sondern direkt acetyliert wurde. Das acetylierte Produkte (V) liess sich nicht krystallisieren, konnte aber chromatographisch von beigemengtem Ditosylat (III) und etwas Diacetat von (I) getrennt werden. Beim Erwärmen des so gereinigten (V) mit NaJ in Aceton trat Umsetzung unter vermutlicher Bildung des Jodids (VI) ein, doch konnte auch dieser Stoff nur in amorphem Zustand erhalten werden. Er wurde ohne weitere Reinigung in Gegenwart von *Raney*-Nickel und methylalkoholischer Natronlauge hydriert, wobei die Reduktion nach Aufnahme von 1,1 Mol H_2 abgebrochen wurde. Es zeigte sich, dass unter diesen Bedingungen teilweise Hydrierung des Äthylenoxyd-Ringes und teilweise Eliminierung des Jodatoms eingetreten war und sich dementsprechend u. a. die Stoffe (IX) und (VII) gebildet hatten. Keiner von beiden wurde als solcher isoliert, doch liess sich nach Tosylierung eines Teils des rohen Hydrierungsproduktes durch Chromatographie ein krystallisierter Stoff der Bruttoformel $C_{14}H_{18}O_6S$ isolieren, dem vermutlich Formel (XI) zukommt. Der Rest des Hydrierungsproduktes wurde acetyliert, worauf sich nach Chromatographie eine kleine Menge eines krystallisierten Produktes der Formel $C_{11}H_{17}O_6J$ fassen liess, dem die Formel (X) zukommen dürfte[2]). Da die Ausbeute an dem interessanteren (XI) auch nur gering war, wurden diese Versuche abgebrochen.

Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, und Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2°. Substanzproben zur Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum 1—2 Stunden bei 50° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Waschen mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum.

2-Desoxy-*d*-allose (XIV).

4,4 g (XIII)[e)f)] wurden in 88 cm³ 0,01-n. H_2SO_4 gelöst und auf 50° erhitzt. Nach 5 Minuten betrug die spez. Drehung (ber. auf (XIII)) + 85°, nach 20 Minuten + 39°, nach 80 Minuten + 17°, nach 100 Minuten + 16°. Es wurde abgekühlt, mit frisch gefälltem $BaCO_3$ neutralisiert, über wenig gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in absolutem Alkohol aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach Eindampfen im Vakuum lieferte sie 4,0 g 2-Desoxy-*d*-allose (XIV) als farblosen Sirup.

---

[1]) *A. L. Raymond*, J. Biol. Chem. **107**, 85 (1934).

[2]) Diese Formel ist nicht bewiesen, doch ist früher gezeigt worden[3]), dass die Hydrierung von 2,3-Anhydroderivaten des Typus (I) immer zu 3-Desoxyzuckern führt.

[3]) Vgl. *M. Gut, D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **30**, 743 (1947).

der nach 2-tägigem Stehen über P_2O_5 im Vakuumexsikkator Krystallkeime enthielt. Beim Befeuchten mit absolutem Alkohol und Anreiben krystallisierte der Sirup durch. Nach Zugabe von mehr Alkohol und etwas Äther wurden die Krystalle abfiltriert. Sie wogen 2,7 g und stellten kleine Prismen dar, die bei 135—136° schmolzen. Die Mutterlauge wurde eingedampft, nochmals hydrolysiert und lieferte weitere 300 mg (XIV) vom gleichen Schmelzpunkt. Aus der Schmelze krystallisierte die Substanz in sechsseitigen Plättchen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +57{,}9^0 \pm 2^0$ (c = 1,175 in Wasser) (nach 7 Minuten, nach 5 Stunden ebenso).

58,50 mg Subst. zu 4,9801 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}78^0 \pm 0{,}01^0$

Zur Analyse wurde 4 Tage über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen; kein Gewichtsverlust.

3,940 mg Subst. gaben 6,317 mg CO_2 und 2,559 mg H_2O (E. T. H.)

$C_6H_{12}O_5$ (164,16) Ber. C 43,90 H 7,37%
Gef. „ 43,75 „ 7,28%

Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion bildete sich zuerst ein kirschroter Ring, der sich langsam bräunte. Die obere Schicht wurde schwach grünlich, der Ring immer dicker. Nach 4 Stunden trat vollständige Verkohlung ein.

2-Desoxy-*d*-allose-*p*-nitrophenylhydrazon.

100 mg 2-Desoxy-*d*-allose (XIV) vom Smp. 135—136° wurden in 2 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 94 mg p-Nitrophenylhydrazin in 2 cm³ Methanol versetzt und 5 Minuten gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in wenig Äthanol gelöst. Nach zweitägigem Stehen bei 0° hatten sich gelbe Prismen ausgeschieden, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther 45 mg wogen und bei 61—62° (Zers.) schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{13} = -54{,}6^0 \pm 5^0$ (c = 1,135 in Methanol) (abgelesen nach 10 Minuten).

11,457 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 0{,}5$ dm; $\alpha_D^{13} = -0{,}31^0 \pm 0{,}03^0$

3,972 mg Subst. gaben 6,97 mg CO_2 und 2,09 mg H_2O (F. W.)
4,622 mg Subst. gaben 0,583 cm³ N_2 (19°; 725 mm) (F. W.)

$C_{12}H_{17}O_6N_3$ (299,28) Ber. C 48,15 H 5,73 N 14,04%
Gef. „ 47,89 „ 5,88 „ 14,07%

2-Desoxy-*d*-allonsäure-phenylhydrazid.

100 mg 2-Desoxy-*d*-allose (XIV) vom Smp. 135—136° wurden in 1,7 cm³ Wasser gelöst und mit 45 mm³ Br_2 versetzt[1]). Das Gemisch blieb unter gelegentlichem Umschwenken 24 Stunden im Dunkeln stehen, dann wurde das überschüssige Brom im Vakuum abgesaugt und die Lösung mit frisch gefälltem Silbercarbonat neutralisiert. Es wurde filtriert, das Filtrat mit H_2S behandelt, über etwas gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Lactonisierung 45 Min. im Hochvakuum auf 75° erwärmt, nach Abkühlung in 1 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 105 mm³ Phenylhydrazin versetzt, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand 45 Minuten auf 90° erwärmt. Hierauf wurde mit etwas Alkohol und Äther verrieben und in den Eiskasten gestellt, wobei nach 3 Tagen Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden aus Alkohol-Äther umkrystallisiert und lieferten 45 mg farblose Prismen vom Smp. 112—113° (Sintern bei 103°). Aus den Mutterlaugen wurden noch 15 mg Krystalle der gleichen Reinheit erhalten.

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = -12{,}5^0 \pm 2^0$ (c = 0,859 in Methanol).

22,01 mg Subst. zu 2,5050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}11^0 \pm 0{,}02^0$

---

[1]) Zur Methodik vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, Helv. 23, 990 (1940).

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,813 mg Subst. gaben 7,45 mg CO_2 und 2,25 mg H_2O (F. W.)
3,713 mg Subst. gaben 0,345 cm³ N_2 (20°; 736 mm) (F. W.)

$C_{12}H_{18}O_5N_2$ (270,28) Ber. C 53,32 H 6,71 N 10,37%
Gef. „ 53,32 „ 6,60 „ 10,48%

2-Desoxy-*d*-allit (XV).

300 mg 2-Desoxy-*d*-allose (XIV) vom Smp. 135—136° wurden in 10 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe des aus 400 mg Ni-Al-Legierung bereiteten *Raney*-Nickels 16 Stunden bei 50° und 110—120 Atm. Wasserstoffdruck hydriert. Hierauf wurde die Flüssigkeit vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (300 mg) krystallisierte nach 1-stündigem Stehen. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther lieferte 200 mg farblose Prismen vom Smp. 90—91°, die *Fehling*'sche Lösung nicht reduzierten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = -19{,}0° \pm 2°$ (c = 2,259 in Methanol).

56,60 mg Subst. zu 2,5050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}43° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde 10 Minuten im Vakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,771 mg Subst. gaben 6,00 mg CO_2 und 2,87 mg H_2O (F. W.)

$C_6H_{14}O_5$ (166,17) Ber. C 43,37 H 8,49%
Gef. „ 43,42 „ 8,52%

2-Desoxy-3,4-isopropyliden-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (XII)?

100 mg frisch destilliertes 2-Desoxy-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (XIII)[e)f)] wurden in 100 cm³ trockenem Aceton unter Erwärmen gelöst, 1 g wasserfreies $CuSO_4$ zugefügt und das Gemisch 6 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde vom nunmehr blaugefärbten $CuSO_4$ abfiltriert, das Filtrat mit wenig Pottasche versetzt und zur Neutralisation nochmals 30 Minuten geschüttelt. Nach Abfiltrieren des K_2CO_3 wurde die Lösung zur Trockne gedampft und der Sirup bei 0,01 mm Druck bis 90° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert. Das 100 mg wiegende farblose Destillat, das *Fehling*'sche Lösung reduzierte, krystallisierte nach einigen Tagen teilweise, doch gelang es auch durch mehrmaliges Umkrystallisieren nicht, die Krystalle von anhaftendem Sirup zu befreien. Zur weiteren Reinigung wurde die gesamte Menge über 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther (5:1) abgelösten Anteile gaben aus Äther 30 mg farblose Prismen vom Smp. 70—72°, die *Fehling*'sche Lösung nicht reduzierten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +154{,}9° \pm 3°$ (c = 0,775 in Chloroform).

7,821 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1{,}20° \pm 0{,}02°$

3,591 mg Subst. gaben 7,33 mg CO_2 und 2,45 mg H_2O (F. W.)
3,683 mg Subst. gaben 4,651 mg AgJ (F. W.)

$C_{10}H_{18}O_5$ (218,24) Ber. C 55,03 H 8,31 $-OCH_3$ 14,22%
Gef. „ 55,70 „ 7,64 „ 14,69%

Dass bei der obigen Reaktion auch reduzierende Stoffe entstehen, könnte daher rühren, dass die durch Hydrolyse des $CuSO_4$ entstandene Acidität schon genügt, um das 2-Desoxy-glykosid zu hydrolysieren. Das würde auch die schlechte Ausbeute bei dieser Reaktion erklären. Eventuell würde die Zugabe von Methanol zum Reaktionsgemisch bessere Resultate ergeben, indem dann hydrolysiertes Material wieder glykosidifiziert würde.

2-Desoxy-3,4-diacetyl-α-methyl-*d*-allomethylosid-⟨1,5⟩ (XX).

2,25 g (XIII)[e)f)] wurden in 30 cm³ Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt, mit der eiskalten Lösung von 2,65 g Tosylchlorid (= 1,1 Mol) in 10 cm³ Pyridin versetzt und 6 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurden 4,5 cm³ Acetanhydrid zugefügt und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde der Überschuss an Tosyl-

chlorid und Acetanhydrid durch Zugabe von 1 cm³ Wasser und 2-stündiges Stehen zerstört, das Gemisch mit eiskalter 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Eis versetzt, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand (XVII) wog 4,0 g (= 75% der Theorie) und wurde in rohem Zustand mit 3 g Natriumjodid und 20 cm³ Aceton 2 Stunden im Bombenrohr auf 80° erhitzt. Das ausgeschiedene Natriumtosylat wurde abfiltriert (1 g = 54% der Theorie), das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumthiosulfatlösung, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende amorphe Rückstand (XVIII) wog 4,0 g. Er wurde in 40 cm³ Methanol gelöst und mit dem aus 3 g Ni-Al-Legierung bereiteten *Raney*-Nickel unter Zutropfen von 15 cm³ 4-proz. methanolischer Natronlauge hydriert[1]). Die Wasserstoffaufnahme betrug 210 cm³ (ber. 241 cm³). Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit wenig Wasser versetzt, mit CO_2 neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Nach Aufnehmen in ca. 40 cm³ absolutem Alkohol wurde von anorganischen Anteilen abfiltriert und wieder im Vakuum zur Trockne gedampft. Als Rückstand blieben 2,5 g Sirup (XIX), die mit Pyridin-Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert wurden. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene amorphe Acetat (XX) gab nach Anreiben mit Äther farblose Prismen vom Smp. 55—75°, der sich weder durch Umkrystallisieren noch durch Destillation im Molekularkolben verbessern liess. Daher wurde die gesamte Menge über 50 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 310 mg farblose Prismen vom Smp. 80°. Zur Analyse und Drehung wurde eine Probe bei 0,02 mm und 65—85° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert und nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +196{,}6^0 \pm 2^0$ (c = 1,211 in Chloroform).

3,700 mg Subst. gaben 7,233 mg CO_2 und 2,471 mg H_2O (E. T. H.)

$C_{11}H_{16}O_6$ (246,25) Ber. C 53,65 H 7,37%
Gef. „ 53,35 „ 7,47%

α-Methyl-*d*-digitoxosid-⟨1,5⟩ (XIX).

300 mg α-Methyl-*d*-digitoxosid-⟨1,5⟩-diacetat (XX) vom Smp. 79—80° wurden in 15 cm³ 10-proz. methanolischer $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$-Lösung gelöst und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde kurz aufgekocht, mit CO_2 neutralisiert, das $BaCO_3$ abfiltriert, das Filtrat im Vakuum auf ca. 10 cm³ eingeengt und mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt. Nach erneuter Filtration und Nachwaschen mit Aceton wurde wieder eingedampft, der Rückstand mit wenig absolutem Alkohol verflüssigt, erneut mit Aceton versetzt, bis keine weitere Fällung eintrat, und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Destillation im Molekularkolben bei 0,01 mm und 60° 120 mg farblosen Sirup (XIX), der nicht krystallisierte. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war hellgrün am Ring, die obere Schicht nach 3 Minuten blaugrün, nach 15 Minuten blassgrün. Zur Analyse wurde eine kleine Probe nochmals im Röhrchen destilliert.

1,621 mg Subst. verbr. 2,981 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (E. T. H.)

$C_7H_{14}O_4$ (162,18) Ber. —OCH_3 19,14 Gef. —OCH_3 19,01%

d-Digitoxose (XXI).

60 mg (XIX) (Sirup) wurden in 2 cm³ 0,02-n. H_2SO_4 gelöst und 25 Minuten auf 60° erwärmt. Hierauf wurde mit frisch gefälltem $BaCO_3$ neutralisiert, abgekühlt, über wenig gewaschene Tierkohle filtriert, das Filtrat bei 30—35° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und die Lösung filtriert und eingedampft.

---

[1]) *M. Busch, H. Stöve*, B. 49, 1063 (1916); *P. A. Levene, J. Compton*, J. Biol. Chem. 111, 325 (1935).

Der erhaltene Sirup wurde in wenig Aceton gelöst, mit der gleichen Menge Äther versetzt und von den letzten Resten anorganischen Materials über eine Spur Kohle abfiltriert. Nach dem Eindampfen wurde ein farbloser Sirup erhalten (45 mg), der *Fehling*'sche Lösung reduzierte. Umkrystallisieren aus wenig Aceton unter allmählichem Zusatz von Äther gab 33 mg farblose derbe Prismen vom Smp. 108—111° bzw. 102—109° nach starkem Verreiben. Natürliche Digitoxose[g]) sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv, und zwar wurde die zuerst kornblumenblaue Farbe der oberen Schicht nach 5 Minuten grasgrün. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +38{,}1^0 \pm 2^0$ (c = 1,025 in Methanol) (abgelesen nach 10 Minuten).

$$10{,}346 \text{ mg zu } 1{,}0094 \text{ cm}^3;\ l = 1 \text{ dm};\ \alpha_D^{15} = +0{,}39^0 \pm 0{,}02^0$$

Zur Analyse wurde 2 Tage über P_2O_5 im Vakuum getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,760 mg Subst. gaben 6,70 mg CO_2 und 2,73 mg H_2O (F. W.)

$C_6H_{12}O_4$ (148,16) Ber. C 48,64 H 8,16%
Gef. „ 48,63 „ 8,13%

2,3-Anhydro-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (I).

5,0 g 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (VIII)[c)d)] wurden in 30 cm³ Methanol suspendiert und nach Zugabe von 100 cm³ 0,01-n. H_2SO_4 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die klare Lösung im Vakuum auf ca. 75 cm³ eingeengt, hierauf mit überschüssiger $Ba(OH)_2$-Lösung versetzt und der Überschuss mit CO_2 neutralisiert. Nach Abnutschen von $BaSO_4$ und $BaCO_3$ wurde das Filtrat im Vakuum auf 30 cm³ eingeengt, dann mehrmals mit Chloroform ausgezogen und hierauf die wässrige Phase im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zur Entfernung von anorganischen Anteilen wurde der Sirup in wenig absolutem Alkohol gelöst, von Ungelöstem abfiltriert und eingedampft, wobei 3,3 g farblose Gallerte erhalten wurden, die über Nacht krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 104—107° und die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +154{,}2^0 \pm 2^0$ (c = 1,251 in Methanol). *Robertson* und *Dunlop*[a]) geben einen Smp. von 105—107° und die spez. Drehung $[\alpha[_D^{15} = +153^0$ (in Methanol) an.

2,3-Anhydro-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩-4,6-dimethyläther (II).

100 mg (I) vom Smp. 104—107° wurden im Hochvakuum getrocknet und anschliessend zweimal nach *Purdie*[1]) methyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 110 mg Methyläther (II), der nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 95 mg farblose Prismen vom Smp. 62—64° lieferte. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +187{,}6^0 \pm 2^0$ (c = 0,938 in $CHCl_3$). Diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Mathers* und *Robertson*[b]) und von *Robertson* und *Dunlop*[a]).

2,3-Anhydro-4,6-benzyliden-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (VIII) aus (I).

200 mg (I) vom Smp. 104—107° wurden nach Trocknen im Vakuum über P_2O_5 mit 1,5 cm³ Benzaldehyd und 0,5 g $ZnCl_2$ ins Benzalderivat übergeführt. Das Rohprodukt (150 mg) wurde aus Methanol umkrystallisiert und lieferte 110 mg lange Nadeln vom Smp. 200—201°, die sich nach Mischprobe und Drehung mit (VIII)[c)d)] als identisch erwiesen.

2,3-Anhydro-4,6-ditosyl-α-methyl-*d*-allosid⟨1,5⟩ (III).

1 g (I) vom Smp. 104—107° wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst, mit 3,8 g Tosylchlorid versetzt, 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und dann noch 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 0,5 cm³ Wasser zugegeben und nochmals 2 Stunden stehengelassen. Dann wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösungen neutral gewaschen,

[1]) *T. Purdie, J. C. Irvine*, Soc. **83**, 1021 (1903).

getrocknet und abgedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 2,5 g farblose Prismen vom Smp. 126—127°, die mit dem im nächsten Versuch beschriebenen Analysenpräparat identisch waren.

Einwirkung von $NaSCH_3$.

a) 100 mg 2,3-Anhydro-4,6-ditosyl-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (III) wurden in eine aus 2 cm³ absolutem Methanol, 100 mg Natrium und 200 mg Methylmercaptan bereitete $NaSCH_3$-Lösung eingetragen und das Gemisch während 5 Min. zum Sieden erhitzt, wobei es sich sofort schwarz färbte. Aus diesem Grunde wurde auf eine Aufarbeitung verzichtet.

b) 100 mg (III) wurden mit der oben erwähnten Lösung versetzt und 2 Monate bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand 3mal mit je 10 cm³ Chloroform ausgezogen und die Chloroformlösungen zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden 95 mg eines farblosen Sirups erhalten, der sogleich krystallisierte. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther resultierten 85 mg farblose Prismen, die nach Smp. (126-127°) und Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (III) identisch waren.

2,3-Anhydro-4-acetyl-6-tosyl-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (V) und 2,3-Anhydro-4,6-ditosyl-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ (III) aus (I).

3,0 g (I) vom Smp. 104—107° wurden in 25 cm³ Pyridin gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt, unter Umschwenken mit 4 g Tosylchlorid (= 1,2 Mol) versetzt und 3 Stunden bei 18 °stehen gelassen. Nach Kühlung auf 0° wurden 6 cm³ Essigsäure-anhydrid zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Eventuell noch unverbrauchtes Tosylchlorid und Acetanhydrid wurden durch 2-stündige Einwirkung von 0,5 cm³ Wasser zerstört. Nach Zugabe von mehr Wasser wurde mit Chloroform extrahiert, die Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand (6 g) wurde mit der 25-fachen Menge Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:4) wurden 700 mg sirupöse Fraktionen erhalten, die schwefelfrei waren und wahrscheinlich zur Hauptsache aus 2,3-Anhydro-4,6-diacetyl-α-methyl-*d*-allosid-⟨1,5⟩ bestanden. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) und Benzol eluierten Fraktionen wogen 3,6 g, waren ebenfalls amorph, enthielten jedoch Schwefel. Sie bestanden zur Hauptsache aus (V) und wurden ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Mit Benzol-Äther-Gemischen wurden 1,3 g eluiert, die nach Umkrystallisieren aus Benzol-Äther bei 126—127° schmolzen. Diese Substanz stellte das oben beschriebene Ditosylat (III) dar. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +108{,}6^0 \pm 2^0$ (c = 1,179 in Chloroform).

29,60 mg Subst. zu 2,5112 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1{,}28^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Benzol-Äther umkrystallisiert.

3,752 mg Subst. gaben 7,242 mg CO_2 und 1,705 mg H_2O (E. T. H.)
4,433 mg Subst. verbr. 1,776 cm³ 0,02-n. KJO_3 (*Bürger*) (E. T. H.)

$C_{21}H_{24}O_9S_2$ (484,52) Ber. C 52,08 H 4,99 S 13,23%
Gef. „ 52,67 „ 5,09 „ 12,84%

2,3-Anhydro-4-tosyl-α-methyl-*d*-allomethylosid-⟨1,5⟩ (XI) und 3-Desoxy-2,4-diacetyl-6-jod-α-methyl-*d*-glucosid-⟨1,5⟩ (X) aus (V).

3,8 sirupöses, chromatographisch gereinigtes (V) wurden mit 3 g NaJ und 15 cm³ Aceton im Bombenrohr 4 Stunden auf 80° erhitzt. Das krystallin ausgeschiedene Natriumtosylat wurde abfiltriert und wog 1,4 g (= 70% der Theorie). Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumthiosulfat-Lösung, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der amorphe Rückstand (VI) wog 3,3 g. Er wurde in 15 cm³ Methanol gelöst und mit dem *Raney*-Nickel aus 1,0 g Ni-Al-Legierung

unter Zutropfen von 4-proz. methanolischer Natronlauge hydriert[1])[2]). Die Wasserstoffaufnahme wurde bei 250 cm³ (= 1,1 Mol) abgestoppt. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit wenig Wasser versetzt, mit CO_2 neutralisiert, Methanol und Wasser im Vakuum verjagt und der Rückstand in viel Essigester aufgenommen. Nach Filtration von wenig Ungelöstem wurde bei 20—30° im Vakuum eingedampft. Als Rückstand blieben 1,6 g gelber Sirup (A) (Gemisch von (IX) und (VII)).

a) 0,8 g dieses Sirups wurden in 3 cm³ absolutem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Tosylchlorid über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Am andern Tag wurde ½ Stunde auf 50° erwärmt, abgekühlt und unverbrauchtes Tosylchlorid durch 2-stündige Einwirkung von 3 Tropfen Wasser zerstört. Nach Zugabe von mehr Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde mit der 30-fachen Menge Al_2O_3 chromatographiert, wobei mit Benzol-Petroläther (1:1) und mit reinem Benzol nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 50 mg farblose Prismen vom Smp. 117—118° erhalten wurden. Zur Analyse und Drehung wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert (Smp. unverändert). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +157{,}1^0 \pm 2^0$ (c = 1,197 in Chloroform).

11,957 mg Subst. zu 0,9991 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1{,}88^0 \pm 0{,}02^0$

2,570 mg Subst. gaben 5,030 mg CO_2 und 1,367 mg H_2O (E. T. H.)
2,915 mg Subst. verbr. 0,926 cm³ 0,02-n. KJO_3 (*Bürger*) (E. T. H.)

$C_{14}H_{18}O_6S$ (314,35)	Ber. C 53,49	H 5,77	S 10,20%
	Gef. „ 53,41	„ 5,95	„ 10,18%

Der Analyse nach handelt es sich bei diesem Stoff um das 2,3-Anhydro-4-tosyl-α-methyl-*d*-allomethylosid-⟨1,5⟩ (XI). Die späteren Benzol- sowie die Benzol-Äther-Eluate lieferten 200 mg farblose Prismen, die nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem oben beschriebenen Ditosylat (III) identisch waren. Alle weiter erhaltenen Eluate blieben sirupös und wurden nicht weiter untersucht.

b) 0,8 g Sirup (A) wurden mit Pyridin-Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene amorphe Acetat (X) wurde mit der 30-fachen Menge Al_2O_3 chromatographiert, wobei mit Benzol-Petroläther (1:9) nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 160 mg Prismen vom Smp. 123—127° erhalten wurden. Zur Drehung und Analyse wurden sie bei 0,005 mm und 90° Badtemperatur sublimiert und hierauf nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es wurden 150 mg feine farblose Nadeln (X) vom Smp. 127—128° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +127{,}4^0 \pm 2^0$ (c = 0,918 in Chloroform).

23,00 mg Subst. zu 2,5050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +1{,}17^0 \pm 0{,}02^0$

3,751 mg Subst. gaben 4,88 mg CO_2 und 1,51 mg H_2O (F. W.)
4,342 mg Subst. verbr. 3,489 cm_3 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (F. W.)

$C_{11}H_{17}O_6J$ (372,17)	Ber. C 35,50	H 4,60	J 34,10%
	Gef. „ 35,50	„ 4,51	„ 34,00%

Die nachfolgenden Fraktionen konnten nicht krystallisiert werden und wurden nicht weiter untersucht.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils im mikroanalytischen Laboratorium von *F. Weiser*, Basel (F. W.), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

---

[1]) *M. Busch, H. Stöve*, B. **49**, 1063 (1916).
[2]) *P. A. Levene, J. Compton*, J. Biol. Chem. **111**, 325 (1935).

159. Diffusion, Sedimentation und Viskosität bei Lösungen verzweigter Fadenmolekel

von Werner Kuhn und Hans Kuhn.

(21. VI. 47.)

1. Verhalten unverzweigter Fadenmolekel unter Berücksichtigung der nur teilweisen Durchspülung.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit[1]) sowie in demnächst erscheinenden Arbeiten von *H. Kuhn* und *W. Kuhn* werden Modellversuche über das hydrodynamische Verhalten statistisch gestalteter, unverzweigter Fadenmolekel beschrieben, und es wird auf Grund dieser Modellversuche die Diffusionskonstante, die Sedimentationskonstante und die Viskositätszahl für Lösungen unverzweigter Fadenmolekel angegeben.

Der Anlass für diese Modellversuche war die Erkenntnis, dass bei der Bewegung einer statistisch gestalteten Fadenmolekel in einer Lösung ein Teil des Lösungsmittels zwischen den Maschen des räumlich ausgebildeten Fadenknäuels mehr oder weniger immobilisiert wird und dass sich dies im beobachteten Translationswiderstand bemerkbar machen muss. Betrachtungen hierüber wurden bereits von *W. Kuhn* und *H. Kuhn* in einer vor einiger Zeit erschienenen Arbeit[2]) angestellt. Es zeigte sich, dass bei Fäden mit niedrigem Polymerisationsgrad der Fall des völlig durchspülten Knäuels vorliegt und dass beim Übergang zu hohen Polymerisationsgraden ein Übergang zum undurchspülten Fall stattfindet.

Für unverzweigte Fadenmolekel, von denen jedes aus Z monomeren Resten vom Molgewicht (Grundmolgewicht) M_g aufgebaut ist, gilt nach den eingangs erwähnten Arbeiten von *H. Kuhn* sowie von *H. Kuhn* und *W. Kuhn* für die Diffusionskonstante D:

$$D = \frac{kT}{\eta_0 b} \frac{1}{Z} \left[0{,}02 + 0{,}16 \log^{10} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \frac{\sqrt{b\,Z}}{\sqrt{A_m}} \right] \qquad (1)$$

---

[1]) *H. Kuhn*, Habilitationsschrift, Basel 1946, vorläufige Mitteilungen hierüber siehe *H. Kuhn*, Schw. Ch. Z. **1945**, S. 373; Exper. **2**, 64 (1946).

[2]) *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, Helv. **26**, 1394 (1943), insbes. S. 1398 wo bereits eine der untenstehenden Gl. (2) entsprechende Beziehung für die Abhängigkeit der Sedimentationskonstante vom Polymerisationsgrad angegeben wurde, nämlich die Beziehung $s = a + b\sqrt{Z}$. Beziehungen dieser Art wurden in nachfolgenden Arbeiten von *W. Kuhn* und *H. Kuhn* mehrmals bei der Diskussion der Eigenschaften von Fadenmolekellösungen verwendet, so z. B. in Helv. **28**, 1533 (1945), insbesondere S. 1573 und 1577 und Helv. **29**, 71 (1946), insbesondere S. 85 und 92. Ebenso wurde unsere 1943 erstmals gegebene Beziehung von *J. J. Hermans* in mehreren Arbeiten behandelt und experimentell bestätigt. (R. **63**, 219 (1944); J. Polymer. Sci. **1**, 233 (1946)).

Für die Sedimentationskonstante s_0 (Absinkgeschwindigkeit in einem Schwerefeld, in welchem die Beschleunigung 1 cm·sec^{-2} beträgt) gilt in ähnlicher Weise:

$$s_0 = \frac{M_g}{N_L\, b} \frac{1 - v_{part} \cdot \varrho_0}{\eta_0} \left[0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b\,Z}{A_m}} \right] \tag{2}$$

Für die Rotationsdiffusionskonstante D_{rot} gilt:

$$D_{rot} = \frac{9}{\eta_0\, b^2 A_m} \frac{k\,T}{Z^2} \left[-0{,}05 + 0{,}12 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{b\,Z}{A_m}} \right] \tag{3}$$

und für die Viskositätszahl η_{sp}/c [c = Konzentration in Grundmol pro Liter]:

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = \frac{A_m\, b^2}{48} \frac{N_L}{10^3} \frac{Z}{-0{,}05 + 0{,}12 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{b\,Z}{A_m}}} \tag{4}$$

In diesen Formeln bedeuten weiter k die *Boltzmann*'sche Konstante, T die absolute Temperatur, N_L die *Loschmidt*'sche Zahl pro Mol, b die hydrodynamische Länge des monomeren Restes (Länge des ohne Deformation von Valenzwinkeln und Atomabständen gestreckten monomeren Restes), d_h die hydrodynamische Dicke des monomeren Restes, A_m die Länge des statistischen Vorzugselementes, η_0 die Viskosität des Suspensionsmittels, ϱ_0 dessen Dichte; v_{part} ist das partielle spezifische Lösungsvolumen des hochpolymeren Stoffes im betrachteten Lösungsmittel.

Für das Nachstehende stellen wir uns die Aufgabe, die den Gleichungen (1) bis (4) entsprechenden Aussagen auch für verzweigte Fadenmolekel zu erhalten. Insbesondere fragen wir, wie sich eine unverzweigte und eine verzweigte Fadenmolekel vom gleichen Polymerisationsgrade in Diffusion, Sedimentation und Viskosität unterscheiden werden.

a) Äussere Abmessungen und Translationswiderstand der unverzweigten Molekel.

Zu diesem Zwecke betrachten wir zuerst die äusseren Abmessungen und den Translationswiderstand, welche an einer unverzweigten, statistisch geknäuelten Fadenmolekel vorliegen.

Der Faden bestehe aus N_m statistischen Fadenelementen der Länge A_m. Das mittlere Quadrat des Abstandes h zwischen Anfangs- und Endpunkt beträgt dann

$$\overline{h^2} = N_m A_m^2 \tag{5}$$

Der mittlere maximale Abstand, d. h. der Mittelwert des Abstandes der an der Molekel vorkommenden, am weitesten voneinander entfernten Fadenteile ist gleichzeitig[1])

$$\overline{H_1} = 1{,}5\,\overline{h} = 1{,}4 \sqrt{\overline{h^2}} = 1{,}4 \sqrt{N_m}\, A_m \tag{6}$$

[1]) *H. Kuhn*, Exper. 1, 28 (1945).

Den Mittelwert des grössten am Faden vorkommenden, in einer zu $\overline{H_1}$ senkrechten Richtung gemessenen Abstandes bezeichnen wir mit $\overline{H_2}$. Er ist gleich[1])

$$\overline{H_2} = 0{,}5\,\overline{H_1} = 0{,}75\,\overline{h} = 0{,}7\sqrt{\overline{h^2}} = 0{,}7\sqrt{N_m}\,A_m \tag{7}$$

Der grösste an der Molekel vorkommende, in einer beliebigen Richtung gemessene Abstand ist[2])

$$\overline{X} = \overline{h} = 0{,}92\sqrt{\overline{h^2}} = 0{,}92\sqrt{N_m}\,A_m \tag{8}$$

Als Abschätzung für den mittleren Abstand $\overline{R_e}$ zwischen dem Molekelanfangspunkt und demjenigen Fadenteil, der unter allen Fadenteilen den grössten Abstand vom Fadenanfangspunkt erreicht, erhalten wir auf Grund von (6):

$$\overline{R_e} = 1{,}2\sqrt{\overline{h^2}} = 1{,}2\sqrt{N_m}\,A_m \tag{9}$$

Es entspricht dies dem Ansatz, dass $\overline{H_1}$ mit h in den meisten Fällen gleichgerichtet ist und nach beiden Seiten hin um den Betrag $0{,}2\sqrt{N_m}\,A_m$ über h hinausragt.

Wegen

$$N_m\,A_m = Zb \tag{10}$$

wo b die hydrodynamische Länge des monomeren Restes bedeutet, haben wir auch

$$\overline{h^2} = A_m\,b\,Z \tag{5a}$$

$$\overline{H_1} = 1{,}4\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z} \tag{6a}$$

$$\overline{H_2} = 0{,}7\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z} \tag{7a}$$

$$\overline{X} = 0{,}92\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z} \tag{8a}$$

$$\overline{R_e} = 1{,}2\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z} \tag{9a}$$

Das Volumen V, welches wir erhalten, wenn wir um das vom Faden gebildete Knäuel eine Cellophanhaut gelegt denken, welche das ganze Gebilde gerade umschliesst, ist für die unverzweigte Fadenmolekel auf Grund der gemachten Angaben etwa gleich

$$V = 0{,}41\,N_m^{3/2}\,A_m^3 = 0{,}41\,b^{3/2}\,A_m^{3/2}\,Z^{3/2} \tag{11}$$

Der Zahlenfaktor ist ungefähr derselbe, gleichgültig ob das Knäuel als Kugel vom Durchmesser $\overline{X}$ oder als Rotationsellipsoid mit der Länge $\overline{H_1}$ und der Dicke $\overline{H_2}$ betrachtet wird.

Wenn wir nun der in Lösung befindlichen, statistisch geformten unverzweigten Fadenmolekel eine Translationsgeschwindigkeit $\overline{u}$ erteilen wollen (beispielsweise bei der Sedimentation in einem Schwerefeld), so ist die Kraft $\mathfrak{K}$, welche hierfür notwendig ist, gleich[3])

$$\mathfrak{K} = L\,\eta_0\,u\,\lambda_{trans} \tag{12}$$

wobei

$$L = N_m\,A_m \tag{10a}$$

---

[1]) *H. Kuhn*, noch unveröffentlicht. [2]) *H. Kuhn*, Helv. **1**, 28 (1945).
[3]) W. *Kuhn* und *H. Kuhn*, Helv. **26**, 1394 (1943).

die hydrodynamische Länge des Fadens, η_0 die Viskosität des Einbettungsmediums und λ_{trans} ein von der Form des Fadens abhängiger Faktor ist. Auf Grund der eingangs erwähnten Modellversuche von *H. Kuhn* kann λ_{trans} mit der bisher verfügbaren Genauigkeit angegeben werden zu

$$\lambda_{trans} = \frac{1}{0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b\,Z}{A_m}}} \tag{12a}$$

Es heisst dies: Wenn wir einen unverzweigten Faden betrachten, welcher aus Z monomeren Resten der Länge b und der Dicke d_h besteht und bei welchem das statistische Vorzugselement die Länge A_m (gleich $s_m b$) besitzt, so ist durch $L = Zb$, d_h und A_m sowohl der Knäuelungsgrad bzw. die Grösse des Volumens V, in welchem das Knäuel gerade Platz finden wird (Gl. 11), als auch der Translationswiderstand gemäss (12) und (12a) vollständig festgelegt.

Auf Grund von (11) und (10a) können wir auch schreiben

$$A_m = \left(\frac{V}{0{,}41}\right)^{2/3} \frac{1}{L} \tag{13}$$

Setzen wir dies in (12a) ein, so können wir die vorhin gemachte Angabe auch so fassen: Der Translationswiderstand eines Fadens ist völlig bestimmt, wenn seine Gesamtlänge L sowie seine Dicke d_h gegeben ist und ausserdem das Volumen V, in welchem er infolge der ihm eigenen statistischen Knäuelung gerade Platz findet. Es wird nämlich

$$\mathfrak{R} = L\,\eta_0\,u \cdot \frac{1}{0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \left(\frac{V}{0{,}41}\right)^{2/3} \frac{1}{L\,d_h} + 0{,}1 \left(\frac{0{,}41}{V}\right)^{1/3} L} \tag{14}$$

2. Gleichsetzung des Translationswiderstandes einer verzweigten mit dem einer entsprechend geknäuelten unverzweigten Fadenmolekel.

Betrachten wir jetzt neben der unverzweigten eine verzweigte Fadenmolekel, ebenfalls vom Polymerisationsgrade Z. Infolge der Verzweigung werden die äusseren Abmessungen des vom Faden gebildeten Knäuels etwas kleiner sein als bei der unverzweigten Molekel. Es wird also das Volumen V′, in welchem der verzweigte Faden gerade Platz findet, kleiner als V sein; dagegen wird die effektive Länge, welche wir erhalten, wenn wir die im verzweigten Knäuel vorzufindenden Fadenstücke aneinandersetzen, ebenfalls gleich Zb sein. Bei der verzweigten Fadenmolekel liegt also ein Faden von der Länge L und der Dicke d_h vor, welcher in einem Volumen V′ anstatt in einem Volumen V Platz findet.

Nach Gleichung (14) werden wir daher erwarten dürfen, dass die Kraft $\mathfrak{R}$, welche notwendig ist, um den verzweig-

ten Faden mit der Geschwindigkeit u durch die Lösung zu ziehen, aus (14) berechnet werden kann, sofern wir nur dort V durch V′ ersetzen, bzw. dadurch, dass wir (12) und (12a) benützen, aber in (12a) A_m durch A′ ersetzen, wobei

$$A' = \left(\frac{V'}{0{,}41}\right)^{2/3} \frac{1}{L} \tag{15}$$

oder

$$A' = A_m \left(\frac{V'}{V}\right)^{2/3} \tag{16}$$

gesetzt wird.

Wir sehen also, dass wir auf Grund von (14) bzw. (15) oder (16) den Translationswiderstand der verzweigten Fadenmolekel angeben können, sobald wir das Volumen V′ der Kugel oder des Ellipsoids gefunden haben, in welchem die geknäuelte verzweigte Fadenmolekel gerade Platz findet.

Der Ansatz läuft, nochmals etwas anders gesagt, auf die Annahme hinaus, dass ein verzweigter und eine unverzweigter Faden von gleichem Gesamtgewicht und gleicher Dicke denselben Translationswiderstand haben würden, falls sie künstlich so zusammengeknäuelt werden, dass sie je im selben Volumen V bzw. V′ Platz finden würden.

Nachdem V für die nichtverzweigte Fadenmolekel durch (11) gegeben wurde, läuft unsere Aufgabe gemäss (15) oder (16) darauf hinaus, das „äussere" Volumen V′ einer verzweigten Fadenmolekel vom Polymerisationsgrad Z zu finden.

3. Bestimmung des Knäuelvolumens einer verzweigten Fadenmolekel.

a) Modell des verzweigten Fadens. Masszahlen für den Verzweigungsgrad.

Um diese Aufgabe zu lösen, denken wir uns eine Fadenmolekel durch Polymerisation unter gleichzeitiger Verzweigung in der Weise entstanden, wie es durch Fig. 1 angedeutet ist[1]). Die Polymerisation beginne im Punkte 0 der Fig. 1. Der Faden wachse, zunächst ohne dass eine Verzweigung erfolgt, durch Aneinanderlagerung von z monomeren Resten bis zum Punkte 1 der Fig. 1. In diesem Punkt soll eine Verzweigung des Fadens erfolgen; es bilden sich dort die Äste I und I′, je durch Aneinanderlagerung von z monomeren Resten bis zu den Punkten 2 und 2′. In diesen Punkten erfolgt wiederum eine Verzweigung des Fadens unter Bildung der Äste II, II′, II″, II‴; nachdem in diesen Ästen wiederum je z monomere Reste aneinandergefügt worden sind, erfolgt von neuem eine Verzweigung, also je in den

[1]) Über einen ähnlichen Mechanismus der Bildung verzweigter hochpolymerer Molekel vgl. *P. J. Flory*, Am. Soc. **63**, 3083 (1941).

Punkten 3, 3′, 3″, 3‴ usw. Es soll sich dies bis zur Erreichung des Gesamtpolymerisationsgrades Z fortsetzen.

Wenn sich dieser Vorgang der gleichzeitigen Verzweigung sämtlicher Fadenenden insgesamt n-mal fortgesetzt hat, so liegt offenbar eine verzweigte Fadenmolekel vor, welche aus

$$1+2+2^2+2^3+\cdots+2^n = 2^{(n+1)}-1 \tag{17}$$

einzelnen Ästen aufgebaut ist, von denen jeder aus z monomeren Resten besteht. Es ist dann der Polymerisationsgrad Z der verzweigten Fadenmolekel

$$Z = z\,(2^{(n+1)}-1) \qquad (\text{für } n \geqslant 1) \tag{18}$$

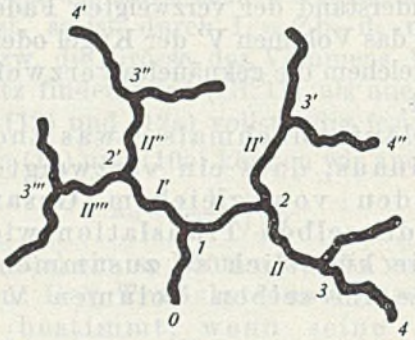


Fig. 1.
Modell der verzweigten Fadenmolekel.

Wir denken die Molekel in der Weise entstanden, dass die Polymerisation im Punkte 0 beginnt und dass der Faden durch Aneinanderlagerung von z monomeren Resten bis zum Punkte 1 fortschreitet. In diesem Punkt erfolgt eine Verzweigung, d. h., es bilden sich die Äste I und I′, je durch Aneinanderlagerung von wiederum z monomeren Resten bis zu den Punkten 2 und 2′. In diesen Punkten erfolgt wiederum eine Verzweigung des Fadens unter Bildung der Äste II, II′, II″, II‴ usw.

Praktisch können wir offenbar den Verzweigungsgrad durch den Quotienten

$$\frac{Z}{z} = \zeta \tag{19}$$

ausdrücken. Es ist ζ gleich dem Polymerisationsgrad der Gesamtmolekel geteilt durch den Polymerisationsgrad des einzelnen Astes, also gleich der Anzahl von Ästen, welche in der Gesamtmolekel zu finden sind. Es gilt jetzt auf Grund von (18)

$$\frac{1}{2}\left(\frac{Z}{z}+1\right) = 2^n \tag{20}$$

oder

$$n = \frac{\ln \frac{1}{2}\left(\frac{Z}{z}+1\right)}{\ln 2} = \frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\ln 2} \tag{21}$$

Dabei ist n die Anzahl von Verzweigungsstellen, denen wir begegnen, wenn wir vom Punkte 0 der Fig. 1 aus dem Faden entlang zu einem Fadenendpunkt (z. B. zu Punkt 4 der Fig. 1) wandern.

Zahl der Endgruppen. Eine andere, häufig benützte Masszahl zur Angabe des Verzweigungsgrades ist die Zahl ν der am verzweigten Faden vorkommenden freien Fadenenden (Zahl der Endgruppen). Der Fig. 1 entnimmt man:

$$\nu = 2^n + 1 \tag{21a}$$

oder auch, unter Berücksichtigung von (20):

$$\nu = \frac{1}{2}(\zeta + 3) \tag{21b}$$

b) Abmessungen eines Teilknäuels.

Einen gewissen Überblick über die im verzweigten Faden vorkommenden Abmessungen erhalten wir durch Betrachtung eines Teilknäuels, nämlich des Linienzuges, der von einem Ende des verzweigten Fadens zu einem maximal entfernten andern Fadenende (z. B. von Punkt 4 zu Punkt 4′ in Fig. 1) führt. Aus Fig. 1 entnehmen wir, dass die Anzahl Z_t von monomeren Resten im betrachteten Teilknäuel (etwa im Linienzug von Punkt 4 zu 4′) gleich ist

$$Z_t = 2\,n\,z \tag{22}$$

Es sei nebenbei bemerkt, dass neben solchen aus Z_t monomeren Resten bestehenden Teilknäueln auch kleinere Teilknäuel an der verzweigten Molekel angegeben werden können, so z. B. der Linienzug von Punkt 4 nach Punkt 4″ in Fig. 1.

Im folgenden befassen wir uns mit den Abmessungen und sonstigen Parametern der „maximalen", durch Gleichung (22) definierten Teilknäuel.

Solange besondere Raumerfüllungseffekte, auf die wir zurückkommen werden, an der verzweigten Fadenmolekel vernachlässigt werden können, dürfen wir annehmen, dass die Länge des statistischen Vorzugselementes beim verzweigten Faden und damit auch beim Teilknäuel (22) denselben Wert besitzt wie bei einem unverzweigten, aus Z_t Grundmolekeln aufgebauten Faden. Das mittlere Abstandsquadrat $\overline{h_t^2}$ zwischen zwei um Z_t monomere Reste auseinanderliegenden Fadenenden finden wir daher, indem wir Z in (5a) durch Z_t ersetzen. Wir haben also:

$$\overline{h_t^2} = A_m\,b\,Z_t = A_m\,b\,2\,n\,z \tag{23}$$

Analog dazu wird die maximale Abmessung $\overline{H}_{1,t}$ des Teilknäuels, welches durch den Fadenzug gebildet wird, welcher von einem Fadenende zu einem um Z_t monomere Reste entfernt liegenden Fadenende führt:

$$\overline{H}_{1,t} = 1{,}4\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z_t} = 1{,}4\sqrt{2\,n}\sqrt{A_m\,b}\sqrt{z} \tag{24}$$

oder, unter Berücksichtigung von (21):

$$\overline{H}_{1,t} = 1{,}4\sqrt{\frac{2\ln\frac{1}{2}(\zeta+1)}{\ln 2}}\sqrt{A_m\,b}\sqrt{z} = 1{,}4\sqrt{\frac{\ln\frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta\ln 2}}\sqrt{A_m\,b}\sqrt{Z} \quad (\text{für } \zeta \geqslant 3) \tag{25}$$

Ebenso wird die maximale Abmessung $\overline{X}_t$ des eben genannten Teilknäuels, wenn nach dem in einer beliebigen Richtung auftretenden Abstand gefragt wird:

$$\overline{X}_t = 0{,}92 \sqrt{A_m b} \sqrt{2n} \sqrt{z} \tag{26}$$

oder, wiederum unter Berücksichtigung von (21):

$$\overline{X}_t = 0{,}92 \sqrt{\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta \ln 2}} \sqrt{A_m b} \sqrt{Z} \quad (\text{für } \zeta \geqslant 3) \tag{27}$$

Wir bemerken, dass die Abmessung $\overline{H}_{1,t}$ bzw. $\overline{X}_t$ eines „maximalen" Teilknäuels in der aus ζ Ästen bestehenden verzweigten Molekel (vom Gesamtpolymerisationsgrad Z) gleich ist der mit einem Faktor

$$\sqrt{\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta \ln 2}}$$

multiplizierten Abmessung $\overline{H}_1$ bzw. $\overline{X}$ einer unverzweigten Molekel vom Polymerisationsgrad Z (Vergleich von (25) und (27) mit (6a) und (8a)).

Als weitere Angabe sei noch angefügt, dass auf Grund von (9a) der Abstand $\overline{R}'_e$ zwischen Punkt 1 der Fig. 1 und einem der weitestentfernten Fadenendpunkte (Punkt 4, 4′ usw. der Fig. 1) gleich ist

$$\overline{R}'_e = 1{,}2 \sqrt{A_m b} \sqrt{n z} = \frac{1{,}2}{\sqrt{2}} \left[\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta \ln 2} \right]^{1/2} \sqrt{A_m b} \sqrt{Z} \quad (\text{für } \zeta \geqslant 3) \tag{28}$$

Die Gleichungen (26) und (27) sind, wie angedeutet, nur gültig für $\zeta \geqslant 3$. Der Fall $\zeta = 2$ (Fadenmolekel, bestehend aus zwei Ästen, je vom Polymerisationsgrad Z/2) ist deswegen nicht in Betracht zu ziehen, weil sich dieser Fall mit dem eines unverzweigten Fadens vom Polymerisationsgrade Z, also mit dem Fall $\zeta = 1$ deckt. Eine Anwendung der Formeln auf den Fall $\zeta = 1$ (unverzweigter Faden) ist anderseits deswegen ausgeschlossen, weil die Beziehung (22) für $n = 0$ (unverzweigte Molekel) versagt.

Das Volumen V_t des „maximalen" Teilknäuels, d. h. das Volumen, in welchem etwa der Linienzug von Punkt 4 zu Punkt 4′ in Fig. 1 im Mittel gerade untergebracht werden kann, ist auf Grund der soeben gemachten Angabe über die äusseren Abmessungen des Teilknäuels sofort anzugeben. Offenbar ist V_t etwa gleich dem Volumen eines Ellipsoids mit der grossen Achse $H_{1,t}$ und der kleinen Achse $H_{2,t} = \frac{1}{2} H_{1,t}$. Auf Grund dieses Ansatzes oder auch unmittelbar dadurch, dass wir in Gleichung (11) Z durch Z_t ersetzen, erhalten wir

$$V_t = 0{,}41\,(A_m b)^{3/2} Z_t^{3/2} = 0{,}41 \left[\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta \ln 2} \right]^{3/2} (A_m b)^{3/2} Z^{3/2} \tag{29}$$

Volumen eines „maximalen" Teilknäuels der verzweigten Molekel.

c) Gesamtvolumen V′ des verzweigten Fadens bei relativ grossen Werten von ζ.

Bei der aus ζ Ästen bestehenden verzweigten Molekel vom Gesamt-Polymerisationsgrade Z werden nun die meisten Äste nur teilweise in dem hervorgehobenen Teilknäuel (welches den Linienzug $4 \rightarrow 4'$ in Fig. 1 vollständig einschliesst) enthalten sein. Gewisse Teile der verzweigten Molekel (Beispiel Punkt 4″ in Fig. 1) können ausserhalb des hervorgehobenen Volumens V_t liegen. Dies wird um so mehr zutreffen, je grösser die Zahl ζ der Äste ist, aus denen der verzweigte Faden aufgebaut ist. Bei grossen (aber, wie wir sehen werden, nicht zu grossen) Werten von ζ müssen wir erwarten, dass der Radius des verzweigten Knäuels (von Punkt 1 der Fig. 1 aus gemessen) nach allen Richtungen hin etwa gleich gross, und zwar gleich $\overline{R}_e'$ (Gleichung (28)) wird; das Knäuelvolumen V′ wird dann gleich dem einer Kugel mit dem Radius $\overline{R}_e'$, also gleich

$$V' = \frac{4\pi}{3}(\overline{R}_e')^3 =$$

$$\frac{4\pi}{3}\left(\frac{1{,}2}{\sqrt{2}}\right)^3\left[\frac{\ln\frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta\ln 2}\right]^{3/2}(A_m\,b)^{3/2}\cdot Z^{3/2} = 2{,}6\left[\frac{\ln\frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta\ln 2}\right]^{3/2}(A_m\,b)^{3/2}\,Z^{3/2}$$

$$\text{Volumen des Gesamtknäuels für } 1 \ll \zeta \ll z^{1/2}\left(\frac{10\,A_m}{d_h}\right)^{3/2}. \tag{30}$$

Begrenzung der Gültigkeit von Gleichung (30).

Zu der als Zusatz zu Gleichung (30) angedeuteten Bedingung, dass ζ kleiner sein soll als $z^{1/2}\left(10\cdot\frac{A_m}{d_h}\right)^{3/2}$, wobei d_h die hydrodynamische Dicke des Fadens ist, gelangen wir auf Grund der folgenden Überlegung und Abschätzung:

Wenn wir in (30) ζ aus (19) einsetzen, so erhalten wir als Volumen des verzweigten Knäuels

$$V' = \frac{4\pi}{3}\left(\frac{1{,}2}{\sqrt{2}}\right)^3(A_m\,b)^{3/2}z^{3/2}\left(\frac{2}{\ln 2}\right)^{3/2}\left(\ln\frac{Z}{2\,z}\right)^{3/2} \quad [\text{aus (30) für } \zeta \gg 1] \tag{30a}$$

Dabei ist z die Anzahl monomerer Reste, welche einen einzelnen, zwei benachbarte Verzweigungsstellen des Modells Fig. 1 verbindenden Ast aufbauen, also eine in einer polymerhomologen Reihe verzweigter Fadenmolekel konstante Grösse. In der polymer-homologen, durch die Astgrösse z gekennzeichneten Reihe nimmt also V′ nur proportional $\left(\ln\frac{Z}{2\,z}\right)^{3/2}$ zu; demgegenüber ist der von der Fadensubstanz tatsächlich in Anspruch genommene Raum V_0 offenbar gleich

$$V_0 = \pi\frac{d_h^2}{4}Z\,b \tag{30b}$$

Diese Grösse nimmt also proportional mit Z selber zu, d. h. im Bereiche hoher Z-Werte rascher als V′ in (30a). Dies heisst: Wenn wir das Eigenvolumen des Fadens beim Aufbau des verzweigten Knäuels vernachlässigen, wie wir dies bei der Herleitung von (30a) getan haben, so wird schliesslich in der Grenze grosser Polymerisationsgrade das Volumen V′ des Knäuels kleiner als das von der Knäuelsubstanz in Wirklichkeit beanspruchte Volumen; dies ist

aber sachlich unmöglich. (30a) wird also bei gleichbleibendem z und sehr grossem Z unrichtig. Wir können etwa damit rechnen, dass das Knäuelvolumen V', welches unter Vernachlässigung der Raumbeanspruchung durch die Fadenteile berechnet wird, (also nach Gl. 30), höchstens so lange praktisch genommen richtig bleibt, als V' wenigstens etwa 10mal grösser als V_0 ist, d. h. so lange

$$\frac{\frac{4\pi}{3}\left(\frac{1{,}2}{\sqrt{2}}\right)^3 (A_m\, b)^{3/2}\, z^{3/2} \left(\frac{2}{\ln 2}\right)^{3/2} \left(\ln \frac{Z}{2\,z}\right)^{3/2}}{\pi \frac{d_h^2}{4} Z\, b} > 10$$

ist oder

$$\frac{Z}{\left(\ln \frac{Z}{2\,z}\right)^{3/2}} \leqslant \frac{16}{3}\left(\frac{1{,}2}{\sqrt{2}}\right)^3 \left(\frac{2}{\ln 2}\right)^{3/2} \frac{1}{10}\, \frac{b^{1/2} A_m^{3/2}}{d_h^2}\, z^{3/2} \tag{30c}$$

bzw.

$$\frac{\zeta}{\left(\ln \frac{\zeta}{2}\right)^{3/2}} \leqslant \frac{16}{3}\left(\frac{1{,}2}{\sqrt{2}}\right)^3 \left(\frac{2}{\ln 2}\right)^{3/2} \frac{1}{10}\, \frac{b^{1/2} A_m^{3/2}}{d_h^2}\, z^{1/2} \tag{30d}$$

Für einigermassen grosse Werte von Z/z hängt $(\ln Z/2\,z)^{3/2}$ nur wenig von Z ab. In vielen Fällen kann dann mit einer für eine Abschätzung genügenden Näherung $\ln Z/2\,z = 6{,}9$ (entsprechend $Z/2\,z = 1000$) und damit $(\ln Z/2\,z)^{3/2} = 18$ gesetzt werden. Die Bedingung (30c) geht damit über in

$$Z \leqslant 29\, z^{3/2}\, \frac{b^{1/2} A_m^{3/2}}{d_h^2} \tag{30e}$$

bzw. (30d) in

$$\zeta \leqslant 29\, \frac{b^{1/2} A_m^{3/2}}{d_h^2}\, z^{1/2} \tag{30f}$$

Weiter wird in den meisten Fällen die hydrodynamische Länge b des monomeren Restes etwas grösser oder ungefähr gleich gross wie die hydrodynamische Dicke d_h sein. Die Abschätzungen (30e) und (30f) gehen dann über in die im Anschluss an Gleichung (30) angegebene Begrenzung

$$Z \leqslant 29\, z^{3/2} \left(\frac{A_m}{d_h}\right)^{3/2} \simeq z^{3/2} \left(\frac{10\, A_m}{d_h}\right)^{3/2} \tag{30g}$$

bzw.

$$\zeta \leqslant \left(\frac{10\, A_m}{d_h}\right)^{3/2} z^{1/2} \tag{30h}$$

Für Nitro- und Acetylcellulose ist beispielsweise $A_m/d_h = 10$; wäre hier die Zahl z der monomeren Reste, welche einen zwei benachbarte Verzweigungsstellen verbindenden Ast aufbauen, ebenfalls gleich 10 (was eine starke Verzweigung sein würde), so wäre die Formel (30) gemäss (30g) bis zu Polymerisationsgraden Z = 30000, also bis zu Molekulargewichten $M = 6 \times 10^6$ bzw. bis zu Werten $\zeta = 3000$ gültig.

Es ist also damit zu rechnen, dass es verzweigte Substanzen mit hohen Molekulargewichten geben wird, bei welchen die angegebene Begrenzung der Anwendbarkeit von Gl. (30) praktisch wichtig wird. Übersteigt Z, bzw. ζ die in (30c) bis (30h) angegebene Grenze, so wird V' grösser als der durch (30) angegebene Wert sein.

Bei grossen Werten von Z dürfte übrigens schon ohne Berücksichtigung der Raumerfüllung an Stelle des Faktors 2,6 in Gleichung (30) ein etwas grösserer Zahlenfaktor zu setzen sein, und zwar deswegen, weil für das Volumen des verzweigten Knäuels die grössten, nicht die mittleren vom Punkte 1 der Fig. 1 nach dem Punkte 4, 4' usw. führenden Vektoren R_e' massgebend sind.

Unter Umständen ist also der Zahlenfaktor 2,6 in (30) und den daraus folgenden Beziehungen für grosse Z-Werte etwas zu klein. Eine genauere Berücksichtigung hiervon, ebenso wie eine Berücksichtigung des Raumerfüllungseffektes würde indessen die qualitativen unten zu ziehenden Folgerungen nicht verändern. Die Folgerungen zeigen sich nämlich schon in dem durch (30a) bis (30c) abgegrenzten Gebiete, in welchem die vorhandenen Unsicherheiten den Kurvenverlauf noch nicht beeinflussen.

d) Interpolationsformel für das Knäuelvolumen V′ bei mittleren (und grossen) Werten von ζ.

Im Falle $\zeta = 3$ besteht die Molekel aus 3 Ästen (Beispiel Ast $0 \to 1$, $1 \to 2$ und $1 \to 2'$ der Fig. 1). Das vom Ast $0 \to 1$ und $1 \to 2$ zusammen gebildete Teilknäuel besitzt das in Gleichung (29) angegebene Volumen V_t, wenn dort $\zeta = 3$ gesetzt wird. Das Gesamtvolumen V′ des Knäuels wird grösser als V_t, jedoch kleiner als V′ aus Gleichung (30) sein. Würde der Ast $1 \to 2'$ der Fig. 1 mit seinen Z/3 monomeren Resten senkrecht zum Vektor $\overline{H}_{1,t}$ des von den Ästen $0 \to 1$ und $1 \to 2$ gebildeten Teilknäuels stehen und würde dieser dritte Ast ($1 \to 2'$) gemäss Gleichung (9a) die Längsabmessung (vom Punkte 1 der Fig. 1 aus gerechnet)

$$\overline{R}_e = 1{,}2 \sqrt{A_m b} \sqrt{\frac{Z}{3}}$$

besitzen, so wäre das aus den 3 Ästen gebildete Knäuel ungefähr ein dreiachsiges Ellipsoid mit den 3 Halbachsen $H_{1,t}/2$; $H_{1,t}/2$ und $H_{1,t}/4$. Das Volumen dieses Ellipsoids wäre etwa doppelt so gross wie das von zwei Ästen gebildete Teilvolumen (29) und nahezu gleich dem Volumen des vom unverzweigten Faden vom Polymerisationsgrad Z gebildeten Knäuels. [Das letztere Volumen ist gleich dem Teilvolumen (29) multipliziert mit $(3/2)^{3/2} = 1{,}84$.]

Nun steht die maximale Abmessung des Astes $1 \to 2'$ der Fig. 1 nicht immer senkrecht zum Vektor $H_{1,t}$ des von den Ästen $0 \to 1$ und $1 \to 2$ gebildeten Teilknäuels; im extremen Falle könnte der Ast $1 \to 2'$ in jenem Teilknäuel eingeschlossen sein. Im Mittel wird also das von den 3 Ästen gebildete Gesamtknäuel ein Volumen V′ besitzen, das etwa gleich dem 1,4- bis 1,5-fachen des für $\zeta = 3$ aus (29) berechneten Volumens V_t ist.

Bei mittleren Werten von ζ muss jetzt für das Gesamtvolumen V′ des Knäuels eine Formel gelten, die für $\zeta = 3$ etwa das 1,4-fache von dem gibt, was aus (29) für $\zeta = 3$ entsteht, die aber im Falle grosser Werte von ζ in (30) übergeht. Diese Forderung wird beispielsweise befriedigt durch den Ansatz:

$$V' = (A_m b)^{3/2} Z^{3/2} \left[\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\zeta \ln 2} \right]^{3/2} \left[0{,}41 \frac{43}{40+\zeta} + 2{,}6 \frac{\zeta}{40+\zeta} \right] \tag{31}$$

Volumen des Gesamtknäuels für $3 \leqslant \zeta \leqslant z^{1/2} \left(\frac{10\, A_m}{d_h} \right)^{3/2}$

Man überzeugt sich, dass dieser Ausdruck tatsächlich für $\zeta = 3$ das 1,44-fache des Teilvolumens (29) liefert und dass er für $\zeta \gg 1$ in (30) übergeht. Für $\zeta = 3$ gibt nämlich der in (31) rechts vorkommende Klammerausdruck:

$$0{,}41 \cdot \frac{43}{43} + 2{,}6\,\frac{3}{43} = 0{,}59 = 1{,}44 \cdot 0{,}41 \tag{32}$$

Für das nach Gleichung (16) benötigte Verhältnis V'/V (Volumen des vom verzweigten Faden gebildeten Knäuels, geteilt durch das vom unverzweigten Faden gleichen Polymerisationsgrades gebildete Knäuel) finden wir jetzt, aus (11) und (31):

$$\frac{V'}{V} = \left[\frac{\ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\frac{1}{2}\,\zeta \ln 2}\right]^{3/2} \left[\frac{43}{40+\zeta} + 6{,}3\,\frac{\zeta}{40+\zeta}\right] \tag{33}$$

$$\text{für } 3 \leqslant \zeta \leqslant z^{1/2}\left(\frac{10\,A_m}{d_h}\right)^{3/2}$$

Gemäss (16) wird weiter:

$$A' = A_m\,\frac{2 \ln \frac{1}{2}(\zeta+1)}{\zeta \ln 2} \left[\frac{43}{40+\zeta} + 6{,}3\,\frac{\zeta}{40+\zeta}\right]^{1/2} \tag{34}$$

$$\text{für } 3 \leqslant \zeta \leqslant z^{1/2}\left(\frac{10\,A_m}{d_h}\right)^{3/2}$$

4. Übergang zur Diffusionskonstante, Sedimentationskonstante und zur spezifischen Viskosität der verzweigten Fadenmolekel.

Nun war die Kraft, welche wir aufwenden müssen, um der unverzweigten Fadenmolekel vom Polymerisationsgrade Z in der Flüssigkeit der Viskosität η_0 eine Geschwindigkeit u zu erteilen, nach (12) und (12a) gleich

$$\mathfrak{K}_{\text{unverzweigt}} = \frac{Z\,b\,\eta_0\,u}{0{,}02 + 0{,}16 \log^{10} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b\,Z}{A_m}}} \tag{35}$$

Nach der im Anschluss an Gleichungen (14) bis (16) gegebenen Überlegung erhalten wir daher die Kraft, welche notwendig ist, um die verzweigte Fadenmolekel, welche ebenfalls den Polymerisationsgrad Z besitzt, zu bewegen, dadurch, dass wir in (35) die Grösse A_m durch A' aus (34) ersetzen.

Es wird also

$$\mathfrak{K}_{\text{verzweigt}} = \frac{Z\,b\,\eta_0\,u}{0{,}02 + 0{,}16 \log^{10} \frac{A'}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b\,Z}{A'}}} \tag{35a}$$

Die Beweglichkeit $\mu_{\text{verzweigt}}$, d. h. die Translationsgeschwindigkeit, welche die verzweigte Fadenmolekel in dem Suspensionsmittel der Viskosität η_0 unter der Wirkung einer Kraft $\mathfrak{K}$ gleich 1 Dyn erhält,

erhalten wir, indem wir (35a) nach der Translationsgeschwindigkeit u auflösen und dabei $\mathfrak{K}$ gleich Eins setzen. Die Diffusionskonstante $D_{\text{verzweigt}}$ des verzweigten Fadens erhalten wir sodann auf Grund der allgemeinen Beziehung

$$D = \mu k T$$

worin k die *Boltzmann*'sche Konstante und T die absolute Temperatur bedeutet. Es wird also

$$D_{\text{verzweigt}} = \mu_{\text{verzweigt}} k T = \frac{k T}{\eta_0 b Z} \left[0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b Z}{A'}} \right] \tag{36}$$

Wir erhalten also $D_{\text{verzweigt}}$ aus der für unverzweigte Fäden gültigen Gleichung (1) dadurch, dass wir A_m in Gleichung (1) durch A' (gemäss Gleichung (34) ersetzen.

In ähnlicher Weise erhalten wir für die Sedimentationskonstante der verzweigten Fadenmolekel:

$$s_{0,\,\text{verzweigt}} = \frac{M_g}{N_L b} \frac{1 - v_{\text{part}} \varrho_0}{\eta_0} \left[0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b Z}{A'}} \right] \tag{37}$$

Auch die Rotationsdiffusionskonstante und die Viskositätszahl für Lösungen verzweigter Fadenmolekel erhalten wir in roher Näherung aus (3) und (4) dadurch, dass wir überall A_m durch A' Gleichung (34) ersetzen, also:

$$D_{\text{rot, verzweigt}} = \frac{9}{\eta_0 b^2 A'} \frac{k T}{Z^2} \left[-0{,}05 + 0{,}12 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{b Z}{A'}} \right] \tag{38}$$

und die Viskositätszahl

$$\left(\frac{\eta_{sp}}{c}\right)_{\text{verzweigt}} = \frac{A' b^2}{48} \frac{N_L}{10^3} \frac{Z}{-0{,}05 + 0{,}12 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{b Z}{A'}}} \tag{39}$$

$$\left(\text{Für } 3\,z \leqslant Z \leqslant z^{3/2} \left(\frac{10\,A_m}{d_h}\right)^{3/2}\right)$$

Alle diese Beziehungen sind der Ausdruck dafür, dass eine verzweigte Fadenmolekel ein kleineres Knäuelvolumen als eine unverzweigte Molekel gleichen Polymerisationsgrades besitzt und dass sich die verzweigte Molekel hydrodynamisch weitgehend so benimmt, wie sich eine unverzweigte Molekel benehmen würde, wenn letztere infolge verkleinerten A-Wertes ($A' < A_m$) stärker zusammengeknäuelt wäre.

5. Diskussion.

a) A'/A_m bzw. V'/V.

Der Wert von A'/A_m als Funktion der Anzahl ζ der im verzweigten Faden vorzufindenden Äste ist gemäss Gleichung (34) in Fig. 2, Kurve 1 dargestellt.

Der Quotient V'/V, d. h. das Volumen des verzweigten geteilt durch das Volumen des unverzweigten Knäuels (gleichen Gesamtpolymerisationsgrades) ist nach Gleichung (16) gleich $(A'/A_m)^{3/2}$. Der

Verlauf ist, ebenfalls als Funktion der Zahl ζ, als Kurve 2 der Fig. 2 wiedergegeben.

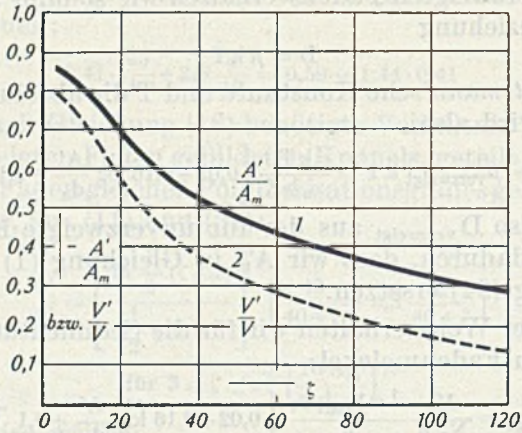


Fig. 2.

Kurve 1: A'/A_m als Funktion der Anzahl ζ der im verzweigten Faden vorzufindenden Äste. A_m ist die Länge des statistischen Vorzugselements und A' der durch Gleichung (16) definierte Parameter. Wir erhalten die Diffusionskonstante, die Sedimentationskonstante und die Viskositätszahl der verzweigten Fadenmolekel, indem wir A' an Stelle von A_m in die für die unverzweigte Molekel gültigen Gleichungen (1) bis (4) einsetzen.

Kurve 2: V'/V (Knäuelvolumen der aus ζ Ästen aufgebauten verzweigten Fadenmolekel, geteilt durch das Knäuelvolumen einer unverzweigten Molekel gleichen Gesamtpolymerisationsgrades). Abhängigkeit von der Anzahl ζ der in der verzweigten Molekel vorhandenen Äste.

Der Kurve 2 entnehmen wir beispielsweise die Angabe, dass das Knäuelvolumen V' einer aus $\zeta = 61$ Ästen bestehenden Fadenmolekel um einen Faktor 0,28 kleiner ist als das Volumen V einer unverzweigten Fadenmolekel gleichen Polymerisationsgrades. Die Angabe, dass der verzweigte Faden aus $\zeta = 61$ einzelnen Ästen bestehe, ist nach Gleichung (21b) gleichbedeutend damit, dass die Zahl ν der an der verzweigten Fadenmolekel festzustellenden freien Endgruppen in diesem Beispiel gleich 32 ist.

b) $D_{\text{verzweigt}}/D_{\text{unverzweigt}}$.

Durch Quotientenbildung aus (36) und (1) bzw. aus (37) und (2) erkennen wir, dass

$$\frac{D_{\text{verzweigt}}}{D_{\text{unverzweigt}}} = \frac{s_{0,\,\text{verzweigt}}}{s_{0,\,\text{unverzweigt}}} = \frac{0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{bZ}{A'}}}{0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}}} \tag{40}$$

sein muss.

Hiernach werden die Diffusionskonstanten und die Sedimentationskonstanten beim Übergang von der unverzweigten zur verzweigten Molekel je um denselben Faktor verändert. Die Abhängigkeit der Diffusionskonstanten einerseits, der Sedimentationskonstanten anderseits, kann daher durch eine und dieselbe Figur veranschaulicht werden.

Der Verlauf von

$$\frac{D_{\text{verzweigt}}}{D_{\text{unverzweigt}}} = \frac{s_{0,\,\text{verzweigt}}}{s_{0,\,\text{unverzweigt}}}$$

ist für den Fall $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm und $Z = 10^2$ bzw. 10^3 bzw. 10^4 in Abhängigkeit von ζ (Zahl der im verzweigten Faden vorzufindenden Äste) in Fig. 3 dargestellt.

Man erkennt, dass die Diffusionskonstante mit steigendem Verzweigungsgrade ζ stets zunimmt (weil das Knäuelvolumen V′ bei gleichbleibendem Z mit steigendem ζ abnimmt; vgl. Fig. 2, Kurve 2). Der Überschuss von $D_{\text{verzweigt}}$ über $D_{\text{unverzweigt}}$ beträgt beispielsweise bei einer Ästezahl $\zeta = 10$ etwa 3—10%.

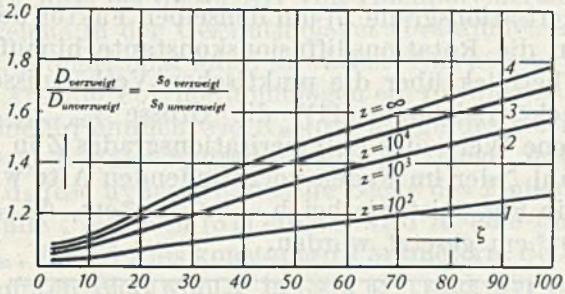


Fig. 3.

$$\frac{D_{\text{verzweigt}}}{D_{\text{unverzweigt}}} = \frac{s_{0,\,\text{verzweigt}}}{s_{0,\,\text{unverzweigt}}}$$

in Abhängigkeit von der Anzahl ζ der im verzweigten Faden vorzufindenden Äste für den Fall $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm und für verschiedene Werte des Polymerisationsgrades Z. $D_{\text{verzweigt}}$ bzw. $s_{0,\,\text{verzweigt}}$ sind Diffusionskonstante bzw. Sedimentationskonstante der verzweigten, $D_{\text{unverzweigt}}$ bzw. $s_{0,\,\text{unverzweigt}}$ die der entsprechenden unverzweigten Molekel. In der Figur lies Z statt z!

Der Überschuss von $D_{\text{verzweigt}}$ über $D_{\text{unverzweigt}}$ ist grösser, wenn derselbe Verzweigungsgrad ζ bei einer Molekel mit grossem Polymerisationsgrad Z hergestellt wird, als bei einer Molekel mit kleinem Polymerisationsgrad (vgl. etwa Kurve 3 mit Kurve 1 von Fig. 3). Für ζ gleich 10 und $Z = 10^4$ ist beispielsweise $D_{\text{verzweigt}}/D_{\text{unverzweigt}}$ gleich 1,10; für $\zeta = 10$ und $Z = 10^2$ dagegen nur gleich 1,03.

Das hängt damit zusammen, dass die Molekel mit kleinem Polymerisationsgrad verhältnismässig gut durchspült sind und dass bei völliger Durchspülung $D_{\text{verzweigt}}$ und $D_{\text{unverzweigt}}$ genau gleich gross wären. Bei hohem Polymerisationsgrad sind die Molekel, ob verzweigt oder unverzweigt, wenig durchspült; in diesem Falle macht sich die Verringerung der Knäuelabmessung beim Übergang von der undurchspülten unverzweigten zur undurchspülten verzweigten Molekel in der erheblichen Erhöhung der Diffusionskonstante bemerkbar.

Bei den meist in Frage kommenden Polymerisationsgraden und Verzweigungsgraden beträgt im übrigen die durch die Verzweigung herbeigeführte Steigerung der Diffusionskonstante gegenüber der

Diffusionskonstanten der unverzweigten Molekel (vom selben Polymerisationsgrade) höchstens etwa 30—50%.

Relativ grösser sind die Effekte bei der Viskosität.

c) $\eta_{sp,\,verzweigt}/\eta_{sp,\,unverzweigt}$.

Durch Bildung der Quotienten aus den Gleichungen (39) und (4) bzw. aus (38) und (3) erhalten wir [analog zu (40)]:

$$\frac{\eta_{sp,\,verzweigt}}{\eta_{sp,\,unverzweigt}} = \frac{D_{rot,\,unverzweigt}}{D_{rot,\,verzweigt}} = \frac{A'}{A_m} \frac{-0{,}05 + 0{,}12 \log^{10} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{bZ}{A_m}}}{-0{,}05 + 0{,}12 \log^{10} \frac{A'}{d_h} + 0{,}037 \sqrt{\frac{bZ}{A'}}} \tag{41}$$

Wir entnehmen dieser Beziehung, dass die spezifische Viskosität beim Übergang von der unverzweigten zur verzweigten Molekel (vom selben Polymerisationsgrade Z) um denselben Faktor heruntergesetzt wird, um den die Rotationsdiffusionskonstante hinaufgesetzt wird.

Einen Überblick über die praktischen Verhältnisse gibt Fig. 4. Hier ist (nach Gleichung (41)) die Grösse $\eta_{sp,\,verzweigt}/\eta_{sp,\,unverzweigt}$ für verschiedene Werte des Polymerisationsgrades Z in Abhängigkeit von der Anzahl ζ der im Faden vorzufindenden Äste wiedergegeben. Ähnlich wie in Fig. 3 ist hierbei $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm gesetzt worden.

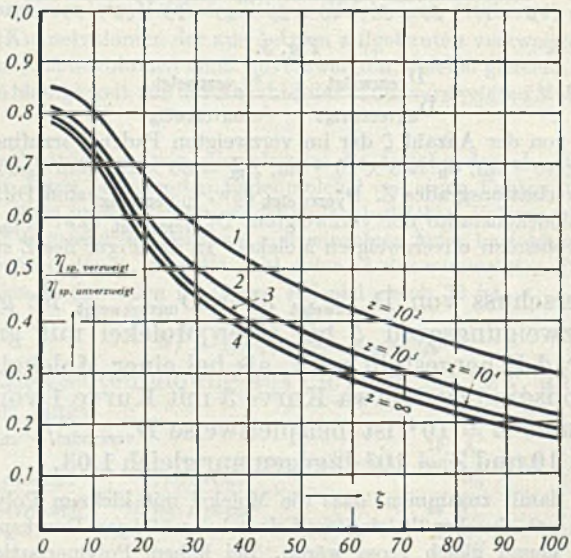


Fig. 4.

Der Quotient $\frac{\eta_{sp,\,verzweigt}}{\eta_{sp,\,unverzweigt}}$ in Abhängigkeit von der Anzahl ζ der in der verzweigten Molekel vorhandenen Äste. $\eta_{sp,\,verzweigt}$ ist die spezifische Viskosität einer Lösung verzweigter, $\eta_{sp,\,unverzweigt}$ diejenige einer Lösung entsprechender unverzweigter Molekeln. Kurven gemäss Gleichungen (41) und (34) für den Fall $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm, für die Polymerisationsgrade $Z = 10^2$ (Kurve 1); $Z = 10^3$ (Kurve 2); $Z = 10^4$ (Kurve 3); $Z = \infty$ (Kurve 4). In der Figur. lies Z statt z!

Man erkennt, wie die spezifische Viskosität bei gegebenem Polymerisationsgrade Z mit wachsender Zweigzahl ζ empfindlich abnimmt und dass die bei gleicher Zweigzahl ζ auftretende Erniedrigung von η_{sp} um so grösser wird, je höher der Polymerisationsgrad Z ist, an welchem der Verzweigungsgrad ζ erzeugt wird.

d) Aussagen für verzweigte polymerhomologe Verbindungen, bei welchen z (Zahl der Monomeren im einzelnen Ast) konstant bleibt.

Für viele verzweigte polymerhomologe Molekel wird die Astlänge z (die Anzahl von monomeren Resten, welche das zwischen zwei Verzweigungsstellen liegende Fadenstück aufbauen) eine Konstante sein. Es folgt sofort, dass bei dieser Art von Hochpolymeren die Anzahl ζ von Ästen, welche in der Gesamtmolekel vorzufinden sind, d. h. der Quotient Z/z, proportional mit Z anwächst. Das heisst: die Astlänge z ist bei dieser Art von Polymerhomologen ein für die ganze Reihe konstanter Parameter, ähnlich wie A_m (die Länge des statistischen Vorzugselementes), b (die hydrodynamische Länge des monomeren Restes), und d_h (die hydrodynamische Dicke des Fadens). Setzen wir in solchem Falle $\zeta = Z/z$ in (34) ein, so wird A′ eine Funktion von Z allein, mit A_m, d_h und z als konstanten Parametern. Setzen wir weiter den so bestimmten Wert von A′ in (36), (37) und (39) ein, so erhalten wir offenbar die Diffusionskonstante, die Sedimentationskonstante und die Viskositätszahl in der verzweigten polymerhomologen Reihe als Funktionen des Polymerisationsgrades Z und der für die polymerhomologe Reihe konstanten Parameter A_m, b, d_h und z. Es ist interessant festzustellen, wie sich eine Verzweigung mit konstanter Astlänge z auf die Abhängigkeit von D, s_0 und η_{sp}/c vom Gesamtpolymerisationsgrade Z auswirkt.

Für die unverzweigte Fadenmolekel gilt nach Gleichung (1) und (2)

$$D \times Z \frac{\eta_0 b}{kT} = s_0 \frac{N_L b}{M_g} \frac{\eta_0}{1 - v_{part}\, \varrho_0} = 0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A_m}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b}{A_m}} \sqrt{Z} \qquad (42)$$

Die Sedimentationskonstante s_0 sowie das Produkt $D \times Z$ steigt hier (beim unverzweigten Faden) linear mit $\sqrt{Z}$ an. Für den Fall $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm, $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm ist dieser Zusammenhang in Fig. 5, Kurve 1, festgehalten.

Für eine polymerhomologe Reihe mit konstanter Astlänge z gilt nach (36) und (37) entsprechend:

$$D Z \frac{\eta_0 b}{kT} = s_0 \frac{N_L b}{M_g} \frac{\eta_0}{1 - v_{part}\, \varrho_0} = 0{,}02 + 0{,}16 \overset{10}{\log} \frac{A'}{d_h} + 0{,}1 \sqrt{\frac{b}{A'}} \sqrt{Z} \qquad (42a)$$

eine Beziehung, in welcher nach dem Gesagten A′ eine Funktion von Z, z und d_h ist. Die rechte Seite von (42a) ist also nicht mehr eine lineare Funktion von $\sqrt{Z}$, sondern eine kompliziertere Funktion von Z,

mit A_m, d_h, b und z als Parametern. Geben wir der Astlänge z der Reihe nach die Werte 20, 10 und 5 (monomere Reste pro Ast), während A_m, b und d_h wie vorhin gleich 80×10^{-8} cm, 5×10^{-8} cm und 8×10^{-8} cm gesetzt werden, so wird die rechte Seite von (42a) [also die Diffusionskonstante s_0 bzw. das Produkt D Z] in Abhängigkeit von $\sqrt{Z}$ durch die Kurven 2, 3 und 4 der Fig. 5 dargestellt.

Während s_0 und D Z bei der unverzweigten Fadenmolekel einen linearen Anstieg mit $\sqrt{Z}$ aufweisen (Kurve 1), erkennt man (Kurven 2, 3 und 4), dass die Grössen D Z bzw. s_0 für Polymerhomologe mit konstanter Zweiggrösse z rascher als linear mit $\sqrt{Z}$ ansteigen, und zwar um so rascher, je kleiner die Zweiggrösse z ist.

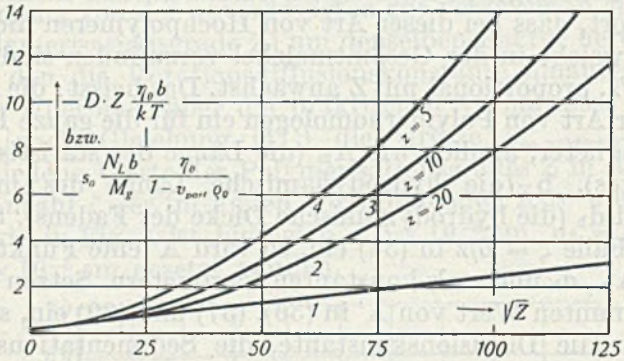


Fig. 5.

Ordinate: Sedimentationskonstante s_0 bzw. Produkt D Z aus Diffusionskonstante und Polymerisationsgrad. Abszisse: Wurzel aus dem Polymerisationsgrad Z. Berechnete Kurven für $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm. Kurve 1 (Gerade): unverzweigte Fadenmolekel (z = Z); Kurve 2: z (Zahl der zwischen zwei Verzweigungsstellen liegenden monomeren Reste) gleich 20; Kurve 3: z = 10; Kurve 4: z = 5; D Z bzw. die Sedimentationskonstante s_0 nimmt für verzweigte Fadenmolekel stärker als proportional $\sqrt{Z}$ zu.

Für denselben Wert der Parameter, also für $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm, $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm ist in Fig. 6 der Verlauf der Viskositätszahl η_{sp}/c in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrade Z wiedergegeben. Kurve 1 gibt den Verlauf für die unverzweigte Molekel (gemäss Gleichung 4); es ist ein Anstieg, welcher zuerst proportional mit Z erfolgt und der bei sehr grossen Werten von Z in einen Anstieg proportional $\sqrt{Z}$ übergeht. Die Kurven 2, 3 und 4 geben die Abhängigkeit für verzweigte Fadenmolekel, bei welchen die Astlänge konstant gleich z ist und bei welchen infolgedessen die Zahl ζ der in der Molekel vorhandenen Äste proportional mit dem Polymerisationsgrade Z anwächst. Kurve 2 gilt für eine Astlänge z = 20, Kurve 3 für z = 10 und Kurve 4 für z = 5. Wir sehen, was auch aus den Formeln zu entnehmen ist, dass für Polymerhomologe mit konstanter Zweiggrösse z die Viskositätszahl η_{sp}/c zunächst mit

wachsendem Polymerisationsgrade Z ansteigt, dann ein Maximum erreicht und später wieder abnimmt. Für eine polymerhomologe Reihe verzweigter Fadenmolekel, bei welchen die Zweiglänge z beim Fortschreiten in der Reihe konstant bleibt, haben wir also zu erwarten, dass die Viskositätszahl nur im Bereiche bescheidener Polymerisationsgrade mit steigendem Z zunimmt und dass sie im Bereiche hoher Polymerisationsgrade mit wachsendem Z sogar abnehmen kann, ganz im Gegensatz zur Viskositätszahl unverzweigter Fadenmolekel, welche in allen Fällen, bei grossem und kleinem Z, mit wachsendem Polymerisationsgrade zunimmt (Fig. 6, Kurve 1).

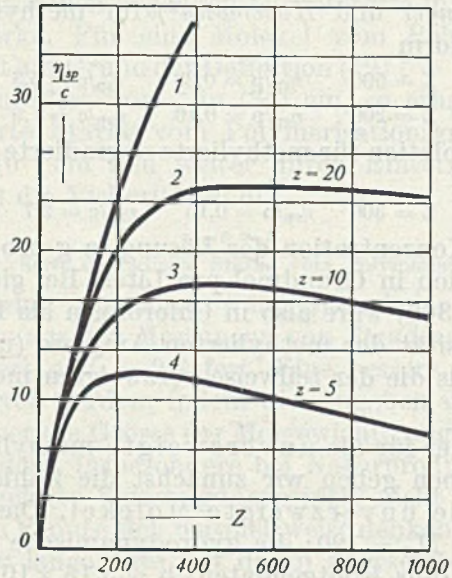


Fig. 6.

Die Viskositätszahl $\frac{\eta_{sp}}{c}$ in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad Z; für $b = 5 \times 10^{-8}$ cm, $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, $A_m = 80 \times 10^{-8}$ cm und für die Werte z = 20 (Kurve 2), z = 10 (Kurve 3) und z = 5 (Kurve 4). Es ist z die Zahl der zwischen 2 Verzweigungsstellen liegenden monomeren Reste. Im Gegensatz zum Falle unverzweigter Fadenmolekel (Kurve 1) tritt im Falle verzweigter Fäden bei genügend grossen Werten des Polymerisationsgrades Z eine Abnahme der Grösse $\frac{\eta_{sp}}{c}$ mit Z auf.

6. Vergleich mit der Erfahrung.

Für einen, wenigstens rohen, Vergleich mit der Erfahrung stehen Messungen von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern einerseits, *Staudinger* und Mitarbeitern anderseits zur Verfügung. Es handelt sich um die Viskosität von Lösungen 1. der Derivate von Amylose (unverzweigte Stärke); 2. der Derivate von Amylopektin (verzweigt), bzw. von degradierter Stärke (teilweise verzweigt); 3. der Derivate von Glykogen

(verzweigt). Schon von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern sowie von *Staudinger* und Mitarbeitern wurde darauf hingewiesen, dass die spezifische Viskosität der verzweigten Substanzen ganz allgemein kleiner ist und kleiner sein muss als die der unverzweigten Isomeren von gleichem Molgewicht.

a) Viskosität von methylierter Amylose (unverzweigt) und methylierter degradierter Stärke (verzweigt)

Nach *K. H. Meyer* und Mitarbeitern[1]) gilt für methylierte Amylose in Chloroform

$$Z = 300 \quad \eta_{sp}/p = 0{,}80 \quad \eta_{sp}/c = 15{,}2$$

und nach *Staudinger* und *Husemann*[2]) für methylierte degradierte Stärke in Chloroform

$$Z = 590 \quad \eta_{sp}/p = 0{,}28 \quad \eta_{sp}/c = 5{,}3$$

$$Z = 200 \quad \eta_{sp}/p = 0{,}10 \quad \eta_{sp}/c = 1{,}9$$

und durch Interpolation für methylierte degradierte Stärke in Chloroform

$$Z = 300 \quad \eta_{sp}/p = 0{,}15 \quad \eta_{sp}/c = 2{,}7$$

Dabei ist p die Konzentration der Lösung in g pro 100 cm^3 Lösung, c die Konzentration in Grundmol pro Liter. Bei gleichem Polymerisationsgrad (Z = 300) wäre also in Chloroform als Lösungsmittel die spezifische Viskosität der methylierten Amylose (unverzweigt) etwa 5,5-mal grösser als die der teilweise verzweigten methylierten degradierten Stärke.

Auf Grund der für die unverzweigte methylierte Amylose zugänglichen Angaben geben wir zunächst die Zahlenwerte M_g, A_m, b und d_h für die unverzweigte Molekel. Das Molgewicht der Grundmolekel ist $M_g = 190$; die hydrodynamische Länge des monomeren Restes ist (aus Röntgendaten) $b = 5{,}15 \times 10^{-8}$ cm; die hydrodynamische Dicke des Fadens $d_h = 7 \times 10^{-8}$ cm. [Der letztere Wert berechnet sich aus dem partiellen spezifischen Lösungsvolumen $v_{part} = 0{,}7$ und den bereits angegebenen Grössen M_g und b.] Setzen wir diese Zahlen sowie den mitgeteilten Wert η_{sp}/c für methylierte Amylose vom Polymerisationsgrad Z = 300 in Gleichung (4) ein, so wird A_m (Länge des statistischen Vorzugselementes) gleich 41×10^{-8} cm. Ungefähr derselbe Zahlenwert folgt durch Einsetzen in eine von *W. Kuhn* und *H. Kuhn* früher angegebene Beziehung[3]).

Um mit Hilfe dieser Parameter Aussagen über die verzweigte Molekel (methylierte degradierte Stärke) machen zu können, benötigen wir eine Angabe über deren Verzweigungsgrad, bzw. über die Anzahl z

---

[1]) *K. H. Meyer, W. Wertheim* und *P. Bernfeld*, Helv. **23**, 865 (1940).

[2]) *H. Staudinger* und *E. Husemann*, A. **527**, 195 (1937).

[3]) *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, Helv. **26**, 1394 (1943), insbesondere die dortige Gleichung (51a), S. 1447.

der zwischen zwei Verzweigungsstellen liegenden Glucosereste. Wir erhalten diese Zahl auf Grund einer Angabe von *Haworth* und Mitarbeitern[1]), wonach bei degradierter Stärke ungefähr jeder zehnte Glucoserest eine Endgruppe ist. Es ist also die in (21a und b) definierte Grösse ν gleich

$$\nu = \frac{Z}{10}$$

Wegen (21b) und (19) gilt nun allgemein

$$z = \frac{Z}{2\nu - 3} \cong \frac{Z}{2\nu} \tag{43}$$

Setzen wir hierin $\nu = Z/10$, so folgt daraus $z = 5$ als Zahl der zwischen zwei Verzweigungsstellen liegenden Glucosereste in der (verzweigten) degradierten Stärke. Für eine Molekel vom Polymerisationsgrade $Z = 300$ wird jetzt auf Grund der Definition (19) $\zeta = Z/z = 300/5 = 60$. Setzen wir diesen Wert von ζ in (34) ein, so erhalten wir für verzweigte degradierte Stärke vom Polymerisationsgrade $Z = 300$ den Wert $A' = 18 \times 10^{-8}$ cm und weiter durch Einsetzen dieser Zahlen in Gleichung (39) die Viskositätszahl

$$\eta_{sp}/c = 5$$

(Berechnet für methylierte degradierte Stärke vom Polymerisationsgrade $Z = 300$).

Wir stellen eine ungefähre, wenn auch keine genaue Übereinstimmung mit den aus den Messungen von *Staudinger* und *Husemann* interpolierten Wert $\eta_{sp}/_c = 2{,}7$ fest. Eine bessere Übereinstimmung darf kaum erwartet werden, indem die Angaben über den Verzweigungsgrad und über die Grösse der Molgewichte ungenau sind. Ebenso ist zu beachten, dass, insbesondere bei Naturprodukten, das gemäss Fig. 1 zugrunde gelegte Verzweigungsprinzip nicht überall befolgt zu sein braucht. Man könnte sich beispielsweise denken, dass in bestimmten Fällen relativ lange Äste mit daran angesetzten kurzen Seitenketten vorkommen. Für diese Fälle sind die vorstehenden Formeln nicht mehr, bzw. mit entsprechend roher Näherung gültig.

b) Glykogenacetat und Amylopektinacetat.

Für verschiedene Fraktionen von Glykogenacetat, deren Molgewicht auf mehr als 6×10^6 geschätzt wird, geben *K. H. Meyer* und Mitarbeiter[2]) η_{sp}/p-Werte (p = Konzentration in g pro 100 cm³ Tetrachloräthan) an, welche zwischen 0,087 und 0,164 liegen. Das entspricht Werten der Viskositätszahl η_{sp}/c (c = Konzentration in Grundmol pro Liter), welche zwischen 2,1 und 3,9 liegen. Dabei ist, nach andern Arbeiten von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern[3]), bei Glykogen ungefähr jeder elfte Glucoserest eine Endgruppe. Es ist also $\nu = Z/11$

[1]) *W. N. Haworth, E. L. Hirst, M. T. Plant,* Soc. **1935**, 1214.
[2]) *K. H. Meyer* und *R. Jeanloz,* Helv. **26**, 1784 (1943).
[3]) *K. H. Meyer* und *M. Fuld,* Helv. **24**, 375 (1941).

und daher [auf Grund von (43)] die Anzahl z der zwischen je zwei Verzweigungsstellen liegenden Glucosereste etwa gleich 5,5. Für einen Polymerisationsgrad $Z = 2{,}5 \times 10^4$ (entsprechend dem angegebenen Molgewicht 6×10^6) ergibt dies (Gleichung 19) für die Anzahl der in der verzweigten Molekel vorkommenden Äste: $\zeta = 4500$. Es wird sich zeigen, dass hier ein Fall vorliegt, in welchem infolge zu starker Verzweigung die Grenze [Gleichung (30g) oder (30h)] für die Anwendbarkeit der Gleichung (39) bereits überschritten ist.

Um (30g) und (30h) anzuwenden, benötigen wir vor allem die Länge A_m des statistischen Vorzugselements in der dem Glykogenacetat entsprechenden unverzweigten Molekel des Amylose-acetats. Nach Angabe von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern[1]) gilt für Amylose-triacetat vom Polymerisationsgrad $Z = 325$ in Tetrachloräthan $\eta_{sp}/p = 1{,}05$ bzw. $\eta_{sp}/c = 25$. Setzen wir für das Triacetat $M_g = 240$, $b = 5{,}15 \times 10^{-8}$ cm und $d_h = 8 \times 10^{-8}$ cm, so ergibt sich durch Einsetzen der angegebenen Zahlenwerte in Gleichung (4): $A_m = 58 \times 10^{-8}$ cm. [Durch Einsetzen in die früher von *W. Kuhn* und *H. Kuhn* angegebene, etwas weniger exakte Formel[2]) käme $A_m = 36 \times 10^{-8}$ cm.]

Setzen wir diesen A_m- und den angegebenen d_h-Wert in (30g) ein, so ergibt sich, dass Gleichung (30) und Gleichung (39) nur bis zu Polymerisationsgraden des Glykogenacetats von ungefähr $Z = 8000$ gültig sein kann, also keinesfalls bis $Z = 2{,}5 \times 10^4$. Das bei Nichtbeobachtung der Gültigkeitsbegrenzung der Beziehung (30) für $Z = 2{,}5 \times 10^4$ resultierende Knäuelvolumen V' wäre tatsächlich nur etwa zweieinhalbmal so gross wie das von der Fadensubstanz tatsächlich beanspruchte Volumen V_0 (Gleichung 30b).

Im Anschluss an (30h) haben wir bereits festgestellt, dass V' grösser als der in Gleichung (30) angegebene Wert wird, wenn der Polymerisationsgrad die in (30g) angegebene Grenze überschreitet. Setzen wir entsprechend für Glykogenacetat und $Z = 2{,}5 \times 10^4$ für V' einen Wert, der etwa 4-mal grösser ist als der durch Anwendung von (30) oder (33) folgende Zahlenwert, so wird $V' = 8{,}8 \times 10^{-3} V = 7{,}3 \times 10^{-17}$ cm³ und A' [durch Einsetzen in Gleichung (16)] gleich $2{,}5 \times 10^{-8}$ cm und η_{sp}/c [durch Einsetzen in (39)]

$$\eta_{sp}/c = 2{,}5$$

Das ist ein Wert, der mit dem von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern angegebenen beobachteten Werte von 2,1 bis 3,9 einigermassen übereinstimmt.

Eine weitere Möglichkeit, gewisse theoretisch gewonnene Aussagen an der Erfahrung zu prüfen, besteht in einem Vergleich der bereits angegebenen Viskosität von Glykogenacetat in Tetrachloräthan

---

[1]) *K. H. Meyer, P. Bernfeld* und *W. Hohenemser*, Helv. **23**, 885 (1940).

[2]) *W. Kuhn* und *H. Kuhn*, Helv. **26**, 1394 (1943) insbes. die dortige Gleichung (51a) S. 1447.

mit der Viskosität von Amylopektinacetat von wesentlich kleinerem Polymerisationsgrade im selben Lösungsmittel. Nach Angaben von *K. H. Meyer* und Mitarbeitern gilt für Amylopektinacetat vom Polymerisationsgrade $Z = \text{ca. } 10^3$ $\eta_{sp}/p = 1{,}5$ bzw. $\eta_{sp}/c = 36$. Dabei ist Amylopektin, ebenso wie Glykogen, verzweigt, wobei allerdings die Zweiglänge z bei Amylopektin etwa doppelt so gross wie bei Glykogen sein dürfte. Wir sehen aber, dass Amylopektinacetat vom Polymerisationsgrade 10^3 eine etwa 10-mal so grosse Viskositätszahl besitzt wie das ebenfalls verzweigte Glykogenacetat von dem wesentlich höheren Polymerisationsgrade $2{,}5 \times 10^4$. Wenn auch ein Teil dieses Unterschiedes von der Ungleichheit im Verzweigungsgrad herrühren wird, dürfte der Vergleich doch die Voraussage (Fig. 6) bestätigen, dass die Viskositätszahl η_{sp}/c bei verzweigten Molekeln hohen Polymerisationsgrades kleiner als bei analogen Molekeln niedrigeren Polymerisationsgrades sein kann.

Alles in allem zeigen die behandelten Beispiele, dass die ungefähre Grösse der infolge Verzweigung eintretenden Verminderung der Viskositätszahl durch unsere Betrachtungen richtig wiedergegeben werden.

Zusammenfassung.

Ausgangspunkt für die Begründung quantitativer Beziehungen für die Diffusion, Sedimentation und Viskosität der Lösungen verzweigter Fadenmolekeln sind die vor einiger Zeit angegebenen Beziehungen für das Verhalten unverzweigter Fadenmolekeln unter Berücksichtigung der nur teilweisen Durchspülung derselben bei der Translation oder Rotation in Lösung.

Diese Beziehungen (für unverzweigte Molekel) lassen sich so umformen, dass die Diffusionskonstante, die Sedimentationskonstante und die Viskositätszahl völlig bestimmt sind, wenn die hydrodynamische Länge L des Fadens sowie dessen Dicke d_h gegeben ist und ausserdem das Volumen V, in welchem der statistisch geknäuelte Faden gerade Platz findet.

Es wird gezeigt, dass die Verhältnisse bei verzweigten und gleichzeitig geknäuelten Molekeln den Verhältnissen bei den unverzweigten geknäuelten Molekeln ähnlich sind, mit dem Hauptunterschied, dass das Volumen V′, in welchem die verzweigte Molekel gerade Platz findet, kleiner ist als das Volumen V der unverzweigten Molekel.

Quantitative Beziehungen für die Diffusionskonstante, Sedimentationskonstante und Viskositätszahl für die verzweigten Molekel können jetzt näherungsweise dadurch erhalten werden, dass das Volumen V in den für die unverzweigten Molekel geltenden Beziehungen durch V′ (Knäuelvolumen der verzweigten Molekel) ersetzt wird.

Diese quantitativen Beziehungen werden angegeben und durch Kurven anschaulich gemacht. Gleichzeitig werden die Grenzen, innerhalb deren die Näherungsgleichungen gültig sind, präzisiert.

Es zeigt sich u. a., dass die Viskositätszahl (η_{sp}/c) in einer polymerhomologen Reihe verzweigter Fadenmolekel mit steigendem Polymerisationsgrade zunächst ansteigt, dann ein Maximum durchläuft, um nachher abzusinken [im Gegensatz zum Verhalten unverzweigter Fäden, bei welchen die Viskositätszahl in einer polymerhomologen Reihe mit dem Polymerisationsgrade monoton ansteigt].

Ein Vergleich mit der Erfahrung lässt sich am Beispiel der Viskosität von methylierter Amylose mit der von methylierter degradierter Stärke sowie am Beispiel der Viskosität von Glykogenacetat und Amylopektinacetat durchführen. Es ergibt sich, soweit die Genauigkeit reicht, Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell beobachteten Werten.

Basel, Physikalisch-chemisches Institut der Universität.

---

160. Über Steroide.

(67. Mitteilung[1]).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette IX[2]). Überführung der Δ^5-3β-Oxy-cholensäure in 11-Desoxy-corticosteron-ester und -äther

von Ch. Meystre und A. Wettstein.

(20. VI. 47.)

Kürzlich konnten wir in einer vorläufigen Mitteilung[3]) eine neue Methode zum Seitenkettenabbau von Gallensäuren beschreiben. Dabei wurden $\Delta^{20,23}$-24,24-Diphenyl-choladiene (vom Typus III bzw. IV), die schon Zwischenprodukte beim Abbau zur Methylketonstufe[4]) darstellten, mit N-Brom-succinimid in 21-Stellung bromiert. Durch anschliessende Seitenketten-Oxydation, zweckmässig nach Umwandlung des Bromatoms in eine Acyloxy- oder Alkoxygruppe, gelangte man dann direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone bzw. ihren Estern oder Äthern.

---

[1]) 66. Mitteilung siehe Exper. 3, Nr. 7 (1947); im Druck.

[2]) VIII. siehe *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Helv. 30, 1037 (1947).

[3]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. 3, 185 (1947).

[4]) Vgl. *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. 27, 1815 (1944) und spätere Arbeiten.

In der vorliegenden Arbeit geben wir die experimentellen Einzelheiten zur Überführung der Δ^5-3 β-Oxy-cholensäure (I)[1]) in 11-Desoxy-corticosteron-acetat und -methyläther. Das direkte Ausgangsmaterial bildete im ersten Fall das $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV). Es ist, wie früher beschrieben[2])[3]), in insgesamt 8—10 einfachen Stufen aus I über II und gegebenenfalls III leicht zugänglich. Beim kürzesten Weg[3])[4]) wird zuerst eine Δ^4-3-Ketogruppe im Ring A von II hergestellt, nachher ohne Schutz dieser Doppelbindung unter Belichtung in 22-Stellung bromiert und schliesslich Bromwasserstoff abgespalten.

Das Keto-trien IV liess sich weiter mit N-Brom-succinimid in Gegenwart von Licht so leicht in der 21-Methylgruppe bromieren, dass Nebenreaktionen[5]) auch hier ganz zurücktraten. Das nicht krystallisierende 21-Bromid V wurde, ähnlich wie in anderen Fällen[6]), mit Kaliumacetat in Eisessig zum $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-21-acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VI) umgewandelt, welches bisher ebenfalls nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Wir oxydierten deshalb direkt die rohe Verbindung VI mit Chromsäure und erhielten aus dem Oxydationsgemisch durch Chromatographie unschwer 11-Desoxy-corticosteron-acetat (VII)[7]). Es zeigte im Gemisch mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit ist dieses klinisch wichtigste Nebennierenrinden-Hormon nicht nur aus der Δ^5-3 β-Oxy-ätio-cholensäure[7]) und aus *t*-Dehydro-androsteron[8]), sondern auch aus der gleichfalls bei der Seitenketten-Oxydation des Cholesterins anfallenden Δ^5-3 β-Oxy-ätio-cholensäure in einfacher Weise direkt zugänglich.

In zwei weiteren Reaktionsreihen gingen wir von $\Delta^{20,23}$-3 β-Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)[2]) aus, das selbst in 7 Stufen aus Oxy-cholensäure (I) über II leicht erhalten wird. Wurde III, in dem die Ringdoppelbindung mit Chlorwasserstoff abgesättigt ist, mit N-Brom-succinimid unter Belichtung oder auch im Dunkeln bromiert, so entstand in glatter Reaktion krystallisiertes $\Delta^{20,23}$-3 β-Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII). Dieses ist verhältnismässig beständig und liess sich demgemäss aus hydroxyl-freien Lösungsmitteln, wie Aceton oder i-Propyläther, umkrystallisieren.

---

[1]) *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, Helv. **18**, 987 (1935).

[2]) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 627 (1946).

[3]) *Ch. Meystre, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 1022 (1947).

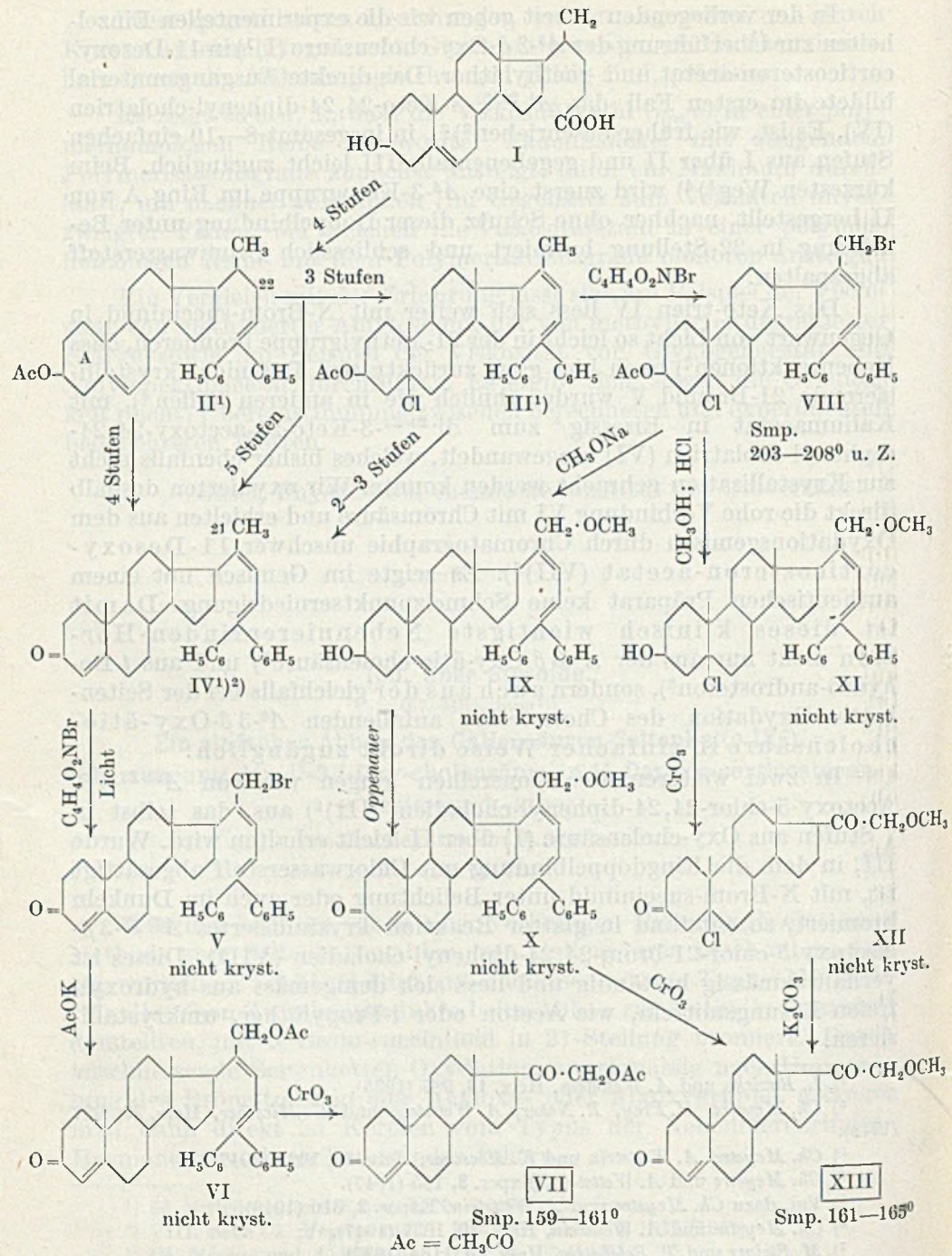
[4]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. **3**, 185 (1947).

[5]) Vgl. dazu *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. **2**, 310 (1946).

[6]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Helv. **30**, 1037 (1947).

[7]) *M. Steiger* und *T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

[8]) *A. Serini* und *W. Logemann*, B. **71**, 1362 (1938); *A. Serini, W. Logemann* und *W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).



[1]) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 627 (1946).
[2]) *Ch. Meystre, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 1022 (1947).

Mittels Natriummethylat wurde das reaktionsfähige 21-Bromatom von VIII durch eine Methoxygruppe ersetzt und zugleich Chlorwasserstoff abgespalten. Das entstehende $\Delta^{5,20,23}$-3β-Oxy-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) krystallisierte bisher nicht, ebensowenig das daraus durch *Oppenauer*-Oxydation hergestellte $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (X). Letzteres oxydierten wir also in roher Form mit Chromsäure und erhielten so den noch nicht beschriebenen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) vom Smp. 161—165°.

Die gleiche Verbindung liess sich aus VIII auch erhalten, wenn dessen Bromatom mit siedendem Methanol durch Methoxy ersetzt und die 3-Acetoxygruppe sauer verseift wurde. Mittels Chromsäure oxydierten wir die 3-Carbinolgruppe im entstandenen, nicht krystallisierenden $\Delta^{20,23}$-3β-Oxy-5-chlor-21-methoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI) zur Ketogruppe und bauten zugleich die Seitenkette zur Pregnan-Stufe ab. Auch das 5-Chlor-3,20-diketo-21-methoxy-pregnan (XII) war nicht zur Krystallisation zu bringen. Durch Einwirkung von Pottasche lieferte es aber, unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, krystallinen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII). Er stimmte in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der über IX und X erhaltenen Verbindung überein.

Wie an einem anderen Beispiel festgestellt[1]), sind solche Ketoläther, im Gegensatz zu den 21-Alkoxy-diphenyl-choladienen (vom Typus IX—XI), ziemlich schwer spaltbar. Darauf mag zurückzuführen sein, dass der 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) nach Versuchen von Dr. *E. Tschopp* in unserer biologischen Abteilung auch mit 1 mg pro Tag an der nebennierenlosen Ratte noch keine lebenserhaltende Wirkung aufweist. Er ist demnach mindestens 4-mal weniger wirksam als das freie Ketol oder das Acetat.

Auf die analoge Herstellung anderer Ester und Äther des Desoxycorticosterons soll später zurückgekommen werden.

Experimenteller Teil[2]).

11-Desoxy-corticosteron-acetat (VII) aus $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV).

1 g $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV)[3]) und 370 mg N-Brom-succinimid wurden mit 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Die Suspension erhitzte man 10 Minuten unter direkter Belichtung mit einer starken Glühlampe[4]) zum Sieden, saugte die abgekühlte Lösung vom gebildeten Succinimid ab und dampfte sie im Vakuum ein.

---

[1]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. **3**, 185 (1947); Helv. **30**, 1045 (1947).

[2]) Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

[3]) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 627 (1946); *Ch. Meystre, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 1022 (1947).

[4]) Ohne besondere Belichtung war die Ausbeute an Desoxy-corticosteron viel kleiner.

Der ölige Rückstand, enthaltend das rohe $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-21-brom-24,24-diphenyl-cholatrien (V), krystallisierte nicht. Man versetzte ihn also mit einer Lösung von 1 g trockenem Kaliumacetat in 10 cm³ Eisessig und erhitzte 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Calciumchlorid-Verschluss. Das gebildete $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-21-acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VI) liess sich ebenfalls nicht krystallin erhalten und wurde deshalb direkt weiter oxydiert.

Die Lösung von VI in 50 cm³ 95-proz. Essigsäure und 10 cm³ Äthylenchlorid versetzten wir bei 0° mit 1 g Chromtrioxyd, gelöst in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure, und liessen 3 Stunden bei 15° stehen. Dann wurde in einem Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt und der Chromsäure-Überschuss mit Hydrogensulfit-Lösung zerstört. Nun engte man die Lösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein, extrahierte die erhaltene Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die organische Lösung mit Wasser, kurz mit Sodalösung und wieder Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde mit 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Hexan-Benzol- und Benzol-Eluaten erhielten wir durch Umkrystallisieren mit Äther-Pentan-Gemischen rund 100 mg 11-Desoxy-corticosteron-acetat (VII) vom Smp. 159 bis 161°. Bei der Mischprobe mit authentischem Material zeigte es keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{23}H_{32}O_4$ Ber. C 74,14 H 8,67%
Gef. „ 74,40 „ 8,58%
$[\alpha]_D^{24} = +170^0 \pm 4^0$ (c = 0,648 in abs. Alkohol)

Aus dem Produkt der Chromsäure-Oxydation liess sich das Desoxy-corticosteron-acetat in etwa gleicher Ausbeute statt durch Chromatographie auch durch mehrmalige Extraktion einer benzolischen Lösung mit 50 Vol.-proz. Schwefelsäure isolieren. Die vereinigten Schwefelsäurelösungen wurden sofort mit dem 10-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert, die ätherischen Lösungen mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Versetzen mit Äther-Pentan-Gemischen ergab der Rückstand direkt krystallines Desoxy-corticosteron-acetat.

11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) aus $\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III).

$\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII).

20 g $\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)[1]) und 6,21 g N-Bromsuccinimid wurden mit 300 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen und unter starker Belichtung 20 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung saugte man vom gebildeten Succinimid ab, dampfte sie im Vakuum ein und löste den Rückstand in Isopropyläther. Daraus krystallisierten 16,9 g $\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) vom Smp. 203—208° (unter Zersetzung), der sich beim Umkrystallisieren aus Isopropyläther oder Aceton nicht veränderte.

$C_{38}H_{46}O_2ClBr$ Ber. C 70,20 H 7,13 Cl 5,45 Br 12,29%
Gef. „ 70,18 „ 7,11 „ 5,42 „ 12,18%

11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) über IX und X.

3 g $\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) wurden mit einer Lösung von Natriummethylat aus 3,5 g Natrium und 100 cm³ absolutem Methanol 2 Stunden am Rückfluss unter Calciumchlorid-Verschluss zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Reaktionslösung engte man im Vakuum ein, zog den Rückstand mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Wir erhielten so 2,44 g öliges $\Delta^{5,20,23}$-3β-Oxy-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (IX).

---

[1]) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. 29, 627 (1946).

IX wurde in einem Gemisch von 300 cm³ Toluol und 30 cm³ Cyclohexanon gelöst. Dann destillierte man 100 cm³ Toluol wieder ab und tropfte nun innerhalb 30 Minuten, unter fortwährendem langsamem Destillieren, eine Lösung von 1 g Aluminium-isopropylat in 50 cm³ absolutem Toluol zu. Hierauf wurde das Gemisch abgekühlt, mit 20 cm³ einer konzentrierten Seignettesalz-Lösung versetzt und 1 Stunde mit Wasserdampf behandelt. Die wässrige Suspension schüttelten wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wuschen die organische Lösung mit Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Wir erhielten so 2,82 g rohes öliges $\Delta^{4,20,23}$-3-Keto-21-methoxy-24,24-diphenylcholatrien (X).

X wurde in 30 cm³ Äthylenchlorid und 30 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst, bei −5° mit einer Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 30 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man dann vorsichtig bei −5° mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Reaktionslösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension zogen wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wuschen die Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die 2,07 g Rückstand wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und 10-mal mit je 5 cm³ 50 Vol.-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure-Lösungen verdünnte man mit dem 10-fachen Volumen Wasser, extrahierte mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand (670 mg) krystallisierte langsam aus Äther. Aus wenig Aceton und Äther umkrystallisiert erhielten wir reinen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) als farblose Nadeln vom Smp. 161—165°.

$C_{22}H_{32}O_3$	Ber. C 76,70	H 9,36	OCH_3 9,01%
	Gef. „ 76,86	„ 9,58	„ 9,35%

$[\alpha]_D^{24} = +193^0 \pm 4^0$ (c = 0,395 in Chloroform)

11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) über XI und XII.

10 g $\Delta^{20,23}$-3β-Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) wurden in 50 cm³ Benzol gelöst, mit 50 cm³ absolutem Methanol versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung versetzte man nun mit 1 cm³ konz. Salzsäure und 1 cm³ Wasser und kochte sie weiter 1 Stunde. Dann wurde sie nach Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft, die wässerige Suspension mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den öligen Rückstand, enthaltend das rohe $\Delta^{20,23}$-3β-Oxy-5-chlor-21-methoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI), löste man in 120 cm³ Äthylenchlorid und 120 cm³ 90-proz. Essigsäure, versetzte die Lösung bei −5° mit 9 g Chromtrioxyd, gelöst in 120 cm³ 90-proz. Essigsäure, und liess 16 Stunden bei 0° stehen. Die Oxydations-Lösung versetzten wir hierauf vorsichtig bei −5° mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engten sie unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 extrahiert, die organische Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden so 8,2 g rohes 5-Chlor-3,20-diketo-21-methoxy-pregnan (XII) erhalten.

Dieses kochte man 1 Stunde mit einer Lösung von 3 g Kaliumcarbonat in 100 cm³ 90-proz. Methanol, engte die Lösung nach Zusatz von Wasser im Vakuum ein, extrahierte die wässerige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete ihn und dampfte ihn ein. Den Rückstand (7,66 g) lösten wir in 75 cm³ Benzol und extrahierten die Lösung mehrmals mit 50-proz. Schwefelsäure. Die Schwefelsäure-Lösungen wurden mit viel Wasser verdünnt und mit Äther-Chloroform 4:1 extrahiert, die organischen Lösungen neutral gewaschen und eingedampft. Die 2,41 g Rückstand ergaben aus Äther 650 mg krystallisierten 11-Desoxy-corticosteron-

methyläther (XIII)[1]). Durch Umkrystallisieren aus wenig Aceton und Methanol stieg sein Smp. auf 161—165°. Im Gemisch mit der über IX und X erhaltenen Verbindung zeigte er keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

---

161. Über Steroide.

(68. Mitteilung[2])).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette X[2]). Neue Partialsynthesen von 11-Dehydro-corticosteron sowie 11-Keto-progesteron

von A. Wettstein und Ch. Meystre.

(20. VI. 47.)

In drei vorangehenden Mitteilungen[3])[4])[2]) haben wir eine neue Abbaumethode beschrieben, die, ausgehend von verschiedenen Gallensäuren, direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone bzw. ihren Estern oder Äthern führt. In vorliegender Arbeit wird diese Methode erstmals auf eine 3,11-disubstituierte Gallensäure angewandt und so schlussendlich 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XIII), daneben auch 11-Keto-progesteron (IX) erhalten.

Beide Verbindungen sind schon früher teilsynthetisch gewonnen worden. Zur Darstellung von Dehydro-corticosteron haben *A. Lardon* und *T. Reichstein*[5]) 12-Acylate der durch stufenweisen Seitenkettenabbau erhaltenen ätio-Desoxy-cholsäure thermisch zu 11,12-ungesättigten Verbindungen umgewandelt, an diese Doppelbindung unterbromige Säure angelagert, die danach gewonnenen 11-Ketoderivate dem Diazoketon-Aufbau unterworfen und schlussendlich die Δ^4-3-Ketogruppe hergestellt. Neuerdings spalten *J. von Euw* und *T. Reichstein*[6]) bei dieser Synthese das mit einer Sulfonsäure veresterte 12-Hydroxyl durch Einwirkung von Basen ab und führen schon bei der Gallensäurenstufe die α,β-ungesättigte 3-Ketogruppe ein. Diese verwandeln sie weiter in eine Δ^5-3-Oxy-Gruppierung, nehmen den Diazoketon-Aufbau vor und dehydrieren schliesslich wieder zur Δ^4-3-Ketogruppe. Nach einer dritten Synthese[7]) acetoxyliert man Pregnan-3,11-diol-20-on mit Bleitetraacetat, oxydiert die Hydroxylgruppen und führt die 4,5-

---

[1]) Die Ausbeute wurde bei diesem Weg offensichtlich durch rückläufige 21-Halogenierung bei der Überführung von VIII in XI beeinträchtigt.

[2]) 67. Mitt. „Über Steroide" sowie IX. Arbeit „Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette" siehe *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Helv. **30**, 1256 (1947).

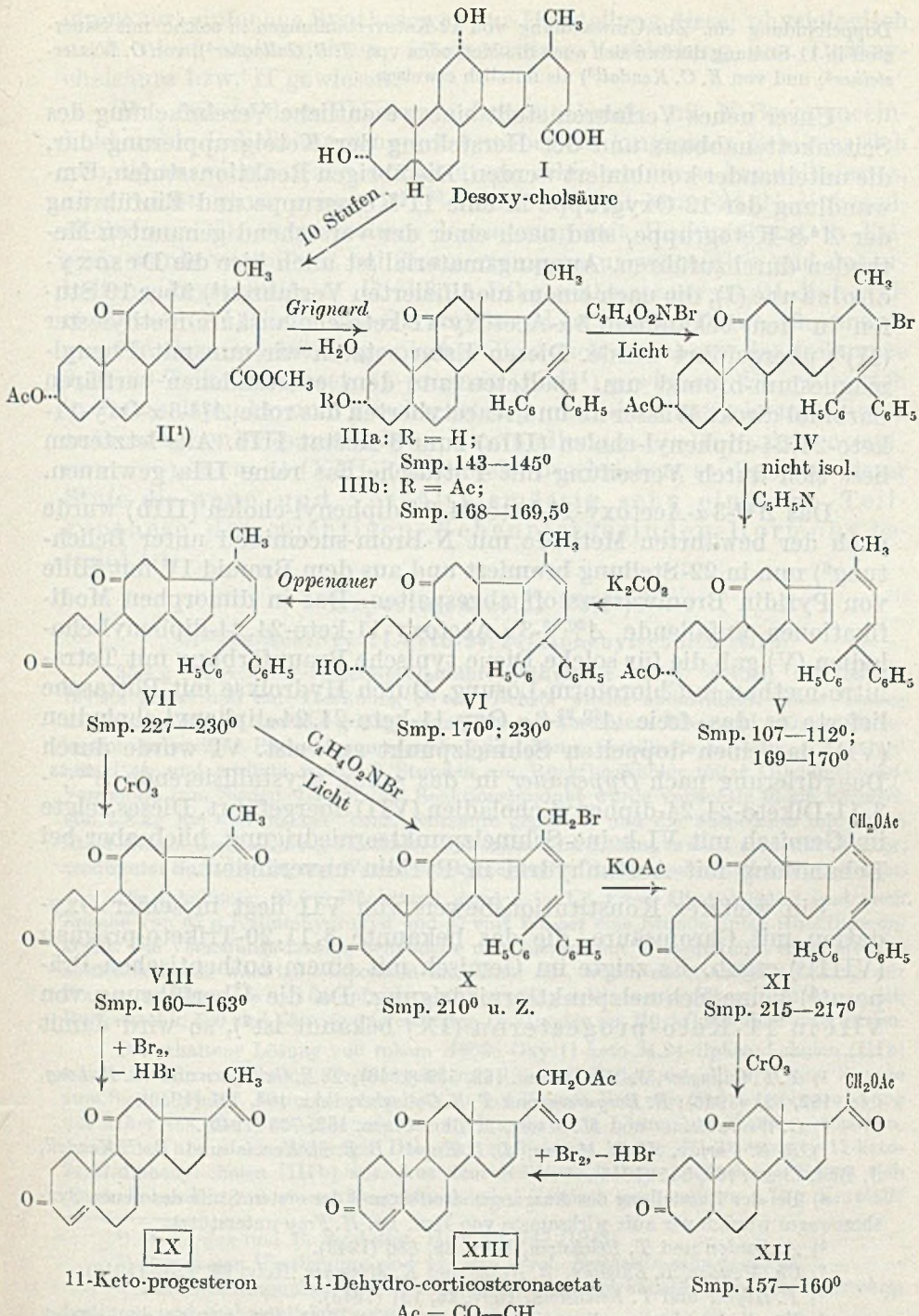
[3]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. **3**, 185 (1947).

[4]) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Helv. **30**, 1037 (1947).

[5]) *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 607, 705, 747 (1943).

[6]) *J. von Euw* und *T. Reichstein*, Helv. **29**, 654, 1913 (1946).

[7]) *J. von Euw*, *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **27**, 821, 1287 (1944).



[1]) *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 586 (1943).

Doppelbindung ein. Zur Umwandlung von 12-Ketoverbindungen in solche mit Sauerstoff in 11-Stellung dürften sich auch die Methoden von *T. F. Gallagher*[1]), von *O. Wintersteiner*[2]) und von *E. C. Kendall*[3]) als nützlich erweisen.

Unser neues Verfahren stellt eine wesentliche Vereinfachung des Seitenkettenabbaus und der Herstellung der Ketolgruppierung dar, die miteinander kombiniert werden. Die übrigen Reaktionsstufen, Umwandlung der 12-Oxygruppe in eine 11-Ketogruppe und Einführung der Δ^4-3-Ketogruppe, sind nach einer der vorstehend genannten Methoden durchzuführen. Ausgangsmaterial ist auch hier die Desoxycholsäure (I), die nach einem modifizierten Verfahren[4]) über 10 Stufen in den bekannten 3α-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (II)[5]) übergeführt wurde. Diesen Ester setzten wir nun mit Phenylmagnesium-bromid um, spalteten aus dem entstandenen tertiären Carbinol direkt Wasser ab und reacetylierten das rohe Δ^{23}-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIa) zum 3-Acetat IIIb. Aus letzterem liess sich durch Verseifung mit Pottasche das reine IIIa gewinnen.

Das Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb) wurde nach der bewährten Methode mit N-Brom-succinimid unter Belichtung[6]) nun in 22-Stellung bromiert und aus dem Bromid IV mit Hilfe von Pyridin Bromwasserstoff abgespalten. Das in dimorphen Modifikationen anfallende $\Delta^{20,23}$-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (V) gab die für solche Diene typische Braunfärbung mit Tetranitro-methan in Chloroform-Lösung. Durch Hydrolyse mit Pottasche lieferte es das freie $\Delta^{20,23}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI), das einen doppelten Schmelzpunkt aufweist. VI wurde durch Dehydrierung nach *Oppenauer* in das schön krystallisierende $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-24,24-diphenyl-choladien (VII) übergeführt. Dieses zeigte im Gemisch mit VI keine Schmelzpunktserniedrigung, blieb aber bei Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin unverändert.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis von VII liegt in seiner Oxydation mit Chromsäure, die das bekannte 3,11,20-Triketo-pregnan (VIII)[7]) ergab. Es zeigte im Gemisch mit einem authentischen Präparat[8]) keine Schmelzpunktserniedrigung. Da die Überführung von VIII in 11-Keto-progesteron (IX) bekannt ist[7]), so wird damit

---

[1]) *T. F. Gallagher*, J. Biol. Chem. **162**, 539 (1946); *T. F. Gallagher* und *W. P. Long*, ibid. **162**, 521 (1946); *E. Borgstrom* und *T. F. Gallagher*, ibid. **164**, 791 (1946).

[2]) *O. Wintersteiner* und *M. Moore*, J. Biol. Chem. **162**, 725 (1946).

[3]) *R. B. Turner*, *V. R. Mattox*, *L. L. Engel*, *B. F. McKenzie* und *E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **166**, 345 (1946).

[4]) Bei der Darstellung des Ausgangsmaterials und der ersten Stufe des neuen Syntheseweges wurden wir aufs wirksamste von Hrn. Dr. *H. Frey* unterstützt.

[5]) *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 586 (1943).

[6]) *Ch. Meystre*, *L. Ehmann*, *R. Neher* und *K. Miescher*, Helv. **28**, 1252 (1945).

[7]) *P. Hegner* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 721 (1943).

[8]) Für die Überlassung dieser Substanzprobe sind wir Hrn. Prof. *Reichstein* zu Dank verpflichtet.

ein neuer, einfacher Syntheseweg zur Herstellung dieser physiologisch noch nicht untersuchten, interessanten Verbindung aus Desoxycholsäure bzw. II gewiesen.

Das Diketo-dien VII wurde dann nochmals mit N-Brom-succinimid unter Belichtung umgesetzt, wobei ein langsames Erhitzen sich günstig auswirkte. Nach Aufarbeitung erhielten wir so krystallisiertes, aber nicht ganz reines $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-brom-24,24-diphenylcholadien (X). Seine weitere Umsetzung mit Kaliumacetat in Eisessig wurde vorteilhaft bei Zimmertemperatur ausgeführt und das erhaltene krystallisierte $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-acetoxy-24,24-diphenylcholadien (XI) dann mit Chromtrioxyd oxydiert. Durch Chromatographie des Oxydationsgemisches liess sich unschwer das bekannte 3,11,20-Triketo-21-acetoxy-pregnan (XII)[1]) gewinnen. Es erwies sich in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit einem authentischen Präparat[2]). Seine Umwandlung in 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XIII)[1]) ist bereits beschrieben, so dass mit dieser Stufe die neue und verhältnismässig sehr einfache Teilsynthese des wichtigen Nebennierenrinden-Hormons beendet ist.

Experimenteller Teil[3]).

Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb).

35,4 g 3α-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (II)[4]) wurden in 450 cm³ Benzol gelöst und zur Trocknung 80 cm³ Benzol wieder abdestilliert. Diese Lösung tropfte man in eine aus 35,4 g Magnesium, 620 cm³ absolutem Äther und 160 cm³ Brombenzol vorbereitete Phenyl-magnesium-bromid-Lösung, destillierte ca. 400 cm³ Lösungsmittel ab und erhitzte weiter 8 Stunden am Rückflusskühler unter Calciumchlorid-Verschluss zum Sieden. Das breiige Reaktionsprodukt wurde vorsichtig in ein Gemisch von 1,8 kg Eis und 360 cm³ konz. Salzsäure gegossen, und die Suspension mit einem Äther-Benzol-Gemisch ausgeschüttelt. Die organische Lösung wusch man mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie ein.

Die erhaltenen 66,9 g Rückstand wurden in 1,3 Liter Alkohol gelöst und nach Zugabe von 67 g Kaliumhydroxyd und 67 cm³ Wasser eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Verseifungs-Lösung behandelte man hierauf mit Wasserdampf, schüttelte die zurückbleibende wässrige Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Zur völligen Wasserabspaltung lösten wir den Rückstand in 580 cm³ Eisessig und erhitzten 15 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden.

Die erhaltene Lösung von rohem Δ^{23}-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIa) wurde zur Reacetylierung anschliessend mit 195 cm³ Essigsäure-anhydrid eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann versetzte man sie mit Wasser, liess eine Stunde stehen und zog mit Äther aus. Der Extrakt wurde mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Dabei krystallisierten 24,0 g Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb) aus. Aus dem Rückstand ihrer Mutterlauge liessen sich durch Behandeln mit einem Essigester-Alkohol-Gemisch noch weitere 4,75 g Krystalle

---

[1]) *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. 26, 747 (1943).

[2]) Für dessen Überlassung sind wir Hrn. Prof. *Reichstein* sehr dankbar.

[3]) Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

[4]) Vgl. Fussnote [4]), Seite 1264.

gewinnen. Nach dem Umkrystallisieren aus Essigester schmolz das reine IIIb bei 168 bis 169,5°. Zur Analyse wurde es bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{38}H_{48}O_3$ Ber. C 82,56 H 8,75%
Gef. „ 82,56 „ 8,93%

$[\alpha]_D^{21} = +83^0 \pm 3^0$ (c = 0,904 in Chloroform)

Δ^{23}-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIa) aus IIIb.

200 mg Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb) wurden zwei Stunden in 30 cm³ Methanol und etwas Wasser mit 150 mg Kaliumcarbonat unter Rückfluss gekocht. Den Methylalkohol dampfte man im Vakuum ab, schüttelte den Rückstand mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Durch Umkrystallisieren aus Methanol erhielten wir reines Δ^{23}-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIa) vom Smp. 143—145°. Zur Analyse trocknete man die Substanz im Schiffchen bei 140° im Hochvakuum.

$C_{36}H_{46}O_2$ Ber. C 84,67 H 9,07%
Gef. „ 84,43 „ 9,27%

$[\alpha]_D^{21} = +63^0 \pm 3^0$ (c = 0,985 in Chloroform)

$\Delta^{20,23}$-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (V).

5 g Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb) und 1,6 g N-Bromsuccinimid in 250 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurden durch Bestrahlung mit einer Glühlampe zum Sieden erhitzt. Einen kleinen Teil des Tetrachlorkohlenstoffs liess man während 15 Minuten langsam abdestillieren, wobei das Destillat nach ca. 5 Minuten congosauer war. Die übrig bleibende Suspension wurde abgekühlt und die Lösung vom gebildeten Succinimid abgenutscht und im Vakuum eingedampft.

Das erhaltene rohe Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (IV) wurde nicht isoliert, sondern in 10 cm³ Pyridin 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Dann dampfte man die Lösung im Vakuum ein, löste den Rückstand in Äther, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und brachte sie zur Trockne. Das erhaltene $\Delta^{20,23}$-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (V) krystallisierte je nach Art des angewandten Lösungsmittels in zwei verschiedenen Modifikationen. Aus Aceton oder Aceton-Methanol-Gemischen wurden Spiesse vom Smp. 107—112° (unter Zähwerden) gewonnen. Daraus erhielten wir durch Umkrystallisieren aus Methanol Nadeln vom Smp. 169—170°. Ausbeute an Acetoxy-dien V: 2,49 g. Aus ihren Mutterlaugen liessen sich nach Verseifung noch 360 mg des Oxy-diens VI erhalten.

Zur Analyse wurde die höher schmelzende Form von V im Schiffchen bei 180° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{38}H_{46}O_3$ Ber. C 82,86 H 8,41%
Gef. „ 82,73 „ 8,27%

$[\alpha]_D^{20} = +62^0 \pm 3^0$ (c = 1,044 in Chloroform)

$\Delta^{20,23}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI) aus reinem V.

4 g $\Delta^{20,23}$-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (V) wurden in 100 cm³ Methanol und 10 cm³ Benzol mit einer Lösung von 1 g Kaliumcarbonat in 10 cm³ Wasser 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei bald völlige Lösung eintrat. Beim Abkühlen krystallisierte das $\Delta^{20,23}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI) in Form wolliger Nadeln aus. Diese wurden abgenutscht und mit 90-proz. Methanol, dann mit reinem Methanol gewaschen. Die erhaltenen 2,72 g VI schmolzen bei 170° und erstarrten danach wieder zu Prismen, welche endgültig bis 230° schmolzen. Beim Umkrystallisieren aus wenig Aceton und Methanol blieben die Schmelzpunkte unverändert.

Die Verseifungs-Mutterlaugen wurden im Vakuum unter Zusatz von Wasser eingeengt. Den Rückstand zogen wir mit Äther aus, wuschen den Extrakt mit Wasser, trockneten ihn mit Natriumsulfat und dampften ihn ein. Aus Methanol krystallisierten so noch weitere 800 mg VI.

Für die Analyse wurde die Substanz im Schiffchen bei 180° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{36}H_{44}O_2$ Ber. C 84,99 H 8,71%
Gef. „ 85,20 „ 8,52%

$[\alpha]_D^{26} = +27^0 \pm 2^0$ (c = 0,668 in Chloroform)

$\Delta^{20,33}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI) aus Mutterlaugen von V unter Regenerieren von unumgesetztem IIIb.

Die bei der Herstellung von V anfallenden Mutterlaugen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel-Gemisch befreit und, wie für das reine Acetat beschrieben, verseift. Das erhaltene Gemisch versetzte man mit Wasser, engte es im Vakuum ein, zog die wässrige Suspension mit Äther aus, schüttelte die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Methanol wurden noch 360 mg krystallisiertes $\Delta^{20,23}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI) von den oben beschriebenen Schmelzpunkten erhalten.

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft und 1 Stunde mit 3 cm³ Pyridin und 6 cm³ Acetanhydrid auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reacetylierungs-Lösung dampfte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in Äther, wusch die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und brachte sie zur Trockne. Beim Umkrystallisieren aus Methanol fielen ca. 500 mg Δ^{23}-3α-Acetoxy-11-keto-24,24-diphenyl-cholen (IIIb) vom Smp. 168—170° an.

$\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-24,24-diphenyl-choladien (VII).

3 g $\Delta^{20,23}$-3α-Oxy-11-keto-24,24-diphenyl-choladien (VI) wurden in 300 cm³ Toluol und 30 cm³ frisch destilliertem Cyclohexanon gelöst und 100 cm³ der Lösungsmittel wieder abdestilliert. Dann versetzte man die trockene Lösung innerhalb 30 Minuten tropfenweise mit einer solchen von 3 g Aluminium-isopropylat in 100 cm³ reinem Toluol und destillierte dabei langsam weiter. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf abgekühlt, mit 30 cm³ einer konz. Seignettesalz-Lösung versetzt und 1 Stunde mit Wasserdampf behandelt. Die zurückbleibende wässerige Suspension wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Äther oder Aceton-Methanol-Gemischen krystallisierten 2,60 g $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-24,24-diphenyl-choladien (VII) vom Smp. 227—230°.

$C_{36}H_{42}O_2$ Ber. C 85,33 H 8,35%
Gef. „ 85,07 „ 8,28%

$[\alpha]_D^{24} = +45^0 \pm 2^0$ (c = 0,702 in Chloroform)

Da VII im Gemisch mit VI keine Schmelzpunkts-Erniedrigung zeigte, wurde eine Probe 1 Stunde lang in Pyridin und Acetanhydrid auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach Aufarbeitung erhielten wir fast quantitativ unverändertes VII zurück. Auch aus den Mutterlaugen liess sich kein V erhalten.

3,11,20-Triketo-pregnan (VIII).

100 mg $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-24,24-diphenyl-choladien (VII) wurden in 5 cm³ Äthylenchlorid und 5 cm³ 30-proz. Essigsäure gelöst, die Lösung bei 0° mit einer solchen von 40 mg Chromtrioxyd in 5 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Das überschüssige Chromtrioxyd zersetzte man mit etwas Natriumhydrogensulfit-Lösung, engte die Reaktions-Lösung unter nochmaliger Zugabe von Wasser im Vakuum ein und zog die erhaltene wässerige Suspension mit einem Äther-Chloroform-

Gemisch 4:1 aus. Der Extrakt wurde mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus wenig Aceton und Äther umkrystallisiert ergab der Rückstand 42 mg Nadeln vom Smp. 160—163°. Diese zeigten im Gemisch mit einem authentischen Präparat[1]) von 3,11,20-Triketo-pregnan (VIII) keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,32 H 9,15%
Gef. „ 76,23 „ 9,10%

$[\alpha]_D^{22} = +107^0 \pm 4^0$ (c = 0,915 in Aceton)

$\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (X).

350 mg $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-24,24-diphenyl-choladien (VIII) lösten wir in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff, versetzten die Lösung bei 20° mit 125 mg N-Brom-succinimid, erhitzten sie langsam (innerhalb ca. 10 Minuten) unter starker Belichtung zum Sieden und kochten noch kurz weiter. Hierauf wurde im Vakuum etwas eingeengt und vom gebildeten Succinimid abfiltriert. Das leicht gelbliche Filtrat dampfte man im Vakuum ein und löste den Rückstand in Äther. Bald setzte Krystallisation von 250 mg rohem $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (X) ein. Es schmolz ab 210° unter Zersetzung.

Ein Teil des Bromids wurde in wenig Benzol gelöst, das Benzol im Vakuum abgedampft und der zähe Rückstand aus Äther oder Aceton krystallisiert. Der Schmelzpunkt war danach unverändert. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{36}H_{41}O_2Br$ Ber. C 74,51 H 7,05 Br 13,64%
Gef. „ 75,84 „ 7,73 „ 11,55%

Das Bromid war demnach noch nicht völlig rein, d. h. es enthielt wahrscheinlich noch etwas VII.

$\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI).

250 mg des krystallisierten Bromids X wurden in 5 cm³ Benzol gelöst und bei 20° mit 5 cm³ Eisessig und einer Lösung von 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 5 cm³ Eisessig versetzt. Nun liess man 20 Stunden bei 20° stehen, versetzte dann mit Wasser, schüttelte die Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und engte sie ein. Dabei erhielten wir 220 mg Krystalle vom unscharfen Schmelzpunkt 180—210°. Zur Reinigung wurde dieses rohe Präparat in Benzol-Methanol-Gemisch gelöst und die Lösung mit Kaliumcarbonat und wenig Wasser 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierten wir das erhaltene Verseifungsprodukt mittels Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode. Die Hexan-Benzol-(1:1)-Eluate wurden verworfen, die Benzol-Fraktionen durch 15-stündiges Stehen bei 20° in Acetanhydrid-Pyridin reacetyliert. Das bei der Aufarbeitung erhaltene $\Delta^{20,23}$-3,11-Diketo-21-acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI) krystallisierte man aus wenig Aceton und Äther um und erhielt es so in kurzen Prismen vom Smp. 215—217°. Im Gemisch mit VII gaben sie eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{38}H_{44}O_4$ Ber. C 80,81 H 7,85%
Gef. „ 80,96 „ 7,77%

$[\alpha]_D^{25} = +\ 56{,}5^0 \pm 3^0$ (c = 1,633 in Chloroform)

3,11,20-Triketo-21-acetoxy-pregnan (XII).

220 mg rohes XI wurden in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 7,5 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst. Die Lösung kühlte man auf 0° ab, versetzte sie mit 80 mg Chromtrioxyd, gelöst in 7,5 cm³ 90-proz. Essigsäure, und liess sie 20 Stunden bei 0° stehen. Der Chrom-

[1]) *P. Hegner* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 721 (1943); diese Autoren geben einen Schmelzpunkt von 154—156°.

säure-Überschuss wurde vorsichtig mit etwas Hydrogensulfit-Lösung zersetzt und die Lösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum eingeengt. Die erhaltene wässerige Suspension schüttelte man mit Äther aus, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete ihn und dampfte ihn ein.

Die 220 mg öligen Rückstandes wurden mit 6 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten Hexan-Fraktionen wurden verworfen. Die Hexan-Benzol-(1:1)-Fraktionen enthielten etwas VIII, das aus wenig Äther krystallisierte. Die ersten Benzol-Fraktionen hingegen lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan-Gemischen 3,11,20-Triketo-21-acetoxy-pregnan (XII). Die erhaltenen Nadeln schmolzen nach weiterer Umkrystallisation aus Äther-Pentan bei 157—160° und wiesen, im Gemisch mit einem authentischen Präparat[1]), keine Schmelzpunkts-Erniedrigung auf. Beim Versetzen einer methanolischen Lösung mit alkalischer Silberdiammin-Lösung trat starke Reduktion ein. Zur Analyse wurde die Substanz bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{23}H_{32}O_5$ Ber. C 71,10 H 8,30%
Gef. „ 71,24 „ 8,24%

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

---

162. Über die Einwirkung von Formaldehyd auf Pektinstoffe.

(20. Mitteilung über Pektinstoffe[2]))

von Hans Deuel.

(21. VI. 47.)

Über die Reaktion zwischen Pektinstoffen und Formaldehyd finden sich nur wenige Angaben in der Literatur.

Classen[3]) erwähnt in einer Arbeit über Formaldehyd-Stärke-Verbindungen für medizinische Zwecke, dass auch Pektinstoffe ähnliche Derivate bilden. *Kurbatow*[4]) führt einen Versuch von *Slutschewskaja* an, der zeigt, dass geringe Mengen von Formaldehyd die Gelierung pektinhaltiger Johannisbeersäfte bedingen. Dabei dürfte es sich kaum um eine chemische Reaktion mit dem Pektin handeln. *Mehlitz* und *Maass*[5]) verwenden Formaldehyd zur Inaktivierung des Enzyms Pektinase. (10 cm³ 40-proz. Formaldehyd pro 200 cm³ Lösung.) Eine Reaktion mit dem Pektin wurde nicht beobachtet. Es ergibt sich also, dass der Formaldehyd bedeutend leichter mit Eiweissen als mit Pektinstoffen in Reaktion tritt. *Hawerlander*[6]) hat sich mit der Herstellung von Kunstharzen aus Protopektin beschäftigt. Er arbeitet einerseits mit Formaldehyd und Natriumsulfit und anschliessender Oxydation durch Luftsauerstoff. Andererseits lässt er Formaldehyd, Dimethylketon und Kalilauge auf pektinhaltige Materialien einwirken. Darauf folgt noch eine

---

[1]) *P. Hegner* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 721 (1943).
[2]) 19. Mitt. Exper. **3**, 151 (1947).
[3]) Ref. C. **1897**, I., 395.
[4]) Koll. Z. **55**, 70 (1931).
[5]) Bioch. Z. **276**, 66 und 86 (1935).
[6]) Siehe *Ellis*, Chemistry of Synthetic Resins, New York 1935.

Nachbehandlung mit Soda, Salpetersäure und Hexamethylentetramin. Auch *Baker*[1]) ist der Ansicht, dass sich Formaldehyd-Pektinstoffe zur Gewinnung von Kunstharzen eignen. *Baker* und *Goodwin*[2]) verwenden Formaldehyd zur Vermeidung von Pektinverlusten beim Auslaugen von Pflanzenmaterialien vor der Pektinextraktion. Sie betonen jedoch, dass diese Methode bisher fraglichen Wert besitzt.

Im folgenden sollen einige Untersuchungen über die Einwirkung wässriger Formaldehydlösungen auf Pektinstoffe — ohne Zusatz von Katalysatoren und in Gegenwart von Mineralsäuren — mitgeteilt werden.

1. Einwirkung von Formaldehyd ohne Zugabe von Mineralsäuren.

1,1) Wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure.

Die hochpolymere Pektinsäure (Polygalakturonsäure) unterscheidet sich durch ihre Wasserunlöslichkeit von Pektin (partieller Methylester der Polygalakturonsäure) und von stark abgebauter Pektinsäure. Es zeigte sich, dass hochpolymere Pektinsäure in wässerigen Formaldehydlösungen bei Zimmertemperatur unlöslich ist, dass sie aber beim Aufkochen leicht in Lösung geht. Auch nach dem Abkühlen tritt keine Ausfällung ein. Wird die Pektinsäure aus dieser Lösung z. B. mit Alkohol ausgefällt, von anhaftendem Formaldehyd durch Waschen auf der Nutsche mit verdünntem Alkohol befreit und getrocknet, so erhält man eine Pektinsäure, die bedeutend wasserlöslicher ist als das Ausgangsprodukt. Es lässt sich leicht nachweisen, dass eine Reaktion mit Formaldehyd eingetreten ist. Da die Menge der Carboxylgruppen unverändert ist, scheinen vorzugsweise Halbacetale zwischen dem Formaldehyd und den sekundären Hydroxylgruppen der Pektinsäure gebildet zu werden. Die Methylolgruppen ($-O-CH_2OH$) bewirken wahrscheinlich die verbesserte Wasserlöslichkeit.

Bei den Versuchen der Tabellen 1 und 2 wurde der Einfluss der Formaldehydkonzentration, der Einwirkungstemperatur und der Erhitzungsdauer auf die Löslichkeit der Pektinsäure bestimmt. Als Ausgangsmaterial diente ein Präparat, das durch wiederholtes Waschen mit Wasser von 40° C von niedermolekularer, wasserlöslicher Pektinsäure befreit worden war. Die gereinigte Pektinsäure wies einen Gehalt von 4,24 Milliäqu. Carboxylgruppen pro 1,000 g lufttrockene Substanz auf und besass eine Natriumpektat-Viskosität von Z = 0,580.

Stets wurde zu 100 cm³ Formaldehydlösung 1,000 g lufttrockene Pektinsäure gegeben. Die Mischung wurde in einem geschlossenen Messkolben unter Schütteln während einer bestimmten Zeit bei der gewünschten Temperatur gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 900 cm³ kaltem Wasser und Kühlung unter fliessendem Wasser unterbrochen. Die Lösung wurde dann durch ein quantitatives Filter filtriert und der Rückstand auf dem Filter mit kaltem Wasser gewaschen. Die Menge des Rückstandes wurde titrimetrisch durch Auflösen in einem bekannten Überschuss von Natronlauge und Rücktitration mit Säure bestimmt. Die gelöste Pektinsäure wird in Prozent der gesamten Pektinsäure (4,24 Milliäqu.) ausgedrückt.

---

[1]) Siehe *Ripa*, Pektinstoffe, Braunschweig 1937.

[2]) Delaware Agr. Exp. Stat. Bull. **234** (1941); *Bosurgi* und *Fiedler*, D.R.P. 580 318 (1933).

Tabelle 1.

Löslichkeit von Pektinsäure nach Erhitzen mit wässriger Formaldehydlösung während 15 Minuten.

g Formaldehyd in 100 cm³ Lösung	Prozent gelöste Pektinsäure bei			
	70 °C	80 °C	90 °C	100 °C
0	5	14	19	36
5	5	11	33	50
10	5	14	45	66
20	4	33	60	100*
30	2	24	51	100
40	0	9	34	76

* 0,43% gebundener Formaldehyd bezogen auf Trockensubstanz.

Tabelle 2.

Löslichkeit von Pektinsäure nach Erhitzen mit 20-proz. Formaldehydlösung auf 80° C.

g Formaldehyd in 100 cm³ Lösung	Prozent gelöste Pektinsäure bei Erhitzungsdauer von			
	15 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.
0	14	19	25	28
20	38	44	70	89

Erst bei 80° C und darüber findet also eine deutliche Reaktion mit Formaldehyd statt. Am günstigsten erscheint eine Konzentration von 20% Formaldehyd. Bereits beim Erhitzen mit Wasser geht die Pektinsäure teils in Lösung. Dabei dürfte die Polydispersität der Präparate und ein geringer hydrolytischer Abbau eine Rolle spielen.

Für die Viskositätsmessungen der Tabelle 3 wurde eine Formaldehyd-Pektinsäure verwendet, die durch Kochen von 10 g Pektinsäure während 10 Minuten in 1 Liter 20-proz. Formaldehydlösung und Ausfällung nach der Abkühlung mit Methanol gewonnen wurde.

Tabelle 3.

Viskositätsmessungen an einer wasserlöslichen Formaldehyd-Pektinsäure.

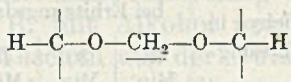
	Ausgangs-Pektinsäure	Formaldehyd-Pektinsäure	
	Na-Pektat-Visk. in 0,05-n. NaOH	Na-Pektat-Visk. in 0,05-n. NaOH	Pektinsäure in Wasser
Milliäqu. Uronsäure pro 100 cm³ Lösung	Zähigkeitszahl Z		
0,5	0,49	0,67	1,26
1,0	0,46	0,65	1,25

Durch die Formaldehydeinwirkung ist also sicher kein Abbau eingetreten. Die Zunahme der Pektat-Viskosität ist vielleicht auf eine geringe netzartige Verknüpfung zwischen den Makromolekeln zurückzuführen. Eventuell besitzen auch die Methylol-Seitengruppen ein hohes Viskositäts-Inkrement. — Zur Vermeidung von netzartiger Verknüpfung der Molekel muss bei möglichst niedrigen Konzentrationen der Pektinstoffe gearbeitet werden.

In einem Versuch wurden zum Vergleich je 4 g Pektinsäure (Polygalakturonsäure) und Alginsäure (Polymannuronsäure) mit 200 cm³ 20-proz. Formaldehydlösung am Rückflusskühler während 30 Minuten gekocht. Dabei ging die Alginsäure im Gegensatz zur Pektinsäure nicht in Lösung. Die Alginsäure hat jedoch auch mit dem Formaldehyd reagiert. Nach der Behandlung enthielt die Formaldehyd-Pektinsäure 1,77% gebundenen Formaldehyd und die Formaldehyd-Alginsäure 1,78%.

1,2) Formaldehyd-Pektinstoffe erhöhten Molekulargewichtes.

Wenn die Pektinkonzentration in der wässrigen Formaldehydlösung hoch genug ist, kommt es beim Erhitzen zur Hauptvalenz-Verknüpfung zwischen den Makromolekeln durch Methylenbrücken:



Es gelingt, in Wasser und verdünntem Alkali völlig unlösliche Kondensate zu erhalten. Wird die Reaktion jedoch im geeigneten Moment unterbrochen, so sind nur wenige Makromolekel durch Methylenbrücken miteinander verbunden, und es entstehen wasserlösliche Derivate erhöhten Molekulargewichtes. Diese löslichen Kondensationsprodukte sind schwer zu charakterisieren. Viskositätsmessungen sind zur Abschätzung der Teilchengrössen nicht ganz einwandfrei, da es sich bei den Methylenpektinen nicht um polymerhomologe Verbindungen handelt. Viskositätserhöhungen dürfen aber wohl meist auf Brückenbildung beruhen. Wiederholt lieferten auch die Kondensate Gele erhöhter Festigkeit. Von Interesse wären noch osmotische Messungen.

Tabelle 4.

Erhitzen von Pektinsäure mit Formaldehydlösung auf verschiedene Temperaturen. (Je 1 cm³ Wasser bzw. Formaldehydlösung. Reaktionsdauer 1 Stunde.)

g Formaldehyd pro Versuch	60 °C	80 °C	100 °C
	Zähigkeitszahl Z		
0	0,39	0,34	0,30
20	0,40	0,40	0,38
30	0,40	—	0,64 (60% lösl.)
40	0,40	0,48	1,73 (40% lösl.)

Für die Viskositätsmessungen der Tabellen 4 und 5 wurden stets je 0,2000 g Pektinsäure bzw. Pektin (Veresterungsgrad 72%) mit nur 0,4 oder 1,0 cm³ Formaldehydlösung versetzt und in zugeschmolzenen Glasröhrchen erhitzt. Zur Unterbrechung der Reaktion wurden die Röhrchen in kaltes Wasser gelegt. Ihr Inhalt wurde dann in 100-cm³-Messkölbchen gegeben, die mit verdünnter Natronlauge und Wasser aufgefüllt wurden. Die Viskosität wurde stets in 0,05-n. NaOH gemessen.

Tabelle 5.

Erhitzen von Pektin mit Formaldehydlösung auf 80° C.
Pro Versuch je 0,4 cm³ Wasser bzw. Formaldehydlösung.

Reaktionsdauer in Stunden	Wasser	40% Formaldehyd
	Zähigkeitszahl Z	
0,25	0,51	0,55 (100% lösl.)
0,50	0,49	0,57 (95% lösl.)
1,00	0,40	1,00 (70% lösl.)

Wie bei der Gewinnung löslicher Pektinsäure (Tabelle 1) tritt auch hier erst bei 80° C eine deutliche Reaktion ein. Bei längerer Reaktionsdauer werden in verdünntem Alkali völlig unlösliche Kondensate gebildet. — Leicht lassen sich auch netzartige Verknüpfungen erzielen, wenn man das Pektin mit Formaldehydlösung tränkt und dann langsam im Thermostaten trocknet. — Alginsäure blieb unter Bedingungen, bei denen Pektinsäure bereits unlösliche Kondensate bildet, noch alkalilöslich.

2. Einwirkung von Formaldehyd in Gegenwart von Mineralsäuren.

2,1) Formaldehyd-Pektinstoffe erhöhten Molekulargewichtes.

Die Reaktion zwischen den Pektinstoffen und Formaldehyd wird durch die sauren Gruppen der Pektinstoffe katalysiert. Durch Zugabe von Mineralsäure zu den Reaktionslösungen der Tabellen 4 und 5 (z. B. 5 bis 50 mg H_2SO_4) entstehen sehr rasch unlösliche Kondensate. In Gegenwart von Formaldehyd ist die Karamelisierung durch Mineralsäuren fast völlig unterbunden.

Bei einem Versuch wurden je 4 g Pektinsäure bzw. Alginsäure mit je 12 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung und 1 cm³ konz. Schwefelsäure während 1 Stunde auf 100° C erhitzt. Die Präparate wurden dann säure- und formaldehydfrei gewaschen und getrocknet. Nur die Alginsäure war dann noch in verdünnten Basen löslich. Der Gehalt an gebundenem Formaldehyd in der Trockensubstanz betrug für Formaldehyd-Pektinsäure 6,04% und für Formaldehyd-Alginsäure 2,94%.

In Gegenwart von Mineralsäuren können Netzbildungen durch Methylenbrücken auch bei tieferen Temperaturen zustande kommen (Tabelle 6). Dies hat vor allem den Vorteil, dass ein hydrolytischer Abbau der Makromolekel vermieden werden kann. Der Viskositätsanstieg zeigt, dass Brückenbildung eingetreten ist.

Tabelle 6.

Behandlung von Pektinsäure mit Formaldehyd-Salzsäure bei 40° C. Heterogene Kondensation. Je 0,2000 g Pektinsäure + 2,50 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung + 2,50 cm³ 18-proz. HCl. — Vor Viskositätsmessung Befreiung der Präparate von Formaldehyd und HCl.

Einwirkungsdauer Minuten	Zähigkeitszahl Z
0	0,52
10	0,56
20	0,84
30	1,02
60	(unlöslich)

Geeignet zu Kondensationen erwiesen sich bei Zimmertemperatur wässrige Lösungen mit 20% Formaldehyd und 9% Salzsäure. Vorversuche zeigten, dass durch 9-proz. Salzsäure allein keine Degradation der Pektinmakromolekel zu beobachten ist. Es tritt jedoch eine Verseifung des Methylesters ein. Je höher die Pektinkonzentration und je höher der Polymerisationsgrad des Pektins am Anfang ist, desto rascher werden homöopolare Hauptvalenzgele gebildet. Mit 20 g Pektin (der Zähigkeitszahl Z = 0,8) pro 100 cm³ Reaktionslösung entstehen nach ca. 14 Stunden Gele, mit nur 5 g Pektin jedoch erst nach einigen Tagen. Die getrockneten Präparate zeigen begrenzte Quellbarkeit in Wasser. Damit bei der Trocknung keine weitere Netzbildung zu unquellbaren Substanzen eintritt, muss vorher der Formaldehyd und die Salzsäure entfernt werden. — Pektine mit Zähigkeitszahlen von Z = 0,15 und darunter gelieren unter gleichen Kondensationsbedingungen nicht.

Tabelle 7.

Behandlung von Pektin mit Formaldehyd-Salzsäure-Lösung bei Zimmertemperatur. (I.)

Charakterisierung der löslichen Anteile.

Reaktionsdauer in Stunden	Löslicher Anteil %	Gehalt an Polygalakturonsäure %	Veresterungsgrad d. Polygalakturonsäure %	Gehalt an gebundenem Formaldehyd %	Natrium-Pektat-Viskosität Z
0	100	81,6	73	(0,14)	0,73
8	100	81,0	72	2,16	0,79
22	100	81,0	61	2,52	0,90
31	100	80,8	53	2,72	1,04
55	100	82,8	48	2,97	1,27
79	100	82,8	42	3,08	1,14
97	91	82,8	40	3,38	2,36
143	50	81,0	33	3,47	—
199	38	82,0	30	3,11	—

Bei den Versuchen der Tabelle 7 wurden stets 50 g Pektin mit 500 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung zu einer homogenen Masse vermischt und darauf mit 500 cm³ 18-proz. HCl gut verrührt. Die Mischungen wurden bei 16° C stehen gelassen, und das Pektin wurde nach verschiedenen Zeiten mit Alkohol ausgefällt und gereinigt. Nach Umfällung wurden die Präparate im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Bei der Umfällung wurde der unlösliche Teil abfiltriert und bestimmt.

Das in Tabelle 8 charakterisierte Präparat wurde unter den gleichen Bedingungen gewonnen wie die Präparate der vorigen Versuchsserie (Tabelle 7). Die Reaktionsdauer betrug 96 Stunden. Da die Viskosität erst kurz vor der Bildung des Hauptvalenzgels deutlich ansteigt, ist die Wahl der Reaktionsdauer zur Gewinnung noch löslicher Produkte erhöhten Molekulargewichtes von grosser Bedeutung.

Tabelle 8.

Behandlung von Pektin mit Formaldehyd-Salzsäure-Lösung bei Zimmertemperatur. (II.)

	Ausgangspektin	Kondensat
Reaktionsdauer in Stunden	0	96
Gehalt an Polygalakturonsäure % . . .	81,7	79,8
Veresterungsgrad der Polygalakturonsäure %	73	32
Gehalt an Formaldehyd %	(0,14)	3,07
Natrium-Pektat-Viskosität Z	0,76	2,29
Festigkeit des Zuckergelees in cm Wasser nach *Tarr-Baker*	0	30
Strömungsdoppelbrechung*		
Orientierungswinkel Grad	55,5	60,5
Doppelbrechung $(n_\gamma - n_\alpha) \times 10^6$ . . .	0,17	0,25

* Messungen an 0,20-proz. Na-Pektatlösungen. 1400 Umdrehungen/Min.

2,2) Heisswasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure.

Die mit Formaldehyd-Salzsäure gewonnenen Hauptvalenzgele zeigen oft nach der Trocknung noch begrenzte Quellbarkeit, wenn sie auch fast völlig zu Pektinsäure verseift sind. Danach ist anzunehmen, dass diese Kondensate neben Methylenbrücken noch Methylol-Seitenketten enthalten. Es wurden deshalb noch verschiedene Formaldehyd-Pektinsäuren, die aus Formaldehyd-Pektinen erhöhten Molekulargewichtes durch alkalische Verseifung gewonnen wurden, auf ihre Löslichkeit untersucht. Es zeigte sich, dass sie bei höheren Temperaturen wasserlöslich sind und bei tieferen Temperaturen Gele zu bilden vermögen. Die Sol-Gel-Transformation kann je nach Produkt bei verschiedenen Temperaturen erfolgen.

Es wurden Formaldehyd-Pektine nach der gleichen Vorschrift wie für das Präparat der Tabelle 8 hergestellt. Diese Präparate wurden dann mit alkoholischer Natronlauge verseift und durch Waschen mit

Salzsäure-Alkohol, Alkohol und Äther in Formaldehyd-Pektinsäure übergeführt. Das erhaltene Produkt enthielt 80,3% Polygalakturonsäure und 3,8% gebundenen Formaldehyd. Die Natrium-Pektat-Viskositäten betrugen 1,3 bis 1,9. Diese Formaldehyd-Pektinsäuren waren in Wasser von 80° C und darüber löslich und gaben beim Abkühlen Gele. Bereits mit 0,7% der Präparate erhielt man ohne weitere Zusätze Gallerten. Mit 1% dieser Pektinsäure liessen sich feste Gele herstellen, die keine Synärese zeigten. Die Gele erwiesen sich als thermo-reversibel.

Gewöhnliche hochpolymere Pektinsäure ist in kaltem und heissem Wasser unlöslich. Durch Formaldehydbehandlung kann man, wenn vor allem Methylolgruppen entstehen, kaltwasserlösliche Produkte erhalten (Tabelle 1 bis 3). Für heisswasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäuren, die nach der Abkühlung feste Gele bilden, sind wahrscheinlich Methylenbrücken zur Erhöhung des Molekulargewichtes neben Methylolgruppen von Vorteil. Durch starke netzartige Verknüpfung werden Formaldehyd-Pektinsäuren erhalten, die selbst in verdünntem Alkali unlöslich sind.

3. Wasserdampf-Adsorption einiger Pektinpräparate.

In Tabelle 11 ist die Wasserdampf-Adsorption einiger Präparate zusammengestellt. Bewässerung und Trocknung wurden in Exsikkatoren über verschieden konzentrierter Schwefelsäure bis zur Gleichgewichtseinstellung verfolgt. Über destilliertem Wasser waren selbst nach 5 Wochen die Gleichgewichte noch nicht erreicht. Der Wasser-

Tabelle 9.
Gewinnung der in Tabelle 11 untersuchten Präparate.

Nr.	Bezeichnung	Herstellungsmethode
1	Wasserunlösliche Pektinsäure	Aus Pektin durch Verseifung mit Natronlauge. Durch wiederholtes Waschen mit Wasser von 40° C von niedermolekularerer, wasserlöslicher Pektinsäure (Nr. 2) befreit.
2	Schwer wasserlösliche Pektinsäure	(s. Nr. 1) Fällung aus dem Waschwasser von Nr. 1 mit Alkohol.
3	Wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure	Aus unfraktionierter Pektinsäure, die für Nr. 1 und 2 verwendet wurde. Erhitzen von 20 g mit 2 Liter 20-proz. Formaldehydlösung während 15 Minuten auf 100° C.
4	Alkaliunlösliche Formaldehyd-Pektinsäure	Ausgangsmaterial wie bei Nr. 3. 30 g wurden bei 40° C während 14 Stunden mit 200 cm³ Lösung (20% Formaldehyd und 9% HCl) behandelt. Völlig netzartig verknüpft.
5	Mit $Ca^{\cdot\cdot}$ fällbares Pektin	Gereinigtes Handelspräparat
6	Mit $Cu^{\cdot\cdot}$ fällbares Pektin	Gereinigtes Handelspräparat

gehalt betrug etwa 60 g pro 100 g Trockensubstanz. Auch über konz. Schwefelsäure liess sich der Wassergehalt nicht genau ermitteln, er betrug noch 0,3 bis 0,7 g Wasser pro 100 g Trockensubstanz. — In den Tabellen 9 und 10 ist die Herstellungsmethode und Charakterisierung der untersuchten Präparate zusammengestellt.

Tabelle 10.

Charakterisierung der in Tabelle 11 untersuchten Präparate.

Nr.	Wasser im lufttrockenen Präparat %	Asche in der Trockensubstanz %	Polygalakturonsäure in der TS %	Veresterungsgrad der Polygalakturonsäure %	Gebund. Formaldehyd in der TS %	Natrium-Pektat-Visk. Z
1	14,7	1,55	92,1	0	—	0,646
2	12,6	0,85	91,0	0	—	0,333
3	7,2	2,65	94,0	0	0,43	0,455
4	10,6	1,13	96,7	0	3,2	(unlösl.)
5	11,9	1,47	89,1	49,5	—	1,48
6	8,9	0,91	89,5	72,3	—	0,665

Tabelle 11.

Wasserdampf-Adsorption einiger Pektinpräparate.

Nr.		mm Hg Wasserdampfdruck				
		14,9	13,1	9,8	5,2	2,6
		g Wasser pro 100 g Trockensubstanz				
1	Bewässerung . .	28,1	26,7	16,9	13,1	—
	Trocknung . . .	—	27,1	18,8	13,4	9,2
2	Bewässerung . .	25,6	23,3	15,0	11,9	—
	Trocknung . . .	—	24,2	17,2	11,8	8,2
3	Bewässerung . .	27,0	24,6	14,3	9,5	—
	Trocknung . . .	—	25,8	17,0	10,3	7,3
4	Bewässerung . .	24,3	22,1	13,2	9,6	—
	Trocknung . . .	—	22,3	14,0	10,1	7,0
5	Bewässerung . .	29,4	26,2	14,8	12,0	—
	Trocknung . . .	—	27,8	18,3	12,1	8,7
6	Bewässerung . .	26,0	23,0	13,5	8,8	—
	Trocknung . . .	—	24,0	15,0	9,2	5,6

Überall zeigen sich Hysterese-Erscheinungen; der Wassergehalt ist bei Trocknung höher als bei Bewässerung. Die Präparate verhalten sich untereinander sehr ähnlich. Die Deutung der geringen Unterschiede ist schwierig, da die Präparate etwas verschiedene Mengen an Polyuronsäure und Asche enthalten. Die Wasseraufnahme ist ähnlich wie bei Cellulose und höher als bei Casein und Tonen. Es besteht

keine Beziehung zwischen Wasserlöslichkeit und Wasserdampf-Adsorption. Der Wassergehalt scheint bei Präparaten mit höherem Polymerisationsgrad etwas höher zu sein. Der Veresterungsgrad hat nur sehr geringen Einfluss. Die durch Methylenbrücken netzartig verknüpfte unlösliche Pektinsäure (Nr. 4) ist nur wenig hydrophober als die wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure (Nr. 3).

4. Verschiedene Versuche.

Die in den Bestimmungen der Tabellen 12 und 13 verwendete wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure enthielt 3% gebundenen Formaldehyd und eine Pektat-Viskosität Z von 1,30. An elektrodialysierten, wässrigen Lösungen wurden mit der Chinhydron-Elektrode bei 20° C potentiometrische Messungen zur Berechnung der Dissoziationskonstanten ausgeführt. Wie bei Pektin ist auch hier eine Abhängigkeit der „Dissoziationskonstanten" von Neutralisationsgrad und Konzentration festzustellen. — Die Viskosität der wässrigen Lösungen weist bei Zugabe steigender Mengen Natronlauge am Äquivalenzpunkt ein Maximum auf; man kann daher viskosimetrisch titrieren.

Tabelle 12.

„Dissoziationskonstanten" einer Formaldehyd-Pektinsäure in Abhängigkeit vom Neutralisationsgrad.

10 Milliäqu. Pektinsäure pro Liter Lösung.

Neutralisationsgrad % (NaOH)	„Dissoziationskonstante" $\times 10^4$
0,0	1,36
20,4	1,18
40,7	0,87
61,3	0,79
81,9	0,63
91,8	0,52

Tabelle 13.

„Dissoziationskonstanten" einer Formaldehyd-Pektinsäure in Abhängigkeit von der Konzentration.

Formaldehyd-Pektinsäure Milliäqu./Liter	„Dissoziationskonstante" $\times 10^4$
1,9	0,86
3,8	1,07
5,7	1,28
7,6	1,37
9,5	1,89
11,4	2,43
19,0	4,89

Völlig netzartig verknüpfte unlösliche Formaldehyd-Pektinsäure ist ein brauchbarer Kationen-Austauscher. Die Umtauschkapazität beträgt etwa 5 Milliäquivalente pro Gramm. Mit diesen Kondensationsprodukten konnten z. B. geringe Mengen an Kupferionen oder Nikotin aus wässrigen Lösungen entfernt werden.

Die Formaldehyd-Kondensation des Pektins in Gegenwart von Mineralsäuren kann durch einen Zusatz von Harnstoff sehr stark beschleunigt werden.

Zum Vergleich sind Kondensationen mit anderen Polyuroniden und mit Polysacchariden von Interesse. Dass die Alginsäure anders als Pektinsäure mit Formaldehyd reagiert, wurde bereits erwähnt. Lichenin, das primäre Hydroxylgruppen besitzt, reagiert bedeutend rascher als Pektin. Unter den Kondensationsbedingungen der Tabelle 7 bildet Lichenin bereits nach 2 Stunden Hauptvalenzgele, beim Pektin braucht es dazu viele Tage. Für den Vergleich von Cellulose und Pektin kann man Lösungen in 84-proz. Phosphorsäure wählen. Eine Zugabe von „Trioxymethylen" führt bei der Cellulose viel schneller zur Gelierung als beim Pektin. Hier erübrigt sich natürlich der Zusatz eines Katalysators. Da auch wasserlösliche Formaldehyd-Pektinsäure primäre Alkoholgruppen (Methylol) besitzt, werden auch diese Produkte rascher durch Formaldehyd kondensiert als unvorbehandelte Pektinsäure.

5. Besprechung der Ergebnisse.

Durch die Reaktion von Formaldehyd mit Pektinstoffen in wässrigem Milieu können je nach den Versuchsbedingungen Produkte verschiedenster Eigenschaften hergestellt werden. — Der reaktionsfähige Formaldehyd[1]) bildet mit Cellulose[2]), Stärke[3]), usw. ganz ähnliche Derivate wie mit den Pektinstoffen. Von Interesse ist, dass je nach den Kondensationsbedingungen die Löslichkeit oder Quellbarkeit in Wasser erhöht oder vermindert werden kann. Diese Ergebnisse wurden bei Cellulose und Stärke oft als sich widersprechend dargestellt. Bereits durch relativ geringe Bindung von Formaldehyd an hochpolymere Verbindungen kann verbesserte Wasserlöslichkeit oder völlige Wasserunlöslichkeit bewirkt werden. Die nur wenig veränderten Adsorptions-Isothermen für Wasser zeigen, dass die Eigenschaftsänderungen durch Zunahme oder Abnahme hydro-

---

[1]) *Walker*, Formaldehyde, New York 1944.

[2]) *Eschalier*, F. P. 347 724 (1904); *Beltzer*, Mon. sci. [4], **22**, 5 (1908); *Samec* und *Ferjancic*, Koll. Beih. **14**, 209 (1921); *Wood*, Nature **124**, 762 (1929); J. Soc. Chem. Ind. **50**, 411 (1931); **52**, 33 (1933); *Blanksma*, R. **48**, 351 (1929); *Meunier* und *Guyot*, C. r. **188**, 506 (1929); *Schenk*, Helv. **14**, 520 (1931); **15**, 1088 (1932); Melliand Textilb. und Zellwolle, Kunstseide, Seide ab 1940; usw.

[3]) *Schleich*, Ref. C. **1897**, I. 715; *Classen*, Ref. C. **1897**, I. 395 und 939; *Syniewski*, A. **324**, 201 (1902); *Reichard*, Ref. C. **1908**, I. 1834; *Samec* und *Mayer*, Koll. Beih. **13**, 165 (1921); *Radley*, Starch and its Derivatives, London 1943; usw.

philer Gruppen nicht zu erklären ist. Die Unterschiede der verschiedenen Produkte dürften vor allem darauf beruhen, dass der Formaldehyd entweder nur mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe (Halbacetal, Methylolgruppe, relativ labil) oder mit zwei Hydroxylgruppen (Acetal, Methylenbrücke, relativ stabil) reagiert. Es können intra- und intermolekulare Methylenbrücken gebildet werden. Massgebend für die Veränderung der Wasserlöslichkeit erscheint der Einfluss auf die Bindungen zwischen den Fadenmolekeln. Methylolgruppen vermindern die Nebenvalenzbindungen zwischen den Fadenmolekeln und begünstigen daher das Eindringen von Wasserdipolen; durch Methylenbrücken werden andererseits die Fadenmolekel hauptvalenzmässig miteinander verbunden, und bei genügend hohem Verknüpfungsgrad ist das Präparat völlig wasserunlöslich.

Bei der Reaktion zwischen Pektin und Formaldehyd in wässrigem Milieu handelt es sich um ein reversibles Gleichgewicht:

$$\text{Pektinstoff} + \text{Formaldehyd} \rightleftharpoons \text{Formaldehyd-Pektinstoff}$$

Die bisher erhaltenen Produkte haben nur einen Bruchteil des Formaldehyds aufgenommen, der der Gesamtmenge an sekundären Hydroxylgruppen des Pektins entspricht.

Da eine Reaktion des Pektins mit Formaldehyd vor allem bei erhöhter Temperatur oder bei Zusatz von Mineralsäuren erfolgt, ist stets ein hydrolytischer Abbau der Makromolekel und eine Verseifung des Methylesters möglich. Für die Wahl geeigneter Kondensationsbedingungen ist daher die Kenntnis der Stabilität des Pektins[1]) von Bedeutung. Wird eine netzartige Verknüpfung der Pektinmakromolekel angestrebt, so arbeitet man bei möglichst hoher Pektinkonzentration, da die Pektindegradation eine Reaktion erster Ordnung, die Kondensation jedoch höherer Ordnung ist. — Die Reaktionen mit Formaldehyd können in Lösung oder in heterogenem System vorgenommen werden. Die Form der gebildeten Makromolekel hängt stark von den Konzentrationsverhältnissen und vom Ausgangsmolekulargewicht ab. Die Kondensationsprodukte besitzen von Fadenmolekeln gleichen Molekulargewichtes abweichende Eigenschaften.

Die Charakterisierung der Formaldehyd-Pektinstoffe ist schwierig. Ein exakter Beweis dafür, dass einerseits Methylolgruppen und andererseits Methylenbrücken gebildet werden, wurde bisher nicht erbracht. Mit einiger Genauigkeit kann die Menge des gebundenen Formaldehyds ermittelt werden. Neben der chemischen Untersuchung wäre vor allem die Bestimmung des Molekulargewichtes (Osmose, Ultrazentrifuge) von Interesse. Immerhin kann man auch schon aus einem Anstieg der Viskosität auf eine Netzbildung zwischen Makromolekeln schliessen. Da es sich bei den Formaldehyd-Pektinen aber

[1]) Zusammenfassung bei *Pallmann* und *Deuel*, Chimia 1, 27 und 51 (1947).

nicht um eine polymerhomologe Reihe handelt, müssen Viskosität und Molekulargewicht nicht immer symbat verlaufen. — Auch aus dem Geliervermögen können gewisse Rückschlüsse auf die Reaktion gezogen werden. Sicher hat eine netzartige Verknüpfung zwischen den Fadenmolekeln stattgefunden, wenn die Reaktionsprodukte Nebenvalenzgele gesteigerter Festigkeit liefern. Die Bildung von Hauptvalenzgelen durch die Formaldehydeinwirkung kann aus der begrenzten Quellbarkeit der Präparate leicht erkannt werden. Zur Entstehung derartiger Gele zwischen dem bifunktionellen Formaldehyd und dem polyfunktionellen Pektin ist nur eine relativ geringe Anzahl von Methylenbrücken nötig. Bereits weniger als 3% gebundener Formaldehyd, bezogen auf die Trockensubstanz des Reaktionsproduktes, sind ausreichend; und sicher ist nur ein Teil davon als intermolekulare Methylenbrücken fixiert. — Die studierte Reaktion eignet sich schlecht für kinetische Untersuchungen. Die Makromolekel-Verknüpfung ist noch von verschiedenen Nebenreaktionen begleitet. Der Gelierpunkt ist schwer zu bestimmen. Bisher gelang die Bildung von Hauptvalenzgelen nur bei sehr grossem Überschuss an Formaldehyd. Die Reaktionsverhältnisse sind zu kompliziert, um mathematische Ansätze[1]) anwenden zu können.

Verglichen mit Polysacchariden reagiert der Formaldehyd mit Pektinstoffen sehr langsam. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die Pektinstoffe nur sekundäre Hydroxylgruppen besitzen. So reagieren auch schwach mit Formaldehyd vorbehandelte Pektinstoffe, die Methylolgruppen mit primären Hydroxylen besitzen, bedeutend rascher mit Formaldehyd als unbehandelte Pektinstoffe. Auch andere Pektinderivate mit primären Alkoholgruppen weisen eine grössere Reaktionsfähigkeit auf, so z. B. der Glykolester der Pektinsäure[2]). Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass Lichenin, Cellulose usw. wegen des Vorhandenseins primärer Hydroxylgruppen in kürzerer Zeit Hauptvalenzgele bilden als Pektin.

Die besonderen stereochemischen Verhältnisse spielen bei der Reaktion mit Formaldehyd noch eine wichtige Rolle; dies ergibt einen Vergleich von Pektinsäure (Polygalakturonsäure) mit Alginsäure (Polymannuronsäure). Es gelang nicht, wasserlösliche Formaldehyd-Alginsäure zu gewinnen. Auch die Bildung von Methylenbrücken zwischen den Fadenmolekeln erfolgt bei der Alginsäure viel schwieriger. Nach Untersuchungen von *Speakman*[3]) ist sie jedoch möglich. Die beiden sekundären Hydroxylgruppen an den benachbarten C-Atomen 2 und 3 weisen bei der Galakturonsäure trans- und bei der Mannuronsäure cis-Konfiguration auf. Wahrscheinlich findet nun bei der Alginsäure die Acetalbildung leicht zwischen diesen benachbarten C-Ato-

[1]) *Flory*, Chem. Review **39**, 137 (1946).
[2]) *Deuel*, Exper. **3**, 151 (1947).
[3]) Nature **155**, 655 (1945).

men statt, und es entstehen daher weniger Methylolgruppen und Brücken zwischen den Makromolekeln. Aceton-Derivate von Glykolen werden auch bevorzugt von Verbindungen der cis-Konfiguration gebildet[1]). — Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang Formale des Polyvinylalkohols[2]). Auch hier werden Säuren als Katalysatoren verwendet. Gewöhnlich reagiert eine Formaldehydmolekel mit zwei sekundären Hydroxylgruppen einer Makromolekel.

Die Reaktionsfähigkeit von Eiweissen mit Formaldehyd[3]) ist bedeutend grösser als die von Polysacchariden und Polyuroniden. Wie zu erwarten, tritt bei Pektinderivaten mit freien Aminogruppen fast momentane Kondensation durch Formaldehyd selbst bei neutraler Reaktion ein[4]).

Die Pektine verdanken Namen und Bedeutung ihrem Gelievermögen. Auch die Formaldehyd-Pektinstoffe eignen sich zur Bildung wasserreicher Gele. Man kann nicht nur thermo-reversible Nebenvalenzgele (Formaldehydpektin-Zucker-Säure und Formaldehyd-Pektinsäure ohne weitere Zusätze) und heteropolare Hauptvalenzgele (Brückenbildung durch polyvalente Kationen zwischen Carboxylgruppen verschiedener Fadenmolekel), sondern auch begrenzt quellbare, homöopolare Hauptvalenzgele gewinnen.

6. Materialien und Methoden.

Grösstenteils wurden die gleichen Ausgangsmaterialien und dieselben Untersuchungsmethoden wie in früheren Arbeiten verwendet[5]).

Die verwendeten Pektine wurden in verdankenswerter Weise von der *Unipektin AG.*, Zürich, zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um aus Apfeltrester isolierte Präparate. Alle Präparate wurden durch Waschen mit HCl-haltigem, verdünntem Alkohol, verdünntem Alkohol, Alkohol und Äther gereinigt. Teils wurde noch durch Elektrodialyse und Bleichung mit Chlordioxyd[6]) gereinigt.

Pektinsäure wurde durch heterogene, alkalische Verseifung von Pektin in verdünntem Alkohol und anschliessende Perkolation mit HCl-haltigem Alkohol gewonnen.

Alginsäure wurde aus Stipes Laminariae crudus Ph.H.V. durch Extraktion mit verdünntem Ammoniumoxalat und Fällung aus dem geklärten Extrakt mit HCl isoliert.

Lichenin wurde nach der Vorschrift von *Karrer, Staub* und *Staub*[7]) aus Cetraria islandica gewonnen.

Die Viskositäten wurden stets im *Höppler*-Präzisionsviskosimeter bei 20,0° C bestimmt. Zur Charakterisierung wurde die Zähigkeitszahl Z (ohne Extrapolation auf die Pektinkonzentration Null) berechnet:

$$Z = \eta_{sp}/m$$

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 = \eta/\eta_0 - 1$$

η = Viskosität der Pektinlösung

η_0 = Viskosität des Lösungsmittels

m = Milliäqu. Polyuronsäure/100 cm³ Lösung

---

[1]) *Böeseken* und *Derx*, R. **40**, 519 (1921); *Maan*, R. **48**, 332 (1929).

[2]) *Morrison*, Chem. and Ind. **60**, 387 (1941).

[3]) Zusammenfassung bei *French* und *Edsall*, Adv. Protein Chem. **2**, 277 (1945).

[4]) *Deuel* und *Neukom*, Nature **159**, 882 (1947).

[5]) *Weber*, Diss. Zürich 1944; *Pilnik*, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **56**, 208 (1946); *Deuel*, ibid. **53**, 219 (1943); *Deuel* und *Weber*, Helv. **28**, 1089 (1945).

[6]) *Pallmann* und *Deuel*, Exper. **1**, 89 (1945). [7]) Helv. **7**, 159 (1924).

Meist wurde die Viskosität nach völliger Verseifung des Pektins mit Natronlauge zu Na-Pektat gemessen. Unter Na-Pektat-Viskosität wird der Z-Wert von Na-Pektatlösungen (0,5 bis 1,5 Milliäqu./100 cm³ Lösung) in 0,05-n.NaOH bei 20,0° C verstanden. — Vorversuche zeigten, dass durch geringe Mengen an Formaldehyd in der Lösung die Viskosität nicht messbar beeinflusst wird.

Die Wasserdampf-Adsorption an Pektinpulvern bei verschiedenen relativen Luftfeuchtigkeiten wurde bei 20° C nach der klassischen Methode von *van Bemmelen*[1]) bestimmt. Die offenen Wägegläschen mit den Proben werden in Exsikkatoren, die verschieden konzentrierte Schwefelsäure enthalten, bis zur Gleichgewichtseinstellung aufbewahrt.

Zur Ermittlung des an die Pektinstoffe gebundenen Formaldehyds wurde der Formaldehyd durch Einwirkung von Mineralsäuren abgespalten, abdestilliert und quantitativ bestimmt. Es wurde die Methodik von *Nitschmann* und Mitarbeitern[2]), die die Bestimmung des an Casein gebundenen Formaldehyds eingehend untersucht haben, verwendet. Bestimmungen des Formaldehyds in einzelnen Destillatfraktionen zeigten, dass es wichtig ist, dass von den 250 cm³ der Aufschlusslösung 230 cm³ überdestillieren. Der Rückstand im Destillationskolben darf aber noch nicht karamelisiert sein, da sonst — wohl durch Furfurolbildung — zu hohe Werte erhalten werden. Auch eine erneute Zugabe von Wasser zum Destillationsrückstand und nochmaliges Abdestillieren ergibt zu hohe Werte.

In Tabelle 14 sind einige Bestimmungen mit verschiedenen Aufschlusslösungen wiedergegeben. Es wurde alkali-unlösliche Formaldehyd-Pektinsäure, Pektinsäure, Cellulose und Polyglukuronsäure, die durch Oxydation von Cellulose mit Stickstoffdioxyd nach *Yackel* und *Kenyon*[3]) hergestellt wurde und sehr stark abgebaut ist, verwendet. Es wurden Doppelbestimmungen mit je 0,500 g lufttrockenem Präparat ausgeführt.

Tabelle 14.

Bestimmungen des gebundenen Formaldehyds.

Aufschluss-Lösung	Formaldehyd-Pektinsäure	Pektinsäure	Cellulose	Polyglukuronsäure
	% Formaldehyd im lufttrockenem Präparat			
Wasser + 2,3 Milliäqu. NaOH . .	1,02	—	—	—
Wasser	1,64	0,02	—	—
n. Schwefelsäure	2,84	0,19	—	—
0,5-n. H_2SO_4 + 10 g Na_2SO_4 . . .	2,32	0,10	—	—
1,0-n. H_2SO_4 + 10 g Na_2SO_4 . . .	2,98	0,18	0,08	1,28
2,0-n. H_2SO_4 + 10 g Na_2SO_4 . . .	3,90	1,54	0,16	—
3,0-n. H_2SO_4 + 10 g Na_2SO_4 . . .	4,36	—	—	—
4,0-n. H_2SO_4 + 10 g Na_2SO_4 . . .	5,40	3,46	0,44	—

Schon beim Kochen mit Wasser wird aus der Formaldehyd-Pektinsäure Formaldehyd abgespalten, wahrscheinlich vor allem Formaldehyd in labiler Halbacetalbindung. Auch unbehandelte Pektinsäure spaltet etwas Aldehyd ab, besonders bei höheren Säurekonzentrationen in der Aufschlusslösung; Cellulose und in gesteigertem Mass Polyglukuronsäure bilden ebenfalls beim Sieden mit Mineralsäuren Aldehyde (Furfurol und Hydroxymethylfurfurol). Ziemlich zuverlässig erscheinen die Werte, die mit n. Schwefelsäure, die noch 10 g Natriumsulfat pro Liter enthält, als Aufschlusslösung erhalten werden.

---

[1]) Die Absorption, Dresden 1910.

[2]) Helv. **24**, 237 (1941); **26**, 1069 (1943).

[3]) Am. Soc. **64**, 121 (1942).

Diese von *Wood*[1]) für Formaldehyd-Cellulose vorgeschlagene Lösung wurde für die Bestimmungen der Tabelle 15 und die übrigen Bestimmungen in dieser Arbeit verwendet. Wichtig ist, dass die Präparate vor der Analyse durch Waschen von ungebundenem Formaldehyd befreit werden. Nach den Doppelbestimmungen der Tabelle 15 sind die Ergebnisse ziemlich unabhängig von der verwendeten Menge Formaldehyd-Pektinsäure. (Gleiches Präparat wie in Tabelle 14.)

Tabelle 15.

Bestimmung des in Formaldehyd-Pektinsäure gebundenen Formaldehyds.
Aufschlusslösung: n. H_2SO_4 mit 10 g Na_2SO_4 pro Liter.

Gramm Formaldehyd-Pektinsäure	Prozent gebundener Formaldehyd im lufttrockenem Präparat
0,3	2,86
0,4	3,11
0,5	3,06
0,6	2,99
0,7	2,86
0,8	2,80
0,9	2,80
1,0	2,81

7. Zusammenfassung.

1. Formaldehyd reagiert mit den sekundären Hydroxylgruppen der Pektinstoffe. Ohne Zusatz von Katalysatoren werden Formaldehyd-Pektinstoffe erst bei Temperaturen über 50° C gebildet, bei Anwesenheit von Mineralsäuren bereits bei Zimmertemperatur.

2. Je nach den Konzentrationsverhältnissen und übrigen Reaktionsbedingungen werden bevorzugt Halbacetale (>CH—O—CH_2OH; Methylolgruppen) oder Acetale (>CH—O—CH_2—O—CH<; intra- und intermolekulare Methylenbrücken) gebildet.

3. Bei der Formalisierung in wässrigem System tritt stets nur ein Teil der Hydroxylgruppen der Pektinstoffe mit Formaldehyd in Reaktion.

4. Bei der Formalisierung besteht meist die Gefahr einer Hydrolyse der Glykosid- und Esterbindungen des Pektins. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen ist die Kenntnis der Stabilität der Pektin-Makromolekel von Nutzen.

5. Durch Variation der Reaktionsbedingungen können Formaldehyd-Pektinstoffe verschiedenster Eigenschaften hergestellt werden.

---

[1]) J. Soc. Chem. Ind. **52**, 33 (1933); s. auch *Clowes*, B. **32**, 2841 (1899); *Schenk*, Helv. **15**, 1088 (1932); *Tobel* und *Vogel*, Zellwolle, Kunstseide, Seide **46**, 59 (1941); *Weltzien*, ibid. **47**, 197 (1942); *Hoffbauir* etc., Ind. Eng. Chem. Anal. **15**, 605 (1943).

6. Pektinsäure wird durch die Einführung von Methylolgruppen wasserlöslicher. Formaldehyd-Pektinsäuren mit Methylenbrücken zwischen den Fadenmolekeln sind teils erst in heissem Wasser löslich. Beim Abkühlen 1-proz. Lösungen können hier ohne Zusatz von Säure und Zucker feste, thermo-reversible Nebenvalenzgele entstehen. — Das Dissoziationsverhalten wasserlöslicher Formaldehyd-Pektinsäuren zeigt Abweichungen von den Gesetzen, die für niedermolekulare, schwache Säuren gelten.

7. Die Hauptvalenz-Verknüpfung von Pektin-Makromolekeln durch Formaldehyd liefert Produkte, deren wässrige Lösungen eine gesteigerte Viskosität besitzen. Teils bilden diese Formaldehyd-Pektine Zucker-Säure-Gele erhöhter Festigkeit.

8. Bei genügend langer Einwirkung des Formaldehyds auf Pektin können durch Methylenbrücken völlig unlösliche, begrenzt quellbare Hauptvalenzgele entstehen.

9. Gegenüber verdünntem Alkali bei Zimmertemperatur sind die Formaldehyd-Pektinstoffe ziemlich stabil. Durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren lässt sich der gebundene Formaldehyd abspalten und quantitativ bestimmen.

10. Die Wasserdampf-Adsorptionen wasserlöslicher und völlig netzartig verknüpfter Formaldehyd-Pektinsäuren sind nur wenig von denen der Ausgangspektinsäuren verschieden.

11. Die Pektinsäure (Polygalakturonsäure), deren sekundäre Hydroxylgruppen an den Kohlenstoffatomen 2 und 3 trans-Konfiguration aufweisen, reagiert in anderer Weise mit dem Formaldehyd als die Alginsäure (Polymannuronsäure, cis-Konfiguration). Es gelang nicht, wasserlösliche Formaldehyd-Alginsäure herzustellen. Auch die netzartige Verknüpfung von Makromolekeln durch Formaldehyd ist bei der Alginsäure viel schwieriger als bei der Pektinsäure.

12. Formaldehyd reagiert mit den sekundären Alkoholgruppen der Pektinstoffe ziemlich langsam. Eine bedeutend raschere Reaktion erfolgt mit Pektinderivaten wie Methylol-Pektinen und Glykolestern der Pektinsäure, die primäre Hydroxylgruppen besitzen. Auch z. B. Lichenin und Cellulose bilden leichter Formaldehydderivate als Pektin.

13. Durch Zugabe von Harnstoff zu den Pektin-Formaldehyd-Mineralsäure-Mischungen wird die Kondensation sehr stark beschleunigt. Auch Pektinderivate mit Aminogruppen (Untersuchungen mit *H. Neukom*) reagieren sehr rasch mit Formaldehyd.

Herrn Prof. Dr. *H. Pallmann* danke ich für seine Anregungen und für das Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

163. Über das polarographische Verhalten der aliphatischen Aldehyde IV.

Die Formaldehydreduktion in saurer Lösung

von R. Bieber und G. Trümpler.

(24. VI. 47.)

In der I. Mitteilung[1]) wurde das Auftreten eines Maximums auf der polarographischen Formaldehydwelle in saurer Grundlösung erwähnt. In alkalischen Grundlösungen ist ein solches Maximum nicht zu sehen. Von p_H 6 an erscheint das Maximum und wird um so grösser und liegt bei um so positiveren Potentialen, je kleiner der p_H-Wert der Grundlösung bei konstanter Temperatur und konstanter Formaldehydkonzentration ist. Fig. 1 zeigt die Formaldehyd-Stufen in gepufferter Grundlösung vom p_H 4,5 bei steigender Formaldehydkonzentration.

Die Aufnahmen wurden in üblicher Weise mit einem *Leybold*-Polarographen gemacht, wobei ein in einem Thermostaten sich befindendes Polarographiergefäss nach Fig. 2 mit separater, ges. KCl—Hg_2Cl_2-Elektrode als Anode verwendet wurde. Zur Entfernung des Luftsauerstoffes aus den Lösungen wurde gereinigter Stickstoff verwendet. Als Pufferlösungen dienten je nach dem p_H-Bereich ca. 0,1-m. Citrat-, Phosphat- und Acetatpuffer. Dabei spielt die Pufferzusammensetzung neben dem p_H-Wert praktisch keine Rolle.

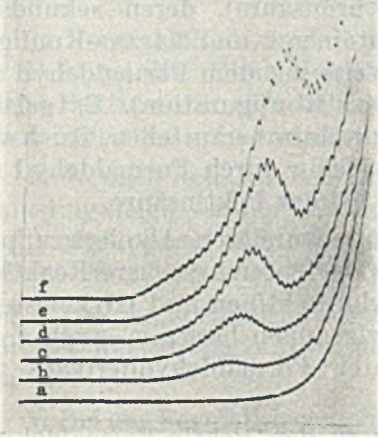


Fig. 1.

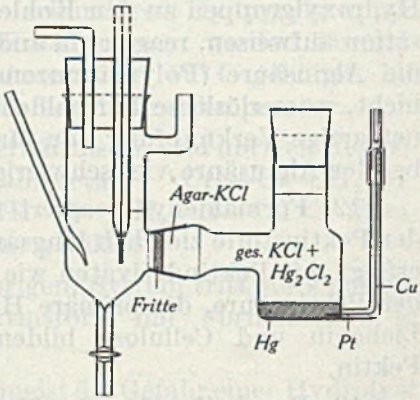


Fig. 2.

t = 20° C, V_w = 2 V, Kurven ab 1 V[2])
E = 1/20
p_H = 4,5

a: leere Grundlösung
b: $(CH_2O)_a$ = 0,0183-m.
c: $(CH_2O)_a$ = 0,0357-m.
d: $(CH_2O)_a$ = 0,0682-m.
e: $(CH_2O)_a$ = 0,125 -m.
f: $(CH_2O)_a$ = 0,214 -m.

[1]) I. Helv. **30**, 706 (1947). [2]) V_w = Walzenspannung, E = Galvanometer-Empfindlichkeit. $(CH_2O)_a$ = analyt. Gesamt-Formaldehyd-Konzentration.

Tabelle 1 enthält einige für den sauren p_H-Bereich gefundene Werte der Maxima und Minima.

Tabelle 1.

$(CH_2O)_a = 0{,}0218$-m.
$t = 20^0$ C, E = 1/20

p_H	$J_{max.}$ [1])	$J_{min.}$
6,0	3,8 mm	3,8 mm
5,5	4,0 mm	3,5 mm
5,0	5,0 mm	3,2 mm
4,5	8,5 mm	4,5 mm
4,0	14,5 mm	4,5 mm
3,5	22,0 mm	11,5 mm
3,0	25,0 mm	15,0 mm

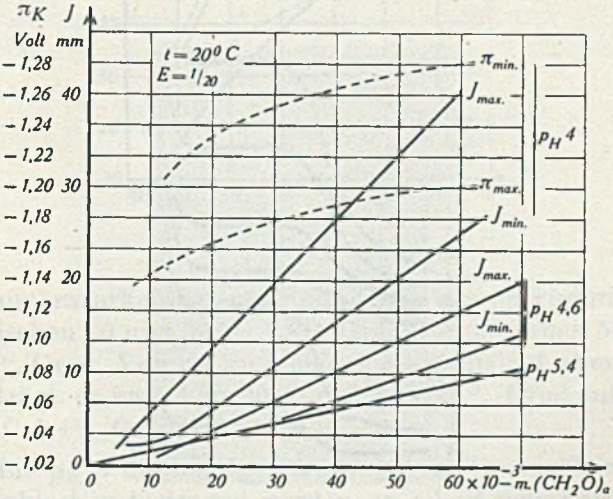


Fig. 3.

In Fig. 3 sind für 3 p_H-Werte die maximalen und minimalen Ströme und teilweise auch die zugehörigen Potentialwerte (bezüglich der Normalwasserstoffelektrode) als Funktion der Formaldehydkonzentration aufgetragen.

In ungepufferter, saurer Grundlösung tritt kein Maximum auf. Fig. 4 zeigt die Wirkung von HCl-Zusätzen auf die Formaldehyd-Welle in 0,1-m. LiCl als Grundlösung. Ohne CH_2O erzeugt der Zusatz von HCl die bekannte Wasserstoffwelle. Die Wasserstoff- und die Formaldehydwelle liegen fast beim gleichen Potential, so dass beide Wellen zusammenfliessen. Die auch in Puffern beobachtbaren Anzeichen einer kleinen CH_2O-Vorwelle sind wieder vorhanden. Wie aus Fig. 4

[1]) Stromangabe in mm Galvanometer-Ausschlag. 1 mm = ca. $2{,}8 \times 10^{-9}$ A bei E = 1/1.

ersichtlich ist, wird die in neutraler LiCl-Lösung erhebliche Formaldehydwelle (E = 1/100!) durch den Zusatz von HCl verkleinert, wobei aber die Summe von CH_2O und neu entstehender H-Welle keineswegs konstant bleibt, sondern abnimmt. Erst bei höheren H-Ionen-Konzentrationen steigt die Welle wieder an, ohne jedoch ein Maximum zu bilden. Dieses Verhalten ist mit dem Verbrauch an H-Ionen bei der CH_2O-Reduktion zu erklären, die dadurch ebenfalls einem Diffusionsgefälle unterliegen, da sie nicht wie in einem Puffer an der Elektrode dauernd nachgeliefert werden. Die Verkleinerung der CH_2O-Welle durch die kleinen HCl-Zusätze erklärt sich aus der Neutralisation der bei der Reduktion alkalisch werdenden Elektrodenumgebung. Die OH-Ionen begünstigen bekanntlich die Reduktion von Formaldehyd[1]). Massgebend für die Reduktion ist nur die unmittelbare Elektrodenumgebung. Alkalizusatz zur sauren Lösung lässt die H-Welle sofort verschwinden und die CH_2O-Welle wieder erscheinen.

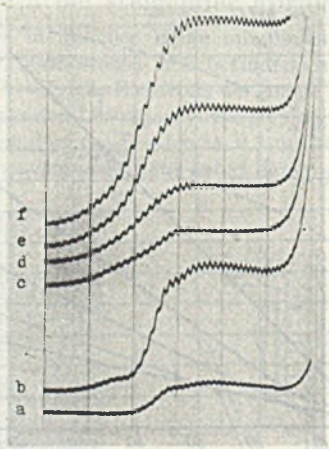


Fig. 4.
t = 20° C, V_w = 3 V, Kurven ab 1,2 V
π_A = +250 mV,
Grundlösung: 0,1-m. LiCl + $(CH_2O)_a$ = 0,033-m.

a: ohne HCl-Zusatz, E = 1/100
b: (HCl) = 0,000141-m., E = 1/20
c: (HCl) = 0,000278-m., E = 1/20
d: (HCl) = 0,000367-m., E = 1/20
e: (HCl) = 0,000541-m., E = 1/20
f: (HCl) = 0,000708-m.. E = 1/20

Der Einfluss der Temperatur auf die saure Formaldehyd-Reduktion.

Wie im alkalischen Gebiet[1]) so hat auch im sauren Gebiet die Formaldehyd-Welle einen grossen Temperatur-Koeffizienten. Mit steigender Temperatur wird das Maximum immer weniger ausgeprägt

[1]) I. Helv. **30**, 706 (1947).

und kommt immer höher zu liegen. Dies kommt zum Teil daher, dass es mit steigender Temperatur immer mehr mit dem durch die H-Ionen-Abscheidung bedingten Endstromanstieg zusammenfällt. Bei p_H 4,6 verschmilzt das Maximum bei 60° C mit dem Endstromanstieg. Fig. 5 zeigt für p_H 3 und p_H 4 die Temperaturabhängigkeit von Maximum und Minimum.

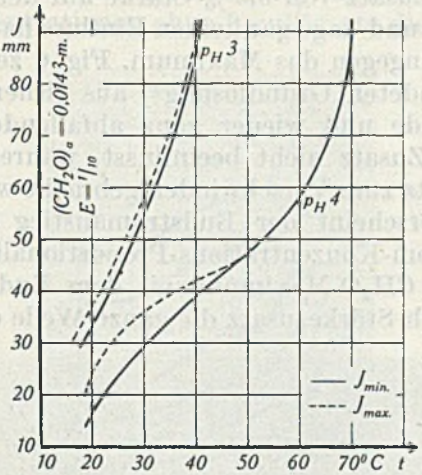


Fig. 5.

Die Temperaturkoeffizienten der Höhe des Maximums betragen bei p_H 4 zwischen 20 und 30° C 4,8%/Grad und zwischen 50 und 60° C nur noch 2%/Grad. Von da an steigt der Koeffizient aber wieder an. In p_H 3 beträgt er zwischen 20 und 30° C 5,8%/Grad und zwischen 30 und 40° C 5,4%/Grad.

Wenn für p_H 3 die log J_{max}-Werte gegen die zugehörigen Werte von 1/T graphisch aufgetragen werden, so erhält man ähnlich wie auf der alkalischen Seite für die Grenzströme annähernd eine Gerade, aus deren Neigung man bei Verwendung der *Arrhenius*'schen Beziehung für die Aktivierungsenergie einen Wert von ca. 9 Kcal findet. Dieser Wert ist wesentlich kleiner als in alkalischer Lösung, wo er bei ca. 14 Kcal liegt[1]). Wie später noch gezeigt wird, kann im sauren Gebiet Adsorption an der Kathode eine wichtige Rolle spielen. Die Maxima erhöhen sich mit der Temperatur weniger, da erhöhte Temperatur der Adsorption entgegenwirkt.

Beeinflussung des Maximums durch Zusätze.

Die in der Polarographie besonders der Metalle und des Sauerstoffs, aber auch organischer Verbindungen oft auftretenden Maxima

[1]) I. Helv. **30**, 707 (1947).

auf den Stromspannungskurven werden nach *Heyrovsky* durch Adsorption an der Kathoden-Oberflächenschicht erklärt. Sie werden durch kapillaraktive Stoffe in der Regel beeinflusst. Dies ist auch beim Formaldehyd in saurer Lösung der Fall.

1. Erniedrigung des Maximums durch Stärke-Zusatz.

Während ein Zusatz von 0,5% Stärke auf der alkalischen Seite auf die Wellenhöhe und -lage gar keinen Einfluss hat, erniedrigt er auf der sauren Seite hingegen das Maximum. Fig. 6 zeigt diesen Effekt. Das in der verwendeten Grundlösung[1]) aus bisher nicht bekannten Gründen auftretende und wieder ganz abfallende Maximum wird durch den Stärke-Zusatz nicht beeinflusst, während es aber durch Formaldehyd-Zusatz zum Verschwinden gebracht wird. Bei Anwesenheit von Stärke erscheint der Endstromanstieg etwas früher. Es herrscht keine Strom-Konzentrations-Proportionalität. Bei sehr niederem p_H, wo das CH_2O-Maximum mit dem Endstromanstieg verschmilzt, wird durch Stärkezusatz die ganze Welle erniedrigt.

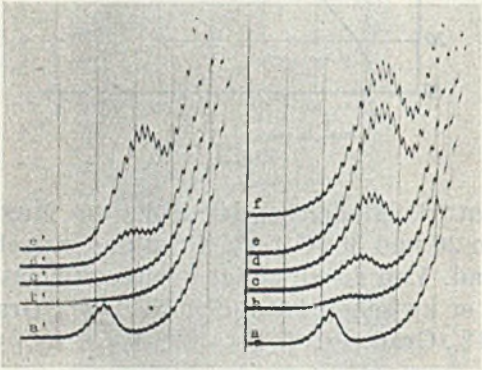


Fig. 7.
$\pi_A = +250$ mV, $E = 1/20$, $p_H = 4{,}0$
a': +0,5% Stärke, ohne CH_2O
b': +0,5% Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0062$-m.
c': +0,5% Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0122$-m.
d': +0,5% Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0363$-m.
e': +0,5% Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0523$-m.
nach 15 Minuten Stehen.

Fig. 6.
$t = 20^0$ C, $V_w = 2$ V, Kurven ab 1,1 V
a: ohne Stärke, ohne CH_2O
b: ohne Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0062$-m.
c: ohne Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0122$-m.
d: ohne Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0363$-m.
e: ohne Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0523$-m.
f: ohne Stärke $(CH_2O)_a = 0{,}0523$-m.

2. Erniedrigung des Maximums durch mehrvalente Kationen.

Wenn schon der Stärke-Einfluss auf Adsorption hindeutet, so wird diese durch den Einfluss mehrvalenter Kationen noch deutlicher. Mehrvalente Kationen werden stark in das inhomogene elektrische Feld an der Tropfkathode hineingezogen. Sie können ein anderes

[1]) 0,1-m. Citratpuffer.

Maximum auf der Stromspannungskurve um so mehr beeinflussen, je höher ihre Wertigkeit ist. Das 3-wertige La-Kation ist besonders aktiv. Fig. 8 zeigt den Einfluss auf die Formaldehydwelle in saurer Pufferlösung, die bei sonst gleichen Bedingungen aufgenommen wurde wie in Fig. 6. Auch $La^{\cdots}$ kann nur das CH_2O-Maximum erniedrigen. Es ist auffällig, dass das schon in der Grundlösung vorhandene und nur mit CH_2O beeinflussbare Maximum gerade dort liegt, wo bei höheren CH_2O-Konzentrationen ohne $La^{\cdots}$-Zusatz die Vorwelle beginnt.

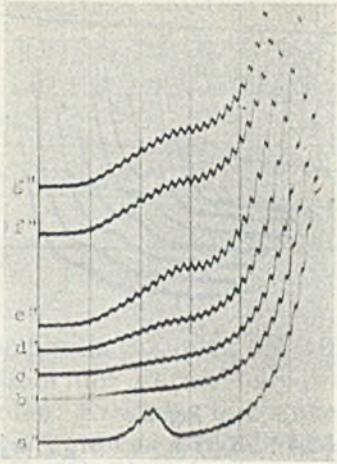


Fig. 8.
$t = 20^0$ C, $V_w = 2$ V, Kurven ab 1,1 V
$\pi_A = +250$ mV, E = 1/20, $p_H = 4{,}0$

a'': leere Grundlösung + 0,00196-m. $LaCl_3$
b'': $+(CH_2O)_a = 0{,}00728$-m.
c'': $+(CH_2O)_a = 0{,}0144$ -m.
d'': $+(CH_2O)_a = 0{,}0283$ -m.
e'': $+(CH_2O)_a = 0{,}0545$ -m.
f'': $+(CH_2O)_a = 0{,}0535$ -m. + 0,00357-m. $LaCl_3$
g'': wie bei f'', nach 15 Minuten

Der $La^{\cdots}$-Zusatz verschiebt die Fromaldehyd-Welle nach positiven Potentialen, wie durch Vergleich der Fig. 8 mit Fig. 7 ersichtlich ist. Die Wellen werden stark verkleinert. Sie sind gedehnt. Es scheint, dass die schon öfters erwähnte Vorwelle allein bestehen bleibt. Bei konstanter $La^{\cdots}$-Konzentration ist in einem beträchtlichen Bereich Proportionalität zwischen Grenzstrom und Konzentration an CH_2O vorhanden[1]). Voraussetzung ist aber genügender $La^{\cdots}$-Zusatz[2]) und genügende Pufferung.

Der Zusatz von $Ca^{\cdot\cdot}$ hat bei gleicher Konzentration wie $La^{\cdots}$ eine etwa nur halb so grosse, erniedrigende Wirkung auf das Formaldehyd-Maximum. Die Wellen werden auch gegen positivere Potentiale hin verschoben.

[1]) z. B. bei $(LaCl_3) = 0{,}018$-m, 40^0 C, p_H 4, $(CH_2O)_a$ bis 0,2-m.

[2]) Der $La^{\cdots}$-Zusatz richtet sich nach dem p_H und der Grösse von $(CH_2O)_a$.

Bei konstantgehaltener Formaldehyd-Konzentration und Temperatur erniedrigt $La^{\cdots}$ das Maximum immer mehr, wobei aber ein Endwert in der Wellenhöhe angestrebt wird. Das Halbwellenpotential, von dem zu sprechen es nun wieder sinnvoll ist, wird dabei immer positiver und strebt ebenfalls einem konstanten Endwert zu. Fig. 9 zeigt die Wellenerniedrigung mit zunehmender $La^{\cdots}$-Konzentration. Fig. 10 enthält für p_H 4,6 den Verlauf der Grenzströme und des Halbwellenpotentials in Abhängigkeit der $La^{\cdots}$-Konzentration. Die Kurven haben das Aussehen von Adsorptionsisothermen.

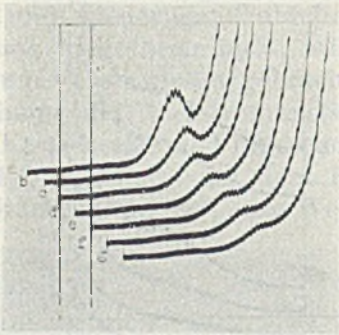


Fig. 9.

t = 20° C, V_W = 2,5 V, Kurven ab 0,875 V, π_A = +250 mV
E = 1/10, Spannungsmarkenabstand = 125 mV.
p_H = 4, $(CH_2O)_a$ = 0,0143-m.

a: ohne $LaCl_3$,
b: $(LaCl_3) = 0{,}132 \times 10^{-3}$-m.
c: $(LaCl_3) = 0{,}258 \times 10^{-3}$-m.,
d: $(LaCl_3) = 0{,}380 \times 10^{-3}$-m.
e: $(LaCl_3) = 0{,}497 \times 10^{-3}$-m.,
f: $(LaCl_3) = 0{,}610 \times 10^{-3}$-m.
g: $(LaCl_3) = 0{,}719 \times 10^{-3}$-m.,

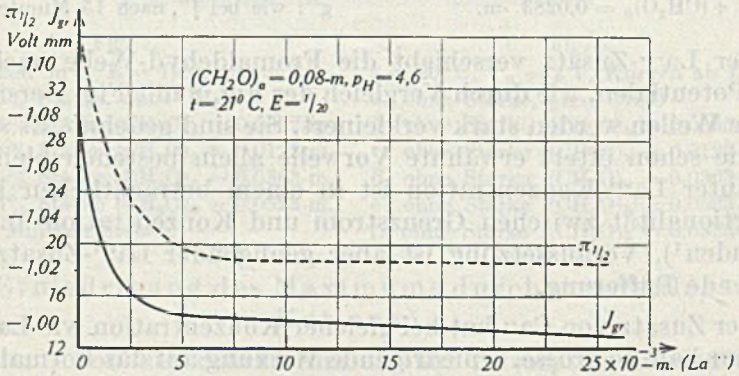


Fig. 10.

Der Einfluss von $La^{\cdots}$ ist auch deutlich beim Vergleich der Wirkung bei verschiedenen Temperaturen. Die Versuchsergebnisse sind

in Fig. 11 aufgetragen. Je höher die Temperatur ist, desto weniger La···-Zusatz ist nötig, um das Maximum verschwinden zu lassen.

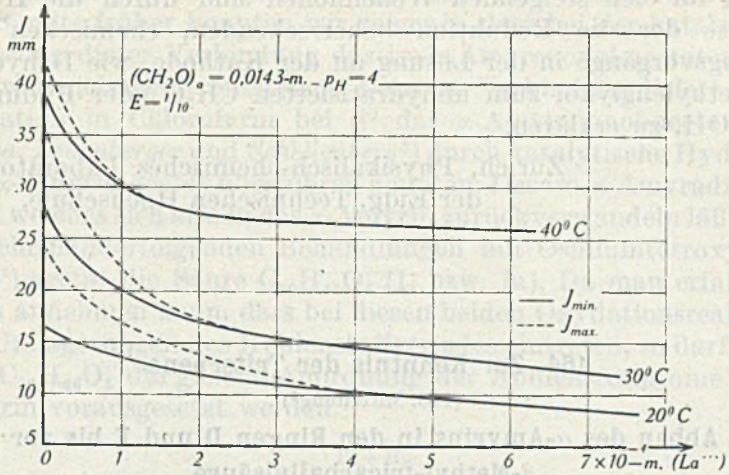


Fig. 11.

Der durch genügenden La···-Zusatz erreichbare konstante Strom kann als der Grenzstrom der Formaldehydwelle in saurer Grundlösung betrachtet werden. Er steigt mit sinkendem p_H. So beträgt z. B. die Wellenhöhe bei p_H 4 nur 43% derjenigen gleicher Aldehydkonzentration bei p_H 3 bei 20° C. Die Temperatur-Koeffizienten sind ähnlich den in alkalischen Lösungen gefundenen[1]), nämlich bei p_H 3 6%/Grad zwischen 30 und 40° C und bei p_H 4 11%/Grad. Demnach ist auch die Aktivierungsenergie des chemischen Nachlieferungsvorgangs, der den Grenzstrom bedingt, in ähnlicher Grösse wie in alkalischen Lösungen.

Der Grund, warum das Formaldehyd-Maximum um so ausgeprägter wird, je saurer die Lösung ist, kann vielleicht darin liegen, dass die reduzierbare Molekel das CH_2^+—OH-Kation ist, das sich in saurer Lösung leicht bildet und leicht adsorbiert wird. In alkalischer Lösung könnte ein anderer Reduktionsmechanismus vorherrschen, nämlich die direkte Elektronenanlagerung an die polarisierte CH_2O-Molekel unter nachträglichem Protonen-Entzug aus der umgebenden Lösung[2])[3]).

Zusammenfassung.

Es wurde das Auftreten eines Maximums auf der polarographischen Stromspannungskurve des Formaldehyds in saurer Grundlösung in Abhängigkeit von Konzentration, p_H und Temperatur untersucht. Durch die maximumdämpfende Wirkung von Stärke und vor

[1]) I. Helv. **30**, 706 (1947).
[2]) *W. C. Davies*, Soc., **1939**, 546. [3]) *J. W. Baker*, Soc., **1940**, 692.

allem von $La^{\cdots}$-Ionen wird wahrscheinlich gemacht, dass das Formaldehyd-Maximum adsorptiven Charakter hat. Die mit sinkendem p_H an und für sich steigenden Wellenhöhen sind durch die H-Ionen-Katalyse der die Reduktion beherrschenden, chemischen Nachlieferungsvorgänge in der Lösung an der Kathode, wie Dehydration von Methylenglykol zum unhydratisierten CH_2O oder Bildung von $CH_2^{\mp}$—OH, zu erklären.

Zürich, Physikalisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule.

---

164. Zur Kenntnis der Triterpene.

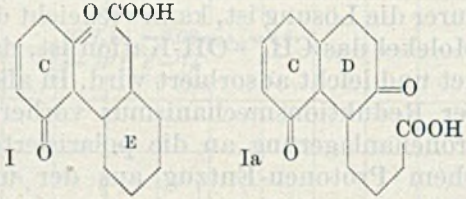
(116. Mitteilung[1]).

Abbau des α-Amyrins in den Ringen D und E bis zur β-Methyl-tricarballylsäure

von O. Jeger, R. Rüegg und L. Ruzicka.

(27. VI. 47.)

In einer früheren Abhandlung berichteten wir über solche Umsetzungen in der Molekel des α-Amyrins, bei welchen Ring D oder E des pentacyclischen Gerüstes geöffnet wurde[2]). Für das dabei gewonnene tetracyclische Abbauprodukt, die einbasische Oxy-diketosäure $C_{30}H_{46}O_5$, wurden die Teilformeln I (Ring D geöffnet) oder Ia (Ring E geöffnet) vorgeschlagen. Die Variante Ia schien uns damals wahrscheinlicher, weil die Säure $C_{30}H_{46}O_5$ die für α- und β-Dicarbonylverbindungen charakteristische Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid nicht zeigt.



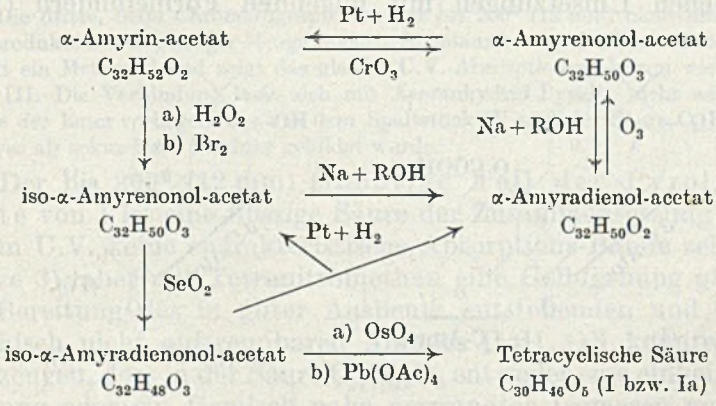
Wir haben inzwischen eine grössere Menge der tetracyclischen Säure hergestellt, die uns ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein schien für das Eindringen in den Teil des α-Amyringerüstes (Ringe D und E), der bisher systematischen Abbaureaktionen nicht zugänglich war.

Vor der Beschreibung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bringen wir den für die Ableitung der Konstitutionsformel des α-

[1]) 115. Mitt. Helv. **30**, 1048 (1947).

[2]) *L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli* und *O. Jeger*, Helv. **30**, 140 (1947).

Amyrins wichtigen Beweis, dass das iso-α-Amyradienonol-acetat (vgl. die Formelntabelle), welches zur Herstellung von I (bzw. Ia) diente, ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüstes des α-Amyrins gebildet wird. Bereits früher konnten wir zeigen[1]), dass bei der katalytischen Hydrierung dieser Verbindung das iso-α-Amyrenonol-acetat und das α-Amyradienol-acetat entstehen. Letztere Verbindung liefert bei der Ozonisation in Chloroform bei 0° das α-Amyrenonol-acetat[2]), das *Ruzicka*, *Leuenberger* und *Schellenberg*[3]) durch katalytische Hydrierung in das α-Amyrin-acetat überführen konnten. Das iso-α-Amyradienonol-acetat, welches sich also in das α-Amyrin zurückverwandeln läßt, liefert bei nacheinanderfolgenden Behandlungen mit Osmiumtetroxyd und Blei(IV)-acetat die Säure $C_{30}H_{46}O_5$ (I, bzw. Ia). Da man erfahrungsgemäss annehmen kann, dass bei diesen beiden Oxydationsreaktionen keine Umlagerungen des Kohlenstoffgerüstes eintreten, so darf bei der Säure $C_{30}H_{46}O_5$ die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie im α-Amyrin vorausgesetzt werden.



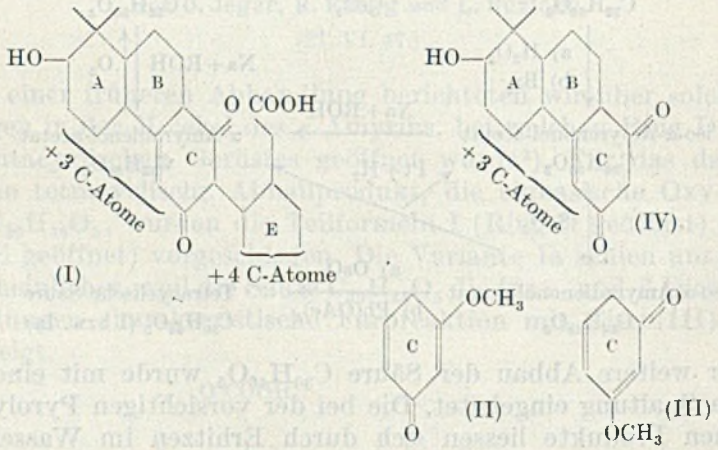
Der weitere Abbau der Säure $C_{30}H_{46}O_5$ wurde mit einer thermischen Spaltung eingeleitet. Die bei der vorsichtigen Pyrolyse entstandenen Produkte liessen sich durch Erhitzen im Wasserstrahlvakuum bis auf 200° in flüchtige und nichtflüchtige Anteile trennen.

Die bis 200° nichtflüchtigen Anteile der Pyrolyse, welche in 0,1-n. wässriger Natronlauge leicht löslich waren, konnten nicht krystallisiert werden und wurden daher mit Diazomethan umgesetzt. Aus dem Methylierungsprodukt liessen sich durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd drei krystalline Verbindungen gewinnen. Zwei in ungefähr $^2/_3$ des Gewichtes der nichtflüchtigen Anteile gewonnene Verbindungen II und III gaben Analysenwerte, die mit der Brutto-

[1]) Helv. **30**, 143 (1947).
[2]) *E. S. Ewen* und *F. S. Spring*, Soc. **1940**, 1196.
[3]) Helv. **20**, 1271 (1937).

formel $C_{20}H_{30}O_3$ gut übereinstimmen. Beide Verbindungen enthalten eine Methoxyl-Gruppe. Die Verbindung II zeigt ein Absorptionsmaximum[1]) im U.V. bei 246 mμ, log ε = 4,2 (Fig. 1, Kurve 2) und die Verbindung III bei 331 mμ, log ε = 3,8 (Fig. 1, Kurve 1).

In den Pyrolysenprodukten II und III ist die Hydroxyl-Gruppe des α-Amyrins noch vorhanden und sie liefern daher bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin die Acetate $C_{22}H_{32}O_4$ (IIa und IIIa), die im U.V. gleiche Absorptionsspektren wie die nichtacetylierten Verbindungen zeigen. Der Nachweis der Hydroxyl-Gruppen in den tricyclischen Verbindungen II und III durch Acetylierung zeigt, dass hier Spaltstücke vorliegen, in welchen die Ringe A, B und C des Triterpengerüstes enthalten sind. Es lässt sich daraus schliessen, dass in der tetracyclischen Säure $C_{30}H_{46}O_5$ der Ring D geöffnet ist und ihr die Formel I zukommt. Der leichtflüchtige Teil der Pyrolysenprodukte muss demnach den Ring E des α-Amyrins enthalten. Man kann die besprochenen Umsetzungen mit folgenden Formelbildern (I—IV) erklären.



Aus der Verbindung I entsteht bei der Pyrolyse ein die Ringe A, B und C enthaltendes, ungesättigtes Oxy-β-diketon (IV). Obwohl die Verbindung IV keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigt, ist die β-Diketo-Gruppierung dennoch stark enolisiert, was aus der Löslichkeit der Substanz in 0,1-n. Natronlauge und der leichten Methylierbarkeit zu den Äthern II und III folgt. Diese Methyläther leiten sich von den beiden Enolformen von IV ab, welche durch die Methylierung stabilisiert werden. Die Formeln II und III können den Methyläthern auf Grund der oben mitgeteilten Absorptionsspektren im U.V. zugeordnet werden.

[1]) Die in dieser Arbeit erwähnten U.V.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

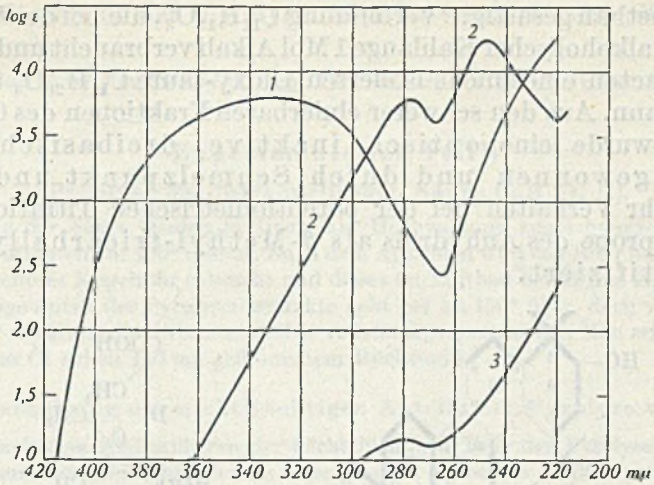


Fig. 1.

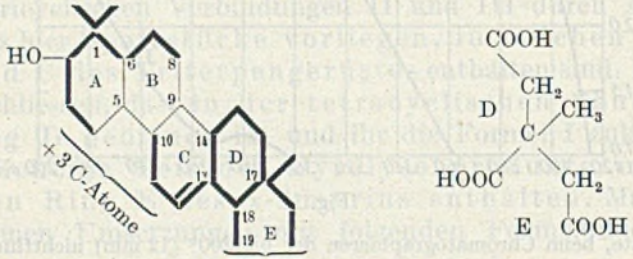
Die dritte, beim Chromatographieren der bis 200° (12 mm) nichtflüchtigen Pyrolysenprodukte nur in geringer Menge isolierte Substanz besitzt die Bruttoformel $C_{31}H_{46}O_4$, enthält ein Methoxyl und zeigt das gleiche U.V.-Absorptionsspektrum wie der Methyläther III. Die Verbindung lässt sich mit Acetanhydrid-Pyridin nicht acetylieren. Es könnte der Ester vorliegen, der aus dem Spaltstück IV und der Säure $C_{11}H_{18}O_2$ bei der Pyrolyse als sekundäres Produkt gebildet wurde.

Der bis 200° (12 mm) flüchtige Teil der Pyrolysenprodukte von I ist eine flüssige Säure der Zusammensetzung $C_{11}H_{18}O_2$, die im U.V. keine charakteristische Absorptions-Bande zeigt (Fig. 1, Kurve 3), aber mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung gibt. Durch die Bereitung des in guter Ausbeute entstehenden und chromatographisch nicht auftrennbaren Anilides $C_{17}H_{23}ON$ konnten wir uns überzeugen, dass in der Säure $C_{11}H_{18}O_2$ entweder eine einheitliche Verbindung oder ein Gemisch nahe verwandter Isomeren vorliegt. Bei deren Hydrierung mit Platindioxyd-Katalysator in Eisessiglösung wird 1 Mol Wasserstoff verbraucht, wobei eine gegen Tetranitromethan gesättigte, optisch aktive Säure $C_{11}H_{20}O_2$ entsteht. Mit Diazomethan liefert die ungesättigte Säure den Methylester $C_{12}H_{20}O_2$, der sich mit 0,1-n. Kalilauge quantitativ verseifen lässt. Darnach liegt in der Verbindung $C_{11}H_{18}O_2$ eine einfach ungesättigte, monocyclische Säure vor, deren Carboxyl-Gruppe wahrscheinlich nicht tertiär gebunden ist.

Nach Modellversuchen bei Cyclo-hexenyl-essigsäure und α-Cyclogeraniumsäure haben wir die Säure $C_{11}H_{18}O_2$ mit Chromsäure in Anwesenheit von Schwefelsäure oxydiert und die Oxydationsprodukte chromatographisch an aktiver Kohle getrennt[1]). Die leichter eluierbaren Fraktionen lieferten eine neutrale, optisch aktive und gegen Te-

[1]) Wir werden später über unsere Erfahrungen, die wir bei der Chromatographie von organischen Säuren an aktiver Kohle gesammelt haben, berichten.

tranitromethan gesättigte Verbindung $C_{11}H_{18}O_3$, die bei der Verseifung mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 1 Mol Alkali verbraucht und deswegen als das Lacton einer nicht isolierten Dioxy-säure $C_{11}H_{20}O_4$ angesehen werden kann. Aus den schwerer eluierbaren Fraktionen des Chromatogramms wurde eine optisch inaktive, dreibasische Säure $C_7H_{10}O_6$ gewonnen und durch Schmelzpunkt und Mischprobe, ihr Verhalten bei der potentiometrischen Titration[1]) sowie die Mischprobe des Anhydrids als β-Methyl-tricarballylsäure[2]) (V) identifiziert.



(VI) +3 C-Atome (V)

Aus den in dieser Abhandlung beschriebenen und den früher bekannt gewordenen Umsetzungen des α-Amyrins lässt sich die Teilformel VI ableiten. Darin sind zwei Gruppen von C-Atomen besonders hervorgehoben, die durch Abbaureaktionen genauer erfasst werden konnten. Die eine Gruppe[3]) enthält 9 C-Atome der Ringe A und B, und die andere[4]) 13 C-Atome der Ringe C—E. In den Ringen A—C sind noch weitere 5 C-Atome enthalten, von denen 3 C-Atome an den Brückenatomen 5 und 9 gebunden sind. Die restlichen 3 C-Atome liegen im Ringe E, der entweder ein 5-Ring mit einer Isopropyl-Gruppe oder ein 6-Ring mit zwei Methyl-Gruppen (an benachbarten C-Atomen) sein kann.

Wenn die von uns gegebene Interpretation der Abbauresultate richtig ist, dann könnten sich an den Brückenstellen 6, 10, 13, 14 und 18 keine Seitenketten befinden.

Über die noch ungeklärte Bindung der letzten 6 C-Atome (wovon mindestens 5 in Seitenketten), die in der Teilformel VI nicht genau lokalisiert werden konnten, dürfte der systematische Abbau unserer Pyrolysenprodukte, der beiden Methyläther $C_{20}H_{30}O_3$ (II und III) und der Säure $C_{11}H_{18}O_2$, Aufschluss geben. Es ist zu erwarten, dass dabei gewisse Widersprüche — die zwischen Abbau- und Dehydrie-

[1]) Die Ausführung der potentiometrischen Titrationen verdanken wir Hrn. Dr. *W. Ingold*.

[2]) Das Vergleichspräparat wurde hergestellt nach *E. Hope*, Soc. **1912**, 909.

[3]) Vgl. Helv. **28**, 1628 (1945), wo auf die ältere Literatur hingewiesen wurde.

[4]) Vgl. diese Abhandlung sowie Helv. **30**, 140 (1947). In letzterer Abhandlung ist auch die ältere Literatur berücksichtigt worden.

rungsresultaten in der α-Amyrinreihe bestehen — eine Klärung erfahren werden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil[1]).

Pyrolyse der tetracyclischen Säure $C_{30}H_{46}O_5$ (I).

200 mg der Säure werden in einem am Hochvakuum zugeschmolzenen Glasrohr während 20 Minuten auf 290° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohr aufgesprengt, in ein etwas weiteres Kugelrohr gebracht und dieses im Luftbad bei 11 mm Hg erhitzt. Der leichtflüchtige Anteil der Pyrolysenprodukte geht bei ca. 150° über, doch wird das Rohr bis auf 200° erwärmt, um diesen möglichst vollständig abzutrennen. Man erhält so 60—65 mg gelbliches Öl neben 140 mg gelbbraunem Rückstand.

Aufarbeitung der nichtflüchtigen Anteile der Pyrolyse von I.

Der nach dem Abdestillieren der leichtflüchtigen Teile der Pyrolyse verbleibende Rückstand erstarrt beim Abkühlen zu einer glasigen Masse, die nicht krystallin erhalten werden konnte. Er ist in 0,1-n. Natronlauge löslich. 1,5 g Substanz werden in 10 cm³ Aceton gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung wie üblich verestert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende ölige Rückstand wird in 200 cm³ Benzol gelöst und durch eine Säule aus 45 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	150 cm³ Benzol	30 mg gelbliches Öl
2—3	140 cm³ Benzol	150 mg Krystalle, Smp. 180—190°
4	70 cm³ Benzol	40 mg Krystalle, Smp. 160—180°
5—9	480 cm³ Benzol	170 mg Öl
10—16	1400 cm³ Benzol	230 mg Krystalle, Smp. 190—200°
17—22	1400 cm³ Benzol-Äther (10:1)	250 mg Krystalle, Smp. 200—207°
23	200 cm³ Benzol-Äther (1:1)	80 mg Krystalle, Smp. 135—170°
24—31	1800 cm³ Benzol-Äther (1:1)	420 mg Krystalle, Smp. 145—155°
32—38	1270 cm³ Äther	110 mg gelbliches Öl

Die Fraktionen 2 und 3 werden viermal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es werden feine gelbliche Blättchen vom Smp. 199—200° erhalten, die mit Tetranitromethan eine gelbbraune Färbung geben. Zur Analyse wurde am Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,614; 1,488; 3,762 mg Subst. gaben 10,209; 4,210; 10,601 mg CO_2 und 3,098; 1,302; 3,159 mg H_2O

2,287 mg Subst. verbrauchten 1,486 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{31}H_{46}O_4$	Ber. C 77,13	H 9,61	OCH_3 6,45%
	Gef. „ 77,08; 77,21; 76,90	„ 9,59; 9,79; 9,49	„ 6,72%

$[\alpha]_D = +162{,}5^0$ (c = 0,640)

Die Substanz lässt sich mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur nicht acetylieren.

[1]) Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden, wenn kein anderes Lösungsmittel angegeben, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

Die Fraktionen 10—22 werden viermal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei schwach gelblich gefärbte Nadeln erhalten werden, Smp. 207 bis 208°. Sie geben mit Tetranitromethan eine gelbbraune Färbung. Das Analysenpräparat wurde am Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

3,578; 3,558 mg Subst. gaben 9,877; 9,831 mg CO_2 und 3,026; 2,996 mg H_2O
10,377 mg Subst. gaben 0,804 cm³ CH_4 (19°, 714 mm)

$C_{20}H_{30}O_3$ Ber. C 75,43 H 9,50 akt. H 0,32%
Gef. „ 75,33; 75,40 „ 9,46; 9,42 „ „ 0,31%
$[\alpha]_D = +231^0$ (c = 0,565)

Es liegt die Verbindung III vor.

Acetat (IIIa). 50 mg Substanz werden mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur wie üblich acetyliert. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhält man gelbliche Nadeln vom Smp. 234—235°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,708 mg Subst. gaben 9,968 mg CO_2 und 2,997 mg H_2O
3,627 mg Subst. verbrauchten 3,092 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,30 H 8,95 OCH_3 8,61%
Gef. „ 73,38 „ 9,04 „ 8,82%
$[\alpha]_D = +227^0$ (c = 0,660)

Die Fraktionen 24—31 werden sechsmal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es werden farblose Nadeln vom Smp. 160—161° erhalten, die mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung geben. Zur Analyse wurde am Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

3,756 mg Subst. gaben 10,388 mg CO_2 und 3,154 mg H_2O
3,810 mg Subst. verbrauchten 3,661 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{20}H_{30}O_3$ Ber. C 75,43 H 9,50 OCH_3 9,75%
Gef. „ 75,48 „ 9,40 „ 9,94%
$[\alpha]_D = -19^0$ (c = 1,000)

Es liegt die Verbindung II vor.

Acetat (IIa). 50 mg Substanz werden mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Smp. 182—183°. Zur Analyse wurde bei 150° Blocktemperatur am Hochvakuum sublimiert.

3,768 mg Subst. gaben 10,123 mg CO_2 und 2,986 mg H_2O
4,030 mg Subst. verbrauchten 3,486 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,30 H 8,95 OCH_3 8,61%
Gef. „ 73,31 „ 8,87 „ 8,94%
$[\alpha]_D = +29^0$ (c = 1,182)

Aufarbeitung der leichtflüchtigen Anteile der Pyrolyse von I.

Das bei der Pyrolyse entstandene leichtflüchtige Öl wird zweimal aus einem Kragenkölbchen destilliert. Farbloses Öl, Sdp. ca. 150° (11 mm). Die Substanz gibt mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung und reagiert auf Lakmus sauer. Das Analysenpräparat zeigt folgende Konstanten:

$d_4^{20} = 1{,}0064$; $n_D^{20} = 1{,}4820$; M_D Ber. für $C_{10}H_{17}COOH$ = 51,865
Gef. 51,631

4,010; 3,779 mg Subst. gaben 10,641; 10,039 mg CO_2 und 3,590; 3,340 mg H_2O

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 72,49 H 9,96%
Gef. „ 72,42; 72,50 „ 10,01; 9,89%
$[\alpha]_D = +42^0$ (c = 1,000 in Feinsprit)

Methylester. 100 mg Substanz werden in 5 cm³ Äther gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach 30 Minuten wird der Äther am Vakuum abgedampft und der Ester zweimal aus einem kleinen Kragenkolben destilliert. Farbloses, angenehm riechendes Öl, Sdp. ca. 100° (10 mm). Das Präparat zeigt folgende Konstanten:

$d_4^{21} = 0{,}9714$; $n_D^{21} = 1{,}4686$; M_D Ber. für $C_{10}H_{17}COOCH_3$ 56,601
Gef. 56,234

3,810; 3,519 mg Subst. gaben 10,243; 9,474 mg CO_2 und 3,493; 3,200 mg H_2O
26,951 mg Subst. verbrauchten bei zweistündigem Kochen mit 0,1-n. KOH 1,362 cm³ 0,1-n. KOH

$C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,42 H 10,27% Mol.-Gew. 196,28
Gef. „ 73,37; 73,48 „ 10,26; 10,17% „ 198

$[\alpha]_D = +37^0$ (c = 1,350 in Feinsprit)

Anilid. 100 mg der Säure werden mit 2 cm³ Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht und hernach das überschüssige Thionylchlorid am Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 5 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 1 cm³ Anilin versetzt, wobei ein gelblicher Niederschlag entsteht. Nach 2 Stunden wird in Wasser gegossen, das Anilid in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 140 mg eines gelblichen Öls. Dieses wird am Hochvakuum in einem Sublimationsapparat auf 100° erhitzt, wobei 120 mg eines krystallinen Sublimates vom Smp. 105—110° erhalten werden. Dieses wird zur weiteren Reinigung in 50 cm³ Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	70 cm³ Benzol	20 mg ölig, riecht campherartig
2—7	490 cm³ Benzol	100 mg farblose Krystalle, Smp. 119—124°
8—9	140 cm³ Äther	Spuren, ölig

Durch viermaliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther werden feine Nadeln vom Smp. 126—127° erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.

3,748 mg Subst. gaben 10,904 mg CO_2 und 2,973 mg H_2O
4,214 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N_2 (21°, 717 mm)

$C_{17}H_{23}ON$ Ber. C 79,33 H 9,01 N 5,44%
Gef. „ 79,40 „ 8,88 „ 5,59%

$[\alpha]_D = +4{,}5^0$ (c = 0,485)

Katalytische Hydrierung der Säure $C_{11}H_{18}O_2$.

153 mg Substanz werden in 1 cm³ Eisessig mit 20 mg vorhydriertem Platindioxyd-Katalysator 5 Stunden in Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur geschüttelt; es werden 20 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Platins wird der Eisessig am Vakuum abdestilliert und hernach die Säure bei 155° Badtemperatur (11 mm) in einem Kragenkolben destilliert. Die Farbreaktion mit Tetranitromethan ist negativ. Das Analysenpräparat zeigt folgende Konstanten:

$d_4^{20} = 0{,}9905$; $n_D^{20} = 1{,}4708$; M_D Ber. für $C_{10}H_{19}COOH$ 52,332
Gef. 51,978

3,790 mg Subst. gaben 9,962 mg CO_2 und 3,630 mg H_2O

$C_{11}H_{20}O_2$ Ber. C 71,69 H 10,94%
Gef. „ 71,73 „ 10,72%

$[\alpha]_D = +9^0$ (c = 1,160 in Feinsprit)

Oxydation der Säure $C_{11}H_{18}O_2$ mit Chromsäure-Schwefelsäure.

138 mg Substanz werden in 6 cm³ stabilisiertem Eisessig und 5 cm³ 2-n. Schwefelsäure gelöst, mit 4,3 cm³ Chromtrioxyd in Eisessig (27,2 mg Sauerstoff pro cm³ = 9 Atome O) versetzt und auf dem Dampfbad bis zum vollständigen Verbrauch der Chromsäure (ca. 4 Stunden) erwärmt. Hierauf wird mit viel Wasser verdünnt und die wässrige Lösung mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbleiben 110 mg eines öligen Rückstandes, welcher nach zweitägigem Stehen in Benzol zum Teil krystallisiert. Dieser Rückstand wird durch eine Säule aus 5 g aktiver Kohle chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—4	410 cm³ Petroläther-Benzol (1:1)	25 mg Krystalle, Smp. 130–140°
5—7	470 cm³ Benzol	15 mg Krystalle, Smp. 130–140°
7—8	270 cm³ Benzol-Äther (1:1)	10 mg Öl
9—11	600 cm³ Benzol-Äther (1:1)	40 mg Krystalle, Smp. 145–150°
12—14	470 cm³ Äther	Spuren
15—16	400 cm³ Methanol	10 mg Öl

Die Fraktionen 1—7 werden vereinigt und dreimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert; feine lange Nadeln vom Smp. 148°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° Blocktemperatur sublimiert.

3,742; 3,768 mg Subst. gaben 9,126; 9,187 mg CO_2 und 3,087; 3,080 mg H_2O
7,265 mg Subst. verbrauchten bei achtstündigem Kochen mit 0,1-n. KOH, 0,352 cm³ 0,1-n. KOH

$C_{11}H_{18}O_3$ Ber. C 66,64 H 9,19% Mol.-Gew. 198,25
Gef. „ 66,55; 66,54 „ 9,23; 9,15% „ 206
$[\alpha]_D = +45^0$ (c = 0,262 in Feinsprit)

Es liegt das Oxy-lacton vor.

Die Fraktionen 9—11 werden achtmal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Kleine Nadeln vom Smp. 154—156°. Die Mischprobe mit synthetischer β-Methyl-tricarballylsäure vom Smp. 156—158° gibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 80° Badtemperatur 12 Stunden getrocknet.

3,742; 3,678 mg Subst. gaben 6,073; 5,976 mg CO_2 und 1,782; 1,814 mg H_2O
0,253 mg Subst. verbrauchten bei der Titration mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd 26,5 bzw. 39,7 mm³ Lauge

$C_7H_{10}O_6$ Ber. C 43,98 H 5,27%
Gef. „ 44,29; 44,34 „ 5,33; 5,52%
Ber. Äqu.-Gew. f. 2 –COOH 95,6 f. 3 –COOH 63,7
Gef. „ f. 2 „ 95,4 f. 3 „ 63,7

Die Substanz zeigt keine optische Aktivität (c = 0,646 in Feinsprit).

Das nach *Hope*[1]) hergestellte, bei 134° schmelzende Anhydrid ist gleichfalls mit einem synthetischen Präparat (Mischprobe) identisch.

Bemerkungen zur Synthese der β-Methyl-tricarballylsäure.

Aus Acetessigester und Cyanessigester wird nach *Rogerson* und *Thorpe*[2]) der α-Cyano-β-methyl-glutaconsäure-diäthylester hergestellt. Dieser wird mit Kaliumcyanid nach *Hope*[1]) umgesetzt und das Reaktionsprodukt durch 48stündiges Kochen mit 40-proz. Schwefelsäure verseift und decarboxyliert[3]). Die mit Äther extrahierte β-Methyl-tricarbal-

[1]) Soc. **1912**, 909. [2]) Soc. **1905**, 1687.
[3]) Bei *E. Hope* finden sich keine Angaben über die Dauer der Verseifung.

lylsäure krystallisiert von selbst und wird so in fast quantitativer Ausbeute aus dem α-Cyano-β-methyl-glutaconsäure-diäthylester erhalten. *Hope* verestert das rohe Verseifungsprodukt (ohne Angabe ob krystallin) mit äthanolischer Schwefelsäure, destilliert den Ester und verseift ihn wieder. Er erhält so eine Ausbeute von ca. 40% der Theorie. Der Schmelzpunkt unseres Präparates liegt nach fünfmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther konstant bei 156—158°. *Hope* krystallisiert dagegen aus Salzsäure und gibt einen Schmelzpunkt von 165—166° an.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

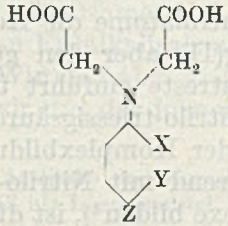
---

165. Komplexone IV. Die Acidität und die Erdalkalikomplexe der Anilin-diessigsäure und ihrer Substitutionsprodukte

von G. Schwarzenbach, A. Willi und R. O Bach.

(28. VI. 47.)

1. In Fortsetzung unserer Arbeiten über Acidität und Komplexbildungsvermögen von Derivaten der Imino-diessigsäure[1]) berichten wir heute über die Verbindungen I—VII der folgenden Zusammenstellung:



I:	X = H	Y = H	Z = H	Anilin-diessigsäure
II:	X = SO_3H	Y = H	Z = H	Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure
III:	X = H	Y = SO_3H	Z = H	Anilin-diessigsäure-m-sulfosäure
IV:	X = H	Y = H	Z = SO_3H	Anilin-diessigsäure-p-sulfosäure
V:	X = COOH	Y = H	Z = H	Anilin-diessigsäure-o-carbonsäure
VI:	X = H	Y = COOH	Z = H	Anilin-diessigsäure-m-carbonsäure
VII:	X = H	Y = H	Z = COOH	Anilin-diessigsäure-p-carbonsäure

Der Grund für die Wahl von Phenylimino-diessigsäure und ihren Substitutionsprodukten war die Hoffnung, bei deren Anionen einfache Beziehungen zwischen Basizität und Komplexbildungsvermögen anzutreffen. Aromatische Verbindungen haben für theoretische Betrachtungen den Vorteil der räumlichen Starrheit ihrer Molekeln. Diesem Umstand hat man das Bestehen von linearen Beziehungen zwischen Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten

[1]) *Schwarzenbach, Kampitsch* und *Steiner*, Helv. **28**, 828, 1133 (1945); **29**, 364 (1946).

bei einer sehr grossen Anzahl verschiedenster Reaktionen zu verdanken[1]). Der konstantbleibende Abstand zwischen dem Substituenten und dem Stickstoffatom bei den Phenylimino-diessigsäuren könnte nun auch bedingen, dass der Substituent sowohl bei der Bindung des Protons als auch bei der Bindung von Metallionen in derselben Art und Weise wirkt, woraus einfache Gesetzmässigkeiten resultieren würden. Als Substituent am Kern der Phenylimino-diessigsäure wurden die beiden ionogenen Gruppen $—SO_3^-$ und $—CO_2^-$ gewählt, weil wir uns von diesen eine besonders grosse Wirkung versprachen.

Seitdem *G. N. Lewis* mit dem Begriff der nucleophilen Partikel[2]) sowohl Protonenacceptoren als auch Molekeln und Ionen, welche mit Metallatomen Komplexe bilden können, zusammenfasste, hat man immer wieder nach quantitativen Beziehungen zwischen Basizität und Komplexbildung gesucht. Vielfach hat man eine Parallelität der beiden Erscheinungen erwartet[3]), obschon bereits die ersten quantitativen Messungen[4]) eher Anhaltspunkte für die gegenteilige Auffassung ergaben. Heute weiss man, dass von einer strengen Parallelität der Nucleophilie verschiedener Basen gegenüber Protonen und andern elektrophilen Partikeln nicht die Rede sein kann. Das ist jüngst von *Flood*[5]) wieder gezeigt worden, der Ammoniak[6]) und Glykolat als Komplexbildner miteinander vergleicht. Er findet dabei, dass die Einführung des Essigsäurerestes in die NH_3-Molekel bei Cu(II), Ni(II), Zn, Co(II) und Cd als Zentralatome die Komplexbildung bedeutend verstärkt, bei Ag und Hg(II) aber den gegenteiligen Einfluss hat. Wenn man weitere Acetatreste einführt und zu den Anionen der Imino-diessigsäure und Nitrilo-triessigsäure übergeht, so verändern sich die Verhältnisse bei der Komplexbildung offenbar nochmals in derselben Richtung. Während mit Nitrilo-triacetat selbst die Erdalkaliionen stabile Komplexe bilden[4]), ist die Komplexbildung gegenüber Silberion so schwach geworden, dass sich $\{AgCl\}$ nicht mehr in Nitrilo-triacetat auflöst.

Aber nicht einmal innerhalb der eng zusammengehörigen Gruppe der Erdalkaliionen verändert sich die Stabilität der Komplexe stets in demselben Sinne, indem in vielen Fällen Mg stärker gebunden wird als Ca und in andern das Komplexon Ca dem Mg bevorzugt[7]). In

---

[1]) *Hammett*, Am. Soc. **59**, 97 (1937); *Schwarzenbach* und *Egli*, Helv. **17**, 1176, 1183 (1934); *Schwarzenbach* und *Rudin*, Helv. **22**, 360 (1939).

[2]) *G. N. Lewis*, J. Franklin Inst. **226**, 293 (1938).

[3]) *Luder*, Chem. Reviews **27**, 547 (1940).

[4]) *Rieley* und *Gallafent*, Soc. **1931**, II, 2029.

[5]) *Flood* und *Loras*, Tidskr. for Kjemi, Bergvesen og Metallurgi **5**, 35 (1944); **6**, 83 (1945).

[6]) *J. Bjerrum*, „Metal ammine Formation in aqueous Solution", Kopenhagen 1941.

[7]) *Schwarzenbach*, *Kampitsch* und *Steiner*, Helv. **28**, 828, 1133 (1945); **29**, 364 (1946).

dieser Abhandlung werden wir zeigen, dass die Phenylimino-diessigsäure-o-sulfosäure sogar Ba dem Mg vorzieht.

Das Resultat dieser Untersuchung vorwegnehmend, sei gleich hier gesagt, dass die Vermutung, bei den substituierten Phenylimino-diessigsäuren besonders einfache Verhältnisse anzutreffen, irrig war. Die Zahlen der folgenden Tabellen mit den Aciditätskonstanten und Komplexbildungskonstanten lassen wenig Regelmässigkeit erkennen. Beim Vergleich von Basizität und Komplexbildungstendenz machte sich allerdings bei den Verbindungen I—VII der Umstand erschwerend geltend, dass die verschiedenen Aciditätskonstanten nicht immer bestimmten Protonen der Molekel zugeordnet werden können.

Als interessanten Befund können wir erwähnen, dass die Orthanilsäure-diessigsäure (II) und die Anthranilsäure-diessigsäure (V) kräftige Komplexbildner gegenüber den Erdalkaliionen sind. Bei (II) haben wir auch eine Bindefähigkeit für Na^+ und Li^+ festgestellt. Die Phenylimino-diessigsäure selbst und ihre m- und p-Substitutionsprodukte binden hingegen die Erdalkaliionen nur schwach und sind deshalb ohne analytisches Interesse. Die ausgesprochene Ausnahmestellung der beiden ortho-Substitutionsprodukte kann man damit erklären, dass man annimmt, dass die Sauerstoffatome des Substituenten bei der Komplexbildung dem Metallatom ebenfalls als Koordinationspartner dienen.

2. Die Berechnung der Aciditäts- und Komplexbildungskonstanten geschah wiederum aus potentiometrisch, zuerst bei Abwesenheit und dann bei Gegenwart von Erdalkalisalz aufgenommenen Neutralisationskurven der Säuren. Wir sind aber diesmal insofern anders vorgegangen als früher[1]), als wir uns der folgenden Kette ohne Flüssigkeitspotentiale bedienten:

Pt, H_2	Lösung m. Aciditäts- und Komplexgl., in 0,1-n. KCl als Lösungsmittel	AgCl, Ag

Sämtliche Lösungen enthielten soviel {KCl}, dass die Konzentration von $[Cl^-]$ stets 0,100 betrug. Neben diesem Salz war die Konzentration der Teilnehmer am Aciditäts- und Komplexgleichgewicht, also der Phenylimino-diessigsäuren und der Erdalkalisalze stets so klein, dass die ionale Stärke der Lösung konstant gesetzt werden konnte. Der dadurch erreichte Vorteil des Wegfallens der stets unsichern Flüssigkeitspotentiale und der Konstanz der Aktivitätskoeffizienten sind hinlänglich bekannt[2]). Ohne diesen Vorteil wäre hier die exakte Aufklärung der recht komplizierten Gleichgewichte, an denen 2-und 3-fach geladene Ionen teilnehmen, nicht möglich gewesen, und die sehr geringe Komplexbildungstendenz der Substanzen I, III, IV, VI und VII hätte nicht erfasst werden können. Die Elektrode [Ag, AgCl] eignet

[1]) vgl. Fussnote [7]) auf S. 1304.

[2]) *Harned* und *Owen*, „The physical chemistry of electrolytic Solutions", New York 1943, p. 497.

sich auch in alkalischer Lösung vorzüglich als Vergleichselektrode, da, wie schon erwähnt, die Komplexone Ag^+ nur schwach komplex zu binden vermögen.

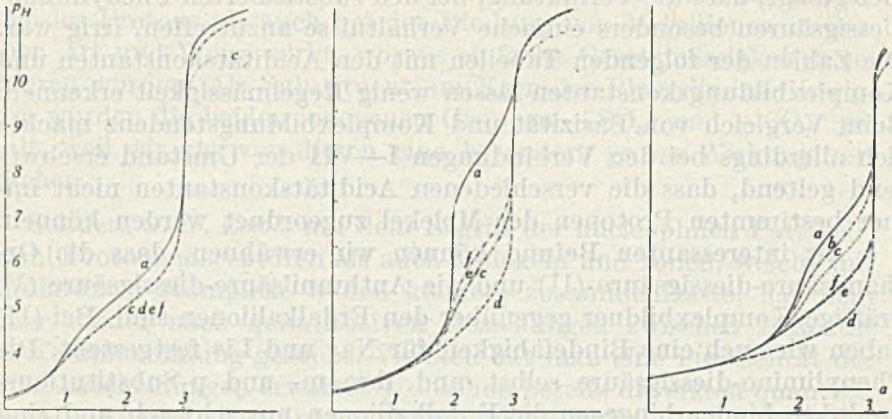


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

Neutralisationskurven von Anilin-diessigsäure-p-carbonsäure (Fig. 1), Anilin-diessigsäure-o-carbonsäure (Fig. 2) und Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure (Fig. 3). Die Kurven a wurden ohne Zusatz, b mit einem Zusatz von $Li^{\cdot}$, c mit $Mg^{\cdot\cdot}$, d mit $Ca^{\cdot\cdot}$, e mit $Sr^{\cdot\cdot}$ und f mit $Ba^{\cdot\cdot}$ aufgenommen.

Die Fig. 1—3 zeigen einige der aufgenommenen Titrationskurven, deren mathematische Auswertung im experimentellen Teil beschrieben ist. Die Tabellen I und IV enthalten die Resultate. Die Zahlen bedeuten diesmal nicht die thermodynamischen Gleichgewichtskonstanten, sondern Konzentrationskonstanten, wie es durch den Index c (K^c) angedeutet ist. Diese Konstanten, die nur für das betreffende Medium einer 0,1-n. KCl-Lösung gelten, lassen sich natürlich zum Studium der Konstitutionseinflüsse ebenso gut verwenden wie die für unendlich verdünnte Lösungen geltenden thermodynamischen Gleichgewichtskonstanten.

Die Tabelle I gibt die Logarithmen der Aciditätskonstanten K^c wieder. Die tiefstehenden Indices 0, 1, 2, 3 bezeichnen die Nummer des austretenden Protons und zugleich die Ladung der zurückbleibenden basischen Partikel. K_0^c ist also die Konstante eines Ammoniumions, K_1^c diejenige einer ungeladenen Säuremolekel und K_2^c und K_3^c diejenigen von Anionsäuren.

Zur Interpretation der Substitutionseinflüsse bei den Substanzen II bis VII sind auch die Ionisationskonstanten von Aniliniumion (VIII), den drei Anilinsulfosäuren (IX, X, XI) und den drei Aminobenzoesäuren (XII, XIII, XIV) gemessen und in die Tabelle I aufgenommen worden. Die keinerlei messbare basische Eigenschaften aufweisenden Anilinsulfosäuren ($-\lg K_0^c < 1$) liegen sicherlich ausschliesslich als Betaine vor. Es handelt sich also um die Acidität einer

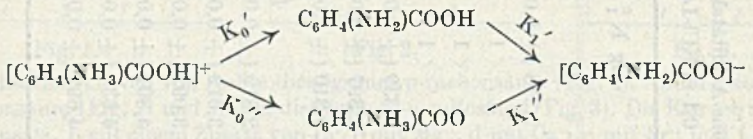
Tabelle I.

Negative Logarithmen der Konzentrations-Aciditätskonstanten (apparent ionization constants) in wässeriger 0,1-n. KCl-Lösung bei 20°.

	Substanz	$-\lg K_0^c$	$-\lg K_1^c$	$-\lg K_2^c$	$-\lg K_3^c$
I	Anilin-diessigsäure		2,398 (± 0,04)	4,982 (± 0,02)	
II	Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure		< 1	3,398 (± 0,04)	6,293 (± 0,02)
III	Anilin-diessigsäure-m-sulfosäure		< 1	2,357 (± 0,04)	4,785 (± 0,02)
IV	Anilin-diessigsäure-p-sulfosäure		< 1	2,310 (± 0,06)	4,542 (± 0,03)
V	Anilin-diessigsäure-o-carbonsäure		2,339 (± 0,04)	2,980 (± 0,01)	7,753 (± 0,01)
VI	Anilin-diessigsäure-m-carbonsäure		2,397 (± 0,03)	4,061 (± 0,01)	5,097 (± 0,03)
VII	Anilin-diessigsäure-p-carbonsäure		2,310 (± 0,03)	4,276 (± 0,02)	5,200 (± 0,04)
VIII	Anilin	4,765 (± 0,01)			
IX	Anilin-o-sulfosäure	< 1	2,319 (± 0,02)		
X	Anilin-m-sulfosäure	< 1	3,612 (± 0,01)		
XI	Anilin-p-sulfosäure	< 1	3,092 (± 0,01)		
XII	Anilin-o-carbonsäure	2,087 (± 0,04)	4,804 (± 0,01)		
XIII	Anilin-m-carbonsäure	3,168 (± 0,05)	4,631 (± 0,01)		
XIV	Anilin-p-carbonsäure	2,537 (± 0,02)	4,699 (± 0,01)		

Ammoniumgruppe wie beim Anilin, und der Vergleich von K_1^c bei IX, X und XI mit K_0^c bei VIII zeigt den Einfluss des Substituenten $-SO_3^-$. Wie die Zahlen zeigen, übt dieser trotz seiner negativen Ladung eine stark acidifizierende Wirkung aus, die in o-Stellung 2,446, in m 1,153 und in p 1,673 Einheiten beträgt.

Bei den Aminobenzoesäuren XII, XIII und XIV ist die Interpretation nicht so einfach, weil dem austretenden Proton kein bestimmter Platz in der Molekel zugewiesen werden kann. Da das Proton an einem aromatisch gebundenen Stickstoff ungefähr ebenso fest haftet wie an einer Carboxylatgruppe, sind die Betainform und die Aminobenzoesäureform energetisch etwa gleichwertig, so dass beide Formen nebeneinander im Gleichgewicht in ähnlichen Konzentrationen vorkommen. Die gemessenen Werte von K_0 und K_1 sind deshalb Kombinationen der einfacheren Konstanten K_0', K_0'' und K_1', K_1'', deren Bedeutung aus folgendem Dissoziationsschema erkenntlich ist:

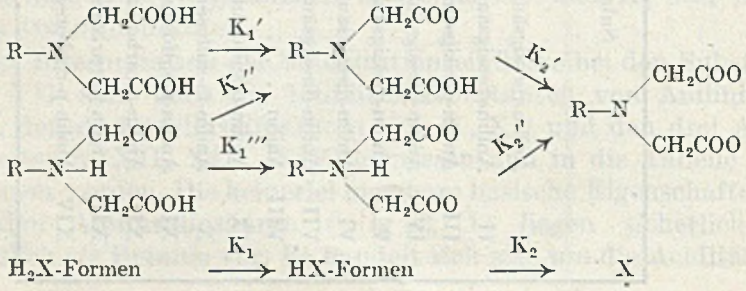


Den Zusammenhang zwischen den gemessenen und den einfachen Konstanten vermitteln die folgenden Gleichungen:

$$K_0 = K_0' + K_0'', \quad K_1 = K_1' \cdot K_1''/(K_1' + K_1'')$$

Da keinerlei Mittel zur Verfügung stehen, die Aufteilung der gemessenen Werte in die einfachen vorzunehmen, ist es nicht möglich, den Einfluss von ionogenem COO^- auf die Acidität der Ammoniumgruppe, der mit Hilfe der Konstanten K_1'' zu messen wäre, anzugeben. Man kann aber die Aussage machen, dass K_1'' nicht wesentlich kleiner sein kann als K_0 von Anilin, dass also die ionogene Carboxylatgruppe auch in der o-Stellung keinen basifizierenden, sondern eher einen acidifizierenden Einfluss ausübt. Das steht, wie wir noch sehen werden, ganz im Gegensatz zu ihrem Einfluss bei der Verbindung V.

Noch etwas komplizierter ist es bei der Anilin-diessigsäure (I) und ihren Sulfosäuren (II—IV), wo drei einfache K_1-Werte und zwei K_2-Werte zu unterscheiden sind:



R bedeutet in den Formeln C_6H_5 oder $C_6H_4(SO_3^-)$. (Im letzteren Falle muss K_1 durch K_2 und K_2 durch K_3 ersetzt werden.) Der Zusammenhang zwischen den gemessenen und den einfachen Konstanten wird diesmal durch die folgenden Gleichungen wiedergegeben:

$$K_1 = \frac{K_1'(K_1''+K_1''')}{K_1''+K_1'} \; ; \quad K_2 = \frac{K_2' \cdot K_2''}{K_2'+K_2''}$$

Sicher sind bei I, III und IV die beiden tautomeren Formen sowohl bei der Partikel H_2X als auch bei HX energetisch ungefähr gleichwertig, so dass die Einzelkonstanten K_1', K_1'', K_1''' und K_2', K_2''' untereinander von derselben Grössenordnung sind. Es existiert hier kein Mittel, die Einzelkonstanten zu erfahren. Anders ist es hingegen bei II, deren dritte Aciditätskonstante K_3 so klein ist, dass sie nicht einer Carboxylgruppe zugeschrieben werden kann. In der Partikel HX^{-2} von II liegt also überwiegend das betainartige Tautomere $C_6H_4(SO_3)NH{=}(CH_2COO)_2$ vor, in welchem das letzte der drei aciden Protonen am N sitzt. Dieser Schluss kann auch aus den später zu besprechenden Dissoziationskonstanten in 10-proz. Alkohol gezogen werden. Die ionogene SO_3-Gruppe muss also die Basizität des N der Anilin-diessigsäure wesentlich gesteigert haben und wirkt somit gerade umgekehrt wie in IX (siehe oben). Die o-ständige SO_3-Gruppe steigert auch die Bindefähigkeit für Metallionen bei der Komplexbildung gewaltig, und es ist naheliegend, beide Tatsachen ähnlich zu erklären und anzunehmen, dass auch das Proton „komplex" gebunden ist, indem es eine chelatisierende Wasserstoffbrücke eingegangen hat.

Noch verwickelter sind die Verhältnisse bei den Anilin-diessigsäure-carbonsäuren V—VII. Es müssen hier je drei tautomere Formen der Säure H_3X und des Ions HX^{-2} berücksichtigt werden und beim Ion H_2X^- gibt es sogar vier Möglichkeiten der Verteilung der beiden Protonen. Deshalb sind die gemessenen Werte von sowohl K_1 als auch von K_2 Kombinationen von je 7 einfachen Konstanten, während K_3 in deren drei zerlegt werden sollte. Eine Aussage über die Lage des Gleichgewichtes zwischen den Tautomeren kann einzig beim Ion HX^{-2} der Anthranilsäure-diessigsäure (V) gemacht werden, dessen Aciditätskonstante K_3 von etwa 10^{-8} sicher nicht einer Carboxylgruppe zuzuschreiben ist. Auch bei V liegt also das Ion HX^{-2} in der Betainform vor. Die o-ständige ionogene Carboxylatgruppe steigert also die Basizität des N noch wesentlich mehr als die SO_3-Gruppe und wirkt somit wiederum auch auf das Proton ähnlich wie auf die Metallionen (siehe unten) bei der Komplexbildung. Auch hier ist an eine chelatartige Bindung des Protons zu denken, da ja die Carboxylatgruppe in XII keinen derartigen Einfluss ausübt (siehe oben).

3. Wir haben noch versucht, durch Betrachtung des Einflusses einer Änderung des Lösungsmittels auf die Dissoziationskonstanten

etwas über den Standort der austretenden Protonen zu erfahren. Als Änderung des Lösungsmittels diente ein Zusatz von 10 Vol-% Alkohol. Die Messweise unterschied sich ausser diesem Alkoholzusatz in nichts vom Vorgehen in rein wässerigen Lösungen. Auch die alkoholischen Lösungen enthielten {KCl} von der konstanten Konzentration 0,1-n. Die Tabelle II gibt die Resultate wieder.

Tabelle II.

Negative Logarithmen der scheinbaren Ionisationskonstanten in 10 Vol.-proz. alkoholischer 0,1-n. KCl-Lösung bei 20°.

Substanz	$-\lg K_1^c$	$-\lg K_2^c$	$-\lg K_3^c$
I	2,398 (0,03)	5,180 (0,01)	
II	< 1	3,569 (0,02)	6,378 (0,02)
III	< 1	2,377 (0,06)	5,066 (0,03)
IV	< 1	2,230 (0,05)	4,782 (0,04)
V	2,553 (0,05)	3,108 (0,03)	7,893 (0,02)
VI	2,523 (0,04)	4,276 (0,02)	5,356 (0,03)
VII	2,495 (0,03)	4,553 (0,02)	5,444 (0,03)

Beim Übergang zu einem Lösungsmittel mit kleinerer Dielektrizitätskonstante nimmt der p_K-Wert einer Kationsäure im allgemeinen ab und derjenige einer ungeladenen Säure zu. Noch stärker als bei ungeladenen Säuremolekeln ist die Aciditätsabnahme bei Anionsäuren, besonders bei mehrfach negativ geladenen. Es war deshalb zu erwarten, dass bei unsern Substanzen diejenigen Dissoziationskonstanten, die durch einen Verlust des am N sitzenden Protons bedingt sind, sich bei Alkoholzusatz anders verhalten würden als diejenigen, bei welchen das Proton von einer Carboxylgruppe abdissoziiert. Allerdings werden sich Ammoniumgruppen und Carboxylgruppen, die in der Säuremolekel räumlich nahe sind, gegenseitig beeinflussen, so dass die Änderungen des p_K-Wertes nicht dieselben sein werden, die man bei einem einfachen Ammoniumion oder einfachen Carbonsäuren üblicherweise findet. Wir dürfen jedoch erwarten, dass sich der p_K-Wert bei Alkoholzusatz stärker erhöhen wird, wenn das Proton von einer Carboxylgruppe weggeht als dann, wenn es seinen Standort am N-Atom verlässt. Dass dem tatsächlich so ist, geht aus der Tabelle III hervor. Die Veränderung der Acidität ist dabei mit $\Delta \lg K$ bezeichnet:

$$\Delta \lg K = (\lg K)_{\text{Wasser}} - (\lg K)_{\text{Alkohol}}$$

Diese Differenzen wollen wir vergleichen mit der Änderung, welche ein 10-proz. Alkoholzusatz durchschnittlich beim p_K-Wert von einfachen Carbonsäuren, von einfach negativen Anionensäuren (p_{K2} von Dicarbonsäuren) und doppelt negativen Anionsäuren (p_{K3} von Citronen-

säure) hervorruft. Diese Durchschnittswerte betragen etwa 0,2, 0,3 und 0,35 p_K-Einheiten[1]).

Tabelle III.

Substanz	$\Delta \lg K_1^c$	$\Delta \lg K_2^c$	$\Delta \lg K_3^c$
Vergleichswerte	0,2	0,3	0,35
I	0,000	0,189	
II		0,171	0,085
III . . .		0,020	0,281
IV		−0,080	0,240
V	0,214	0,128	0,140
VI	0,126	0,215	0,259
VII . . .	0,185	0,277	0,244

Die Tabelle III zeigt, dass der Vergleichswert der betreffenden Kolonne bei den Anilin-diessigsäurederivaten nur in einem einzigen Fall erreicht wird. Im allgemeinen verhalten sich die Substanzen I—VII wie Säuren, welche weder Oniumsäuren noch Carboxylsäuren sind. Diese Tatsache ist nicht überraschend, da ja das Proton sowohl von der positiven NH-Gruppe als auch von einer Carboxylgruppe abdissoziieren kann, und die meisten der gemessenen Dissoziationskonstanten, wie besprochen, als Kombinationen mehrerer einfacher Konstanten aufzufassen sind. Einen auffallend grossen Unterschied gegenüber dem Vergleichswert finden wir bei $\Delta \lg K_3$ von II und V, was mit der früher gemachten Aussage übereinstimmt, dass es sich hier sicher um die Ablösung des H vom N-Atom handelt. Sehr klein sind auch die beiden $\Delta \lg K_2$-Werte von III und IV und der $\lg K_1$-Wert von I. Das lässt darauf schliessen, dass die Anilin-diessigsäure und ihre in m und p eine SO_3-Gruppe tragenden Substitutionsprodukte in der Betainform vorliegen und das zuerst austretende Proton von dieser Oniumgruppe herstammt, während die Carboxylgruppe erst in zweiter Linie dissoziiert.

4. Wenn man die Neutralisationskurven der Substanzen I—VII in Gegenwart von Erdalkalisalzen aufnimmt, so werden gewisse Puffergebiete nach unten verschoben, wie es die Fig. 1—3 zeigen. Für II und V ist diese Verschiebung sehr stark und für jedes Erdalkaliion deutlich individuell verschieden. Zudem wird von der Verschiebung lediglich das dritte Puffergebiet betroffen. Es handelt sich also hier sicherlich wieder um den Ersatz des am N sitzenden Protons des Ions HX^{-2} durch das Metallatom, wie es bei allen Komplexonen der Fall ist:

$$HX^{-2} + Me^{+2} \longrightarrow MeX^{-} + H^{+}$$

[1]) Entnommen aus den Zusammenstellungen von *Michaelis* und *Mizutani*, Z. physikal. Ch. **116**, 135, 350 (1925) und *Mizutani*, Z. physikal. Ch. **118**, 318, 327 (1925).

Es ist gewiss, dass sich bei Gegenwart überschüssigen Erdalkaliions nur solche Komplexe bilden, die pro Metallatom ein einziges X-Ion enthalten. Das geht eindeutig aus Kurven hervor, die bei Gegenwart von nur ½ Atom Metall pro Komplexon erhalten wurden, weil hier ebenfalls pro Metallion nur ein einziges Proton frei wird. Erst bei höheren p_H-Werten werden höhere Komplexe möglich, die aber im Vergleich zu den einfachen Ionen sehr unbeständig sind. Bei Anthranil-diessigsäure V ist z. B. die Bildungskonstante des höheren Ca-Komplexes $[CaX_2]^{-4}$:

$$K_{k_2} = \frac{[CaX_2''']}{[X''']\cdot[CaX']}$$

sicher kleiner als 10, gegenüber einem Wert von 10^{+5} für K_{K_1}. Es ist deshalb völlig gerechtfertigt, nur diese erste Komplexbildung zu berücksichtigen.

Bei den Substanzen I, III, IV, VI und VII ändern sich die Neutralisationskurven nur wenig, wenn man Erdalkalisalze zufügt, wie es die Fig. 1 zeigt. Zudem sind die Effekte, welche Mg, Ca und Ba ausüben kaum voneinander zu unterscheiden. Auch hier ist die höhere Komplexbildung sicher völlig zu vernachlässigen. Hingegen tritt eine andere Komplikation auf, nämlich die Bildung von Hydrogenkomplexen [MeHX]. Man kann deren Bildung schon bei oberflächlicher Betrachtung der Kurven daran erkennen, dass nicht nur das dritte Puffergebiet der Säuren, sondern in geringerem Masse auch das zweite durch den Erdalkalizusatz erniedrigt wird. Dieses gegenüber andern Komplexonen sowie gegenüber II und V unterschiedliche Verhalten ist darauf zurückzuführen, dass im Aciditätsgleichgewicht solche HX''- und H_2X'-Ionen auftreten, die am Zentralstickstoff bereits kein Proton mehr tragen, und die deshalb zur Komplexbildung prinzipiell ebenso befähigt sind wie die Ionen X'''. Die Erniedrigung nicht nur des letzten, sondern auch des vorletzten Puffergebietes durch Erdalkalizusatz ist also ein dritter Hinweis darauf, dass mehrere tautomere Formen der Partikeln H_3X, H_2X' und HX'' nebeneinander vorkommen. Die Bildung der Hydrogenkomplexe (MeHX) wurde bei der Berechnung des Gleichgewichtes nicht berücksichtigt, da die Genauigkeit der Messdaten dazu nicht ausreicht. Anderseits wird durch diese Bildung der sauren Komplexe die Genauigkeit der Zahlen für die Bildungskonstante des normalen Komplexions beeinträchtigt; besonders wenn für die Berechnung Punkte aus dem ersten oder zweiten Puffergebiet herangezogen werden. Die derart berechneten K_k-Werte weisen einen deutlichen Gang auf.

Wie aus Tabelle IV, welche die Versuchsergebnisse wiedergibt, hervorgeht, vermögen einzig Anthranilsäure-diessigsäure und in etwas abgeschwächter Weise auch Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure die Erdalkaliionen so kräftig zu binden, dass sie mit den aliphatischen Komplexonen vergleichbar werden. Auf die Tatsache, dass II Sr und Ba

wesentlich stärker zu binden vermag als Mg, ist oben schon hingewiesen worden. Vielleicht existiert ein Zusammenhang mit der Schwerlöslichkeit der Sulfate, die ja bei Sr und Ba auch viel grösser ist als bei Mg, so dass die o-ständige SO_3-Gruppe dem Komplexon sozusagen „Sulfateigenschaften" gegeben hat.

Tabelle IV.

lg K_k^c-Werte. K_k^c bedeutet die Gleichgewichtskonstante für die Reaktion: $X^{-n} + Me^{+m} \rightarrow [MeX]^{m-n}$, gültig für 20° und die konstante ionale Stärke einer 0,1-n. KCl-Lösung.

Komplexbildner H_nX	$Mg^{\cdot\cdot}$	$Ca^{\cdot\cdot}$	$Sr^{\cdot\cdot}$	$Ba^{\cdot\cdot}$	$Li^{\cdot}$	$Na^{\cdot}$
I Anilin-diessigsäure	1,15	0,6	unter 1	unter 1		
II Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure	2,68	4,57	3,50	3,48	2,26	0,98
III Anilin-diessigsäure-m-sulfosäure	1,26	1,26	—	—		
IV Anilin-diessigsäure-p-sulfosäure	1,15	0,95	—	—		
V Anilin-diessigsäure-o-carbonsäure	3,91	5,06	3,91	3,57		
VI Anilin-diessigsäure-m-carbonsäure	1,38	1,46	ca. 1,0	ca. 1,0		
VII Anilin-diessigsäure-p-carbonsäure	1,30	1,3	unter 1	unter 1		

Anilin-diessigsäure selbst bildet nur lose zusammengehaltene Komplexe und die Substituenten SO_3' und CO_2' in m- und p-Stellung vermögen die Komplexbildungskonstante nur unbedeutend zu erhöhen.

Von der Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure wurde auch die Bildung der schwachen Komplexe mit Li^+ und Na^+ untersucht und die Bildungskonstanten in die Tabelle IV aufgenommen.

Experimenteller und rechnerischer Teil.

Herstellung der Substanzen.

Anilin wurde im Vakuum destilliert und dann zur Messung eingewogen. Die drei Anilinsulfosäuren IX—XI und die drei Aminobenzoesäuren XII—XIV wurden vor der Messung mehrmals umkrystallisiert und dann im Hochvakuum getrocknet.

Anilin-diessigsäure stellten wir nach den Angaben von *Vorländer* und *Mumme*[1]) her, und krystallisierten dann das Produkt mehrmals aus Wasser-Alkohol um. Anthranilsäure-diessigsäure erhielten wir nach den Angaben von *Vorländer* und *Mumme*[2]). Sie ist ebenfalls leicht durch Krystallisation zu reinigen.

Anilin-diessigsäure-m-carbonsäure und -p-carbonsäure sind bisher noch nicht beschrieben worden. Ihre Herstellung gelingt auf folgende Weise ohne Schwierigkeiten: 13,7 g der reinen Aminobenzoesäure wurden mit 5-n. NaOH neutralisiert, die Lösung des Na-Salzes aus 20 g Chloressigsäure zugesetzt und in das Gemisch bei der Kochtempe-

[1]) *Vorländer* und *Mumme*, B. **34**, 1647 (1901).
[2]) *Vorländer* und *Mumme*, B. **33**, 3182 (1900).

ratur langsam 40 cm³ 5-n. NaOH eingetragen. Der p_H-Wert wurde dabei anfänglich zwischen dem Umschlag des Phenolphtaleins und demjenigen des Thymolphtaleins gehalten. Die ersten $^2/_3$ der NaOH werden rasch aufgenommen. Später sinkt das p_H nicht mehr unter 10. Zum Schluss wurde eine Stunde gekocht, gekühlt und mit $^3/_{10}$ Mol. HCl angesäuert. Die dabei ausfallende Diessigsäure wurde mehrmals aus heissem Wasser umkrystallisiert, und im Vakuum bei 100° getrocknet. Die Reinheit des Produktes wurde durch potentiometrische Bestimmung des Äquivalentgewichtes mit NaOH geprüft.

Etwas mehr Schwierigkeiten bereiteten die bisher noch unbekannten drei Sulfosäuren der Anilin-diessigsäure.

Für die Gewinnung von II wurden 8,7 g Orthanilsäure mit 10 cm³ 5-n. NaOH ins Salz verwandelt, eine Lösung vom Na-Salz von 19 g Chloressigsäure in 50 cm³ Wasser zugegeben, die Mischung auf den Kochpunkt gebracht und langsam 40 cm³ 5-n. NaOH zugetropft. Der p_H-Wert wurde möglichst lange zwischen den Umschlägen von Phenol- und Thymolphtalein gehalten. Erst der letzte Viertel der Lauge wird so langsam aufgenommen, dass dieses nicht mehr gelingt und man mit dem p_H über 10 gehen muss. Nun wurde das Gemisch auf 37 cm³ eingedampft, das dabei ausgefallene NaCl entfernt, 10 cm³ Eisessig zugegeben und mit Alkohol gefällt. Es entsteht ein leicht gelbliches Öl, das nochmals in Eisessig aufgenommen und wieder mit absolutem Äthanol gefällt wurde, wobei eine zähe Paste entsteht. Diese wurde in 10 cm³ Wasser gelöst, starke CO_2-freie NaOH bis zum Phenolphtaleinumschlag zugetropft und mit absolutem Alkohol gefällt. Es entsteht dabei ein dicker Krystallbrei des Trinatriumsalzes $\{Na_3[(C_6H_4(SO_3)N(CH_2COO)_2]\}$ Dieses sehr hygroskopische Salz konnte nur durch mehrmaliges Umfällen aus konz. wässeriger Lösung mit Alkohol gereinigt werden. Wegen der Hygroskopizität konnten keine guten Werte bei der Verbrennungsanalyse erhalten werden. Auch die Analysenwerte für S und Na fielen zu niedrig aus, standen jedoch genau im atomaren Verhältnis von 1:3, da für die beiden Bestimmungen dieselbe Einwage benutzt wurde. Im Produkt konnten weiter kein Cl′, Acetat, Chloracetat oder Glykolat nachgewiesen werden. Die Reinheit unseres Produktes, abgesehen von seinem Wassergehalt, geht am eindeutigsten aus der mathematischen Analyse der potentiometrisch mit HCl aufgenommenen Neutralisationskurve hervor, besonders aus dem Puffergebiet bei p_H 6,3, welches genau demjenigen einer reinen Säure bzw. Base entspricht.

Bei der Herstellung von III wurden 1 Mol reine Metanilsäure mit 2,5 Molen Chloressigsäure und einem Überschuss von bas. Mg-carbonat in ca. 500 cm³ Lösung für 3ʰ gekocht. Wenn man nun mit HCl bis zum Methylorangeumschlag ansäuert und viel NaCl zugibt, so erhält man das Dinatriumsalz $\{Na_2[C_6H_4(SO_3)NH(CH_2COO)_2] \cdot 5\,H_2O\}$ in derben Krystallen, die leicht aus NaCl-haltiger Lösung umzukrystallisieren sind. Man kann das Salz als Säure titrieren, wobei ein Äquivalentgewicht von 419 (ber. 422) gefunden wurde. Bei 100° im Vakuum bei 16 mm Hg gehen 19,1% Wasser weg (ber. 21,2). Analysenwerte der H_2O-freien Substanz: N = 4,20% (ber. 4,21), S = 9,76% (ber. 9,62).

Zur Herstellung von IV wurden die Na-Salze von 17,4 g Sulfanilsäure und 38 g Chloressigsäure zusammen gegeben und zu der Mischung (100 cm³) bei Siedehitze im Verlaufe von 2ʰ 80 cm³ 5-n. NaOH eingetragen. Aus der angesäuerten Lösung konnten keine Krystalle erhalten werden. Deshalb wurde gleich das alkalische Reaktionsgemisch bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Die dabei erhaltenen Krystalle sind von ausserordentlicher Wasserlöslichkeit und wurden mehrmals aus Wasser mit Alkohol umgefällt. Man erhält dabei das hygroskopische Trinatriumsalz $\{Na_3(C_{10}H_8O_7NS)\}$. Die Hygroskopizität bedingt auch hier, dass die Verbrennungsanalyse zu kleine Werte für C und N und einen zu hohen Wert für H liefert: C = 32,8% (ber. 33,7), H = 2,7% (ber. 2,3), N = 3,6 (ber. 3,95%). Trotz diesen Analysenwerten ist an der Reinheit der Substanz nicht zu zweifeln, da keine fremden Anionen nachzuweisen waren.

Messtechnik

Sämtliche Lösungen wurden mit 0,1-n. KCl als Lösungsmittel bereitet. Das dazu verwendete Kaliumchlorid war von höchster Reinheit und alles verwendete Wasser

wurde kurz vor Gebrauch bei etwa 30° in einer Schliffapparatur aus mit etwas NaOH versetztem einfach dest. Wasser im Vakuum redestilliert. Als Masslösung diente stets 0,1-n. KOH, die aus KCl durch Umsatz mit Ag_2O bereitet worden und völlig CO_2-frei war. Auch die Masslösung enthielt KCl in solcher Menge, dass die Cl-Konzentration 0,1-n. betrug.

Als Indikatorelektrode diente eine Wasserstoffelektrode vom Typus *Hildebrand*. Die Vergleichselektrode war ein dicker Silberdraht, auf dem anodisch AgCl niedergeschlagen worden war. Sie befand sich in einem in die Titrationsflüssigkeit tauchenden Glasrohr und stand nur durch eine enge Öffnung mit dieser in Verbindung. Das Betätigen eines kleinen Gummiballons erlaubte den flüssigen Inhalt dieses Elektrodenröhrchens herauszudrücken und durch eine neue Menge der Titrierflüssigkeit zu ersetzen, so dass der Inhalt mit der Hauptmenge stets gut durchmischt wurde und trotzdem kein Wasserstoff mit der Silberelektrode in Berührung kam.

Indikatorelektrode, Vergleichselektrode, Bürette, Thermometer, Gasauslass und mech. Rührer traten durch einen gut dichtenden Stopfen in das Titriergefäss, welches die Form eines grossen Reagensglases hatte und etwa 150 cm³ fasste. Es war nach Art eines *Dewar*-Gefässes doppelwandig ausgebildet, so dass durch den Zwischenraum das Wasser eines Durchflussthermostaten gepumpt werden konnte. Es wurde derart eine ausgezeichnete Temperaturkonstanz erreicht. Das zum Betriebe der Wasserstoffelektrode verwendete Gas stammte aus einer Stahlflasche, passierte $KMnO_4$, ein Rohr mit rotglühendem Kupfer, KOH, eine doppelwandige Waschflasche mit Titrierflüssigkeit, die mit dem Thermostatenwasser auf der Messtemperatur gehalten wurde, und erreichte schliesslich das Messgefäss.

Das Volum der Lösung bei Beginn betrug stets 100 cm³ und für die Titration wurden 1—2 cm³ Masslösung benötigt, die mit Hilfe einer 3 cm³-Mikrobürette, deren fein ausgezogene Spitze in die Titrierflüssigkeit tauchte, zugegeben wurden. Die Totalkonzentration der zu messenden Säure betrug etwa 10^{-3} und änderte sich während des Versuches nur um 1—3%. Die Konzentration des Erdalkaliions, welches zum Studium der Komplexbildung zugegeben wurde, betrug etwa 10^{-2}. Es wurde Erdalkalichlorid verwendet, und die Titrationsflüssigkeit dann natürlich mit weniger KCl versetzt, so dass die Chlorionenkonzentration stets 0,1-n. betrug.

Die Potentiale der galvanischen Kette wurden auf 0,1 mV. genau abgelesen, und darauf mit Hilfe von Gleichung (1) die Wasserstoffionenkonzentration berechnet.

$$E = E_0 + 0{,}05818 \cdot \lg H^+ \qquad (1)$$

Der Einfluss einer Variation des Druckes des Wasserstoffs, der zum Betrieb der Elektrode diente, musste nicht berücksichtigt werden, da E_0 stets an demselben Tag empirisch ermittelt wurde, an welchem man die Titration ausführte.

E_0 wurde durch Aufnahme der Neutralisationskurve von Perchlorsäure ermittelt. In jedem Punkt einer solchen Kurve ist natürlich $[H^+]$ bekannt und E_0 kann daraus berechnet werden. Einer einzelnen Kurve wurden derart 5—10 Einzelwerte von E_0 entnommen und daraus ein Mittelwert gebildet. Eine derartige Bestimmung von E_0 wurde fast täglich wiederholt, weil sich zeigte, dass der Wert Schwankungen innerhalb von 1—2 Millivolt unterworfen war. Für wässerige Lösungen betrug E_0 etwa 295 und für Lösungen in 10-proz. Alkohol 289 Millivolt.

Berechnung der Aciditätskonstanten.

Mit Hilfe von Gleichung (1) wurde $[H^\cdot]$ als Funktion des Neutralisationsgrades a (= Mole KOH pro Mol Säure) erhalten und zusammen mit c_s in Tabellen zusammengestellt, von denen die Tabellen V und VI Beispiele sind. Die Genauigkeit von $\lg [H^\cdot]$ beträgt dabei mindestens 0,01. Der Fehler, welcher a anhaftet, ist von Substanz zu Substanz verschieden und beträgt etwa 0,02—0,04. Eventuelle Fehler in c_s wirken sich weniger aus im Endergebnis.

Tabelle V.

Titrationskurve 13 der Anthranilsäure-diessigsäure												
a =	0	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50	1,75	2,27	2,46	2,66	2,86
$c_s \times 10^3$ =	1,031	1,029	1,026	1,023	1,021	1,018	1,016	1,013	1,008	1,006	1,004	1,002
[H·] =	1,301	1,110	0,929	0,753	0,592	0,428	0,275	0,130	4,92	2,11	0,955	0,350
	$\times 10^{-3}$								$\times 10^{-8}$			

Bei den einprotonigen Säuren VIII, IX, X, XI sowie bei K_3 von II und V geschah die Berechnung der Ionisationskonstanten aus diesen Messdaten in der üblichen Weise. Bei allen andern Substanzen überlappen sich aber zwei oder drei Puffergebiete so stark, dass man anders vorgehen muss. Das rein rechnerische Näherungsverfahren, welches wir in den letzten Publikationen erwähnten, haben wir nun nach dem Vorschlage von *A. Willi* mit Vorteil durch eine graphische Methode ersetzt, die am Beispiel der Anthranilsäure-diessigsäure (V) erläutert sei, deren erste beide Konstanten nur 0,64 p_K-Einheiten auseinander liegen.

Man hat die Aufgabe, aus den folgenden 4 Gleichungen (2)—(5) K_1 und K_2 zu finden, wozu man mindestens zwei Wertegruppen c_s, a, [H·] (s. Tabelle V) benötigt.

$$\frac{[H^\cdot]\cdot[HX']}{[H_2X]} = K_1 \qquad (2) \qquad\qquad \frac{[H^\cdot]\cdot[X'']}{[HX']} = K_2 \qquad (3)$$

$$[H_2X]+[HX']+[X''] = c_s \qquad (4) \qquad\qquad [HX']+2\,[X''] = a\cdot c_s+[H^\cdot] \qquad (5)$$

Wenn man aus diesen Gleichungen die Grössen $[H_2X]$, $[HX']$, $[X'']$ eliminiert, so kommt man zu der folgenden Gleichung (6):

$$K_2\left[(2-a)\cdot\frac{c_s}{[H^\cdot]}-1\right]-\frac{1}{K_1}\cdot\left[[H^\cdot]\cdot(a\cdot c_s+[H^\cdot])\right] = (a-1)\cdot c_s+[H^\cdot] \qquad (6)$$

Diese Gleichung stellt in der Ebene mit den Koordinaten $x = K_2$ und $y = 1/K_1$ eine Gerade dar, welche die Achsen x und y bei folgenden Werten schneidet:

$$\text{die x-Achse bei: } A = \frac{[H^\cdot]+(a-1)\cdot C_s}{(2-a)\cdot\left(\frac{c_s}{[H^\cdot]}\right)-1)}$$

$$\text{die y-Achse bei: } B = \frac{(a-1)\cdot c_s+[H^\cdot]}{H^\cdot\cdot(a\cdot c_s+[H^\cdot])}$$

Um nun K_1 und K_2 zu finden, berechnet man für mehrere Punkte der Titrationskurve mit Hilfe der Zahlen der Tabelle V die Werte von A und B, trägt diese in ein Koordinatensystem ein und verbindet die Punkte. Man erhält so für jede Wertegruppe c_s, a, [H·] eine Gerade, wie es die Fig. 4 für die Titrationskurve 13 zeigt. Die Geraden sollten theoretisch alle durch denselben Punkt gehen, was natürlich wegen der Messfehler nur angenähert der Fall ist. Die Koordinaten dieses Punktes x_0 und y_0 sind nichts anderes als die gesuchten Grössen $x_0 = K_2$ und $y_0 = 1/K_1$. Die Methode ist rasch und erlaubt eine graphische Mittelbildung der verschiedenen Schnittpunkte. Es hat sich gezeigt, dass die Genauigkeit des Verfahrens völlig genügend ist und es keinen Sinn hat, aus ein und derselben Kurve mehr herauszuholen. Man könnte dieses durch eine Ausgleichrechnung tun, die uns Herr Prof. *Finsler*[1]) zeigte, und über die wir später berichten werden. Diese Ausgleichrechnung erlaubt, allerdings mit erheblichem Arbeitsaufwand, die bestmöglichen Werte von K_1 und K_2 zu finden und den mittleren Fehler anzugeben. Wenn man aber die

[1]) Für seine freundliche Mithilfe sei auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Finsler* herzlich gedankt.

Resultate von getrennt aufgenommenen Kurven miteinander vergleicht, so erkennt man, dass der absolute Fehler grösser ist als der mittlere Fehler der Werte, die alle aus derselben Kurve stammen. Das kann nur in Unsicherheiten von c_s bei Titrationsbeginn, und vor allem in E_0 die Ursache haben. Diese beiden Grössen bleiben im Verlauf ein und derselben Titration absolut konstant, können aber bei Wiederholung des Versuches etwas anders sein. Eine weitere Erhöhung der Genauigkeit kann man also nur dadurch erreichen, dass man die Zusammensetzung der Titrationsflüssigkeit mit noch grösserer Präzision angibt und das Potential der Vergleichselektrode noch konstanter macht. Die folgenden Zahlen mögen das Gesagte belegen:

Kurve 13, Anthranilsäure-diessigsäure:

graphisch ermittelte Werte: $K_1 = 5{,}00 \times 10^{-3}$; $K_2 = 1{,}02 \times 10^{-3}$

mit Ausgleichrechnung: $K_1 = 5{,}06\ (\pm 0{,}05) \times 10^{-3}$, $K_2 = 1{,}04\ (\pm 0{,}01) \times 10^{-3}$

Kurve 19, Anthranilsäure-diessigsäure:

graphisch ermittelt: $K_1 = 4{,}80 \times 10^{-3}$, $K_2 = 1{,}01 \times 10^{-3}$

mit Ausgleichrechnung: $K_1 = 4{,}25\ (\pm 0{,}25) \times 10^{-3}$, $K_2 = 1{,}05\ (\pm 0{,}02) \times 10^{-3}$

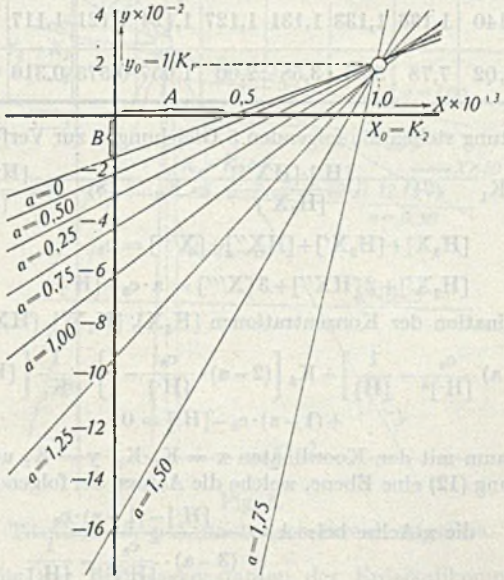


Fig. 4.
Titration 13. Anthranilsäure-diessigsäure.
Oben links in der Figur sind a = 0,50 und a = 0,25 zu vertauschen.

Man erkennt deutlich, dass bei K_1 die Abweichungen von einer Kurve zur andern grösser sind als der mittlere durchschnittliche Fehler bei Berücksichtigung von nur einer einzigen Kurve. Der absolute Fehler ist also grösser als der von der Ausgleichrechnung gelieferte mittlere Fehler. Es ist somit besser, sich auf mehrere Kurven zu stützen, als eine einzige Kurve sehr intensiv auszuwerten. Die Zahlen zeigen auch, dass K_2 viel genauer angegeben werden kann als K_1. Es kommt dies davon her, dass die Säure schon derart stark ist, dass sie in 10^{-3}-molarer Lösung fast völlig dissoziiert ist, was ohne weiteres durch Vergleich von $[H^+]$ und c_s bei a = 0 aus Tabelle V hervorgeht. $[H^+]$ ist bei Beginn der Titration bereits grösser als c_s, d. h. es liegen schon wesentliche Mengen X'' vor, während die Konzentration von H_2X sehr klein ist. Die Konzentration $[H_2X]$ wird deshalb mit einem grossen prozentualen Fehler behaftet, der sich mit Gleichung (2) auch auf K_1 überträgt.

Dieses eben erläuterte graphische Verfahren, bei zwei sich stark überlappenden Puffergebieten, wurde bei den Substanzen I, XII, XIII, XIV, bei K_2—K_3 von III und IV und bei K_1 und K_2 von V angewandt. Wir stützten uns dabei stets auf mehrere unabhängig voneinander aufgenommene Kurven, verzichteten aber auf eine Anwendung der Ausgleichrechnung. Die in Tabelle I angegebenen Fehler sind die grössten auf diese Art und Weise gefundenen Abweichungen. Sie sind bei starken Säuren besonders gross und sind auch grösser, wenn die Puffergebiete nah aufeinander liegen.

Bei den Substanzen VI und VII überlappen sich nicht nur zwei, sondern drei Puffergebiete. Auch hier haben wir die Kurven graphisch ausgewertet, was am Beispiel der Substanz VII, Titrationskurve 30, erläutert sei. Die Messdaten sind in Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Titrationskurve 30 der Anilin-diessigsäure-p-carbonsäure										
a = 0	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50
$c_s \times 10^3 = 1{,}140$	1,136	1,133	1,131	1,127	1,124	1,121	1,117	1,113	1,111	1,109
$[H^\cdot] \times 10^4 = 10{,}02$	7,78	5,56	3,58	2,00	1,057	0,575	0,316	0,175	0,0957	0,0470

Zur Auswertung stehen die folgenden 5 Gleichungen zur Verfügung:

$$\frac{[H^\cdot]\cdot[H_2X']}{[H_3X]} = K_1 \quad (7) \qquad \frac{[H^\cdot]\cdot[HX'']}{[H_2X']} = K_2 \quad (8) \qquad \frac{[H^\cdot]\cdot[X''']}{[HX'']} = K_3 \quad (9)$$

$$[H_3X]+[H_2X']+[HX'']+[X'''] = c_s \quad (10)$$

$$[H_2X']+2\,[HX'']+3\,[X'''] = a\cdot c_s+[H^\cdot] \quad (11)$$

Durch Elimination der Konzentrationen $[H_3X]$, $[H_2X']$, $[HX'']$, $[X''']$ erhält man

$$K_2\cdot K_3\left[(3-a)\frac{c_s}{[H^\cdot]^2}-\frac{1}{[H]}\right]+K_2\left[(2-a)\cdot\frac{c_s}{[H^\cdot]}-1\right]-\frac{1}{K_1}\left[[H^\cdot]\,(a\cdot c_s+[H^\cdot])\right]$$
$$+(1-a)\cdot c_s-[H^\cdot] = 0 \quad (12)$$

In einem Raum mit den Koordinaten $x = K_2\cdot K_3$, $y = K_2$ und $z = 1/K_1$ repräsentiert diese Gleichung (12) eine Ebene, welche die Achsen bei folgenden Werten schneidet:

$$\text{die x-Achse bei: } A = \frac{[H^\cdot]-(1-a)\cdot c_s}{(3-a)\cdot\frac{c_s}{[H^\cdot]^2}-\frac{1}{[H^\cdot]}}$$

$$\text{die y-Achse bei: } B = \frac{[H^\cdot]-(1-a)\cdot c_s}{(2-a)\cdot\frac{c_s}{[H^\cdot]}-1}$$

$$\text{die z-Achse bei: } C = \frac{(1-a)\cdot c_s-[H^\cdot]}{[H^\cdot]\cdot(a\cdot c_s+[H^\cdot])}$$

Man könnte nun für jede Wertegruppe a, c_s, $H^\cdot$ eine derartige Ebene konstruieren, und alle diese Ebenen müssten sich in ein und demselben Punkte mit den Koordinaten $x_0 = K_2\cdot K_3$, $y_0 = K_2$ und $z_0 = 1/K_1$ schneiden. Für unsere beiden Beispiele ist das aber nicht notwendig, was aus der Fig. 5 hervorgeht, wo die Schnittspuren dieser Ebenen in der x-y-Fläche durch Verbinden der Achsenabschnitte A und B eingezeichnet worden sind. Man erkennt, dass alle diese Geraden für a-Werte über 1,5 durch ein und denselben Punkt gehen, was bedeutet, dass die dazu gehörenden Ebenen praktisch senkrecht auf der x-y-Fläche stehen. Dieser Schnittpunkt in der x-y-Fläche hat also die Koordinaten x_0 und y_0, so dass man derart K_2 und K_3 findet. Die Verhältnisse sind deshalb so einfach,

weil der Unterschied von K_1 und K_2 doch verhältnismässig gross ist, während K_2 und K_3 näher beisammen liegen. Sie sind nicht nur bei der Substanz VII derart, sondern auch bei VI. K_1 findet man nun, nachdem K_2 und K_3 bekannt sind, entweder rechnerisch aus (12), indem man dazu Messdaten mit a-Werten zwischen 0 und 1 verwendet. Noch schneller kommt man zum Ziel, wenn man auf dem die x-y-Fläche darstellenden Zeichnungsblatt die Abstände Δx und Δy des Schnittpunktes x_0, y_0 in der x-Richtung und der y-Richtung von den nicht durch diesen Punkt gehenden Geraden (a = 0 bis 1) abmisst. Es gilt dann:

$$\frac{Z_0}{\Delta x} = \frac{C}{A} \quad \text{und} \quad \frac{Z_0}{\Delta y} = \frac{C}{B},$$

woraus man unmittelbar Z_0 und damit $1/K_1$ erhält.

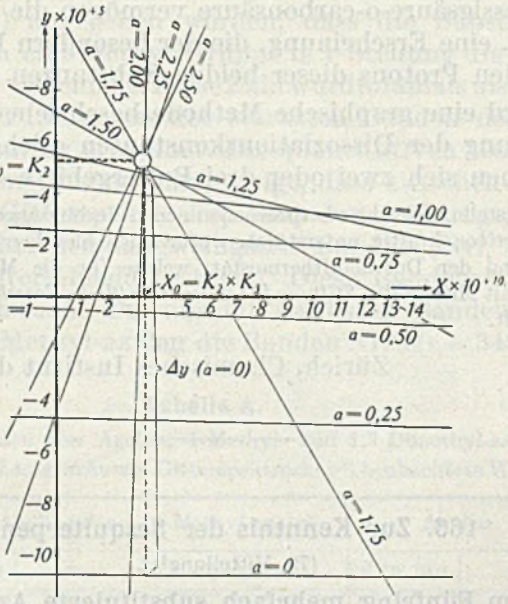


Fig. 5.
Titration 30. p-Aminobenzoesäure-diessigsäure.

Die Berechnung der Bildungskonstanten der Erdalkalikomplexe geschah auch diesmal genau so, wie es früher angegeben worden ist. Das Wegfallen der Aktivitätskoeffizienten bedeutet dabei eine starke Erleichterung.

Zusammenfassung.

1. Im Lösungsmittel konstanter ionaler Stärke einer 0,1-n. KCl-Lösung wurden die Konzentrationsaciditätskonstanten (apparent ionization const.) von Aniliniumion, den drei Anilinsulfosäuren, den drei Anilincarbonsäuren, von Anilin-diessigsäure, den drei Anilin-diessigsäure-sulfosäuren und den drei Anilin-diessigsäure-carbonsäuren bestimmt. Bei den letzten 7 der erwähnten Substanzen wurde auch der Einfluss eines Zusatzes von 10% Äthanol auf die Aciditätskonstanten untersucht. Der Zusammenhang mit der Konstitution der verschiedenen Säuren und ihrer Ionen wurde besprochen. Es wurde

dabei gefunden, dass das letzte der drei aciden Protonen der Anilindiessigsäure-o-carbonsäure und der Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure am Stickstoff sitzt und die ionogenen Substituenten $-SO_3^-$ und $-CO_2^-$ seine Haftfestigkeit an dieser Stelle bedeutend erhöhen.

2. Es wurden die Bildungskonstanten der Komplexe von $Mg^{\cdot\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$, $Sr^{\cdot\cdot}$ und $Ba^{\cdot\cdot}$ gemessen, welche die Anionen von Anilin-diessigsäure, den drei Anilin-diessigsäure-sulfosäuren und den drei Anilindiessigsäure-carbonsäuren zu Liganden haben. Bei Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure wurden auch die Bildungskonstanten des Li- und des Na-Komplexes ermittelt. Einzig die Anilin-diessigsäure-o-sulfosäure und die Anilin-diessigsäure-o-carbonsäure vermögen die Erdalkalien kräftig zu binden, eine Erscheinung, die der besondern Haftfestigkeit des am N sitzenden Protons dieser beiden Substanzen entspricht.

3. Es wird eine graphische Methode beschrieben, die mit Vorteil zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten solcher Säuren dienen kann, bei denen sich zwei oder drei Puffergebiete stark überlappen.

Bei der Herstellung der hier besprochenen neuen Verbindungen wurden wir von der *Chem. Fabrik Uetikon* kräftig unterstützt, wofür auch hier herzlich gedankt sei. Das Potentiometer und der Durchlaufthermostat, welche für die Messungen Verwendung fanden, wurden mit Mitteln der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* angeschafft.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

166. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(79. Mitteilung[1]).

Im Fünfring mehrfach substituierte Azulene

von Pl. A. Plattner, A. Fürst und K. Jirasek.

(28. VI. 47.)

Von im Fünfring mehrfach substituierten Azulenen ist bisher nur das 1,2-Dimethyl-azulen beschrieben[2]) und spektroskopisch untersucht worden[3]). Als weitere Verbindungen dieser Art haben wir nun das 1,3-Dimethyl-azulen (V) und das 1,2,3-Trimethyl-azulen (IX) hergestellt und deren Absorption im Sichtbaren bestimmt. Bei der Synthese des Trimethyl-azulens konnte als Nebenprodukt auch die 1,2,3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure (X) isoliert werden.

Die Absorptionsbanden des 1,3-Dimethyl-azulens sind in Tabelle A mit denjenigen des 1-Methyl-azulens und des Azulens selbst verglichen. Es ist daraus sofort ersichtlich, dass in bezug auf die Reihen-

[1]) 78. Mitt. Helv. **30**, 1100 (1947).

[2]) *Pl. A. Plattner* und *J. Wyss*, Helv. **24**, 483 (1941).

folge der Intensitäten und auf die Abstände zwischen den sich folgenden Banden weitgehende Parallelität besteht. Das 1,3-Dimethyl-azulen ordnet sich demnach gut in die erste Spektralgruppe[1])[2]) der Azulene ein. Im Vergleich zum Spektrum des 1-Methyl-azulens ist die gesamte Bandenserie des 1,3-Dimethyl-azulens erneut um etwa denselben Betrag nach längeren Wellen verschoben, der schon beim Übergang von Azulen zu 1-Methyl-azulen beobachtet wurde. Das 1,3-Dimethyl-azulen ist deshalb, wie wir erwarteten, dasjenige der bisher bekannten Alkyl-azulene, welches die langwelligste Absorption zeigt.

Es ist früher[3]) angegeben worden, dass die Substitution des Azulen-Kerns durch eine Methyl-Gruppe in 1-Stellung die Absorption um etwa —800 cm^{-1} verschiebt. Diese Zahl wurde damals als angenähertes Mittel aus den Differenzen der stärksten Banden des 1-Methyl-azulens und des Azulens errechnet. Die quantitativen Messungen der Transmissionskurven[2]) haben nun gezeigt, dass zwischen den visuell im *Loewe-Schumm*-Gitterspektroskop und den spektrographisch gemessenen Werten bei den langwelligsten Banden (Nr. 1, 2, 3) die relativ grössten Unterschiede bestehen. Diese Banden sind, absolut gemessen, recht schwach. Die absolut stärksten Banden sind beim Azulen und beim 1-Methyl-azulen die Banden Nr. 5 (ε = 349 bzw. 260).

Tabelle A.

Absorptionsbanden von Azulen, 1-Methyl- und 1,3-Dimethyl-azulen. Visuell mit dem *Loewe-Schumm*-Gitterspektroskop[4]) beobachtete Werte[5]).

Nr.	1,3-Dimethyl-azulen		1-Methyl-azulen		Azulen	
	λ in mμ	$\bar{\nu}$	λ in mμ	$\bar{\nu}$	λ in mμ	$\bar{\nu}$
1	770 f	12990	738 f	13550	697 f	14350
2	750 m	13330	705 m	14180	662 s	15110
3	705 f	14190	669 f	14950	633 f	15780
4	672 m	14880	638 m	15670	603 s	16580
5	**638 f**	**15670**	**607 f**	**16470**	**579 f**	**17270**
6	610 m	16390	582 s	17180	554 s	18050
7	582 s	17180	558 s	17920	533 s	18760
8	558 s	17920	537 s	18620	513 s	19490
9	539 s	18550			495 s	20200
10	517 ss	19340			479 s	20880

[1]) l. c. und *Pl. A. Plattner*, Helv. **24**, 283 E (1941).
[2]) *Pl. A. Plattner* und *E. Heilbronner*, Helv. **30**, 910 (1947).
[3]) *Pl. A. Plattner*, Helv. **24**, 283 E (1941).
[4]) Wie wir neuerdings gefunden haben, lassen sich im *Loewe-Schumm*-Spektroskop die langwelligen Banden bei Verwendung eines roten Lichtfilters viel deutlicher erkennen.
[5]) Vgl. dazu *Pl. A. Plattner* und *E. Heilbronner*, Helv. **30**, 910 (1947).

Bei diesen Banden wird auch aus den früher[1]) erörterten Gründen die beste Übereinstimmung zwischen den visuellen und den spektrographisch ermittelten Werten gefunden. Wir ziehen es deshalb heute vor, diese einzelne Bande (No. 5, Tab. A.) als Referenz-Bande zur Berechnung der Verschiebung des gesamten Spektrums zu benützen. Es ergibt sich dann (bei Benützung der Wellenzahlen): Differenz 1-Methyl-azulen → Azulen 16470—17270 = —800 cm^{-1}, wie früher angegeben. Differenz 1,3-Dimethyl-azulen → 1-Methyl-azulen 15670 — 16470 = —800 cm^{-1}, also genau der gleiche Wert.

Schwieriger ist die Einordnung in eine bestimmte Spektral-Gruppe beim 1,2,3-Trimethyl-azulen. Zwar zeigt das Absorptionsspektrum desselben eine deutliche Ähnlichkeit mit demjenigen des 1,2-Dimethyl-azulens; dieses letztere liess sich aber weder in die erste noch in die zweite Gruppe mit Sicherheit einteilen[2]). Wir haben nun in Tabelle B versucht, gewisse Ähnlichkeiten zwischen den beiden genannten Azulenen und dem 2-Methyl-azulen aufzuzeigen. Eine Zuordnung der Absorptionsspektren dieser drei Azulene zueinander scheint möglich, wenn man annimmt, dass im 1,2,3-Trimethyl-azulen und im 1,2-Dimethyl-azulen gewisse, bereits im 2-Methyl-azulen nur schwache Banden vollständig verschwinden oder wenigstens praktisch nicht mehr erkennbar sind[3]). Um die Verschiebung der drei Spektren gegeneinander zu beurteilen, betrachten wir auch in diesem Falle wieder die beiden absolut intensivsten Banden des 2-Methyl-azulens Nr. 10 (17540 cm^{-1}; $\varepsilon = 260$) und Nr. 11 (17820 cm^{-1}; $\varepsilon = 260$)[4]). Diesen dürften die Banden Nr. 11 des 1,2,3-Trimethyl-azulens (16310 cm^{-1}) und des 1,2-Dimethyl-azulens (16980 cm^{-1}) entsprechen. Es ergeben sich dann folgende Verschiebungen:

1,2,3-Trimethyl-azulen (16310 cm^{-1}) → 1,2-Dimethyl-azulen (16980 cm^{-1}) = -670 cm^{-1}
1,2-Dimethyl-azulen (16980 cm^{-1}) → 2-Methyl-azulen (Mittel 17680 cm^{-1}) = -700 cm^{-1}

Diese Verschiebungen entsprechen in Richtung und Grössenordnung dem Werte von — 800 cm^{-1}, der — wie oben ausgeführt — bei der Substitution des in 2-Stellung unsubstituierten Azulen-Kernes durch eine Methylgruppe in 1- bzw. 3-Stellung auftritt.

Die Banden der 1,2,3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure sind, wie dies bei andern analogen Verbindungen schon beobachtet wurde, stark verwaschen. Die flauen Banden bei 731 mμ (f), 655 mμ (f),

---

[1]) *Pl. A. Plattner* und *E. Heilbronner*, Helv. **30**, 910 (1947).

[2]) *Pl. A. Plattner*, Helv. **24**, 283 E (1941).

[3]) Zu einem ähnlichen Resultat kommt man mit der Annahme, dass gewisse Banden der beiden mehrfach substituierten Azulene im einfach substituierten 2-Methyl-azulen in Doppelbanden aufgespalten sind, wie es in der Tabelle B durch Klammern angedeutet ist.

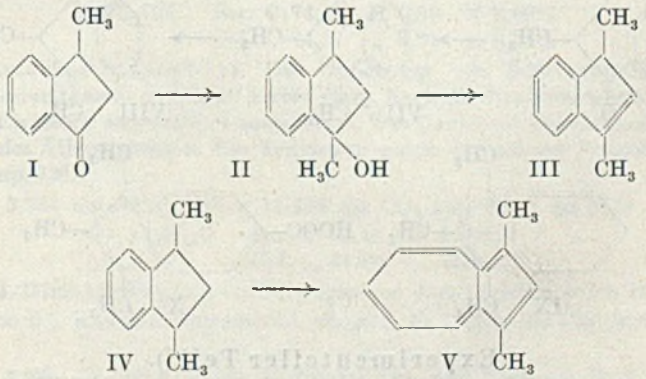
[4]) In Helv. **30**, 913 (1947), Tabelle 3, sind diese Banden als Nr. 9 und 10 angeführt, da eine bei andern 2-substituierten Azulenen beobachtete Bande bei 661—664 mμ [Helv. **28**, 1637 (1945); **24**, 290 E (1941)], deren Platz in Tabelle B als Nr. 2 freigelassen wurde, im 2-Methyl-azulen nicht gefunden wurde.

595 mμ (f), 548 mμ (s) dürften etwa den starken Banden Nr. 1, 6, 10, 11 und 14 der Verbindungen der Tabelle B entsprechen.

Tabelle B.

Absorptionsbanden des 1,2,3-Trimethyl-, 1,2-Dimethyl- und 2-Methyl-azulens[1]). Visuelle Bestimmungen im *Loewe-Schumm*-Gitterspektroskop.

Nr.	1,2,3-Trimethyl-azulen		1,2-Dimethyl-azulen		2-Methyl-azulen	
	λ in mμ	$\bar{\nu}$	λ in mμ	$\bar{\nu}$	λ in mμ	$\bar{\nu}$
1	756 m	13230	717 f	13950	676 f	14790
2	—	—	—	—	—	—
3	727 f	13760	690 s	14490	650 m	15380
4	699 s	14310	—	—	634 s	15770
5	—	—	—	—	623 s	16050
6	678 f	14750	647 f	15460	613 f	16310
7	654 s	15290	—	—	601 s	16640
8	—	—	624 m	16030	592 m	16890
9	631 s	15820	—	—	579 m	17270
10	—	—	—	—	**570 f**	**17540**
11	**613 m**	**16310**	**589 ff**	**16980**	**561 f**	**17820**
12	595 s	16810	571 s	17510	551 s	18150
13	577 s	17330			543 s	18420
14	561 s	17830	551 s	18150	533 s	18760
15	546 ss	18320	540 s	18520	525 s	19050
16	531 ss	18830	525 ss	19050	518 s	19300



Zur Synthese des 1,3-Dimethyl-azulens (V) wählten wir den folgenden Weg: das 3-Methyl-indanon-(1) (I)[2])[3]), über dessen Derivate in der Literatur voneinander abweichende Angaben zu finden sind

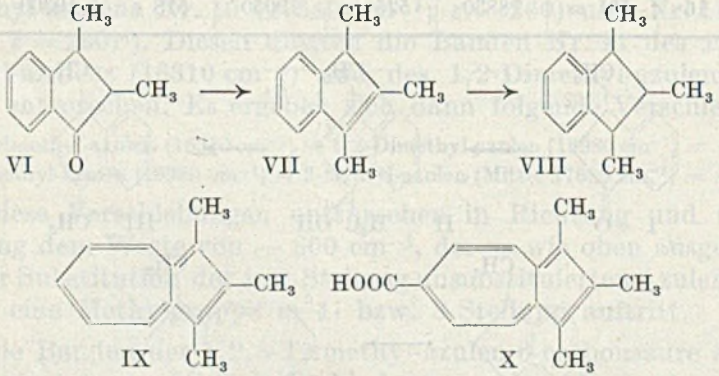
[1]) Die Banden des 1,2-Dimethyl-azulens sind im Zusammenhang mit dieser Untersuchung neu bestimmt worden. Die angegebenen Werte weichen teilweise von den früher [Helv. **24**, 293 E (1941)] publizierten etwas ab.

[2]) *J. v. Braun* und *G. Kirschbaum*, B. **46**, 3044 (1913).

[3]) *K. v. Auwers* und *E. Risse* A. **502**, 299 (1933).

(vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit), wurde über das bei 72° schmelzende Carbinol (II) in 1,3-Dimethyl-inden (III) übergeführt. Bei der Hydrierung von (III) entstand das 1,3-Dimethyl-indan (IV) in guter Ausbeute. Umsetzung des Indan-Kohlenwasserstoffes (IV) mit Diazo-essigester und Dehydrierung des verseiften Anlagerungsproduktes lieferte das 1,3-Dimethyl-azulen (V). Dieses schmilzt bei 54° und ist in der Schmelze grün-blau, während die schuppigen Krystalle rein blaue Farbe haben. Das 1,3-Dimethyl-azulen verändert sich, im Vergleich zum 1,2,3-Trimethyl- und 1,2-Dimethyl-azulen, an der Luft auffallend rasch.

Das 1,2,3-Trimethyl-azulen (IX) und die 1,2,3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure (X) erhielten wir auf folgende Weise: Ringschluss des α,β-Dimethyl-dihydro-zimtsäure-chlorids mit Aluminiumchlorid ergab das 2,3-Dimethyl-indanon-(1) (VI). Durch Umsetzung des letzteren mit Methyl-magnesiumjodid, Wasserabspaltung und Hydrierung des 1,2,3-Trimethyl-indens (VII) gelangten wir zum 1,2,3-Trimethyl-indan (VIII). Die Anlagerung von Diazo-essigester an (VIII), Verseifung und Dehydrierung der Säuren lieferte ein Azulen-Gemisch. Aus diesem konnte neben dem 1,2,3-Trimethyl-azulen (Trinitrobenzolat, Pikrat) auch die 1,2,3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure[1]) in beträchtlichen Mengen abgetrennt werden. Die neue Azulen-carbonsäure (X) bildet in Alkohol gutlösliche, in Petroläther unlösliche grüne Krystalle (Zersetzungstemperatur ca. 245°).



Experimenteller Teil[2]).

1,3-Dimethyl-azulen (V).

Das 3-Methyl-indanon-(1)[3])[4]) (I) wurde aus β-Methyl-dihydro-zimtsäure über das Säurechlorid durch Ringschluss mit Aluminiumchlorid in Benzol gewonnen. Das Keton siedete bei 129—131° (14 mm).

---

[1]) Vgl. dazu *Pl. A. Plattner* und *H. Roniger*, Helv. **25**, 1077 (1942). Bei der analogen Herstellung des 1,3-Dimethyl-azulens (V) konnte keine Azulen-carbonsäure gefasst werden.

[2]) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

[3]) *J. v. Braun* und *G. Kirschbaum*, B. **46**, 3044 (1913).

[4]) *K. v. Auwers* und *E. Risse*, A. **502**, 299 (1933).

Das Semicarbazon schmolz in Abweichung von den Angaben der Literatur[1]) bei 213°.

3,830 mg Subst. gaben 9,168 mg CO_2 und 2,182 mg H_2O
2,478 mg Subst. gaben 0,465 cm³ N_2 (23°, 720 mm)
$C_{11}H_{13}ON_3$ Ber. C 65,00 H 6,45 N 20,68%
Gef. „ 65,33 „ 6,38 „ 20,49%

Das 2, 4-Dinitro-phenylhydrazon schmolz bei 252—253°.

3,668 mg Subst. gaben 7,900 mg CO_2 und 1,400 mg H_2O
1,994 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N_2 (22°, 727 mm)
$C_{16}H_{14}O_4N_4$ Ber. C 58,89 H 4,32 N 17,17%
Gef. „ 58,78 „ 4,27 „ 17,15%

Das gleiche Keton (I) konnte auch aus Crotonyl-benzol (Phenyl-propenyl-keton) erhalten werden, das nach den Angaben von *v. Auwers* und *Risse*[2]) aus Benzol und Crotonsäure-chlorid hergestellt wurde.

Cyclisierung von Crotonyl-benzol: 5,8 g Crotonyl-benzol wurden mit 10 g wasserfreiem Aluminiumchlorid am Wasserbad während 6 Stunden erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurden 1,5 g des gesuchten Ketons erhalten, das in Abweichung vom Ausgangsmaterial gegen eine Lösung von Brom in Eisessig gesättigt war. Die Abänderung der Versuchsbedingungen (Zusatz von CS_2) veränderte die Ausbeuten nur unwesentlich. Der grösste Teil des Ausgangsmaterials verharzt. Das auf diese Art gewonnene Keton siedete bei 118—122° (12 mm); $n_D^{22} = 1{,}5557$.

4,526 mg Subst. gaben 13,633 mg CO_2 und 2,856 mg H_2O
$C_{10}H_{10}O$ Ber. C 82,16 H 6,90%
Gef. „ 82,20 „ 7,06%

Das Semicarbazon schmolz bei 213° und gab mit dem oben beschriebenen keine Schmelzpunktserniedrigung.

Das Oxim, aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert und sublimiert, schmolz bei 98—99°[3]).

3,788 mg Subst. gaben 10,351 mg CO_2 und 2,338 mg H_2O
2,129 mg Subst. gaben 0,168 cm³ N_2 (22°, 724 mm)
$C_{10}H_{11}ON$ Ber. C 74,51 H 6,88 N 8,69%
Gef. „ 74,57 „ 6,91 „ 8,70%

1, 3-Dimethyl-indanol-(1). Die Umsetzung von 3-Methyl-indanon-(1) mit Methyl-magnesiumbromid in Äther[4]) verlief glatt. Nach der Reaktion wurde mit Ammoniumchlorid-Eiswasser zersetzt und ausgeäthert. Das Carbinol krystallisierte nach dem Verdampfen des Äthers spontan. Ein Teil davon wurde dreimal aus Petroläther umkrystallisiert; Smp. 72°.

3,784 mg Subst. gaben 11,258 mg CO_2 und 2,916 mg H_2O
$C_{11}H_{14}O$ Ber. C 81,44 H 8,70%
Gef. „ 81,19 „ 8,62%

Das 1, 3-Dimethyl-inden (III)[4]) wurde aus dem Carbinol durch Destillieren in Gegenwart von 6% Kaliumhydrogensulfat erhalten. Es siedete bei 116° (40 mm); $n_D^{18} = 1{,}5509$.

3,989 mg Subst. gaben 13,383 mg CO_2 und 2,960 mg H_2O
$C_{11}H_{12}$ Ber. C 91,61 H 8,39%
Gef. „ 91,55 „ 8,30%

---

[1]) *J. v. Braun* und *G. Kirschbaum* (l. c.) geben einen Schmelzpunkt von 230—31° an.

[2]) A. **502**, 299 (1933).

[3]) Der Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem Befunde von *v. Auwers* und *Risse*, A. **502**, 299 (1933), während *v. Braun* und *Kirschbaum*, B. **46**, 3045 (1913) den Schmelzpunkt von 141,5° angeben.

[4]) *J. v. Braun* und *G. Kirschbaum*, B. **46**, 3046 (1913).

Das 1,3-Dimethyl-indan (IV) wurde durch Hydrierung von 65 g 1,3-Dimethylinden in 50 cm³ Feinsprit mit 1 g PtO_2 glatt erhalten. Der Kohlenwasserstoff (IV) destillierte einheitlich bei 103° (15 mm).

3,802 mg Subst. gaben 12,596 mg CO_2 und 3,283 mg H_2O

$C_{11}H_{14}$ Ber. C 90,35 H 9,65%
Gef. „ 90,41 „ 9,66%

Anlagerung von Diazo-essigester an das 1,3-Dimethyl-indan.

30 g 1,3-Dimethyl-indan wurden nach der früher gegebenen[1]) Vorschrift dreimal mit je 15 g Diazo-essigester erhitzt. Dann wurde aus dem Ansatz durch Erwärmen im Wasserstrahlvakuum auf 160° das unveränderte Ausgangsmaterial (19 g) abdestilliert. Der Rückstand, 47 g, wurde einer Destillation im Hochvakuum unterworfen; Fr. 1: 9,75 (90—110°); Fr. 2: 11 g (110—125°); Rückstand: 22 g[2]).

Verseifung und Dehydrierung. In Vorversuchen wurde festgestellt, dass die Dehydrierung der Fraktionen 1 und 2, ohne vorherige Verseifung, nur geringe Mengen gefärbte Substanzen liefert.

8,9 g der Fraktion 1 wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift. Es wurden 5,7 g dunkelbraun gefärbte, zähflüssige Säuren erhalten. Diese wurden bei 320—325° Badtemperatur[3]) zu 500 mg 10-proz. Palladiumkohle getropft, wobei das Material mit intensiv blauer Farbe abdestillierte[4]). Das Destillat (3,7 g) wurde in Petroläther gelöst und mit zweimal je 75 cm³ 85-proz. Phosphorsäure je 10 Minuten lang geschüttelt, wobei die Petroläther-Schicht fast vollständig entfärbt wurde. Ausschütteln der Petroläther-Lösung mit verdünnter Soda-Lösung ergab 1 g farblose Säuren, die nicht weiter untersucht wurden und 0,7 g flüssige Neutralteile, die beim erneuten Dehydrierungsversuch kein Azulen lieferten.

Der Phosphorsäure-Auszug wurde mit Eiswasser auf 800 cm³ verdünnt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 1,05 g eines intensiv blau-grün gefärbten Öles. Aus diesem konnte das 1,3-Dimethylazulen (V) durch Reinigung über das Trinitro-benzolat in krystallisierter Form gewonnen werden. Das einmal aus Alkohol bei −30° umkrystallisierte 1,3-Dimethyl-azulen schmolz bei 54°[5]).

3,532 mg Subst. gaben 11,896 mg CO_2 und 2,407 mg H_2O

$C_{12}H_{12}$ Ber. C 92,26 H 7,74%
Gef. „ 91,91 „ 7,63%

Das Trinitro-benzolat schmolz bei 164—166°.

3,740 mg Subst. gaben 8,026 mg CO_2 und 1,372 mg H_2O
2,499 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N_2 (19°, 723 mm)

$C_{18}H_{15}O_6N_3$ Ber. C 58,53 H 4,09 N 11,38%
Gef. „ 58,57 „ 4,10 „ 11,34%

Das Pikrat schmolz bei 134—136°.

3,682 mg Subst. gaben 7,530 mg CO_2 und 1,327 mg H_2O
2,932 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N_2 (19°, 718 mm)

$C_{18}H_{15}O_7N_3$ Ber. C 56,10 H 3,92 N 10,91%
Gef. „ 55,81 „ 4,03 „ 10,95%

---

[1]) Vgl. z. B. *Pl. A. Plattner* und *H. Roniger*, Helv. **25**, 590 (1942).

[2]) Die Verwendung relativ grosser Mengen von Diazo-essigester bringt demnach eine Erhöhung der nicht destillierbaren Anteile mit sich.

[3]) Bei 305—310° trat nur eine schwache Blaufärbung auf.

[4]) Vgl. *Pl. A. Plattner, A. Fürst* und *K. Jirasek*, Helv. **29**, 740 (1946).

[5]) Zur Bestimmung des Spektrums wurde eine aus 12,9 mg Trinitro-benzolat hergestellte Lösung des Azulens in 16 cm³ Petroläther verwendet.

1, 2, 3-Trimethyl-azulen (IX) und 1, 2, 3-Trimethyl-(6)-carbonsäure(X).

α, β-Dimethyl-β-oxy-dihydro-zimtsäure-äthylester. Die Umsetzung von 150 g Acetophenon mit 100 g Zinkspänen und 236 g α-Brom-propionsäureäthylester in Äther lieferte nach der Aufarbeitung 237 g Oxy-ester; Sdp. 135—139° (11 mm)[1]).

α, β-Dimethyl-zimtsäure. Wasserabspaltungsversuche aus dem Oxy-ester wurden mit Benzol-sulfosäure, Kaliumhydrogensulfat und mit Jod durchgeführt, wobei mit letzterem die besten Ausbeuten erhalten wurden. 192 g Oxy-ester wurden nach Zugabe von einigen Körnchen Jod während drei Stunden auf 140—160° erhitzt und dabei das gebildete Wasser abdestilliert. Nach der Aufarbeitung wurden bei der Destillation 166,5 g α,β-Dimethyl-zimtsäure-äthylester vom Sdp. 122—126° (12 mm) erhalten. Verseifung mit 600 cm³ 20-proz. wässerig-methanolischer Kalilauge ergab 137,5 g flüssige rohe Säuren. Eine Trennung der festen von der flüssigen Form[2]) wurde nicht vorgenommen.

α, β-Dimethyl-dihydro-zimtsäure. 116 g rohe Dimethyl-zimtsäure wurden als Kaliumsalz mit *Raney*-Nickel (aus 23 g Legierung) in Wasser-Feinsprit hydriert. Nach Ansäuern und Abnutschen konnten 52 g α,β-Dimethyl-dihydro-zimtsäure krystallisiert erhalten werden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther und Sublimation schmolz die Säure bei 132°.

3,812 mg Subst. gaben 10,348 mg CO_2 und 2,726 mg H_2O

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,13 H 7,92%
Gef. „ 74,08 „ 8,00%

Die öligen Anteile der Hydrierung beliefen sich nach der Destillation (157—162°; 10 mm) auf 43 g und zeigten sich bei der Nachhydrierung als fast gesättigt (Aufnahme: 300 cm³ H_2). Aus einer kleinen Menge dieses Präparates wurde ein Amid (Smp. 181—184°) erhalten, welches mit dem entsprechenden Derivat aus der festen Säure (Smp. 132°) identisch war.

2, 3-Dimethyl-indanon-(1). 60 g Dimethyl-dihydro-zimtsäure (Smp. 130—132°) wurden mit 50 cm³ Thionylchlorid in 40 cm³ absolutem Benzol durch einstündiges Kochen in das Säurechlorid übergeführt. Ausbeute: 62,2 g; Sdp. 112° (10 mm). Das Säurechlorid wurde, gelöst in 50 cm³ absolutem Ligroin, bei Zimmertemperatur unter Schütteln auf 50 g Aluminiumchlorid in 100 cm³ Ligroin getropft. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde noch 3½ Stunden auf 50° erwärmt, mit Eis und Salzsäure zersetzt und das Keton mit Wasserdampf übergetrieben. Nach der weiteren Aufarbeitung konnten neben 1,7 g Ausgangssäuren 35 g Keton vom Sdp. 122—124° (11 mm) erhalten werden. Eine erneut destillierte Probe (116—117°; 10 mm) zeigte folgende Konstanten: $d_4^{17} = 1{,}0402$; $n_D^{17} = 1{,}5449$.

3,934 mg Subst. gaben 11,879 mg CO_2 und 2,652 mg H_2O

$C_{11}H_{12}O$ Ber. C 82,46 H 7,55%
Gef. „ 82,40 „ 7,54%

Das Semicarbazon wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmilzt unscharf bei 199°.

3,792 mg Subst. gaben 9,182 mg CO_2 und 2,305 mg H_2O
2,021 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N_2 (19°, 727 mm)

$C_{12}H_{15}ON_3$ Ber. C 66,33 H 6,96 N 19,34%
Gef. „ 66,08 „ 6,80 „ 19,14%

Ein durch analoge Cyclisation der nicht krystallisierten Anteile der Dimethyl-dihydro-zimtsäure erhaltenes Keton gab das gleiche Semicarbazon.

---

[1]) Vgl. *H. Rupe, H. Steiger* und *F. Fiedler*, B. **47**, 68 (1914); *J. v. Braun*, A. **451**, 46 (1927); *L. Ruzicka* und *L. Ehmann*, Helv. **15**, 145 (1932); *H. Burton* und *C. W. Shoppee*, Soc. **1935**, 1160; *O. Blum-Bergmann*, Soc. **1938**, 725; *M. C. Kloetzel*, Am. Soc. **62**, 1708 (1940).

[2]) Vgl. *H. Rupe, H. Steiger* und *F. Fiedler*, B. **47**, 68 (1914); *O. Blum-Bergmann*, Soc. **1938**, 725.

1, 2, 3-Trimethyl-inden (VII). 23,3 g 2,3-Dimethyl-indanon (VI) wurden in 70 cm³ Äther mit einer *Grignard*-Lösung aus 30 g Methyljodid und 5,3 g Magnesiumspänen in einem Dreihalskolben bei Zimmertemperatur umgesetzt. Da während der Zugabe des Ketons ein Niederschlag ausfiel, musste stark gerührt werden. Nach vierstündigem gelindem Kochen wurde mit NH_4Cl und Eis zersetzt und aufgearbeitet. Es wurden 23,5 g eines teilweise krystallisierten Produktes erhalten. Eine Probe wurde aus Petroläther umkrystallisiert und ergab eine Verbindung vom Smp. 70—73°, in welcher das 1,2,3-Trimethyl-indanol-(1) vorliegen dürfte. Zur Vervollständigung der Wasserabspaltung wurde noch 2 Stunden mit etwas Jod auf 150° erhitzt. Nach Entfernen des Jods mit verdünnter $Na_2S_2O_3$-Lösung wurde das nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Rohprodukt (20 g) destilliert. Die Mittelfraktion siedete bei 100—103° (11 mm); $d_4^{15} = 0{,}9749$; $n_D^{15} = 1{,}5541$.

3,606 mg Subst. gaben 12,007 mg CO_2 und 2,912 mg H_2O

$C_{12}H_{14}$ Ber. C 91,08 H 8,92%
Gef. „ 90,86 „ 9,03%

1, 2, 3-Trimethyl-indan (VIII). 17 g 1,2,3-Trimethyl-inden wurden mit *Raney*-Nickel in wenig Feinsprit hydriert und hernach destilliert; 13,2 g, Sdp. 94—96° (10 mm); $d^{17,5} = 0{,}9360$; $n_D^{17,5} = 1{,}5218$.

3,810 mg Subst. gaben 12,564 mg CO_2 und 3,422 mg H_2O

$C_{12}H_{16}$ Ber. C 89,94 H 10,06%
Gef. „ 89,99 „ 10,05%

Anlagerung von Diazo-essigester an das 1, 2, 3-Trimethyl-indan (VIII).

Zu 14 g 1,2,3-Trimethyl-indan wurden bei 130° 1,5 g Diazo-essigester zugetropft (30 Minuten) und dann die Temperatur im Verlauf von 4 Stunden auf 165° gesteigert. Diese Operation wurde mit 1,5 g Diazo-essigester wiederholt. Durch Destillation im Wasserstrahlvakuum konnten 10,53 g unverändertes Trimethyl-indan abgetrennt werden. Der zurückgewonnene Kohlenwasserstoff wurde in analoger Weise noch dreimal umgesetzt. Es wurden schliesslich die erhaltenen 14,8 g zusammen im Hochvakuum destilliert, wobei 1,5 g Ausgangsmaterial, 8,5 g zwischen 80—150° siedendes Anlagerungsprodukt und 4,7 g Rückstand erhalten wurden.

Verseifung und Dehydrierung. Die 8,5 g Anlagerungsprodukte wurden mit 17 g 50-proz. wässeriger Kalilauge und 40 cm³ Alkohol während 7 Stunden verseift. Erhalten wurden 5,6 g dickflüssige Säuren und 0,88 g Neutralteile. Die Säuren wurden durch rasche Destillation mit freier Flamme über 500 mg 20-proz. Palladium-Kohle dehydriert. Das blaue Destillat wurde nach Aufnehmen in Petroläther dreimal mit 85-proz. Phosphorsäure behandelt[1]). Diese wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Nach Ausschütteln des Äther-Auszuges mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser verblieben 580 mg neutrales Azulen, während aus dem Soda-Auszug durch Ansäuern und Ausäthern 680 mg Azulen-carbonsäure isoliert werden konnten.

1, 2, 3-Trimethyl-azulen (IX). 580 mg rohes Trimethyl-azulen wurden mit 650 mg Trinitro-benzol in 1,1 g Trinitro-benzolat übergeführt. Diese wurden einmal aus Feinsprit umkrystallisiert und die erhaltenen 720 mg an Aluminiumoxyd zerlegt. Aus diesem Produkt wurden das Trinitro-benzolat und das Pikrat hergestellt[2]).

Das 1, 2, 3-Trimethyl-azulen-trinitro-benzolat, schwarze Nadeln, schmolz bei 181—182°. Zur Analyse wurde 20 Stunden über $CaCl_2$ bei Normaldruck getrocknet.

3,889 mg Subst. gaben 8,546 mg CO_2 und 1,484 mg H_2O
2,990 mg Subst. gaben 0,292 cm³ N_2 (21°, 721 mm)

$C_{19}H_{17}O_6N_3$ Ber. C 59,53 H 4,47 N 10,96%
Gef. „ 59,97 „ 4,27 „ 10,75%

---

[1]) In der Petroläther-Schicht verblieben 610 mg neutrale und 800 mg saure Anteile.

[2]) Zur Bestimmung des Spektrums wurde eine aus 11,5 mg Trinitro-benzolat hergestellte Lösung des Azulens in 16 cm³ Petroläther verwendet.

Das Pikrat schmolz bei 160° und wurde zur Analyse über $CaCl_2$ getrocknet.

3,772 mg Subst. gaben 7,917 mg CO_2 und 1,504 mg H_2O
2,587 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N_2 (21°, 727 mm)

$C_{19}H_{17}O_7N_3$ Ber. C 57,14 H 4,29 N 10,52%
Gef. „ 57,28 „ 4,46 „ 10,52%

Die 1, 2, 3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure (X) ist in Petroläther und Hexan unlöslich. Sie liess sich aus Alkohol umkrystallisieren, in welchem Lösungsmittel die grünen Krystalle mit blau-violetter Farbe gelöst werden[1]). Die Säure schmolz im Vakuum bei 245°.

3,644 mg Subst. gaben 10,464 mg CO_2 und 2,192 mg H_2O

$C_{14}H_{14}O_2$ Ber. C 78,48 H 6,59%
Gef. „ 78,38 „ 6,73%

Ein Trinitro-benzolat konnte nicht gefasst werden.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

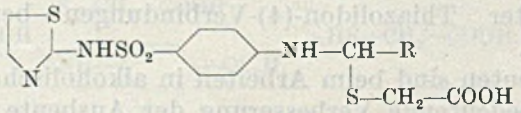
167. Zur Kenntnis der Thiazolidone-(4)

von H. Erlenmeyer und V. Oberlin

(28. VI. 47.)

In einer früheren Mitteilung[2]) berichteten wir über *Schiff*'sche Basen, die aus tuberkulostatisch wirksamen aromatischen Aminen hergestellt worden waren. Im Zusammenhang mit biologischen Prüfungen interessierten wir uns für wasserlösliche Derivate solcher *Schiff*'scher Basen.

In der Reihe der Derivate der p-Aminobenzolsulfonamide konnte *J. Druey*[3]) wasserlösliche Verbindungen erhalten, indem er die *Schiff*'schen Basen dieser Sulfonamide mit Mercaptancarbonsäuren, z. B. mit Thioglykolsäure, umsetzte. Einem solchen Reaktionsprodukt aus Cibazol kommt folgende Struktur zu.



Um die Möglichkeit einer Übertragung dieser Reaktion auf die eingangs erwähnten Amine zu prüfen, untersuchten wir vorerst mit

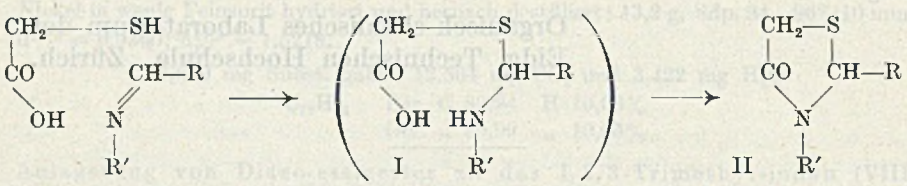
[1]) Zur Bestimmung des Spektrums wurde eine Lösung von 3,5 mg Säure in 16 cm³ Feinsprit verwendet.

[2]) *H. Erlenmeyer, H. Lehr* und *H. Bloch*, Helv. **28**, 1413 (1945).

[3]) *J. Druey*, Helv. **27**, 1776 (1944); F. P. 895 676, 10. 3. 43.

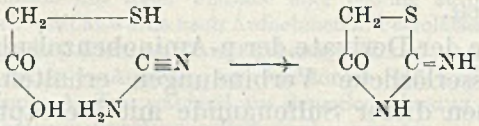
Benzal-phenetidin als Modellverbindung das Verhalten dieser *Schiff*-schen Base gegenüber Thioglykolsäure.

Bei der Aufarbeitung solcher Versuche wurde aber nicht die erwartete Säure (I; R = C_6H_5, R′ = p—C_6H_4—OC_2H_5) erhalten, sondern ein neutrales Reaktionsprodukt vom Smp. 98—99°. Diese Verbindung ist unlöslich in Natronlauge, reagiert nicht mit Diazomethan und besitzt auch keine aktiven Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*). Auf Grund der Analyse kommt dem Produkt die Summenformel $C_{17}H_{17}O_2NS$ zu, d. h. die Verbindung enthält eine Molekel Wasser weniger als die erwartete Säure (I; R = C_6H_5, R′ = p—C_6H_4—OC_2H_5). Es lag nahe, anzunehmen, dass durch Kondensation der Carboxylgruppe mit der sekundären Aminogruppe ein Ringschluss unter Entstehung eines Thiazolidon-(4)-Derivats (IIb, Tab. 1) erfolgt ist.



In Übereinstimmung mit dieser Formulierung steht die Beobachtung, dass einmal die CO-Gruppe mit den üblichen Reagenzien nicht nachweisbar ist und dass sodann durch Umsetzung mit Allylbromid ein Diallylderivat zu erhalten ist[1]).

Der angegebene Reaktionsverlauf zwischen einer *Schiff*'schen Base und Thioglykolsäure unter Herstellung einer Thiazolidon-(4)-Verbindung lässt sich vergleichen mit der von *Andreasch*[2]) beschriebenen Reaktion des Cyanamids mit Thioglykolsäure, die zu Pseudothiohydantoin führt.



Die beschriebene Methode zur Überführung einer *Schiff*'schen Base in ein Thiazolidon-(4)-Derivat konnte zur Herstellung weiterer 2,3-substituierter Thiazolidon-(4)-Verbindungen benützt werden (Tab. 1, a, d).

Die Ausbeuten sind beim Arbeiten in alkoholischer Lösung sehr gering. Eine bedeutende Verbesserung der Ausbeute (z. B. von 8,5 auf 70% der Theorie) lässt sich erzielen, wenn man die Komponenten in sehr verdünnter Lösung reagieren lässt, ein unpolares, indifferentes Lösungsmittel verwendet und bei Zimmertemperatur unter mechanischem Rühren arbeitet.

---

[1]) Vgl. *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, Helv. **20**, 1388 (1937).

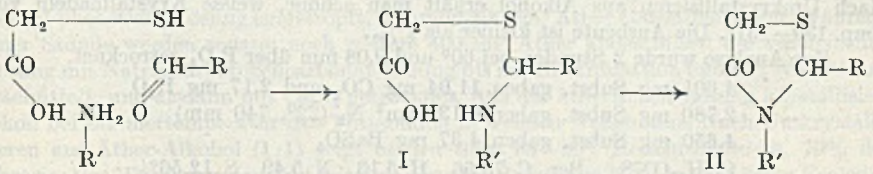
[2]) *R. Andreasch*, B. **13**, 1421 (1880).

Tabelle 1.
Thiazolidone (Formel II).

	R	R′	Smp.
a	C_6H_5	C_6H_5	130—131°
b	C_6H_5	p—C_6H_4—OC_2H_5	98—99°
c	C_6H_5	p—C_6H_4—NO_2	82—83°
d	p—C_6H_4—$CH(CH_3)_2$	p—C_6H_4—OC_2H_5	108—109°

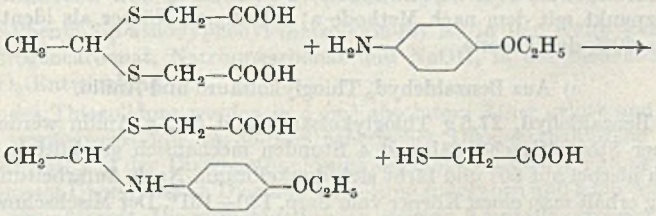
Auch die beiden anderen von *Druey*[1]) für die Derivate der Sulfanilsäure angegebenen Methoden wurden mit einfachen Aminen als Ausgangsmaterial durchgeführt.

Hierbei wurden bei der direkten Reaktion der drei Komponenten die Thiazolidon-(4)-Derivate (Tab. 1, a—c) erhalten.



Nur in einem Fall, bei der direkten Umsetzung von Äthylamin, Formaldehyd und Thioglykolsäure wurde eine Verbindung der Formel I; R = H, R′ = C_2H_5 isoliert, die demnach dem *Druey*'schen Typus entspricht.

Die weitere Möglichkeit, Verwendung des Kondensationsprodukts aus einem Aldehyd und Thioglykolsäure als der einen und einem primären Amin als zweiter Komponente führte nicht zu einem Thiazolidon-(4)-Derivat, sondern ergab für Äthyliden-bis-thioglykolsäure und p-Phenetidin die Verbindung I; R = CH_3, R′ = p—C_6H_4—OC_2H_5.

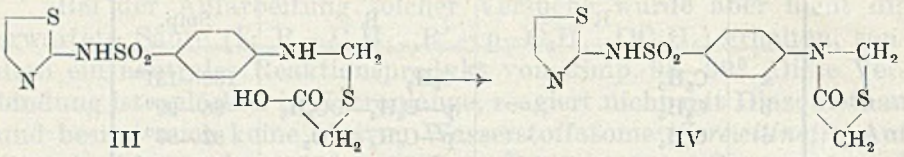


Erwähnt sei noch, dass es gelang, die von *Druey* beschriebene Verbindung (III)[2]) aus Cibazol, Formaldehyd und Thioglykolsäure durch Erhitzen im Hochvakuum auf 180° oder durch Kochen mit

[1]) *J. Druey*, l. c.

[2]) Dieses Präparat wurde uns von der *Ciba* Aktiengesellschaft zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten.

P_2O_5 in Dioxan in das entsprechende Thiazolidon-(4)-Derivat (IV) überzuführen.



III IV

Experimenteller Teil.

2,3-Diphenyl-thiazolidon-(4) (II; R = R′ = C_6H_5).

a) Aus Benzalanilin und Thioglykolsäure in Alkohol.

2 g Benzalanilin werden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 1,1 g Thioglykolsäure 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wird die Lösung im Vakuum auf die Hälfte eingedampft; es bleibt ein dickes, braunes Öl zurück, aus dem durch Sublimation bei 125—130° im Hochvakuum (10^{-4} mm) weiße Krystalle isoliert werden können. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man schöne, weisse Krystallnadeln vom Smp. 130—131°. Die Ausbeute ist kleiner als 1‰.

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° und 0,08 mm über P_2O_5 getrocknet.

4,601 mg Subst. gaben 11,94 mg CO_2 und 2,17 mg H_2O
2,780 mg Subst. gaben 0,139 cm³ N_2 (22°, 740 mm)
4,650 mg Subst. gaben 4,37 mg $BaSO_4$

$C_{15}H_{13}ONS$	Ber.	C 70,56	H 5,13	N 5,49	S 12,56%
	Gef.	„ 70,81	„ 5,28	„ 5,63	„ 12,91%

b) Aus Benzalanilin und Thioglykolsäure in absolutem Äther.

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflusskühler wird unter gelindem Erwärmen und starkem Rühren zu 23 g Thioglykolsäure in 40 cm³ absolutem Äther eine Lösung von 7,5 g Benzalanilin in 200 cm³ absolutem Äther zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird der Rückflusskühler durch ein absteigendes Rohr ersetzt und es werden während 2 Stunden unter ständigem Rühren 150 cm³ Äther abdestilliert. Die verbleibende Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Neutralisation und sodann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und mit $CaCl_2$ getrocknet. Nach kurzem Stehen krystallisiert ein Körper aus, der durch Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol oder durch Sublimation im Vakuum (14 mm) bei 120—130° in weissen Krystallen vom Smp. 130—131° erhalten werden kann und sich auf Grund von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem nach Methode a) erhaltenen Körper als identisch erweist. Reinausbeute 60% der Theorie.

c) Aus Benzaldehyd, Thioglykolsäure und Anilin.

6,36 g Benzaldehyd, 27,6 g Thioglykolsäure und 5,52 g Anilin werden in 35 cm³ Äther in einer Stöpselflasche während 4 Stunden mechanisch geschüttelt. Die Lösung erwärmt sich hierbei auf 60° und färbt sich dunkelbraun. Nach Aufarbeitung der ätherischen Lösung erhält man einen Körper vom Smp. 130—131°. Der Mischschmelzpunkt mit obigem Präparat (130—130,5°) zeigt, dass es sich auch hier um 2,3-Diphenyl-thiazolidon-(4) handelt. Ausbeute 38% der Theorie.

2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl)-thiazolidon-(4) (II; R = C_6H_5, R′ = p—C_6H_4—OC_2H_5).

a) Aus Benzal-p-phenetidin und Thioglykolsäure in Alkohol.

10 g Benzal-p-phenetidin, 8 g Thioglykolsäure und 20 cm³ Alkohol werden 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung dunkel färbt. Das Lö-

sungsmittel wird sodann im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Öl mehrmals mit Äther-Alkohol angerieben. Bei −15° krystallisieren nach einiger Zeit weisse, verfilzte Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig Alkohol und Äther gewaschen werden. Nach Umkrystallisieren aus 20 cm³ absolutem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 98,5 bis 99°. Reinausbeute 8,5% der Theorie.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 65° im Vakuum (12 mm) getrocknet.

4,711 mg Subst. gaben 11,77 mg CO_2 und 2,44 mg H_2O
5,530 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N_2 (24°, 739 mm)
8,712 mg Subst. gaben 6,707 mg $BaSO_4$

$C_{17}H_{17}O_2NS$	Ber.	C 68,20	H 5,72	N 4,68	S 10,71%
	Gef.	„ 68,18	„ 5,79	„ 4,83	„ 10,58%

b) Aus Benzal-p-phenetidin und Thioglykolsäure in absolutem Äther.

In einem Dreihalskolben (Tropftrichter, Rührer, Rückflusskühler) wird eine Lösung von 61 g Benzal-p-phenetidin (Smp. 70—72°) in 1 Liter absolutem Äther unter starkem Rühren langsam zu 125 g frisch destillierter Thioglykolsäure in 50 cm³ absolutem Äther zugetropft. Nach 2 Stunden wird der Rückflusskühler mit einem absteigenden Rohr versehen, das Kühlwasser abgestellt und die Temperatur langsam auf 40—45° gesteigert, so dass innerhalb einer Stunde 150 cm³ Äther abdestillieren. Nach 7 Stunden ist die ganze Benzal-phenetidin-Lösung eingetropft, während 400 cm³ Äther abdestilliert sind. Während einer Stunde werden sodann noch weitere 400 cm³ Äther abdestilliert, die verbleibende Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur Neutralisation und mit Wasser ausgeschüttelt, und alsdann mit $CaCl_2$ getrocknet. Aus der ätherischen Lösung krystallisiert schon bei Zimmertemperatur das Thiazolidon in weissen Nadeln aus. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol (1:1) zeigt es den Smp. 98—99°. Reinausbeute ca. 70% der Theorie. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Körper zeigt keine Erniedrigung. Die Kondensation kann auch in absolutem Methylenchlorid durchgeführt werden.

c) Aus Benzaldehyd, Thioglykolsäure und p-Phenetidin.

2,12 g Benzaldehyd, 2,74 g p-Phenetidin (beide frisch im Vakuum destilliert) und 1,84 g Thioglykolsäure werden in 10 cm³ absolutem Benzol 90 Minuten auf dem Wasserbad gekocht oder während der gleichen Zeit mechanisch geschüttelt. Die gelbe Lösung wird im Scheidetrichter vom entstandenen Wasser getrennt, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Äther-Alkohol angerieben. Nach Waschen der so erhaltenen Krystalle mit Äther und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man Krystalle vom Smp. 98—99°, die sich mit den oben beschriebenen Präparaten als identisch erweisen. Reinausbeute 25%.

Eigenschaften des 2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl-) thiazolidon-(4).

Das 2-Phenyl-3-p-äthoxyphenyl-thiazolidon-(4) ist in der Kälte kaum löslich in Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und NaOH, in der Siedehitze nur wenig und ohne CO_2-Entwicklung.

50 mg des Thiazolidons werden in 4 cm³ absolutem Äther gelöst und bei Zimmertemperatur tropfenweise mit ca. 35-proz. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Es tritt keine Entfärbung der Diazomethanlösung oder Stickstoffentwicklung ein. Es wird sodann ein grosser Überschuss an Diazomethanlösung zugegeben und nach einigen Stunden im Vakuum eingedampft. Die zurückbleibenden weissen Krystalle erweisen sich als Ausgangsmaterial, das quantitativ zurückerhalten wird.

Eine *Zerewitinoff*-Bestimmung ergab weder bei 22° noch bei 85° Methanentwicklung.

60 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 90 mg Kaliumacetat werden in 3 Tropfen Wasser gelöst und vom ausfallenden KCl abfiltriert. Zu dieser Lösung werden 30 mg des Thiazolidons in 1 cm³ Methanol gegeben und während 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Nach Filtrieren der Lösung und Aufarbeitung des Filtrats erhält man das Ausgangsmaterial quantitativ zurück.

1 g Thiazolidon wird in 20 cm³ Alkohol gelöst und mit 13 cm³ 4-n. NaOH und 2 g Allylbromid während 18 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Es entsteht eine dunkelbraune Lösung, die noch schwach nach Allylbromid riecht. Beim Abkühlen fällt ein gelblicher, amorpher Körper aus (0,5 g), der aus Äther umkrystallisiert wird. Das entstandene 2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl)-5,5-diallyl-thiazolidon-(4) schmilzt bei 156° (Sintern bei 146°).

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° und 0,08 mm getrocknet.

3,923 mg Subst. gaben 10,46 mg CO_2 und 2,27 mg H_2O

$C_{23}H_{25}O_2NS$ Ber. C 72,79 H 6,64%
Gef. „ 72,76 „ 6,48%

2-Phenyl-3-p-nitrophenyl-thiazolidon-(4)
(II; R = C_6H_5, R′ = p—C_6H_4—NO_2).

3 g p-Nitranilin in absolutem Methylenchlorid, 2,3 g Benzaldehyd und 2 g Thioglykolsäure werden einige Stunden mechanisch geschüttelt und vom nicht umgesetzten p-Nitranilin abfiltriert. Nach mehrtägigem Stehen bei −15° sind 4,5 g schöne, gelbe Nadeln auskrystallisiert. Sie werden in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst, die Lösung vorsichtig im Vakuum eingeengt und mit etwas Äther oder Methanol versetzt. Beim Anreiben mit dem Glasstab erhält man das Thiazolidon in strohgelben Krystallen vom Smp. 82—83°.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,05 mm) bei 60° über P_2O_5 getrocknet.

3,69 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N_2 (21°, 736 mm)
2,10 mg Subst. gaben 1,700 mg $BaSO_4$

$C_{15}H_{12}O_3N_2S$ Ber. N 9,33 S 10,68%
Gef. „ 9,39 „ 11,12%

2-(p-Isopropyl-phenyl)-3-(p-äthoxyphenyl)-thiazolidon-(4)
(II; R = p—C_6H_4—$CH(CH_3)_2$, R′ = p—C_6H_4—OC_2H_5)

Das zur Darstellung dieses Thiazolidons benötigte, bisher nicht beschriebene Cuminal-p-phenetidin wurde wie folgt erhalten. 5 g frisch im Vakuum destilliertes Cuminol werden mit 10 cm³ Alkohol verdünnt und mit 4,65 g frisch destilliertem p-Phenetidin in 10 cm³ Alkohol versetzt. Nach kurzem Stehen wird das Reaktionsgemisch fest. Nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man weiße Nadeln vom Smp. 70,5°.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,08 mm) bei 60° getrocknet.

4,160 mg Subst. gaben 12,31 mg CO_2 und 2,93 mg H_2O
3,110 mg Subst. gaben 0,142 cm³ N_2 (25°, 740 mm)

$C_{18}H_{21}ON$ Ber. C 80,86 H 7,92 N 5,24%
Gef. „ 80,74 „ 7,88 „ 5,09%

6 g der so dargestellten *Schiff*'schen Base werden in 300 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Erwärmen, mechanischem Rühren und zeitweisem Abdestillieren des Lösungsmittels (wie oben beschrieben) zu einer Lösung von 10 g Thioglykolsäure in 15 cm³ absolutem Äther getropft. Nach Neutralisation der ätherischen Lösung krystallisiert das Thiazolidon in schönen Nadelaggregaten aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol zeigt die Substanz den Smp. 108—109°. Ausbeute ca. 50% der Theorie.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,09 mm) bei 60° getrocknet.

4,266 mg Subst. gaben 10,93 mg CO_2 und 2,56 mg H_2O
4,560 mg Subst. gaben 0,171 cm³ N_2 (19°, 736 mm)

$C_{20}H_{23}O_2NS$ Ber. C 70,35 H 6,79 N 4,10%
Gef. „ 69,92 „ 6,71 „ 4,24%

(Carboxymethylthiomethyl)-äthylamin (I; R = H, R′ = C_2H_5).

3,26 g einer wässrigen, 38-proz. Lösung von Formaldehyd werden mit 4 g Thioglykolsäure in 10 cm³ destilliertem Wasser und 6,26 g einer wässrigen 33-proz. Äthylaminlösung versetzt und 2 Stunden kräftig geschüttelt. Die entstandene ölige Flüssigkeit wird im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt. Nach kurzem Stehen bei −15° fällt eine weiße Masse aus, die abgesaugt, mit wenig eisgekühltem Alkohol ausgewaschen und auf Ton gepresst wird. Nach Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhält man weisse Krystallflitter vom Smp. 119—121°. Die Verbindung löst sich in kalter Natriumhydrogencarbonatlösung langsam unter schwacher CO_2-Entwicklung, in heisser sehr gut unter starker CO_2-Entwicklung.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Vakuum (20 mm) bei 100° getrocknet.

4,789 mg Subst. gaben 7,03 mg CO_2 und 3,08 mg H_2O
3,400 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N_2 (19°, 736 mm)

$C_5H_{11}O_2NS$	Ber. C 40,25	H 7,43	N 9,37%
	Gef. „ 40,06	„ 7,20	„ 9,39%

1-Carboxymethylthio-1-(p-äthoxyanilino)-äthan
(I; R = p−$C_6H_4OC_2H_5$, R′ = CH_3).

0,2 g Äthyliden-bisthioglykolsäure[1]) werden in 10 cm³ Äther gelöst und mit 0,6 g p-Phenetidin (frisch im Vakuum destilliert) versetzt. Es fällt sofort ein starker, weisser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit eisgekühltem Äther und Alkohol gut ausgewaschen wird. Beim Umkrystallisieren aus 4 cm³ Alkohol-Äther (1:1) erhält man das Produkt in schönen Nadeln vom Smp. 76—78°.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Vakuum (14 mm) bei 30° getrocknet.

3,761 mg Subst. gaben 7,77 mg CO_2 und 2,27 mg H_2O
3,842 mg Subst. verbrauchten 1,499 cm³ 0,02-n. KJO_3

$C_{12}H_{17}O_3NS$	Ber. C 56,45	H 6,70	S 12,56%
	Gef. „ 56,38	„ 6,75	„ 12,51%

Überführung des N^4-Carboxymethyl-thiomethyl-2-sulfathiazol (III) in das entsprechende Thiazolidon-(4)-Derivat (IV).

1 g der Verbindung III wurde im Hochvakuum (10^{-4} mm) innerhalb 12 Stunden auf 160° erwärmt, wobei die Substanz unverändert blieb. Beim sechsstündigen Erwärmen auf 180° erhält man hingegen eine rötliche, glasig spröde Masse. Das Produkt zersetzt sich oberhalb 225°. Die Analyse zeigt, dass unter Wasserabspaltung 2-[p-(Thiazolidon-4-yl-3)-benzolsulfonamido]-thiazol (IV) entstanden ist.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,04 mm) bei 60° getrocknet.

5,031 mg Subst. gaben 7,90 mg CO_2 und 1,52 mg H_2O
3,37 mg Subst. gaben 0,374 cm³ N_2 (22°, 737 mm)

$C_{12}H_{11}O_3N_3S_3$	Ber. C 42,21	H 3,25	N 12,31%
	Gef. „ 42,85	„ 3,38	„ 12,46%

Den gleichen Körper erhält man, wenn man die Verbindung III in Dioxan löst und eine halbe Stunde mit P_2O_5 auf dem Wasserbad kocht. Nach Erkalten und längerem Stehen fällt ein gelb-roter Niederschlag aus, der sich nach Waschen und Trocknen als identisch mit dem Thiazolidon (IV) erweist.

Die Analysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba* Aktiengesellschaft (Leitung Dr. *H. Gysel*).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

---

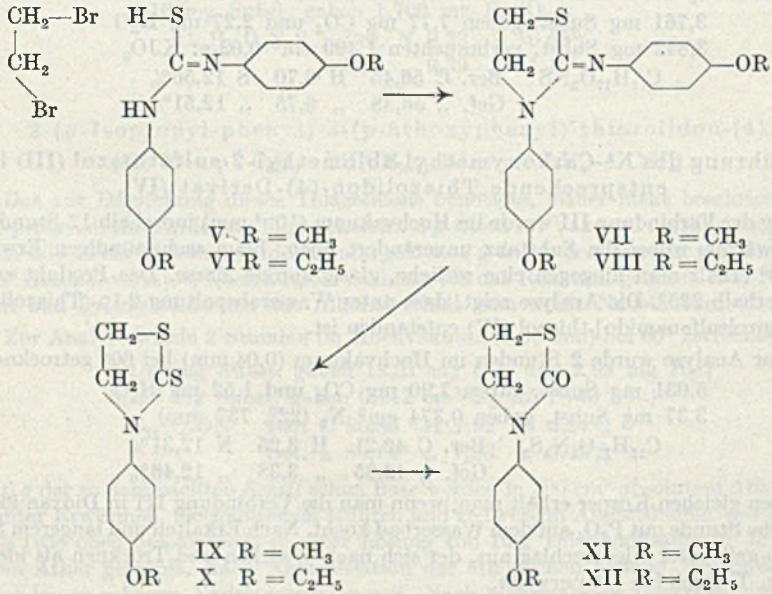
[1]) *J. Bongartz*, B. **21**, 478 (1888).

168. Zur Kenntnis von Thiazolidon-(2)-Derivaten

von H. Erlenmeyer, H. Schulthess und H. Bloch.

(28. VI. 47.)

In früheren Mitteilungen[1]) berichteten wir über die tuberkulostatische Wirkung von primären Aminen und deren Derivaten. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierten uns Derivate von wirksamen Aminen, bei welchen der Stickstoff der NH_2-Gruppe als Heteroatom in einen Ring eingebaut ist. Zu diesem Zweck stellten wir — ausgehend von p-Toluidin (I), p-Anisidin (II) und p-Phenetidin (III) — das N-(p-Tolyl)-pyrrol (IV)[2]), das 3-(p-Methoxyphenyl)-thiazolidon-(2) (XI) und das 3-(p-Äthoxyphenyl)-thiazolidon-(2) (XII) her. Von diesen wurden die beiden letztgenannten zum erstenmal synthetisiert. Die Darstellung erfolgte nach folgendem Schema.



[1]) *H. Bloch, H. Lehr* und *H. Erlenmeyer*, Helv. **28**, 1406 (1945); *H. Erlenmeyer, H. Lehr* und *H. Bloch*, Helv. **28**, 1413 (1945); *H. Lehr, H. Bloch* und *H. Erlenmeyer*, Helv. **28**, 1415 (1945); *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer* und *E. Suter*, Helv. **30**, 539 (1947).

[2]) *L. Lichtenstein*, B. **14**, 933 (1881); *A. Pictet*, B. **37**, 2795 (1904).

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

	Verbindung	Salicylatzahl[1])
I	CH_3—⬡—NH_2	27
IV	CH_3—⬡—N⬠	∅
II	CH_3O—⬡—NH_2	12
XI	CH_3O—⬡—N(CH_2—CH_2)S, CO	—
III	C_2H_5O—⬡—NH_2	80
XII	C_2H_5O—⬡—N(CH_2—CH_2)S, CO	18

Experimenteller Teil.

3-(p-Methoxyphenyl)-thiazolidon-(2)-(p-methoxy-anil) (VII)

5 g N,N'-Bis-(p-methoxyphenyl)-thioharnstoff[2]) (V) werden mit 4 g Äthylenbromid während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Ölbadtemperatur muss konstant auf 145° gehalten werden, da sonst die Ausbeute stark vermindert wird. Nach dem Erkalten bleibt eine harte, schwarze Masse zurück, die durch längeres Kochen in 40-proz. Alkohol gelöst wird. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 2-n. NaOH stark alkalisch gemacht. Man lässt über Nacht stehen und saugt dann den ausgefallenen schmutzig-weissen Niederschlag ab. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man farblose Krystalle vom Smp. 116,5°.

4,656 mg Subst. gaben 11,06 mg CO_2 und 2,29 mg H_2O
3,040 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N_2 (24°, 747 mm)
5,256 mg Subst. verbrauchten 3,460 cm³ KOH (f = 0,16)

$C_{17}H_{18}O_2N_2S$ Ber. C 64,94 H 5,77 N 8,91 S 10,20%
Gef. „ 64,82 „ 5,52 „ 8,73 „ 10,52%

3-(p-Methoxyphenyl)-thiothiazolidon-(2) (IX).

2 g der Verbindung VII werden mit 1,5 g Schwefelkohlenstoff während 5 Stunden im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Aus dem gebildeten dunklen Öl scheiden sich bei Zugabe von Alkohol sofort Krystalle ab. Diese werden mittels kaltem Alkohol vom an-

[1]) Zur Definition der Salicylatzahl vgl. *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer* und *E. Suter*, l. c.

[2]) Dargestellt nach der Methode von *A. Hugershoff*, B. 32, 2245 (1899).

haftenden Senföl befreit und aus Alkohol unter Zusatz von Entfärbungskohle umkrystallisiert. Man erhält farblose Nadeln vom Smp. 120—121°.

4,272 mg Subst. gaben 8,35 mg CO_2 und 1,88 mg H_2O
4,280 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N_2 (29°, 739 mm)
$C_{10}H_{11}ONS_2$ Ber. C 53,30 H 4,92 N 6,22%
Gef. „ 53,34 „ 4,93 „ 6,29%

3-(p-Methoxyphenyl)-thiazolidon-(2) (XI).

500 mg der Verbindung IX werden mit 1 g Quecksilberoxyd in 10 cm³ Eisessig während 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach 1—2 Stunden beginnt die Ausscheidung von Quecksilbersulfid. Nach Beendigung der Reaktion wird heiss filtriert und die klare Lösung noch durch ein Kohlefilter abgesaugt. Hierauf wird der Eisessig im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und vom ungelösten Quecksilberacetat abfiltriert. Nach Umkrystallisieren aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Smp. 102—103.

3,989 mg Subst. gaben 8,38 mg CO_2 und 1,92 mg H_2O
3,910 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N_2 (27°, 748 mm)
$C_{10}H_{11}O_2NS$ Ber. C 57,39 H 5,30 N 6,69%
Gef. „ 57,31 „ 5,40 „ 6,73%

3-(p-Äthoxyphenyl)-thiazolidon-(2)-(p-äthoxy-anil) (VIII).

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der Darstellung der entsprechenden Methoxy-Verbindung (VII). Aus Dioxan erhält man farblose Plättchen vom Smp. 124—125°, welche sich leicht in Dioxan, Benzol und Chloroform, schwer in Wasser und Alkohol lösen.

4,068 mg Subst. gaben 9,91 mg CO_2 und 2,31 mg H_2O
3,200 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N_2 (25°, 741 mm)
$C_{19}H_{22}O_2N_2S$ Ber. C 66,64 H 6,48 N 8,18%
Gef. „ 66,48 „ 6,34 „ 8,19%

3-(p-Äthoxyphenyl)-thiothiazolidon-(2) (X).

Die Darstellung erfolgt gleich wie bei der entsprechenden Methoxy-Verbindung (IX). Aus Alkohol erhält man farblose Plättchen vom Smp. 101—102°.

4,948 mg Subst. gaben 10,01 mg CO_2 und 2,33 mg H_2O
3,832 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N_2 (15,5°, 745 mm)
$C_{11}H_{13}ONS_2$ Ber. C 55,20 H 5,48 N 5,86%
Gef. „ 55,21 „ 5,27 „ 5,93%

3-(p-Äthoxyphenyl)-thiazolidon-(2) (XII).

1 g der Verbindung X wird mit 2 g Quecksilberoxyd in 20 cm³ Eisessig während 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Schon nach kurzer Zeit beginnt Quecksilbersulfid aus der milchigen Lösung auszufallen. Nach Beendigung der Reaktion wird heiss filtriert und das Filtrat im Vakuum weitgehend eingeengt, worauf das Thiazolidon mit Wasser ausgefällt wird. Es bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Smp. 74°.

5,318 mg Subst. gaben 11,50 mg CO_2 und 2,76 mg H_2O
3,550 mg Subst. gaben 0,202 cm³ N_2 (29°, 748 mm)
$C_{11}H_{13}O_2NS$ Ber. C 59,17 H 5,87 N 6,27%
Gef. „ 59,02 „ 5,81 „ 6,33%

Die Mikroanalysen wurden z. T. in der Anstalt für anorganische Chemie (Frl. *E. Beck*), z. T. im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA*-Aktiengesellschaft (Dr. *H. Gysel*) ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

169. 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-iso-chinolin (Bz-Tetrahydro-iso-chinolin)

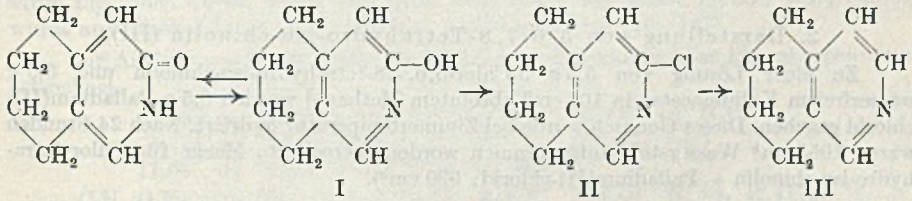
von E. Schlittler und R. Merian.

(28. VI. 47.)

Für Untersuchungen auf einem andern Gebiet benötigen wir 5,6,7,8-Tetrahydro-iso-chinolin. Zum Unterschied vom entsprechenden Tetrahydro-chinolin ist diese Verbindung in der Literatur noch nicht beschrieben worden. *U. Basu* und *B. Banerjee* haben 3-Oxy-5,6,7,8-tetrahydro-iso-chinolin[1]) dargestellt und die Absicht geäussert, die im Titel genannte Base daraus herzustellen; eine entsprechende Mitteilung ist unseres Wissens aber nicht erschienen.

Das Ausgangsmaterial für das gesuchte Bz-Tetrahydro-iso-chinolin bildete der von obigen Autoren dargestellte Oxykörper. Das Verfahren zu seiner Herstellung wurde von uns teilweise modifiziert (s. experimentellen Teil).

Der 3-Oxykörper wurde zum 3-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-iso-chinolin chloriert und dann das Chlor katalytisch abgespalten. Für die Chlorierung benützten wir das Verfahren von *V. Prelog* und *U. Geyer* zur Chlorierung von 6-Oxy-cyclopentadeceno-2,3-pyridin[2]). Die katalytische Halogenabspaltung wurde entsprechend der Halogenabspaltung beim 2,6-Dichlor-3,4-dimethyl-pyridin ausgeführt, wie sie von *J. P. Wibaut* und *E. C. Kooyman*[3]) beschrieben wurde.



Das 5,6,7,8-Tetrahydro-iso-chinolin ist ein farbloses, charakteristisch riechendes Öl vom Siedepunkt 104—105°/12 mm. Seine Derivate sind fast durchwegs stark hygroskopisch; aus diesem Grunde konnten z. B. das Hydrochlorid und das Jodmethylat nicht analysiert werden, wogegen die Base, das Pikrat, das quaternäre N-Methylpikrat und das Sulfat gute Analysenresultate lieferten.

---

[1]) A. **516**, 243 (1935).
[2]) Helv. **28**, 1682 (1945).
[3]) R. **63**, 231 (1944).

Experimenteller Teil.

A. Darstellung von 3-Oxy-5, 6, 7, 8-tetrahydro-iso-chinolin (I)[1]).

Aminomethylen-cyclohexan-2-on stellten wir durch Einleiten von Ammoniak in eine Dioxanlösung von Oxymethylen-cyclohexan-2-on (1:2) dar. Die Ausbeute an umkrystallisierter Substanz betrug ca. 40%.

Das 3-Keto-2,3,5,6,7,8-hexahydro-iso-chinolin erhielten wir nach der gleichen Vorschrift mit 35% Ausbeute.

Die nächste Stufe der Synthese lieferte ca. 60% 3-Oxy-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-4-carbonsäure und dazu ca. 30% bereits decarboxyliertes Produkt.

Die 4-Carbonsäure wurde in einem Vakuumsublimationsapparat (215—225°/12 mm) mit 90% Ausbeute decarboxyliert.

B. Darstellung von 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-iso-chinolin.

1. Darstellung von 3-Chlor-5, 6, 7, 8-tetrahydro-iso-chinolin (II).

1,5 g 3-Oxy-5,6,7,8-tetrahydro-iso-chinolin wurden mit 20 g Phosphoroxychlorid 12 Stunden im Bombenrohr auf 180—190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (ca. 300 g) gegossen und stehen gelassen, bis das überschüssige Phosphoroxychlorid zersetzt war. Es wurde von den Verunreinigungen abfiltriert und die nunmehr klare, gelb-braune Lösung bis zur bleibenden alkalischen Reaktion mit gesättigter Sodalösung versetzt. Die alkalische Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rückstand blieb ein dunkelbraunes Öl. Dieses wurde im Vakuum fraktioniert: bei 145°/11 mm ging ein hellgelbes Öl über, das bei – 15° krystallisierte. Dieses Produkt wurde kalt auf Ton abgepresst, wobei es schön weiss wurde. Aus Petroläther krystallisierte die Substanz in weissen Blättchen, die bei 35,5—37° schmolzen. Ausbeute: ca. 85%.

Zur Analyse wurde das Präparat 2 Tage im Exsikkator über Paraffin getrocknet.

5,000 mg Subst. gaben 11,765 mg CO_2 und 2,664 mg H_2O
4,248 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N_2 (20°, 738 mm)
4,981 mg Subst. gaben 4,246 mg AgCl

$C_9H_{10}NCl$ (167,64)	Ber.	C 64,47	H 6,01	N 8,36	Cl 21,15%
	Gef.	„ 64,21	„ 5,96	„ 8,20	„ 21,09%

2. Darstellung von 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-iso-chinolin (III).

Zu einer Lösung von 5,5 g 3-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-iso-chinolin und 5,0 g wasserfreiem Kaliumacetat in 100 cm³ absolutem Methanol wurden 0,5 g Palladium(II)-chlorid gegeben. Dieses Gemisch wurde bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 24 Stunden waren 1055 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden (berechnete Menge für Chlor-tetrahydro-iso-chinolin + Palladium(II)-chlorid: 990 cm³).

Die methanolische Lösung wurde vom metallischen Palladium und vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat mit 20 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt und das Methanol auf dem Wasserbad abdestilliert. Die zurückgebliebene, wässrige Lösung des Hydrochlorids wurde mit gesättigter Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, und die jetzt milchig-weisse Lösung wiederholt ausgeäthert. Der Äther wurde mit Pottasche getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wurde im Vakuum fraktioniert: Die Hauptfraktion ging bei 114—115°/16 mm über. Ausbeute: ca. 80%.

Da das Produkt nach einmaliger Fraktionierung den erforderlichen Reinheitsgrad nicht erreicht hatte, wurde die gesamte Menge in das Pikrat übergeführt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz das Pikrat bei 142—144°.

---

[1]) A. 516, 243 (1935).

Zur Analyse wurde das Pikrat 2 Tage im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

3,873 mg Subst. gaben 7,100 mg CO_2 und 1,292 mg H_2O
1,974 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N_2 (23°, 734 mm)
$C_{15}H_{14}O_7N_4$ (362,29) Ber. C 49,74 H 3,89 N 15,47%
Gef. „ 50,03 „ 3,73 „ 15,46%

Das Pikrat wurde mit gesättigter Pottaschelösung zersetzt; das Gemisch wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung wiederholt mit Pottaschelösung und schliesslich noch zweimal mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nachdem der Äther abdestilliert war, gingen nach einem kleinen Vorlauf ca. 60% des ursprünglich angesetzten 5,6,7,8-Tetrahydro-iso-chinolins bei 104—105°/12 mm über.

Zur Analyse wurde die Base frisch destilliert.

3,546 mg Subst. gaben 10,54 mg CO_2 und 2,60 mg H_2O
2,26 mg Subst. gaben 0,207 cm³ N_2 (21°/739 mm)
$C_9H_{11}N$ (133,19) Ber. C 81,17 H 8,32 N 10,51%
Gef. „ 81,10 „ 8,21 „ 10,34%

$n_D^{20} = 1{,}5525$; $D_4^{29,15} = 1{,}03025$

Quaternäres N-Methyl-pikrat:

Das Jodmethylat wurde nach der Vorschrift von *M. Freud* und *G. Bode* zur Darstellung von Iso-chinolin-jodmethylat[1]) hergestellt. Das Jodmethylat wurde mit Natriumpikrat in das quaternäre N-Methyl-pikrat übergeführt. Dieses wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 118,5—120°.

Zur Analyse wurde es 2 Tage im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

4,194 mg Subst. gaben 7,867 mg CO_2 und 1,520 mg H_2O
2,074 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N_2 (26°, 742 mm)
$C_{16}H_{16}O_7N_4$ (376,32) Ber. C 51,06 H 4,29 N 14,89%
Gef. „ 51,18 „ 4,06 „ 14,63%

Sulfat:

Das Sulfat wurde dargestellt, indem zur Base die berechnete Menge konz. Schwefelsäure zugegeben wurde, wobei das Sulfat sofort als weisse Masse gebildet wurde. Diese wurde aus Alkohol-Äther umkrystallisiert und schmolz bei 146—147°.

Zur Analyse wurde das Sulfat 24 Stunden im Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,089 mg Subst. gaben 7,00 mg CO_2 und 2,07 mg H_2O
5,742 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N_2 (27°, 737 mm)
11,06 mg Subst. gaben 11,15 mg $BaSO_4$
$C_9H_{13}O_4NS$ (231,27) Ber. C 46,74 H 5,67 N 6,06 H_2SO_4 42,41%
Gef. „ 46,72 „ 5,66 „ 6,00 „ 42,36%

Ferner wurden noch dargestellt das Hydrochlorid (umkrystallisiert aus Methanol-Äther, Smp. 158—160°), das Pikrolonat (umkrystallisiert aus Alkohol, Smp. 202—204°) und das Styphnat (umkrystallisiert aus Alkohol, Smp. 162—163°).

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

[1]) B. 42, 1758 (1909).

170. Über Steroide und Sexualhormone.

(142. Mitteilung[1])).

Synthese des 3β-Acetoxy-14-oxy-14-allo-ätio-cholansäure-methylesters, eines Abbauproduktes aus Digitoxigenin, und zweier Umwandlungsprodukte des Gitoxigenins. 14-Oxy-Steroide IV[2])

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und Kd. Meier.

(28. VI. 47.)

Die sterischen Verhältnisse am Kohlenstoffatom 14 waren bei den von uns in letzter Zeit auf teilsynthetischem Wege bereiteten 14-Oxy-Steroiden[3]) bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Das Verhalten dieser Körper berechtigte zwar zur Annahme[4]), dass sich deren 14-Oxy-Gruppe in sterisch gleicher Lage befinde wie diejenige der natürlichen herzwirksamen Aglykone; jedoch konnte ein direkter Vergleich mit einem aus natürlichem Material gewonnenen Derivat bis jetzt nicht durchgeführt werden.

Durch Übertragung der in der Allo-cholan-Reihe angewandten Methodik[5]) auf geeignete Verbindungen der Cholan-Reihe erhielten wir nun den gleichen 3β-Acetoxy-14-oxy-14-allo-ätiocholansäure-methylester (VII), den *Hunziker* und *Reichstein*[6]) kürzlich durch oxydativen Abbau aus Digitoxigenin (X) bereiteten. Damit ist erstmals ein Umwandlungsprodukt eines natürlichen Aglykons, dessen 14-Oxy-Gruppe noch unverändert vorhanden ist, auf teilsynthetischem Wege hergestellt worden.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Annahme, dass in den natürlichen herzwirksamen Aglykonen sowohl die Lacton-Seitenkette als auch die Hydroxylgruppe an C 14 in cis-Stellung zum Methyl (C 19) stehen, was in letzter Zeit durch Untersuchungen von verschiedener Seite bestätigt wurde.

In den herzwirksamen Aglykonen weisen demnach die Ringe C und D cis-Verknüpfung auf, während diese Ringe in den übrigen natürlichen Steroiden der Hormon-, Gallensäure- und Sterin-Reihe in trans-Stellung verknüpft sind.

---

[1]) 141. Mitt. Helv. **30**, 1073 (1947).

[2]) 14-Oxy-Steroide III, Helv. **30**, 395 (1947).

[3]) 14-Oxy-Steroide I und II, Helv. **29**, 942 (1946); **30**, 385 (1947).

[4]) Vgl. *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 2023 (1946).

[5]) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser* und *J. Pataki*, Helv. **29**, 936 (1946); *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

[6]) *F. Hunziker* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

Als Ausgangsmaterial für unsere Synthesen verwendeten wir das bereits von *Kuno Meyer*[1]) beschriebene Δ^{16}-3β-Acetoxy-ätiocholensäure-nitril (I), welches mit Brom-succinimid zum Dien-nitril (II) umgesetzt wurde. Die Verseifung desselben mit äthanolischer Natronlauge im Autoklaven gab die $\Delta^{14;16}$-3β-Oxy-ätiocholadiensäure (III), welche den Acetyl-methylester (IIIb) lieferte. Diesen letzteren hat kürzlich auch *Kuno Meyer*[2]) durch Abbau aus Gitoxigenin (IV) erhalten.

Die Oxydation des Diens (IIIb) mit Phthalmonopersäure führte zum Δ^{16}-3β-Acetoxy-14,15β-oxido-ätiocholensäure-methylester (IV). Bei der Hydrierung dieses Oxydes (IV) entstanden die beiden gesättigten, an C 17 isomeren, 14-Oxy-ester (VII) und (V). Der in 17 normale Ester (VII) ist, wie schon erwähnt, mit dem von *Hunziker* und *Reichstein*[3]) bereiteten Abbauprodukt aus Digitoxigenin (X) identisch. Aus dem isomeren Ester (V), dem wir aus Analogiegründen die 17-Iso-Konfiguration zuschreiben, liess sich mit Phosphoroxychlorid-Pyridin leicht Wasser abspalten. Der entstandene, ungesättigte Ester (VIII) unterscheidet sich, wie erwartet, deutlich vom isomeren ungesättigten Ester (XI)[3]), den *Hunziker* und *Reichstein* aus dem natürlichen 14-Oxy-ester (VII) hergestellt haben. Der Unterschied kann nur in einer sterisch verschiedenen Lage des Carboxyls an C 17 liegen. Die Hydrierung des ungesättigten 17-Iso-esters (VIII) führte, wie erwartet, in einheitlicher Reaktion zu einer gesättigten Verbindung, der wir auf Grund analoger Beobachtungen in der Allo-cholan-Reihe[4]) die Konstitution eines 3β-Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholansäure-methylesters (IX) zuschreiben. Dieser erwies sich als identisch mit einer Verbindung, die *Kuno Meyer*[5]) vor kurzem aus Gitoxigenin erhalten und welcher er ursprünglich die Konstitution eines 3β-Acet-oxy-14-allo-ätiocholansäure-methylesters (XII) zugeschrieben hatte.

Nach unseren Versuchen in der Allo-cholan-Reihe haben wir seinerzeit für dieses Abbauprodukt die Konstitution einer 17-Iso-Verbindung (IX) vorgeschlagen[6]). Die 17-Iso-Konfiguration in unserem Methylester (IX), der mit dem Abbauprodukt aus Gitoxigenin identisch ist, kann nun auf Grund der obigen Ausführungen als gesichert betrachtet werden. Die Verbindung (IX) unterscheidet sich anderseits deutlich vom bekannten 3β-Acetoxy-17-iso-ätiocholansäure-methylester[5]). Der Unterschied dieser beiden Verbindungen kann somit, was

---

[1]) *Kuno Meyer*, Helv. **29**, 1580 (1946).

[2]) *Kuno Meyer*, Helv. **29**, 718, 1908 (1946).

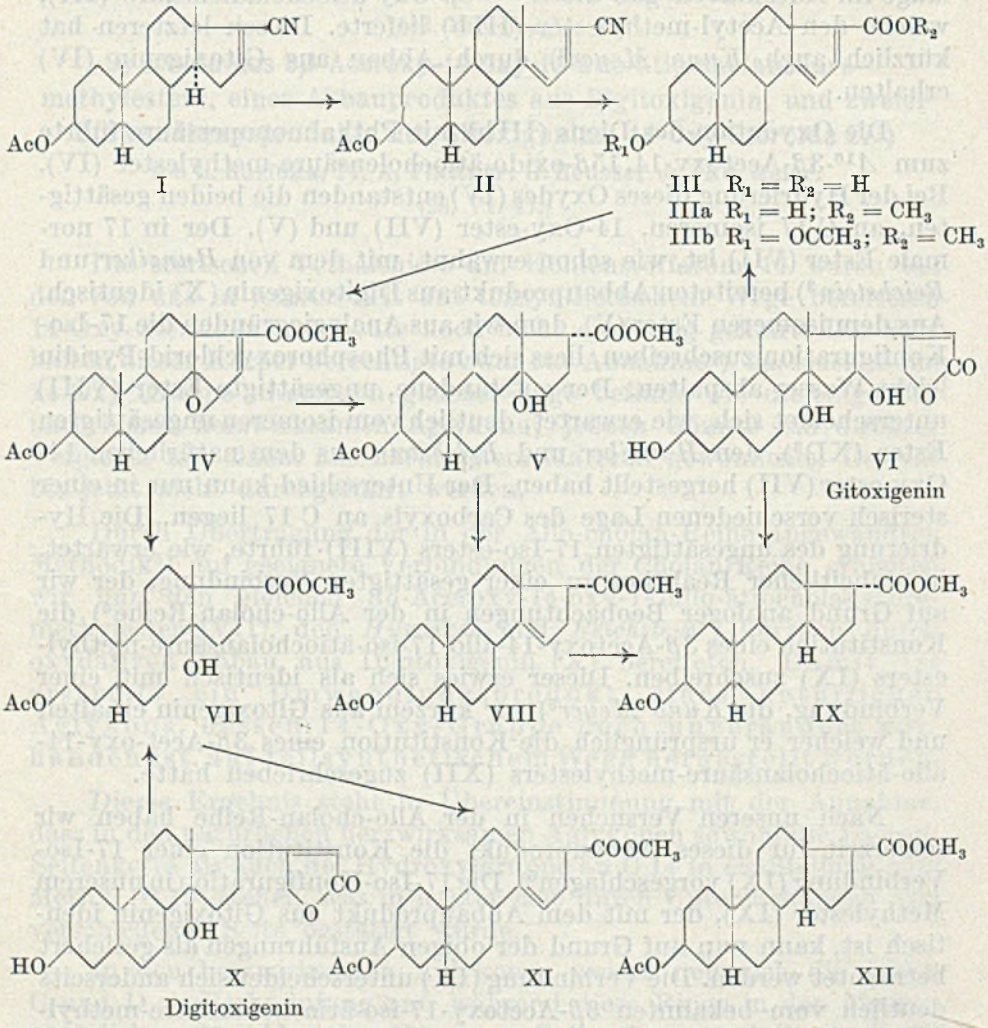
[3]) *F. Hunziker* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

[4]) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

[5]) *Kuno Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946).

[6]) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 949 (1946).

sich aus der Synthese ergibt, nur in einer Isomerie am Kohlenstoffatom 14 liegen. Unserem synthetischen Produkt und damit auch dem Abbauprodukt (IX) aus Gitoxigenin (VI) muss demnach die von uns vorgeschlagene Konstitution einer 14-Allo-17-iso-säure zukommen.



Die interessante Feststellung, dass der sterische Verlauf der Hydrierung einer 14,15-Doppelbindung von der räumlichen Lage des Substituenten an C 17 abhängig ist, die wir erstmals in der Allocholan-Reihe[1]) machten, findet nun auch eine Bestätigung in der Cholan-Reihe. Die Hydrierung des 14,15-ungesättigten Esters (VIII),

---

[1]) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

der an C 17 Iso-Konfiguration aufweist, liefert in einheitlicher Reaktion den 14-Allo-17-iso-ester (IX), während der 14,15-ungesättigte Ester (XI)[1]) mit normaler Stellung des Carboxyls an C 17 unter den gleichen Reaktionsbedingungen in den bekannten 3β-Acetoxy-ätiocholansäure-methylester übergeht, in dem die Ringe C und D normale trans-Verknüpfung aufweisen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil[2])[3]).

$\Delta^{14;16}$-3β-Acetoxy-ätiocholadiensäure-nitril (II).

13,15 g Δ^{16}-3β-Acetoxy-ätiocholensäure-nitril (I)[4]), gelöst in 100 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff, wurden unter Belichtung mit 9,5 g N-Brom-succinimid (1,25 Mol) während 12 Minuten am Rückfluss gekocht. Dann wurde vom entstandenen Succinimid abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der rötliche, ölige Rückstand mit 80 cm³ trockenem Pyridin 1 Stunde und nach Zusatz von 10 cm³ Essigsäure-anhydrid ½ Stunde am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde hierauf mit viel Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und unter Zusatz von Tierkohle mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren durch wenig Aluminiumoxyd wurde die ätherische Lösung auf 500 cm³ eingeengt, nochmals zur Entfärbung mit Kohle behandelt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Das verbleibende krystallisierte, gelbe Rohprodukt (12,79 g) ergab nach Umkrystallisieren aus Methanol 10,02 g Dien-nitril (II) vom Smp. 154—155°. $[\alpha]_D^{20}$ = +304° (c = 1,706 in Chloroform). (Dieses Produkt dürfte noch 15—18% Monoen-nitril [I] enthalten.)

Aus den Mutterlaugen konnten durch nochmalige Behandlung mit Brom-succinimid weitere 670 mg Dien (II) vom Smp. 156—158° erhalten werden. Gesamtausbeute 81%.

Aus dem Rohprodukt eines mit kleinen Mengen durchgeführten Versuches konnte das Dien-nitril (II) durch fünfmaliges Umkrystallisieren aus Methanol in völlig reiner Form isoliert werden. Smp. 152—152,5°[5]). Zur Analyse wurde während 15 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +371^0 \text{ (c = 1,535 in Chloroform)}$$

$$\lambda_{max} = 286 \text{ m}\mu \text{ (log } \varepsilon = 4{,}17)$$

3,784 mg Subst. gaben 10,782 mg CO_2 und 2,873 mg H_2O
5,170 mg Subst. gaben 0,190 cm³ N_2 (19°; 728 mm)

$C_{22}H_{29}O_2N$	Ber. C 77,84	H 8,61	N 4,13%
	Gef. „ 77,76	„ 8,50	„ 4,12%

---

[1]) *F. Hunziker* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945). Ähnlich verhalten sich bekanntlich auch das $\Delta^{14,15}$-Cholestenol und analoge Verbindungen.

[2]) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

[3]) Mitbearbeitet von Hrn. *M. Feurer*, Diplomarbeit E.T.H. 1947.

[4]) Hergestellt nach *Kuno Meyer*, Helv. **29**, 1580 (1946).

[5]) Mischungen von Dien-nitril (II) und Monoen-nitril (I) (Smp. 203°) zeigen mit steigendem Gehalt an Monoen-nitril (I) höhere Schmelzpunkte, während in der 5-Allo-Reihe die Mischproben der entsprechenden Produkte deutliche Erniedrigungen ergaben. Vgl. *Pl. A. Plattner, Kd. Meier* und *H. Heusser*, Helv. **30**, 905 (1947).

$\Delta^{14;16}$-3β-Acetoxy-ätiocholadiensäure-methylester (IIIb).

2,75 g $\Delta^{14:16}$-3β-Acetoxy-ätiocholadiensäure-nitril (II) wurden mit 14,5 g Natriumhydroxyd, 80 cm³ Äthylalkohol und 50 cm³ Wasser im Einschlussrohr[1]) während 6½ Stunden auf 150—155° erhitzt. Auf diese Weise wurden in 4 Ansätzen 10,69 g Dien-nitril (II) verseift. Die vereinigten Reaktions-Lösungen wurden dann mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Aus der alkalischen, wässerigen Lösung fiel nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure die gesuchte Säure in Flocken aus, die abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Rohprodukt a: 4,465 g.

Die ätherische Lösung wurde mit 0,5-n. Soda-Lösung erschöpfend extrahiert, wobei die Säure als Natriumsalz teils in Lösung ging, teils als Suspension gewonnen werden konnte. In dieser Weise liessen sich wie oben weitere 4,13 g rohe Säure (b) gewinnen. Aus der ätherischen Lösung fielen 1,87 g Neutralteile an, die nicht weiter untersucht wurden.

Die vereinigten Rohprodukte a und b (8,58 g) wurden, in 900 cm³ reinem Essigester gelöst, mit Tierkohle behandelt, wobei sie sich nahezu entfärbten.

Diese Lösung wurde nun auf 0° abgekühlt und unter Schütteln langsam mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt, bis eine deutliche, bleibende Gelbfärbung festzustellen war. Die berechnete Menge an Diazomethan-Lösung stimmte mit der praktisch benötigten überein. Nach 10 Minuten wurde der Überschuss an Diazomethan mit einigen Tropfen Eisessig zerstört, die Lösung mit verdünnter Soda-Lösung extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus der Soda-Lösung wurden durch Ansäuern 230 mg unveresterter Säure erhalten, die zur Herstellung von Analysenpräparaten der Oxy-säure (III) und des Oxysäure-methylesters (IIIa) dienten (siehe unten).

Der rohe Methylester wurde in 50 cm³ absolutem Pyridin mit 50 cm³ Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach dem Eindampfen im Vakuum verblieben 9,09 g eines braunen Öls, aus welchem durch Lösen in Methanol und Kühlen der methanolischen Lösung auf −15° 4,60 g Acetoxy-methylester (IIIb) krystallisiert erhalten wurden. Smp. 50—54°[2]). Die Mutterlaugen lieferten nach Chromatographieren über 120 g Aluminiumoxyd weitere 2,12 g des Esters (IIIb). Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus Methanol bei −15° wurde ein Analysenprodukt des Acetoxy-säure-methylesters erhalten, welches bei 55—65° teilweise schmolz und dann wieder erstarrte, um bei 81,5—83° endgültig zu schmelzen[3]). Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur während 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen bei 100° im Vakuum geschmolzen. Ausbeute 58%.

$$[\alpha]_D^{21} = +301^0 \text{ (c = 0,858 in Chloroform)}$$

$$\lambda_{max} = 295 \text{ m}\mu \text{ (log } \varepsilon = 4{,}04)$$

3,604 mg Subst. gaben 9,776 mg CO_2 und 2,813 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_4$	Ber.	C 74,16	H 8,66%
	Gef.	„ 74,03	„ 8,73%

---

[1]) Vgl. *Pl. A. Plattner, Kd. Meier* und *H. Heusser*, Helv. **30**, 905 (1947). Am besten bewährte sich für diese Verseifungen die Verwendung von Bombenröhren aus rostfreiem Stahl.

[2]) *Kuno Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946).

[3]) *Kuno Meyer*, l. c., gibt für das gleiche Produkt, hergestellt aus Gitoxigenin, einen Schmelzpunkt von 50—58° (101—102°) und eine spez. Drehung von + 320° (c = 1,3033 in Chloroform) an. Herr Prof. *Reichstein* hatte die Freundlichkeit, unser Produkt mit dem von *Kuno Meyer* hergestellten zu vergleichen. Eine Identität der Substanzen ist sehr wahrscheinlich; die Entscheidung wird durch das spezielle Verhalten derselben beim Schmelzen erschwert, eine Schmelzpunktserniedrigung wurde aber nicht beobachtet.

$\Delta^{14;16}$-3β-Oxy-ätiocholadien-säure (III). 115 mg rohe Oxysäure (III) wurden zweimal aus Essigester und zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 255—255,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° sublimiert.

3,740 mg Subst. gaben 10,398 mg CO_2 und 2,959 mg H_2O

$C_{20}H_{28}O_3$ Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,88 „ 8,85%

$\Delta^{14;16}$-3β-Oxy-ätiocholadiensäure-methylester (IIIa). 115 mg rohe Oxysäure (III) wurden wie oben beschrieben mit Diazomethan verestert und der rohe Methylester (IIIa) über 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol eluierte 70 mg Oxy-ester (IIIa) vom Smp. 178—180°, der nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 179—180° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum 50 Stunden bei 100° getrocknet wurde.

$[\alpha]_D^{21} = +370^0$ (c = 0,990 in Chloroform)

3,723 mg Subst. gaben 10,397 mg CO_2 und 3,054 mg H_2O

$C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,32 H 9,15%
Gef. „ 76,21 „ 9,17%

Δ^{16}-3β-Acetoxy-14, 15β-oxido-ätiocholensäure-methylester (IV).

4,11 g $\Delta^{14;16}$-3β-Acetoxy-ätiocholadiensäure-methylester (IIIb) wurden in 40 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 90 cm³ ätherischer Phthalmonopersäure-Lösung (enthaltend 350 mg O = 100% Überschuss) versetzt und 64 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Rohprodukt 4,28 g. Aus Äther-Hexan krystallisierten 2,4 g rohes Oxyd (IV) vom Smp. 120—130° aus.

Die Mutterlaugen (1,70 g) wurden über 70 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol 4:1 und 1:1 konnten weitere 1,124 g Oxyd (IV) vom Smp. 129—132° eluiert werden. Zur Analyse wurde dieses Produkt 3-mal aus Äther-Hexan umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Dieses reinste Oxyd schmilzt bei 151,5—152,5°.

$[\alpha]_D^{21} = +66,8^0$ (c = 0,912 in Chloroform)

3,698 mg Subst. gaben 9,628 mg CO_2 und 2,751 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_5$ Ber. C 71,10 H 8,30%
Gef. „ 71,06 „ 8,32%

Hydrierung des Δ^{16}-3β-Acetoxy-14, 15β-oxido-ätiocholensäure-methylesters (IV) mit Platin in Feinsprit.

a) 3β-Acetoxy-14-oxy-14-allo-17-iso-ätiocholansäure-methylester (V).

1067 mg Oxido-ester (IV), gelöst in 50 cm³ Feinsprit, wurden mit 32 mg vorhydriertem Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Da die Aufnahme von Wasserstoff nur sehr langsam vor sich ging, wurden im Verlaufe von 10 Stunden portionenweise weitere 200 mg PtO_2 zugesetzt, wobei insgesamt (nach Abzug des vom Katalysator verbrauchten Wasserstoffs) die 1,9 Mol entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Trockene verdampft und das ölige Rohprodukt über 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol 1:1, Benzol und Benzol-Äther eluierten Fraktionen krystallisierten aus Petroläther und schmolzen alle zwischen 180 und 200°. Sie wurden deshalb vereinigt und ergaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Hexan 736 mg derbe Prismen vom Smp. 200—200,5°. Zur Analyse wurde eine noch dreimal umkrystallisierte Probe im Hochvakuum bei 175—180° sublimiert. Smp. 203—203,5°.

$[\alpha]_D^{22} = -10,9^0$; $-12,0^0$ (c = 1,227; 1,456 in Chloroform)

3,715 mg Subst. gaben 9,556 mg CO_2 und 3,059 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_5$ Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. „ 70,18 „ 9,21%

b) 3β-Acetoxy-14-oxy-14-allo-ätiocholansäure-methylester (VII).

Die Mutterlaugen des oben beschriebenen Produktes (290 mg) wurden über 9 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) erneut chromatographiert. Drei aufeinanderfolgende Petroläther-Benzol-Fraktionen, die in feinen Nadeln krystallisierten, wurden vereinigt (119 mg), aus Äther-Hexan umkrystallisiert und ergaben 74 mg Nadeln vom Smp. 147—149°. (Die folgenden Fraktionen bestanden aus einem Gemisch von V und VII). Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal umkrystallisiert und schmolz dann, in der Kapillare gemessen, bei 151—152°. Die Mischprobe mit einem von *Hunziker* und *Reichstein*[1]) aus Digitoxigenin isolierten Produkt erwies die Identität der beiden Präparate[2]).

$[\alpha]_D^{21} = +38{,}2^0$; $+41^0$ (c = 0,887 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = +41{,}3^0$; $+40{,}8^0$ (c = 1,212 in Chloroform)

3,712 mg Subst. gaben 9,559 mg CO_2 und 3,055 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_5$ Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. „ 70,28 „ 9,21%

Hydrierung von Δ^{16}-3β-Acetoxy-14,15β-oxido-ätiocholensäure-methylester (IV) mit Platin in Eisessig.

200 mg Oxido-ester (IV) wurden in 20 cm³ reinem Eisessig mit 10 mg vorhydriertem Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei im Verlaufe von 4 Stunden noch zweimal je 10 mg PtO_2 zugesetzt wurden. Dann kam die Hydrierung endgültig zum Stillstand. Es waren (nach Abzug des vom Katalysator verbrauchten Volumens) 26 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden (ber. für 2 Mol 25,8 cm³). Das Rohprodukt wurde über 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Aus den Spitzenfraktionen (Petroläther-Benzol 4:1) konnten nach Umkrystallisieren aus Hexan 12 mg reiner Ester (VII), aus den Endfraktionen 60 mg reiner 17-Iso-ester (V) erhalten werden. Durch Verarbeitung der Zwischenfraktionen und der Mutterlaugen des Hydrierungsversuches mit Pt-Alkohol liessen sich noch 102 mg des in viel geringerer Menge entstandenen 14-Oxyesters (VII) erhalten.

Δ^{14}-3β-Acetoxy-17-iso-ätiocholensäure-methylester (VIII).

200 mg 3β-Acetoxy-14-oxy-17-iso-14-allo-ätiocholansäure-methylester (V) wurden in 4,2 cm³ Pyridin mit 1 cm³ Phosphoroxychlorid im Einschlussrohr während 5 Stunden im Wasserbad auf 90—100° erwärmt. Die braunrote Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene verdampft. Das krystallisierte Rohprodukt ergab nach chromatographischer Reinigung 165 mg des ungesättigten Esters (VIII), der mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung zeigte. Er wurde zweimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, und zur Analyse im Hochvakuum bei 115° sublimiert. Smp. 134—135°.

$[\alpha]_D = +91{,}3^0$ (c = 0,722 in Chloroform)

3,690 mg Subst. gaben 9,964 mg CO_2 und 3,038 mg H_2O

$C_{23}H_{34}O_4$ Ber. C 73,76 H 9,15%
Gef. „ 73,69 „ 9,21%

3β-Acetoxy-17-iso-14-allo-ätiocholansäure-methylester (IX).

Die krystallisierten Mutterlaugen (98 mg) des oben beschriebenen Analysenpräparates (VIII) wurden in 9 cm³ reinem Eisessig mit 10 mg Platinoxyd in Wasser-

---

[1]) *F. Hunziker* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

[2]) Die beiden Präparate und ihre Mischung zeigten bei gleichzeitiger Bestimmung im *Kofler*-Block den übereinstimmenden Schmelzpunkt von 154—156°. Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für die Durchführung dieser Bestimmung.

stoffatmosphäre geschüttelt. Die 1 Mol entsprechende Wasserstoffmenge (6,7 cm³; 21°, 725 mm) war nach 30 Minuten verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung wurde das Rohprodukt (100 mg) aus Äther-Hexan viermal umkrystallisiert. Weiteres Umkrystallisieren veränderte den Smp. von 152—153°[1]) nicht mehr. Zur Analyse wurden die langen Nadeln im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$[\alpha]_D = +28{,}6^0$ (c = 0,740 in Chloroform)

3,769 mg Subst. gaben 10,114 mg CO_2 und 3,309 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_4$ Ber. C 73,36 H 9,64%
Gef. „ 73,23 „ 9,82%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

171. Darstellung und Eigenschaften verschiedener α-Keto-γ-Lactone

von H. Schinz und M. Hinder[2])

(28. VI. 47.)

In den Jahren 1941—44 haben wir eine Anzahl von α-Keto-γ-lactonen mit verschiedenen Substituenten in β- und z. T. auch in γ-Stellung dargestellt. Diese Arbeiten erfolgten im Zusammenhang mit Untersuchungen von Naturprodukten. Einigen Mitteilungen in ausländischen Zeitschriften, die erst seit kurzem wieder regelmässig zu uns gelangen, entnehmen wir, dass wohl ungefähr in den gleichen Jahren von andern Autoren eine Reihe ähnlicher Verbindungen synthetisiert wurde.

A. α-Keto-β-monoalkyl-γ-lactone.

Die ältesten Angaben über α-Keto-γ-lactone beziehen sich auf Substanzen, die man durch Kondensation geeigneter Keto-ester oder -säuren mit Benzaldehyd erhält. Die auf diese Weise gewonnenen Verbindungen besitzen demnach einen Phenylrest in γ-Stellung. Die β-Substituenten sind dabei Acyl[3]), Carboxäthyl[4]) oder Phenyl[5]).

---

[1]) *Kuno Meyer*, [Helv. **29**, 718 (1946)], gibt für das identische Produkt, gewonnen aus Gitoxigenin, einen Schmelzpunkt von 158,5—159,5° (*Kofler*-Block) an. Eine von *Reichstein* auf dem *Kofler*-Block durchgeführte, neue Bestimmung ergab für dieses Präparat, unser Produkt und die Mischprobe den übereinstimmenden Schmelzpunkt von 154—155°. Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für diese Bestimmungen.

[2]) Vgl. auch die demnächst im Druck erscheinende Diss. von *M. Hinder*, die im März 1944 beendigt wurde.

[3]) *Claisen*, B. **24**, 116 (1891); *Ruhemann*, Soc. **89**, 1236 (1906); *Mumm* und *Bergell*, B. **45**, 3046 (1912).

[4]) *Wislicenus*, B. **25**, 3448 (1892); **26**, 2144 (1893).

[5]) *Erlenmeyer jun.*, A. **333**, 160 (1904).

Angaben über alkylierte α-Ketolactone sind dagegen seltener. Ein γ-methyliertes α-Keto-β-acyl-γ-lacton wurde zwar schon um die Jahrhundertwende im *Claisen*'schen Laboratorium hergestellt[1]). Über das γ-methylierte α-Keto-γ-lacton ohne Substituent in β-Stellung[2]) sowie über das entsprechende γ,γ-dimethylierte Homologe[3]) finden sich einige unbefriedigende Angaben in der Literatur. Von α-Ketolactonen mit Alkylgruppen in β-Stellung kennt man bisher nur das β,β-dimethylierte Glied[4]). β-Monoalkylierte α-Keto-γ-lactone scheinen dagegen noch nicht dargestellt worden zu sein. Die Grundsubstanz aller dieser Verbindungen, das einfache, unsubstituierte α-Ketobutyrolacton ist jedoch schon seit 1915 bekannt[5])[6]).

Wir haben eine Anzahl β-monoalkylierter α-Keto-γ-lactone ohne Substituenten in γ-Stellung mit sehr guten Ausbeuten nach folgender Methode dargestellt:

Die leicht zugänglichen α-Äthoxalyl-fettsäure-ester (I) wurden in Gegenwart alkalischer Katalysatoren mit wässriger Formaldehydlösung kondensiert. Da die Verbindungen (I) am α-Kohlenstoffatom nur ein substituierbares H besitzen, verläuft die Reaktion einheitlich. Beim Ansäuern erhält man direkt die Keto-β-carboxäthyl-β-alkyl-

---

[1]) Diss. *K. Vogel von Falckenstein*, Kiel 1901. Die Verbindung ist im Handbuch von *Beilstein* nicht angegeben, die Arbeit ist im Centralblatt nicht referiert und scheint auch in keiner Zeitschrift erwähnt zu sein. Wir entdeckten diese Diss. zufällig, lange nach Abschluss unserer eigenen Arbeit. Vgl. auch eine weitere, unter *Claisen*'s Leitung ausgeführte Doktorarbeit von *K. Münk*, Kiel 1905. Die Arbeit *Vogel*'s *von Falckenstein* fusst auf einer ältern Diss. von *Kerstiens*, München 1890, in der bereits einige, allerdings unbefriedigend verlaufene, Versuche in der gleichen Richtung beschrieben sind.

[2]) *Wolff*, A. **317**, 4, 17 (1901). Durch Selbstkondensation von Brenztraubensäure, Bromieren des entstandenen α-Keto-γ-methyl-γ-carboxy-γ-lactons als Phenylhydrazon (unter gleichzeitiger Abspaltung von HBr und CO_2) erhalten. Über die Kondensation der Brenztraubensäure siehe auch *de Jong*, R. **20**, 81 (1901), ferner über diejenige ihres Esters, *Gault*, C. r. **153**, 107 (1911). *Pastureau*, Bl. [4] **5**, 227 (1909) gibt an, das freie Ketolacton auf kompliziertem Wege aus Methyl-propylketon erhalten zu haben. Die Arbeit enthält nur spärliche experimentelle Angaben und die Konstitution der erhaltenen Verbindung ist keineswegs bewiesen. Eine Nachprüfung in unserem Laboratorium zeigte, dass die Reaktionen sehr uneinheitlich verlaufen und die Produkte praktisch nicht zu verwerten sind (Diplomarbeit *C. Richter*, 1942).

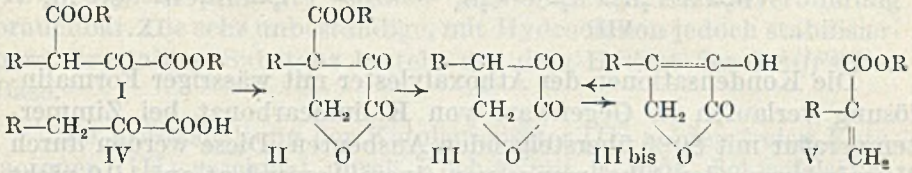
[3]) *Hesse, Eilbracht* und *Reicheneder*, A. **546**, 241 (1941), aus Brenztraubensäure und Aceton in sehr unbefriedigender Ausbeute.

[4]) *R. Kuhn* und *T. Wieland*, B. **75**, 121 (1942), aus α-Keto-isovaleriansäure und Formaldehyd.

[5]) *A. Kletz* und *A. Lapworth*, Soc. **107**, 1254 (1915), aus (β-Bromäthyl)-malonsäure durch Einwirkung von Natriumnitrit und nachfolgende Hydrolyse des entstandenen Ketoxims.

[6]) Einige α-Keto-γ-lactone mit ortho-kondensierten aromatischen und hydroaromatischen Ringen sind für uns von weniger direktem Interesse, z. B. das schon lange bekannte Cumarandion; andere Beispiele vgl. *Kötz* und *Meyer*, J. pr. [2] **88**, 261 (1913); *L. Ruzicka* und *Pl. Plattner*, Helv. **21**, 1717 (1938); *Pl. Plattner* und *M. L. Jampolsky*, Helv. **26**, 687 (1943).

γ-lactone (II). Diese werden durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure verseift und decarboxyliert (Ketonspaltung) und gehen in die β-alkylierten α-Keto-γ-lactone (III) über.



Verwendet man zur Kondensation dagegen α-Ketosäuren (IV) oder ihre Ester, so tritt auch bei Vermeidung eines Überschusses an Formaldehyd Substitution an beiden zur CO-Gruppe α-ständigen H-Atomen statt; die Ausbeute an III ist dann gering.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten α-Äthoxalyl-fettsäureester stellte man auf die übliche Art durch Kondensation von in α-Stellung nicht substituierten Fettsäure-estern mit Oxalester in Gegenwart von Natriumäthylat in Äther dar. Ausser beim Oxalessigester wurden durchwegs Ausbeuten von 70—83% erreicht. Es wurden die Äthoxalylester mit R = H, Methyl, n-Amyl, Iso-hexyl, Allyl sowie Phenyl und α-Naphthyl dargestellt.

Überdies prüften wir, ob auch β-Oxy-ester der gleichen Kondensation fähig seien. Äthoxalylverbindungen von β-Oxy-estern würden wohl spontan lactonisieren und dabei α-Keto-γ-alkyl-γ-lactone liefern. Es zeigte sich jedoch, dass z. B. β-Oxy-isovaleriansäure-ester (VI) sowie auch sein Benzoat unter den Bedingungen der Oxalesterkondensation Wasser bzw. Benzoesäure abspalten und in β-Methylcrotonsäure-ester (VII) übergehen[1]). Selbst die Äther der β-Oxy-ester zerfallen in Alkohol und die α,β-ungesättigten Ester.

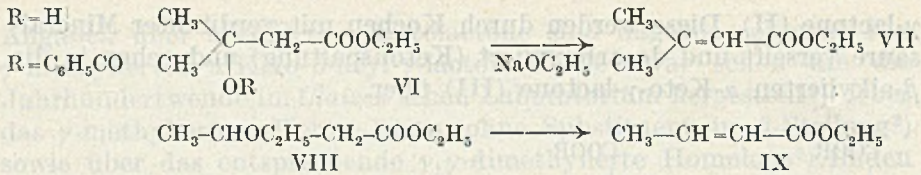
Die bei der Zersetzung entstehenden α,β-ungesättigten Ester können ihrerseits in sekundärer Reaktion mit dem Oxalester Kondensation eingehen, die in diesem Falle am γ-C-Atom stattfindet[2]). So erhielten wir z. B. aus β-Äthoxy-buttersäure-ester (VIII) über den Crotonsäure-ester (IX) γ-Äthoxalyl-crotonsäure-ester[3]).

---

[1]) Die Reaktion liesse sich evtl. präparativ zur Wasserabspaltung aus β-Oxy-estern verwenden. Die Behandlung hätte also durch Natriumäthylat in Äther, Benzol oder Toluol zu erfolgen. Mit alkoholischem Natriumäthylat erleiden die β-Oxy-ester dagegen Ketonspaltung, *Bouveault* und *Blanc*, Bl. [3] **31**, 1206 (1904).

[2]) *R. Kuhn* und *Ch. Grundmann*, B. **69**, 1757 (1936); **70**, 1318 (1937).

[3]) Dagegen wurde das Kondensationsprodukt des β-Methyl-crotonsäure-esters im oben erwähnten Versuch nicht erhalten. Beim Arbeiten mit dem freien Oxy-ester kann keine Kondensation stattfinden, weil das Reaktionsgemisch infolge des abgeschiedenen Wassers nicht mehr absolut ist. Beim Versuch mit dem Benzoat wurde das Kondensationsmittel dem Gemisch durch Bildung von Natriumbenzoat entzogen.



Die Kondensationen der Äthoxalylester mit wässriger Formalinlösung verlaufen in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei Zimmertemperatur mit 80% übersteigenden Ausbeuten. Diese werden durch Verminderung der Alkalimenge von einem Äquivalent auf 1/10 nicht beeinträchtigt. Die Wirkung des Kondensationsmittels ist also eine katalytische. Die Reaktion kann übrigens auch mit dem weniger aktiven Trioxymethylen in Gegenwart von Pyridin ausgeführt werden[1]), wobei Erhitzen auf ca. 80° nötig ist. Diese Arbeitsweise ist besonders praktisch, weil das Produkt nach dem Absaugen des Pyridins direkt destilliert werden kann und die Aufarbeitung mit Salzsäure und Äther wegfällt.

Äthoxalylester, bei denen R einen aromatischen Rest bedeutet, ergeben bei der Behandlung mit Formaldehyd nicht die erwarteten α-Keto-β-aryl-β-carboxäthyl-γ-lactone, sondern α-Arylacrylsäureester (V). Die Lactone sind in diesem Falle so unbeständig, dass sie sofort unter Verlust von CO_2 und CO zerfallen[2]). Wir haben auf diese Weise den α-Phenyl- und den α-[α-Naphthyl]-acrylsäure-ester dargestellt.

Das erste Glied der Reihe, das α-Keto-β-carboxäthyllacton ist fest[3]), die höhern Homologen dickflüssige, im Hochvakuum destillierbare Substanzen[4]). Ausser wiederum dem ersten Glied (R = H) geben sie mit Eisen(III)-chlorid keine Färbungen, da das β-Kohlenstoffatom allseitig substituiert ist.

Die α-Keto-β-carboxäthyl-β-alkyl-γ-lactone reagieren in wässriger Lösung kongosauer. Der Lactonring wird sehr leicht geöffnet. Bei der Titration mit 0,1-n. NaOH werden 1¼—1⅓ Äquivalent Alkali verbraucht. Da die Substanz beim Ansäuern der neutralisierten Lösung wieder unverändert zurückgewonnen wird und ein Zerfall in kleinere Spaltstücke[5]) somit ausgeschlossen ist, kann der Mehrverbrauch an Alkali vielleicht dadurch erklärt werden, dass eines der beiden Wasserstoffatome in γ-Stellung unter dem Einfluss

---

[1]) Nach Versuchen von *E. Vogel*.

[2]) Vgl. darüber auch eine spätere Abhandlung.

[3]) Diese Verbindung wurde auch von *H. Gault* und *R. Durant*, C. r. **216**, 848 (1943), sowie von *C. H. Nield*, Am. Soc. **67**, 1145 (1945) aus dem Alkali-enolat des Oxalessigesters und Formaldehyd hergestellt. Die französischen Autoren synthetisierten auch das γ-methylierte Homologe.

[4]) Die Analysen der flüssigen Verbindungen sind oft etwas ungenau.

[5]) Z. B. unter Bildung von Oxalsäure.

der gehäuften benachbarten CO-Gruppen „sauren" Charakter annimmt.

Von einer Reihe von Derivaten, die am β-Methyl-produkt ($R = CH_3$) ausprobiert wurden, war nur die Anilidoverbindung brauchbar. Die sehr unbeständige, mit Hydrochinon jedoch stabilisierbare, krystalline Substanz besteht aus dem Hydrat der *Schiff*'schen Base.

Die Ketonspaltung der Ketolactonester (II) zu den freien Ketolactonen (III) geschieht durch Kochen mit 10-proz. Schwefelsäure. Bei den höhern Gliedern muss der Mineralsäure so viel Eisessig zugesetzt werden, dass in der Siedehitze vollständige Lösung eintritt.

Das unsubstituierte α-Keto-butyrolacton[1]) und das β-Methylderivat sind feste Substanzen mit hervorragendem Krystallisationsvermögen, während die höhern Homologen im Vakuum destillierbare Flüssigkeiten darstellen[2]). Das am γ-methylierten Glied aufgenommene U.V.-Absorptionsspektrum lässt auf vollständige Enolisation (IIIbis) schliessen. Die Absorptionskurve mit ihrem Maximum bei ca. 232 mμ ($\log \varepsilon = 4{,}1$) ist z. B. derjenigen des ebenfalls vollständig enolisierten Hexahydro-cumaran-dions[3]) sehr ähnlich. Sie weicht dagegen stark von den bei α-Keto-estern[4]) erhaltenen Kurven ab. Dieser Befund wird durch die Bromtitration[5]) in wässriger Lösung[6]) bestätigt. Die α-Keto-β-monoalkyl-γ-lactone stehen in dieser Beziehung einer Anzahl von cyclischen, besonders 5-gliedrigen 1,2-Diketonen[7]) nahe und unterscheiden sich andererseits von den aliphatischen α-Ketosäuren und -Säure-estern, ebenso wie die erwähnten 1,2-Cyclo-diketone von ihren offenkettigen Analoga abweichen. Mit Eisen(III)-chlorid tritt in wässriger Lösung eine tief kirschrote, in Alkohol eine mehr rotbraune Färbung auf. Die Enole sind lackmus-, aber nicht kongosauer. Mit 0,1-n. NaOH kann die Enolgruppe scharf titriert werden. Der Lactonring ist im Gegensatz zu demjenigen der α-Keto-β-carboxäthyl-β-alkyl-γ-lactone recht beständig. Auch bei längerem Stehenlassen mit überschüssiger 0,1-n.

---

[1]) Nach *Kletz* und *Lapworth*, l. c., Smp. 111°.

[2]) Die Zwischenglieder mit $R = C_2H_5$, C_3H_7, C_4H_9 wurden nicht untersucht.

[3]) *Plattner* und *Jampolsky*, Helv. **26**, 689 (1943).

[4]) Z. B. Brenztraubensäure-ester, *Plattner*, *Kusserow* und *Kläui*, Helv. **25**, 1350 (1942).

[5]) Wir danken Herrn Prof. *Schwarzenbach* für die Ausführung dieser unter Anwendung seiner Strömungsapparatur ausgeführten Bestimmung, *Schwarzenbach* und *Wittwer*, Helv. **30**, 667 (1947). Ad Fussnote 2 der Abhandlung von *Sch.* u. *W.*: Das α-Oxo-β-methylbutyrolacton stammte von *H. Schinz*, vgl. Erratum Helv. **30**, 931 (1947).

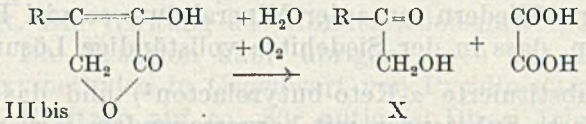
[6]) Leichtigkeit und Menge der Bromaufnahme hangen stark vom Lösungsmittel ab. Richtige Werte erhält man nur in Wasser.

[7]) In der Diss. *Hinder* sind die zur Erklärung der Enolisation dieser cyclischen Diketone bestehenden Theorien besprochen, auf die wir hier nicht eingehen wollen.

NaOH und sogar beim Erwärmen wird nicht mehr als die der Enolgruppe entsprechende Alkalimenge verbraucht.

Mit Ketonreagentien können keine Derivate erhalten werden. Dagegen bilden sich mit Diazomethan sowie auch mit Methyljodid Enolmethyläther, mit Essigsäure-anhydrid entstehen Enolacetate, mit Benzoylchlorid Benzoate.

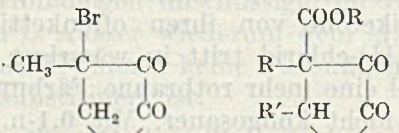
Die enolisierten α-Keto-γ-lactone sind ausserordentlich unbeständig. Sie zersetzen sich an der Luft rasch zu Oxalsäure und Ketolen (X). Die Reaktion wurde am β-Methylderivat genau untersucht.



Bei ca. 300° tritt thermische Zersetzung zu α-substituierten Acroleinen ein[1]). Durch Hydrieren in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat gelangt man leicht zu α-Oxylactonen[2]).

Enolderivate wurden besonders am β-methylierten Lacton vom Smp. 90—92° ausprobiert. Alle ausser dem Anilid (108—110°) schmelzen tiefer als die Ausgangssubstanz selbst: Acetat 32—33°, Benzoat 72—73°, Methyläther 42—43°. Mit Cyansäure wurde kein Allophanat erhalten.

Das bei der Bromtitration erhaltene α-Keto-β-brom-β-methyl-γ-lacton (XI) besitzt den Smp. 95—97°. Das Bromatom dieser Verbindung ist ausserordentlich reaktionsfähig[3]).



Wir versuchten ferner die Kondensation von Äthoxalylestern mit höhern Fettaldehyden und mit Aceton, um dadurch zu α-Keto-γ-lactonen mit Substituenten in γ-Stellung zu gelangen. Als Ausgangsmaterial dienten Äthoxalyl-propion- und Äthoxalyl-önanthsäureester. Mit Acetaldehyd sowie mit Önanthol versagte die Reaktion fast vollständig[4]), wenn wie oben Kaliumcarbonat als Kondensations-

[1]) Vgl. eine nächste Abhandlung.

[2]) Vgl. eine weitere Abhandlung.

[3]) Über Einzelheiten vgl. eine spätere Mitteilung.

[4]) Dagegen scheint die Reaktion viel leichter zu gehen, wenn das β-Kohlenstoffatom des zu kondensierenden Esters 2 substituierbare Wasserstoffatome trägt, d. h. wenn R = H ist, da *C. H. Nield*, Am. Soc. 67, 1145 (1945) das Natriumsalz von Oxalessigester mit Isobutyraldehyd kondensieren konnte. Auch *Gault*, l. c., erhielt auf analoge Art das γ-methylierte niedrigere Homologe.

mittel verwendet wurde. Bei Anwendung des stärker wirkenden Pyridins bildeten sich aus Äthoxalyl-propionsäure-ester und Acetaldehyd ca. 50, aus Äthoxalyl-önanthsäure-ester 16% des entsprechenden Lactonesters XII). Doch konnte daraus beim Verkochen mit Säure das entsprechende Enol nicht erhalten werden[1]). Mit Aceton verlief die Kondensation noch träger als mit Acetaldehyd. Hier verwendeten wir das noch kräftiger wirkende Piperidin[2]). Die Ausbeute an Kondensationsprodukt war in diesem Falle aber so gering, dass eine genaue Untersuchung des Reaktionsproduktes nicht möglich war.

B. α-Keto-β-acyl-γ-lactone.

In den eingangs von Abschnitt A erwähnten, im Laboratorium von *Claisen* ausgeführten Dissertationen findet sich bereits eine genaue Beschreibung von β-Acetyl-[3]), β-Propionyl-[4]) und β-Acetyl-γ-methyl-α-keto-γ-lacton[3]). Die erste[5]) und dritte[6]) der 3 Verbindungen sowie das β-Capronyl-α-keto-γ-lacton[7]) wurden in neuester Zeit auch von angelsächsischen Forschern dargestellt[8]). Die Synthese erfolgte durch Kondensation von Äthoxalyl-ketonen mit Form- bzw. Acetaldehyd. Einer der Schüler *Claisen*'s[9]) führte die Kondensationen bereits mit Hilfe der aus den Äthoxalylketonen erhältlichen Natriumenolate aus, der andere[10]) arbeitete dagegen in konz. Salzsäurelösung. Die erste Arbeitsweise wurde später auch von den amerikanischen und englischen Autoren befolgt[11]).

Wir führten die Kondensationen teils in alkalischer[12]), teils in saurer[13]) Lösung durch[14]). Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche dienten uns die Äthoxalylverbindungen von Methyl-äthyl-keton, Methyl-heptenon und Cyclohexanon, welche wie die Äthoxalyl-

---

[1]) Wahrscheinlich unter dem Einfluss des γ-Substituenten.

[2]) Unter Verwendung von katalytischen Mengen, da mit 1 Äquivalent Verharzung eintrat.

[3]) *Vogel v. Falckenstein*, l. c.

[4]) *K. Münk*, l. c.

[5]) Im Zusammenhang mit Arbeiten über Patulin, *E. T. Borrows* und *B. A. Hems*, Soc. **1945**, 577; *B. Puetzer*, *C. H. Nield* und *R. H. Barry*, Am. Soc. **67**, 832 (1945).

[6]) *C. H. Nield*, Am. Soc. **67**, 1145 (1945).

[7]) *Nield*, ebenda.

[8]) Einige Verbindungen mit aromatischen Resten interessieren uns hier nicht.

[9]) *Vogel v. Falckenstein*, l. c.

[10]) *Münk*, l. c.

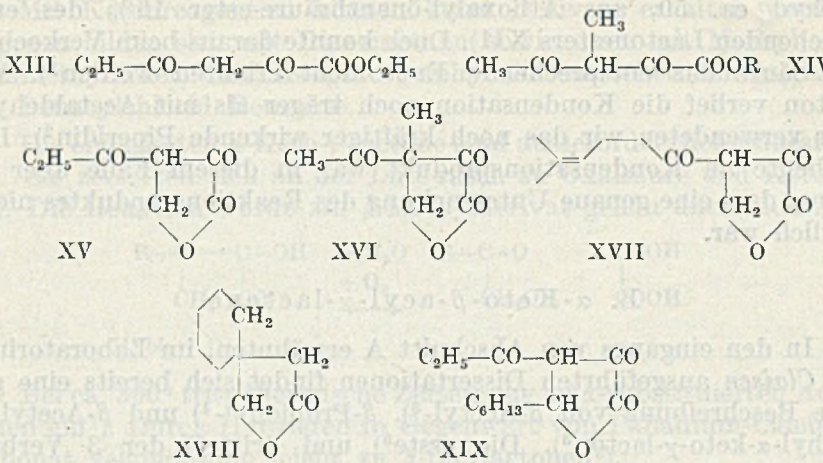
[11]) Offenbar ohne Kenntnis der erwähnten Dissertationen.

[12]) Wie bei den Äthoxalyl-fettsäure-estern.

[13]) Z. B. nach Vorschriften von *Mumm* und *Bergell*, B. **45**, 3040 (1912) für aromatisch substituierte Analoga.

[14]) Wir erhielten nach unserer Arbeitsweise bei weitem nicht die hohen Ausbeuten wie die genannten englischen und amerikanischen Autoren mit ihren Enolat-Lösungen.

fettsäure-ester mittels alkoholfreiem Natriumäthylat in ätherischer Suspension in sehr guten Ausbeuten erhalten wurden.



Die Kondensation von Methyl-äthyl-keton mit Oxalester kann prinzipiell auf 2 Arten, nämlich an der Methyl- oder der Methylengruppe erfolgen, wobei sich XIII oder XIV bildet. Im ersten Fall entsteht bei der Kondensation mit Formaldehyd Lacton XV, im zweiten XVI. Da die bei dieser Reaktion erhaltene Verbindung eine kräftige Eisen(III)-chloridreaktion zeigt, muss sie die Konstitution XV besitzen, denn die isomere Verbindung XVI besitzt kein enolisierbares Wasserstoffatom mehr. Das erhaltene Lacton hätte aber unter Umständen auch ein untrennbares Gemisch von XV und XVI sein können. Dass die Kondensation aber einheitlich verlief, konnten wir an Hand des Zersetzungsproduktes beweisen, das sich bei der Pyrolyse aus dem γ-substituierten Homologen XIX bildet[1]). Übrigens wurde bereits von der *Claisen*'schen Schule für die Äthoxalylverbindung von Methyl-äthyl-keton die richtige Formel XIII auf Grund anderer Argumente aufgestellt[2]). Spätere Autoren[3]), denen diese Arbeiten offenbar auch nicht bekannt waren[4]), widersprechen sich dagegen in ihren Angaben gegenseitig.

Da für den Diketo-ester aus Methyl-äthyl-keton die Konstitution sicher ist, nahmen wir auch für Methyl-heptenon die gleiche Reaktionsweise, d. h. Kondensation an der Methylgruppe, an. Die Äth-

---

[1]) Vgl. eine spätere Mitteilung.

[2]) *K. Münk*, l. c. Der Keto-äthoxalylester bildet mit Benzoldiazo-Salzen ein alkalilösliches Benzolazoderivat, was nur mit Verbindungen mit der Gruppe —CO—CH_2—CO—, nicht aber mit solchen, welche die Gruppe —CO—CH(R)—CO— besitzen, möglich ist.

[3]) Z. B. *Diels* und *Sielisch*, B. **39**, 1333 (1906); *Kötz* und *Lemien*, J. pr. [2] **90**, 384 (1940); *Pavrel* und *Chrz*, Bl. [4] **41**, 1603 (1927).

[4]) Da sie nirgends referiert sind.

oxalyl-ketone sind wie die Äthoxalyl-fettsäure-ester stark enolisiert und geben tiefrote Eisen(III)-chloridreaktionen. Die Kondensationen mit Formaldehyd in saurem Milieu wurden durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Gemisch von Substanz und wässrigem Formalin ausgeführt. Die Dauer des Einleitens spielt dabei eine wichtige Rolle. Das Optimum liegt nach unserm Befund bei einer Einwirkungsdauer von 3 ½ Stunden, während bei längerer Behandlung Verharzung eintritt. Immer bilden sich grosse Mengen öliger Nebenprodukte.

Die Kondensation der Äthoxalylverbindung des Methyl-äthylketons zu XV und diejenige des Äthoxalyl-methyl-heptenons zu XVII verliefen ungefähr gleich gut. Aus Äthoxalyl-cyclohexanon wurde dagegen kein Ketolacton, sondern eine Substanz erhalten, der vielleicht Formel XVIII zukommt, und die sich infolge reduzierender Wirkung des Formaldehyds gebildet hätte[1]).

Während bei den Äthoxalyl-fettsäure-estern die Reaktion mit höhern Homologen des Formaldehyds schwer ausführbar war, verlief z. B. die Kondensation von Propionyl-brenztraubensäure-ester mit Önanthol zum Lacton XIX fast ebensogut wie mit Formaldehyd.

Die β-acylierten α-Keto-γ-lactone sind durchwegs schön krystallisierte, lackmussaure Substanzen und zeigen mit Eisen(III)-chlorid tiefrote Färbungen.

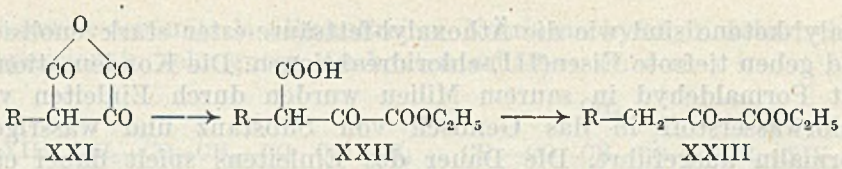
C. Darstellung von α'-Alkyl-α-Ketobernsteinsäure-anhydriden aus Äthoxalyl-fettsäure-estern.

Beim Kondensationsversuch von Äthoxalyl-önanthsäure-ester mit Acetaldehyd in Gegenwart von Kaliumcarbonat wurde statt des erwarteten α-Keto-β-carboxäthyl-lactons eine krystallisierte Verbindung isoliert, die sich als das Anhydrid XXI erwies ($R = C_5H_{11}$)[2]). Die Substanz zeigt mit Eisen(III)-chlorid intensive Rotfärbung, verbraucht bei der Titration 2 Äquivalente Alkali und ist alkoxylfrei. In einigen Ansätzen wurden die Bedingungen zur Erzielung einer möglichst hohen Ausbeute an diesem Anhydrid aus Äthoxalyl-önanthsäure-ester ermittelt. Am günstigsten erwies sich 15-stündiges Erwärmen mit 1,1 Mol Kaliumcarbonat in 25—30-proz. Lösung auf 75° C, wobei bis 65% Anhydrid erhalten wurden.

Ein analoges Anhydrid erhielt *J. Schreiber*[3]) aus Äthoxalylpropionsäure-ester bei 48-stündiger Behandlung mit 93-proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Durch Hydrolyse mit Wasser bei 70° gewann er daraus quantitativ α-Ketobuttersäure.

---

[1]) Die Konstitution dieser Verbindung müsste natürlich näher bewiesen werden.
[2]) Der Acetaldehyd hatte also überhaupt nicht reagiert.
[3]) C. r. **218**, 464 (1944).



Wir haben die Keto-anhydride durch Alkoholyse in die entsprechenden α-Ketosäure-ester übergeführt. Dicarbonsäure-anhydride ergeben bei der Einwirkung von Alkohol saure Ester[1]). Besitzen die beiden Carboxyle durch den Einfluss benachbarter Gruppen bedingte, verschieden starke Acidität, so wird jeweils die stärker saure Gruppe verestert[2]). In unserm Fall ist das zur Ketogruppe α-ständige Carboxyl stärker sauer. Man erhält deshalb bei der Alkoholbehandlung den sauren Ester (XXII) und daraus durch Decarboxylieren den Keto-ester (XXIII). Die Alkoholyse wurde durch Kochen in absolutem Alkohol unter Zusatz von etwas Pyridin ausgeführt. Die Methode gestattet also, in einen Fettsäure-ester eine CO-Gruppe „einzuschieben". So wurde aus Äthoxalyl-propionsäure-ester α-Ketobuttersäure-ester und aus Äthoxalyl-önanthsäure-ester α-Keto-caprylsäure-ester gewonnen.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Succrs.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil[3]).

A. α-Keto-β-monoalkyl-γ-lactone.

α-Keto-β-carboxäthyl-β-methyl-γ-lacton.

Kondensation von Äthoxalyl-propionsäure-ester[4]) mit wässerigem Formaldehyd. 70,7 g Äthoxalyl-propionsäure-ester vom Sdp. 116—119° (12 mm) werden in 105 cm³ Wasser suspendiert und mit 30,8 cm³ 38-proz. wässeriger Formaldehyd-Lösung (entsprechend 1 Mol) versetzt. Unter starkem Turbinieren und Aussenkühlung mit Wasser werden im Laufe von ³/₄ Stunden 24,2 g (entsprechend 1 Äquivalent) pulverisiertes Kaliumcarbonat in kleinen Portionen eingetragen. Man erhält das Reaktionsgemisch bei einer Innentemperatur von ca. 15°. Nach Beendigung der Kondensation lässt man das Gemisch 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, versetzt den nunmehr neutral reagierenden Ansatz mit 35 cm³ reiner konz. Salzsäure (stark kongosauer) und erwärmt 15 Minuten am Wasserbad. Zur Ausfällung des wasserlöslichen Lactonesters wird die Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt und 4-mal ausgeäthert. Das aus der getrockneten Ätherlösung gewonnene Produkt wird zuerst durch Abdestillieren bei 12 mm und hierauf im Hochvakuum von etwas Vorlauf befreit. Die Hauptmenge siedet ohne Rückstand bei 120—125° (0,1 mm)[5]). Ausbeute 59 g, entsprechend 90%; dickflüssiges, schwach gelbliches Öl. Reagiert

[1]) Darauf beruht bekanntlich die Abtrennung der primären und sekundären Alkohole aus Gemischen mittels Phthal- oder Bernsteinsäure-anhydrid.

[2]) Z. B. bei o-Nitro-phthalsäure-anhydrid, *Lennartz*, B. **76**, 248 (1943).

[3]) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

[4]) *Wislicenus*, A. **246**, 333 (1888); *Moebus*, M. **26**, 484 (1905).

[5]) Da ziemlich schnell destilliert wurde, dürfte der genaue Siedepunkt ziemlich viel tiefer liegen.

in wässeriger Lösung kongosauer. Keine Eisen(III)-chloridreaktion. Zur Analyse wird eine Mittelfraktion abgetrennt.

$d_4^{19} = 1{,}2510$; $n_D^{19} = 1{,}4607$; M_D Ber. für $C_8H_{10}O_5$ 40,26 Gef. 40,80

4,246 mg Subst. gaben 8,064 mg CO_2 und 2,101 mg H_2O

$C_8H_{10}O_5$ Ber. C 51,61 H 5,41%
Gef. „ 51,83 „ 5,54%

Titration: 0,1231 g Substanz in 20 cm³ Wasser (es muss einige Minuten geschüttelt werden, bis die dicken Öltropfen gelöst sind) verbrauchen zur Neutralisation 8,5 cm³, entsprechend 1,28 Äquiv. 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein).

$C_8H_{10}O_5$ Äquiv.-Gew. Ber. 168 Gef. 145

Kondensation von Äthoxalyl-propionester mit Trioxy-methylen[1]). Der Keto-ester wird mit der theoretischen Menge trockenem Trioxy-methylen und 0,1 Mol absolutem Pyridin auf dem Wasserbad unter Turbinieren (auch öfteres Umschütteln genügt) erwärmt, bis alles Trioxy-methylen gelöst ist, was 2—3 Stunden dauert. Dann wird das Pyridin im Vakuum abgesaugt und das zurückbleibende Öl, nach Abtrennen des Vorlaufes, destilliert. Ausbeute ungefähr gleich wie oben.

Anilido-Verbindung. 0,2 g Anilin werden mit einer Lösung von 0,5 g Lactonester in 5—10 cm³ Äther versetzt. Sofort tritt Trübung auf. Wenn man an der Wand des Erlenmeyers mit einem Glasstab kratzt, tritt rasche Krystallisation ein. Die Ätherlösung wird mit viel Petroläther versetzt und die schwach gelben Krystalle abgenutscht. Smp. 75°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther und einem zweiten Mal aus Essigester-Petroläther wird der konstante Smp. 77—79° erreicht. Beim Schmelzen tritt teilweise Zersetzung ein. Beim Schütteln einer ätherischen Lösung mit verdünnter Salzsäure wird das Produkt rasch gespalten. Die Anilidoverbindung ist bei schwachem Anwärmen in Wasser farblos löslich; beim Lösen in Alkohol und Essigester tritt dagegen schwache, in Benzol starke Gelbfärbung auf, die sich beim Stehen rasch vertieft. Nach 4-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur verfärbt sich die Substanz ebenfalls ein wenig, und die Analysenwerte sind nicht mehr genau.

3,824 mg Subst. gaben 8,341 mg CO_2 und 2,082 mg H_2O

$C_{14}H_{17}O_5N$ Ber. C 60,20 H 6,14%
Gef. „ 59,53 „ 6,07%

Da eine 1—1½ Stunden später ausgeführte Analyse einen um weitere 0,2% tieferen Kohlenstoff-Wert gab, berechnet sich ein durch Extrapolation während des Trocknens erlittener Kohlenstoffverlust von ca. 0,6%; der korrigierte Kohlenstoffwert entspräche dann mit 60,1% der Theorie sehr gut. Die Anilido-Verbindung lässt sich durch Hydrochinon stabilisieren.

Semicarbazon und Phenylsemicarbazon des Lactonesters sind schmierig.

α-Keto-β-methyl-γ-lacton.

Durch Ketonspaltung von α-Keto-β-carboxäthyl-β-methyl-γ-lacton. 65 g Lactonester werden in 650 cm³ verdünnter Schwefelsäure (1 Vol. konz. Schwefelsäure und 9 Vol. Wasser) unter Zusatz von 0,1 g Hydrochinon 3½ Stunden im Ölbad von 130° am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wird hierauf in einem kontinuierlichen Apparat erschöpfend extrahiert. Zur Entfernung der Schwefelsäure schüttelt man den Ätherauszug zweimal mit je 5 cm³ konz. Bariumchlorid-Lösung und filtriert vom Niederschlag ab. Der Rückstand der Ätherlösung wird bei 12 mm aus einem *Claisen*-Kolben destilliert. Das Ansatzrohr soll nicht zu eng sein, und die Destillation muss ziemlich rasch geführt werden, weil das Produkt sofort erstarrt. Man erhält neben wenig Vorlauf 37,8 g, entsprechend 95% Ausbeute an Lacton vom Sdp. 125—130° (12 mm). Noch günstiger ist es, die Ketonspaltung statt mit Schwefelsäure mit ca. 15-proz. Salzsäure auszuführen,

[1]) Nach Versuchen von *E. Vogel*.

weil dann die Behandlung mit Bariumchlorid wegfällt. Die mit extrahierte Salzsäure verflüchtigt sich bei höherer Temperatur im Vakuum rasch. Da das destillierte Lacton noch flüssige Verunreinigungen enthält, wird es in einer Porzellanschale mit kaltem Benzol digeriert und hierauf filtriert. Man erhält auf diese Weise 32 g Krystalle vom Smp. 85—90°. Aus der Benzol-Mutterlauge werden durch Eindampfen und Auskrystallisierenlassen weitere 2 g Krystalle von ungefähr gleichem Schmelzpunkt erhalten, während der Rest dickflüssig bleibt. Für die meisten Zwecke ist die Substanz genügend rein. Die Krystalle werden sofort mit $^1/_4$% Hydrochinon verschmolzen (beim Destillieren des Lactons blieb das zum Stabilisieren des Extrakts verwendete Hydrochinon im Rückstand) und in einer Pulverflasche aufbewahrt. Die so stabilisierte und erstarrte Schmelze hält sich viele Monate unverändert, während sich das reine, unstabilisierte Lacton schon nach 12 Stunden grossenteils zersetzt. Beim Umkrystallisieren aus Benzol steigt der Schmelzpunkt suf 90—92°; lange Nadeln. Zur Analyse wurde das Produkt im Hochvakuum sublimiert.

3,862 mg Subst. gaben 7,435 mg CO_2 und 1,874 mg H_2O

$C_5H_6O_3$ Ber. C 52,63 H 5,30%
Gef. „ 52,54 „ 5,43%

U.V.-Absorptionsspektrum: Die im Bereich zwischen den Wellenlängen 220 und 280 mμ absorbierende Substanz zeigt bei 232,5 mμ ein Maximum (log ε = 4,1).

Färbung mit Eisen(III)-chlorid in wässeriger Lösung tief kirschrot, in alkoholischer braunrot. Mit Tetranitromethan in Essigesterlösung schwache Gelbfärbung.

Durch Kondensation von α-Keto-buttersäure mit wässrigem Formalin. 0,9 g α-Keto-buttersäure vom Sdp. 70° (12 mm) werden in 3 cm³ Wasser gelöst und mit 0,75 g 35-proz. Formalin-Lösung versetzt. Dann trägt man unter Turbinieren und Kühlen mit Eiswasser zuerst die zur Neutralisation der Keto-buttersäure nötigen 0,6 g wasserfreies Kaliumcarbonat in einigen Portionen ein. Nachdem das Schäumen aufgehört hat, werden allmählich weitere 0,6 g eingetragen. Nach Stehenlassen über Nacht ist der Formaldehyd-Geruch beinahe verschwunden. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und mit 10-proz. Salzsäure angesäuert (Kongo). Die wässrig-saure Lösung wird hierauf im *Kutscher-Steudel*-Apparat extrahiert. Der Rohauszug ist ein ziemlich dickes, zähes Öl, das mit Eisen(III)-chlorid Rotfärbung zeigt. Von ca. 130° (11 mm) an beginnt ein z. T. erstarrendes Produkt abzudestillieren. Gleichzeitig zersetzen sich die höheren Kondensationsprodukte unter Abspaltung von Formaldehyd. Mindestens die Hälfte des gesamten Produktes bleibt im Rückstand. Das Destillat erstarrt nur teilweise. Nach Umkrystallisieren aus Benzol zeigen die Krystalle den Schmelzpunkt ca. 90°. Sie sind identisch mit dem bei der Ketonspaltung von α-Keto-β-carboxäthyl-β-methyl-γ-lacton erhaltenen Produkt.

0,057 g = 1/2000 Mol Lacton in 5,0 cm³ Wasser gelöst (wässrige Lösung lackmus-, aber nicht kongosauer) verbrauchten zur Neutralisation 4,9 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein), $C_5H_6O_3$ Äquiv.-Gew. Ber. 114, Gef. 116. Beim Verdünnen auf 15 cm³ werden weitere 0,1 cm³ NaOH verbraucht. Äquiv.-Gew. Gef. 114. Der Lactonring ist sehr beständig. Ein Überschuss an 0,1-n. NaOH wird beim Stehen und selbst bei kurzem Erwärmen nicht verbraucht.

Derivate des α-Keto-β-methyl-γ-lactons.

Enol-acetat. 1 g Lacton, das sich in einem *Widmer*-Kolben befindet, wird mit einem Gemisch von 2,5 g Acetanhydrid (100% Überschuss) und 2,5 g Pyridin portionsweise versetzt. Es tritt sofortige Selbsterwärmung ein, so dass Aussenkühlung notwendig wird. Man lässt das Gemisch 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei leichte Gelbfärbung eintritt. Dann werden Pyridin und Acetanhydrid-Überschuss unter langsamer Steigerung der Temperatur (Ölbad 60—100°) abgesaugt und der Rückstand in einen *Claisen*-Kolben umgefüllt. Das Acetat siedet bei 145—150° (11 mm). Das 1,2 g betragende Destillat erstarrt beim Abkühlen. Nach Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Äther

und Petroläther, wobei nicht nur die leichtest-, sondern auch die schwerstlöslichen Anteile verworfen werden, schmilzt die Substanz scharf bei 32—33°. Abgeflachte, feine Prismen. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. In Wasser zu 2% löslich.

3,681 mg Subst. gaben 7,264 mg CO_2 und 1,723 mg H_2O

$C_7H_8O_4$ Ber. C 53,84 H 5,16%
Gef. „ 53,86 „ 5,24%

Das Acetat ist viel beständiger als das freie Enol. Die sich über das Gebiet von 2200—2700 mμ erstreckende U.V.-Absorptionskurve zeigt im Gegensatz zu derjenigen des freien Enols kein Maximum innerhalb dieses Bereichs.

Enol-benzoat. 0,5 g Lacton werden in 20 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 0,5 g Pyridin versetzt. Dazu tropft man eine Lösung von 0,8 g Benzoylchlorid in 10 cm³ Äther. Das Ganze wird ½ Stunde gekocht, wobei sich eine grün-schwarze Schmiere abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Auf Entfernung des nicht umgesetzten Säurechlorids durch Ausschütteln mit Alkali wird wegen der Gefahr der Lactonring-Aufspaltung verzichtet. Der viskose Ätherrückstand krystallisiert beim Anreiben mit Petroläther. Nach Absaugen am Vakuum wird das Benzoat mit Petroläther gewaschen und so das überschüssige Benzoylchlorid mechanisch weggespült. Das Derivat schmilzt roh bei 65—70°. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther, wobei die schwerstlöslichen Anteile verworfen werden, beträgt der Smp. 71—72° und nach weiterer Reinigung aus Äther-Petroläther-Gemisch 72—73°. Grosse, dicke Prismen. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

3,686 mg Subst. gaben 8,919 mg CO_2 und 1,531 mg H_2O

$C_{12}H_{10}O_4$ Ber. C 66,05 H 4,62%
Gef. „ 66,03 „ 4,65%

Enol-Methyläther. a) Mit Diazomethan. 0,5 g Lacton werden mit ätherischer Diazomethan-Lösung veräthert. Nach Zusatz eines geringen Überschusses an Reagens lässt man die Ansatzlösung über Nacht stehen. Das Produkt wird nach Entfernen des Lösungsmittels direkt bei 11 mm destilliert. Sdp. 110—112°. Das Destillat erstarrt sofort. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Cyclohexan erhält man eine Mittelfraktion vom Smp. 38—40°. Nach weiterer zweimaliger Reinigung aus Äther-Petroläther Smp. 42—43° [1]). Lange feine Nadeln. Keine Eisen(III)-chloridreaktion. Wasserlöslich. Die wässrige Lösung reagiert gegen Lackmus neutral. Der Äther ist weniger beständig als das Acetat. Nach 2 Monaten ist er verflüssigt.

U.V.-Absorptionsspektrum: Die in dem Bereich zwischen den Wellenlängen 220 und 280 mμ liegende Absorptionskurve zeigt bei 230 mμ ein wenig ausgeprägtes Maximum. (Log ε = 4,05.)

4,112 mg Subst. gaben 8,470 mg CO_2 und 2,34 mg H_2O

$C_6H_8O_3$ Ber. C 56,24 H 6,29%
Gef. „ 56,21 „ 6,37%

b) mit Methyljodid. 2,28 g (0,02 Mol) in wenig absolutem Alkohol gelöstes Lacton werden in eine aus 0,46 g Natrium und 7 cm³ absolutem Alkohol bereitete Äthylatlösung eingetragen. Das schwerlösliche Natriumenolat fällt in Form eines grauen Pulvers aus. Auch auf Zusatz weiterer 5 cm³ Alkohol tritt keine Auflösung ein. Hierauf setzt man 4 g (Theorie 2,85 g) Methyljodid zu und kocht das Gemisch am Rückfluss. Die sich bildenden Klumpen werden mit einem Glasstab zerdrückt. Auch nach 2-stündigem Kochen reagiert das Gemisch noch alkalisch. Man fügt jetzt 8 cm³ Wasser hinzu, worin sich der noch vorhandene Niederschlag löst, und giesst das Ganze in eine Porzellanschale. Nach Verdunsten des Alkohols wird die alkalische Lösung im *Kutscher-Steudel*-Apparat extrahiert. Der

[1]) Es liegt also das O-Methylderivat, d. h. der Enoläther vor. Die C-Methylverbindung wäre identisch mit dem bei 60° schmelzenden α-Keto-β, β-dimethyl-γ-lacton von *R. Kuhn* und *T. Wieland*, B 75, 121 (1942).

Extrakt liefert 1,0 g Methyläther vom Sdp. 110—112° (12 mm). Das erstarrende Destillat wird aus einem Gemisch von Äther und Petroläther umkrystallisiert. Die bei 42—43° schmelzenden Krystalle erweisen sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit dem mit Diazomethan hergestellten Produkt. Die Verätherung verlief also infolge der Schwerlöslichkeit des Natriumenolats zu nicht einmal 50%. Aus der alkalisch-wässrigen Lösung wird beim Ansäuern und Extrahieren das unveränderte Enol zurückgewonnen.

Ein Versuch mit Kaliumäthylat ergab keine höhere Ausbeute, da auch das Kaliumenolat in Alkohol schwer löslich ist.

Anilid. 0,3 g Lacton werden zusammen mit 0,3 g Anilin $^1/_4$ Stunde auf 140° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther und Salzsäure ausgeschüttelt und darauf mit Wasser und Sodalösung nachgewaschen. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther und hernach aus Cyclohexan wird der konstante Smp. 108—110° erreicht.

3,833 mg Subst. gaben 9,824 mg CO_2 und 1,974 mg H_2O

$C_{11}H_{11}O_2N$ Ber. C 69,82 H 5,86%
Gef. „ 69,94 „ 5,77%

Mit ätherischer Cyansäurelösung wird aus dem α-Keto-β-methyl-γ-lacton kein Allophanat erhalten.

Mit Ketonreagentien, z. B. Semicarbazid, p-Nitro-phenylhydrazin, tritt keine Reaktion ein.

Selbstzersetzung des α-Keto-β-methyl-γ-lactons.

3,0 g nicht stabilisiertes Lacton werden 2 Monate in einer Porzellanschale frei an der Luft liegen gelassen. Nach dieser Zeit ist die Substanz teilweise verflüssigt. Die festen Teile besitzen ein anderes Aussehen als die Ausgangssubstanz. Durch Absaugen und unter Zuhilfenahme von Petroläther werden die flüssigen Teile abgetrennt (sie sind in Petroläther unlöslich, können aber mechanisch weggespült werden). Nach Waschen mit wenig Benzol schmelzen die Krystalle bei 96—98°, Ausbeute 2,0 g. Mischprobe mit krystallisierter Oxalsäure vom Smp. 99—100° schmilzt bei 97—99°. Die Petroläther-Lösung riecht etwas nach Ameisensäure. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit einer Kolonne bleibt praktisch kein Rückstand. Der flüssige, petrolätherunlösliche Teil wird bei 12 mm fraktioniert.

1. Sdp. ca. 70°, 0,2 g, Eisen(III)-chloridreaktion negativ.

2. Sdp. 125—140°, 0,4 g, Eisen(III)-chloridreaktion positiv. Nicht ganz reines, unverändertes Lacton.

Harziger Rückstand, ca. 0,4 g.

Fraktion 1 gibt mit einer 10-proz. methanolischen Lösung von Phenylsemicarbazid sofort eine dicke Fällung. Schmelzpunkt roh 167°. Aus Methanol nicht umkrystallisierbar, weil zu schwer löslich. Aus Äthanol nach zweimaliger Reinigung konstanter Smp. 178—180° bei sehr langsamem, 182—183° bei etwas schnellerem Erhitzen. Einige Grade vor dem Schmelzen verfärbt sich die Substanz gelb. Farblose, glänzende Nadeln.

3,692 mg Subst. gaben 7,839 mg CO_2 und 2,088 mg H_2O
3,539 mg Subst. gaben 0,642 cm³ N_2 (17°, 728 mm)

$C_{10}H_{13}O_2N_3$ (aus $C_3H_6O_2$) Ber. C 57,96 H 6,32 N 20,28%
Gef. „ 57,94 „ 6,33 „ 20,46%

Die Mischprobe mit einem Kontrollpräparat aus Acetol, das 2° höher schmolz, zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Darstellung des Acetol-Kontrollpräparates. 1,5 g Acetol-acetat werden zur Alkoholyse mit 12 cm³ Methanol im Einschlussrohr 24 Stunden auf 150° erhitzt[1]). Der Alkohol wird mit einer Kolonne abdestilliert und das Produkt fraktioniert.

---

[1]) *Nef*, A. 335, 249 (1904).

1. Sdp. 50—60° (65 mm) 0,1 g
2. Sdp. 70—75° (50 mm) 0,6 g
3. Sdp. 75—100° (50 mm) 0,2 g

Aus den Fraktionen 1 und 2 wird sofort ein schwerlösliches Phenylsemicarbazon erhalten, während aus 3 nichts ausfällt. Die letzte Fraktion besteht wahrscheinlich aus nicht umgesetztem Acetat, welches ein viel leichter lösliches Derivat liefert[1]). Das Phenylsemicarbazon aus den Fraktionen 1 und 2 schmilzt nach Umkrystallisieren bei 184—185°.

3,941 mg Subst. gaben 8,378 mg CO_2 und 2,211 mg H_2O

$C_{10}H_{13}O_2N_3$ Ber. C 57,96 H 6,32%
Gef. „ 58,01 „ 6,28%

α-Keto-β-brom-β-methyl-γ-lacton.

5 g α-Keto-β-methyl-γ-lacton werden in 35 cm³ Wasser gelöst und unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser aus einer Mikrobürette langsam Brom zugetropft. (Enoltitration.) Es wird genau die zwei Äquivalenten entsprechende Menge Brom (2,25 cm³) verbraucht. Ein eventuell kleiner Überschuss wird mit etwas Thiosulfatlösung zerstört. Hierauf wird die wässrige Lösung annähernd mit Ammoniumsulfat gesättigt. Erwärmung ist hierbei zu vermeiden, da der im Wasser gelöste, freie Bromwasserstoff das Bromid sonst z. T. zersetzt. Die Halogenverbindung scheidet sich auch jetzt nicht aus, wird aber der Lösung durch 4-maliges Ausäthern quantitativ entzogen. Das Rohprodukt wird hierauf im Hochvakuum destilliert. Die Destillation hat ziemlich schnell und im Wurstkolben zu erfolgen, da die Substanz rasch erstarrt. Sdp. ca. 90° (0,1 mm), Ausbeute 8,3 g. Zur Analyse wird das Bromid aus Benzol-Petroläther unkrystallisiert. Smp. konstant 95—97°. Reagiert auf feuchtes Lackmuspapier sauer, auf Kongo neutral.

4,106 mg Subst. gaben 4,689 mg CO_2 und 0,970 mg H_2O

$C_5H_5O_3Br$ Ber. C 31,11 H 2,61%
Gef. „ 31,16 „ 2,64%

In organischen Lösungsmitteln nimmt das Ketolacton weniger Brom auf; in Chloroform 65—70% der theoretischen Menge, in Eisessig noch bedeutend weniger. Offenbar findet in diesen Solventien nur teilweise Enolisation statt.

α-Keto-β-carboxäthyl-β-n-amyl-γ-lacton.

Äthoxalyl-önanthsäure-ester[2]). 4,8 g Natriumpulver (0,21 Mol) werden mit 200 cm³ absolutem Äther überschichtet und mit 9,9 g absolutem Alkohol (0,215 Mol) eine feine Suspension von Natriumäthylat hergestellt. Man lässt darauf innert 15 Minuten 30 g Oxalsäure-diäthylester (0,205 Mol), und wenn alles Äthylat in Lösung gegangen ist, 31,6 g Önanthsäure-äthylester (0,2 Mol) zutropfen. Hierauf kocht man 6 Stunden am Rückfluss und giesst dann das stark gekühlte Reaktionsprodukt unter Umrühren in eisgekühlte 2-n. Schwefelsäure. Die Ätherlösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgewaschen. Es ist wichtig, die Schwefel- und Oxalsäure vollständig zu entfernen, weil sonst bei der nachfolgenden Destillation Zersetzung eintritt. Das aus der getrockneten Ätherlösung nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewonnene Rohprodukt ergibt bei der Destillation im Hochvakuum (0,05 mm) neben etwas aus unverändertem Ausgangsmaterial bestehendem Vorlauf 42,7 g Äthoxalyl-önanthsäure-ester vom Sdp. 90—92°, entspr. 82,5% Ausbeute. Mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung dunkelweinrote Färbung.

4,025 mg Subst. gaben 8,943 mg CO_2 und 3,084 mg H_2O

$C_{13}H_{22}O_5$ Ber. C 60,44 H 8,58%
Gef. „ 60,63 „ 8,57%

---

[1]) Das viel leichter lösliche Phenylsemicarbazon des Acetol-acetats schmilzt bei 131—132°.

[2]) *Adickes* und *Andresen*, A. **555**, 47 (1943) isolierten den Äthoxalylester nicht in reiner Form, sondern verseiften das Reaktionsprodukt zur α-Keto-caprylsäure.

Kondensation mit Formaldehyd. 22,4 g Äthoxalyl-önanthsäure-ester und 7,7 cm³ (entspr. 1 Mol) 38-proz. wässrige Formalinlösung werden tüchtig verrührt und im Laufe von ³/₄ Stunden eine 50-proz. wässrige Lösung von 4,5 g Kaliumcarbonat zugetropft. Die Temperatur hält man bei 20—25°. Wenn das Gemisch während der Reaktion zu einem dicken Brei erstarrt, der das Rühren verunmöglicht, wird etwas mehr Wasser zugesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Gemisch mit 50 cm³ 2-n. Schwefelsäure zu stark kongosaurer Reaktion gebracht und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Der aus der Ätherlösung gewonnene Keto-lacton-ester siedet bei 105—108° (0,02 mm). Die Ausbeute beträgt 18,9 g entspr. 90% d. Th.

Ein mit 0,1 Mol = 0,45 g Kaliumcarbonat ausgeführter Parallelversuch ergab die gleiche Ausbeute an Lactonester.

3,847 mg Subst. gaben 8,446 mg CO_2 und 2,577 mg H_2O

$C_{12}H_{18}O_5$ Ber. C 59,49 H 7,49%
Gef. „ 59,91 „ 7,50%

Titration: 0,542 g Subst. in 12 cm³ Wasser und 20 cm³ Alkohol gelöst, verbrauchten zur Neutralisation 30,0 cm³ entspr. 1,34 Äquiv. 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein)[1]).

$C_{12}H_{18}O_5$ Äquiv.-Gew. Ber. 242 Gef. 181

α-Keto-β-n-amyl-γ-lacton.

36,3 g Ketolactonester werden in 100 cm³ Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 50 cm³ Wasser und 25 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stunden bei 135° Badtemperatur am Rückfluss gekocht. Die Säuren werden darauf zum grössten Teil mit Soda neutralisiert und das Ketolacton mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wird zur Entfernung noch vorhandener Schwefelsäure 2- bis 3-mal mit Wasser gewaschen. Die getrocknete und eingeengte Lösung enthält noch Eisessig, der am Vakuum abgesaugt wird. Bei der Hochvakuumdestillation geht das Ketolacton ohne Vorlauf bei 88—91° (0,04 mm) wasserklar über. Es hinterbleibt ein geringer Rückstand. Ausbeute 22,5 g Destillat, entsprechend 92%. Mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung tiefrote Färbung. Das Lacton ist ziemlich zersetzlich; nach 1- bis 2-wöchigem Stehen fallen aus der klaren Flüssigkeit grosse Krystalle von Oxalsäure aus. Nach Zusatz von 0,1% Hydrochinon bleibt die Substanz während Monaten beständig.

$d_4^{18} = 1{,}0846$; $n_D^{18} = 1{,}4870$; M_D Ber. für $C_9H_{14}O_3|\overline{\overline{1}}$ (Enolform) 44,27 Gef. 45,13; $EM_D = +0{,}86$.

3,617 mg Subst. gaben 8,375 mg CO_2 und 2,662 mg H_2O

$C_9H_{14}O_3$ Ber. C 63,51 H 8,29%
Gef. „ 63,19 „ 8,24%

Enol-methyläther. Eine gekühlte Lösung von 9 g α-Keto-β-n-amyl-γ-lacton in 100 cm³ Äther wird mit 170 cm³ einer 1,5-proz. ätherischen Diazomethanlösung versetzt und bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach 2 Stunden wird das überschüssige Reagens mit ca. 1 cm³ Eisessig zersetzt, die Lösung mit Soda gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Bei 11 mm geht die wasserklare Flüssigkeit bei 136—139° über. Ausbeute 9,0 g, entspr. 92,5%.

$d_4^{15} = 1{,}0360$; $n_D^{15} = 1{,}4740$; M_D Ber. für $C_{10}H_{16}O_3|\overline{\overline{1}}$ 49,01 Gef. 49,96; $EM_D = +0{,}95$

3,954 mg Subst. gaben 9,376 mg CO_2 und 3,035 mg H_2O

$C_{10}H_{16}O_3$ Ber. C 65,19 H 8,75%
Gef. „ 64,70 „ 8,59%

---

[1]) Der von dem beim niedrigern Homologen α-Keto-β-carboxäthyl-β-methyl-γ-lacton gefundenen (entspr. 1,28 Äquiv.) etwas abweichende Titrationswert ist auf die verschiedenen Bedingungen zurückzuführen, unter denen die beiden Bestimmungen durchgeführt wurden (Lösungsmittel und Konzentration).

Enol-acetat. 10,25 g α-Keto-β-n-amyl-γ-lacton werden in einem *Claisen*-Kolben mit 30 cm³ Essigsäure-anhydrid und 10 cm³ Pyridin gemischt und 2 Tage verschlossen stehen gelassen. Nach Abdampfen des überschüssigen Acetanhydrids und Pyridins im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. 12,1 g gehen bei 112—115° (0,07 mm) über, entspr. 95% Ausbeute.

$d_4^{16} = 1{,}0876$; $n_D^{16} = 1{,}4711$; M_D Ber. für $C_{11}H_{16}O_4$ |1 53,63 Gef. 54,56; $EM_D = +0{,}93$

4,320 mg Subst. gaben 9,859 mg CO_2 und 2,925 mg H_2O

$C_{11}H_{16}O_4$ Ber. C 62,25 H 7,60%
Gef. „ 62,28 „ 7,58%

α-Keto-β-carboxäthyl-β-isohexyl-γ-lacton.

Äthoxalyl-iso-octylester. 8,6 g Iso-octylsäure-äthylester werden mit 4,7 g frischbereitetem Kaliumäthylat und 8,1 g Oxalsäure-diäthylester analog dem Önanthsäure-ester kondensiert und aufgearbeitet. Erhalten 9,92 g Äthoxalyl-iso-octylsäure-ester, entspr. 73% Ausbeute, Sdp. 81—82,5° (0,02 mm); Eisen(III)-chloridreaktion tiefweinrot.

3,960 mg Subst. gaben 8,982 mg CO_2 und 3,152 mg H_2O

$C_{14}H_{24}O_5$ Ber. C 61,74 H 8,88%
Gef. „ 61,90 „ 8,91%

Kondensation mit Formaldehyd. 8,2 g des Äthoxalylesters werden mit 6 cm³ 38-proz. Formalinlösung und 2,3 g Kaliumcarbonat in 15 cm³ Wasser, analog dem Äthoxalyl-önanthsäure-ester kondensiert. Der Verlauf der Reaktion wird an Hand der Eisen(III)-chloridreaktion einer angesäuerten Probe verfolgt; wenn die Reaktion beendet ist, tritt keine Färbung mehr auf. Sdp. 103—105° (0,015 mm); Ausbeute 6,55 g entspr. 85%.

$d_4^{14} = 1{,}0952$; $n_D^{14} = 1{,}4610$; M_D Ber. für $C_{13}H_{20}O_5$ 63,35 Gef. 64,22; $EM_D = +0{,}87$

3,720 mg Subst. gaben 8,321 mg CO_2 und 2,614 mg H_2O

$C_{13}H_{20}O_5$ Ber. C 60,92 H 7,87%
Gef. „ 61,04 „ 7,86%

α-Keto-β-isohexyl-γ-lacton.

4,7 g obigen Ketolactonesters werden mit 20 cm³ Eisessig, 10 cm³ Wasser und 6 cm³ konz. Schwefelsäure 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach 2 Stunden ist die CO_2-Entwicklung beendet. Nach der Aufarbeitung erhält man die reine Verbindung vom Sdp. 86—87,5° (0,018 mm).

$d_4^{14} = 1{,}0540$; $n_D^{14} = 1{,}4880$; M_D Ber. für $C_{10}H_{16}O_3$ |1 (Enolform) 48,89 Gef. 50,32 $EM_D = +1{,}33$[1])

5,180 mg Subst. gaben 12,371 mg CO_2 und 4,012 mg H_2O

$C_{10}H_{16}O_3$ Ber. C 65,19 H 8,75%
Gef. „ 65,17 „ 8,65%

Enol-acetat. Aus 2 g Lacton, 4 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin wird das Acetat hergestellt. Ausbeute 2,26 g entspr. 90,5%. Sdp. 115—118° (0,05 mm).

α-Keto-β-carboxäthyl-β-allyl-γ-lacton.

Äthoxalyl-allylessigsäure-ester. Aus 38,3 g Oxalsäure-diäthyl-ester und 28,5 g Allylessigsäure-äthylester wird durch Kondensation mittels Natriumäthylat der Äthoxalylester hergestellt. Ausbeute 40 g, entspr. 72%. Sdp. 126—128° (11 mm).

$d_4^{17} = 1{,}0717$; $n_D^{17} = 1{,}4458$; M_D Ber. für $C_{11}H_{16}O_5$ |2 (Enolform) 56,89 Gef. 56,77

3,650 mg Subst. gaben 7,714 mg CO_2 und 2,256 mg H_2O

$C_{11}H_{16}O_5$ Ber. C 57,88 H 7,07%
Gef. „ 57,68 „ 6,92%

---

[1]) Die Substanz enthält offenbar eine durch die Analyse nicht erfassbare Verunreinigung, da die gefundene EM_D den Normalwert etwas überschreitet.

Kondensation mit Formaldehyd. 22,8 g Äthoxalyl-allylessigsäure-ester werden mit 8 cm³ 38-proz. Formalinlösung verrührt und innert 30 Minuten eine Lösung von 6,9 g Kaliumcarbonat in 10 cm³ Wasser zugegeben. Die Temperatur steigt dabei bis auf 40°. Nachdem ca. $^2/_3$ des Kondensationsmittels zugetropft sind, ist klare Lösung eingetreten. Kurz darauf beginnt sich eine krystalline Masse abzuscheiden. Nach 2 Stunden werden weitere 2 cm³ Formalin und 0,7 g Kaliumcarbonat zugefügt und das Reaktionsprodukt hierauf 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Aufarbeitung erhält man neben 3,4 g Vorlauf 15,3 g Keto-lactonester vom Sdp. 95—98° (0,08 mm) entspr. 73%. Das Destillat ist schwach gelblich. An diesem Ester wurde keine Ketonspaltung ausgeführt.

$d_4^{15} = 1{,}2018$; $n_D^{15} = 1{,}4755$; M_D Ber. für $C_{10}H_{12}O_5$ $\boxed{1}$ 49,03 Gef. 49,76; $EM_D = +0{,}71$

3,735 mg Subst. gaben 7,726 mg CO_2 und 1,912 mg H_2O

$C_{10}H_{12}O_5$ Ber. C 56,60 H 5,70%
Gef. „ 56,45 „ 5,73%

α-Keto-β-carboxäthyl-γ-lacton.
(kein Substituent in β-Stellung)

9,4 g Oxalessigester[1]) werden mit 6 cm³ 38-proz. wässriger Formalinlösung (entspr. 1 Mol) versetzt und mit 3,5 g Kaliumcarbonat (entspr. 1 Äquiv.) in 25 cm³ Wasser kondensiert. Das hier auftretende Schäumen kann durch Zutropfen von 20 cm³ Alkohol verhindert werden. Nach dem Ansäuern wird die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum abgesogen und die wässrige Lösung hierauf 6 Stunden im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert. Bei 93—107° (0,1 mm) geht ein teilweise erstarrendes Destillat über. Es hinterbleibt ein Rückstand von 5 g, der sich beim höheren Erhitzen zersetzt. Die festen Anteile des Destillats werden abfiltriert und mit Benzol-Petroläther gewaschen. Ausbeute 2,26 g entspr. 26,3%. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Hexan liegt der Schmelzpunkt bei 106—106,5°. Mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung tiefrote Färbung.

4,185 mg Subst. gaben 7,462 mg CO_2 und 1,770 mg H_2O

$C_7H_8O_5$ Ber. C 48,84 H 4,68%
Gef. „ 48,66 „ 4,72%

Bei Kondensationsversuchen mit 20—50% Formaldehydüberschuss trat vollständige Verharzung ein.

α-Keto-γ-lacton.
(kein Substituent in β-Stellung)

0,6 g α-Keto-β-carboxäthyl-γ-lacton werden 3 Stunden mit 6 cm³ 10-proz. Schwefelsäure am Rückfluss gekocht. Bei der erschöpfenden Extraktion mit Äther im *Kutscher-Steudel*-Apparat erhält man 0,25 g Krystalle, die durch 2-malige Sublimation im Hochvakuum bei 40—70° gereinigt werden. Die sehr unbeständige Verbindung schmilzt bei 115° [2]). Eisen(III)-chloridreaktion dunkelrot.

4,123 mg Subst. gaben 7,189 mg CO_2 und 1,603 mg H_2O

$C_4H_4O_3$ Ber. C 48,01 H 4,03%
Gef. „ 47,58 „ 4,35% [3])

α-Phenyl-acrylsäure-ester durch Kondensation von Äthoxalyl-phenylessigsäure-ester mit Formaldehyd.

Äthoxalyl-phenylessigsäure-ester. 11,5 g Natriumpulver werden mit 150 cm³ Äther bedeckt und ins Alkoholat übergeführt. Dieses wird hierauf durch Zutropfen von

[1]) *Wislicenus*, A. **246**, 316 (1888); B. **20**, 3392 (1887).

[2]) Nach *Kletz* und *Lapworth*, Soc. **107**, 1254 (1915), Smp. 111°.

[3]) Obschon das Präparat sofort nach der Herstellung analysiert wurde, erhielt man bereits ziemlich ungenaue Werte. Die Substanz war nicht stabilisiert.

75 g Oxalsäure-diäthylester gelöst. Nach Zugabe von 82 g Phenylessigsäure-äthylester wird das Gemisch 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Natriumsalz des Äthoxalylesters wird abfiltriert, mit Äther gewaschen, mit Salzsäure zersetzt und der Äthoxalylester in Äther aufgenommen. Der Auszug wird nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels direkt weiter verarbeitet. Rohausbeute 96 g entspr. 74%.

Kondensation mit Formaldehyd. 20 g Äthoxalyl-phenylessigsäure-ester werden mit 10 cm³ 38-proz. Formalinlösung und 9 g Kaliumcarbonat in 50 cm³ Wasser kondensiert. Nach der üblichen Aufarbeitung trennt man in saure und neutrale Teile. Bei der Destillation der letzteren gehen zwischen 114—116° (12 mm) 8 g α-Phenyl-acrylsäure-äthylester über, entspr. 60% Ausbeute.

3,892 mg Subst. gaben 10,700 mg CO_2 und 2,435 mg H_2O

$C_{11}H_{12}O_2$ Ber. C 74,98 H 6,87%
Gef. „ 75,02 „ 7,00%

Durch Verseifung mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge wird die bei 106° schmelzende Säure (Atropasäure) erhalten.

α-(α-Naphthyl)-acrylsäure-ester durch Kondensation von Äthoxalyl-α-naphthylessigsäure-ester mit Formaldehyd.

Äthoxalyl-α-naphthylessigsäure-ester. Zu einer frischbereiteten ätherischen Suspension von Natriumalkoholat aus 1,3 g Natrium und 4 cm³ abs. Alkohol werden zuerst 7,4 g Diäthyloxalat und hernach 10,7 g α-Naphthylessigsäure-äthylester eingetropft. Nach 2-stündigem Kochen am Rückfluss wird das Reaktionsprodukt mit Säure zersetzt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird 4-mal mit insgesamt 100 cm³ 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt, die Sodaauszüge mit Äther nachgewaschen, angesäuert und der Äthoxalyl-α-naphthylessigsäure-ester mit Äther extrahiert. Man erhält 10,4 g eines gelben Öls, das ohne weitere Reinigung zur Kondensation mit Formaldehyd verwendet wird. Rohausbeute 68%. Die in der ersten Ätherlösung verbleibenden Neutralteile enthalten immer noch beträchtliche Mengen des Äthoxalylesters, wie die starke Eisen(III)-chloridreaktion zeigt.

Kondensation mit Formaldehyd. Die Kondensation wird wie oben mittels Kaliumcarbonat ausgeführt. Sie verläuft in diesem Falle etwas träger als beim Phenylderivat. Das Reaktionsprodukt wird angesäuert und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung liefert ein anfangs öliges Produkt, das nach 2-tägigem Stehen erstarrt. Durch Abpressen auf Ton und Waschen mit tiefsiedendem Petroläther wird es von anhaftendem Öl befreit. Man erhält 5 g festes Produkt, entspr. 85%. Leicht löslich in Äther und Alkohol, weniger in Hexan und Petroläther. Das durch 2-malige Sublimation bei 0,01 mm gereinigte Produkt schmilzt scharf bei 52—53°.

3,876 mg Subst. gaben 11,241 mg CO_2 und 2,107 mg H_2O

$C_{15}H_{14}O_2$ Ber. C 79,62 H 6,24%
Gef. „ 79,15 „ 6,08%

α-Keto-β-carboxäthyl-β,γ-dimethyl-γ-lacton[1]).

Ein Gemisch von 10,2 g Äthoxalyl-propionsäure-äthylester und 3 g Acetaldehyd wird innert 15 Minuten unter Rühren mit 7 g abs. Pyridin versetzt, wobei die Temperatur etwas ansteigt. Nach 2 Stunden werden weitere 2 g Acetaldehyd zugefügt. Zum Schluss wird das Ganze 2 Stunden am Rückfluss erwärmt. Der grösste Teil des Pyridins wird unter schwachem Vakuum (50—100 mm) abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 cm³ Äther aufgenommen und 3-mal mit wenig Schwefelsäure zur Entfernung des Pyridins ausgeschüttelt. Nach einem Vorlauf von 3 g unverändertem Äthoxalyl-propionester destilliert die Hauptfraktion bei 90—95° (0,02 mm). Ausbeute 5,3 g entspr. 53%.

---

[1]) Mitbearbeitet von *E. Vogel*, Diplomarbeit 1943.

3,777 mg Subst. gaben 7,435 mg CO_2 und 2,141 mg H_2O

$C_9H_{12}O_5$ Ber. C 54,00 H 6,04%
Gef. „ 53,72 „ 6,35%

Beim Verkochen mit einem Gemisch aus Eisessig, Schwefelsäure und Wasser wurde ein uneinheitliches Produkt erhalten, aus dem das gewünschte α-Keto-β,γ-dimethyl-γ-lacton nicht isoliert werden konnte.

Ein mit Kaliumcarbonat (1 Äquivalent) ausgeführter Kondensationsversuch lieferte bei gleich grossem Ansatz nur ca. 1 g Lactonester.

α-Keto-β-carboxäthyl-β-n-amyl-γ-methyl-γ-lacton[1]).

Ein Kondensationsversuch mit 12,9 g Äthoxalyl-önanthsäure-äthylester, 3,5 g Acetaldehyd und 4 g Pyridin wird wie oben beschrieben ausgeführt. Es wurde hier jedoch nicht am Rückfluss erwärmt. Von dem erhaltenen gelbgrünen Öl bestehen 9,5 g aus unverändertem Ausgangsmaterial. Daneben erhält man 2 g (entspr. 16%) einer Fraktion vom Sdp. 105—112° (0,02 mm). Zur Analyse wird eine Mittelfraktion vom Sdp. 110—112° verwendet.

3,646 mg Subst. gaben 8,107 mg CO_2 und 2,613 mg H_2O

$C_{13}H_{20}O_5$ Ber. C 60,92 H 7,87%
Gef. „ 60,68 „ 8,02%

Kondensationsversuche mit Kaliumcarbonat gaben neben unverändertem Ausgangsmaterial ein festes, aus α-Keto-α'-n-amyl-bernsteinsäure-anhydrid bestehendes Produkt[2]). Bei Verwendung von Piperidin erhält man sowohl bei gewöhnlicher als auch bei erhöhter Temperatur fast ausschliesslich undestillierbare Verharzungsprodukte.

α-Keto-β-carboxäthyl-β-n-amyl-γ-n-hexyl-γ-lacton[1]).

5,2 g Äthoxalyl-önanthsäure-ester werden mit 2,3 g frischdestilliertem Önanthol in Gegenwart von 1,4 g Kaliumcarbonat in 5 cm³ Wasser kondensiert. Bei der Aufarbeitung wird der grösste Teil des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Ausserdem wird eine Fraktion vom Sdp. 140—143° (0,03 mm) in einer Ausbeute von nur 0,65 g isoliert, die mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung zeigt.

3,702 mg Subst. gaben 9,057 mg CO_2 und 3,110 mg H_2O

$C_{18}H_{30}O_5$ Ber. C 66,23 H 9,26%
Gef. „ 66,77 „ 9,40%

Kondensationsversuch von Äthoxalyl-önanthsäure-ester mit Aceton[1]).

Ein Gemisch von 13 g Äthoxalyl-önanthsäure-ester, 6 cm³ abs. Aceton und 0,5 cm³ Piperidin wird 70 Stunden am Rückfluss gekocht. Bei der Aufarbeitung erhält man ein Gemisch vom Sdp. 90—130° (0,1 mm). Eine 3,0 g betragende Mittelfraktion vom Sdp. 115—117° (0,04 mm) scheint aus dem α-Äthoxalyl-α-oxy-isopropyl-önanthsäure-ester, d. h. dem richtigen Kondensationsprodukt ohne Lactonringschluss zu bestehen.

4,152 mg Subst. gaben 9,279 mg CO_2 und 3,246 mg H_2O
3,707 mg Subst. verbrauchten 6,870 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{16}H_{28}O_6$ Ber. C 60,73 H 8,92 OC_2H_5 28,48%
Gef. „ 60,99 „ 8,74 „ 27,82%

Kondensationsversuch von β-Oxy-isovaleriansäure-ester mit Oxalsäure-ester.

Mit dem freien Oxy-ester. Bei einem ersten Kondensationsversuch mit 1 Mol Natriumäthylat wurde neben β-Methyl-crotonsäure-ester viel unveränderter Oxy-ester

[1]) Mitbearbeitet von *E. Vogel*, Diplomarbeit 1943.
[2]) Vgl. darüber weiter unten.

zurückgewonnen. Deshalb wurden bei einem zweiten Ansatz 2 Mol Kondensationsmittel angewandt. Eine ätherische Suspension von aus 6,9 g Natrium hergestelltem Alkoholat wurde mit 20,3 g Diäthyloxalat umgesetzt. Bei der darauffolgenden Zugabe von 22 g β-Oxy-isovaleriansäure-äthylester dunkelt die Lösung stark. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wird das Gemisch wie gewöhnlich aufgearbeitet. Die Ätherlösung wird darauf in einen sodalöslichen und einen neutralen Teil getrennt. Das durch Ansäuern des Sodaauszuges und Extraktion im *Kutscher-Steudel*-Apparat gewonnene Produkt besteht praktisch ausschliesslich aus Oxalsäure. Die Neutralteile bestehen zu über 40% aus dem β-Methyl-crotonsäure-ester, dem Wasserabspaltungsprodukt des α-Oxy-isovaleriansäure-esters und zu einem geringen Teil aus unverändertem Oxy-ester; der Rest bleibt im Destillationsrückstand. Das α-Keto-β-carboxäthyl-γ,γ-dimethyl-γ-lacton konnte nicht isoliert werden.

Mit dem Benzoat des Oxy-esters. Eine abs. ätherische Suspension von 3,8 g Natriumäthylat wird durch Zugabe von 7,3 g Oxalsäure-diäthylester gelöst und dann mit 12,3 g Benzoat des β-Oxy-isovaleriansäure-äthylesters vom Sdp. 86—90° (0,025 mm) versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein gelbes Salz aus. Es wird eine Stunde am Rückfluss gekocht, hierauf das Reaktionsprodukt zersetzt und in Äther aufgenommen. Der Rückstand besteht aus einem festen und einem flüssigen Anteil, die durch Filtration getrennt werden. Die Krystalle werden durch Schmelzpunkt und Mischprobe als Benzoesäure identifiziert. Das Filtrat erweist sich als ein Gemisch von Ausgangsmaterial und β-Methyl-crotonsäure-ester.

Kondensationsversuch von β-Äthoxy-buttersäure-ester und Oxalsäure-ester[1]).

β-Äthoxy-buttersäure-ester[2]). 20 g Crotonsäure-äthylester werden mit einer aus 0,5 g Natrium und 36 g abs. Alkohol bereiteten Lösung von Natriumäthylat 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren von 20 g Alkohol wird das Produkt in 100 cm³ Äther gelöst und mit eiskalter verdünnter Salzsäure, dann mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Man erhält 22,5 g entspr. 80% Äthoxy-ester vom Sdp. 168—170° (720 mm); Sdp. 79—82° (38 mm); $n_D^{19} = 1{,}4092$.

Kondensationsversuch. Zu einer aus 2,37 g Natrium bereiteten ätherischen Suspension von Natriumäthylat in 100 abs. Äther lässt man in der Kälte ein Gemisch von 15 g β-Äthoxy-buttersäure-ester und 13,7 g Oxalsäure-diäthylester zufliessen. Die Hälfte des Alkoholates geht unter Gelbfärbung sofort in Lösung. Die andere Hälfte löst sich beim Kochen unter Rückfluss. Nach 2½-stündigem Stehen fällt das Natriumenolat aus. Das Reaktionsgemisch wird mit 10,5 cm³ mit Eis verdünnter konz. Salzsäure zersetzt (schwach kongosauer) und die Ätherschicht mit noch ein wenig verdünnter Schwefelsäure gewaschen. Die Ätherlösung hinterlässt nach Entfernung des Lösungsmittels einen gelblichen Rückstand von 19,4 g. Eisen(III)-chloridreaktion violett-schwarz. Bei der Destillation erhält man neben 1,4 g Ausgangsmaterial und einem grössern Rückstand 4,5 g grösstenteils erstarrendes Destillat vom Sdp. ca. 100° (0,1 mm). Schmelzpunkt der Krystalle roh 78—80°, nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Cyclohexan bei 82—83° konst. Sie bestehen nach Analyse und Schmelzpunkt[3]) aus dem Kondensationsprodukt von γ-Äthoxalyl-crotonsäure-äthylester.

3,770 mg Subst. gaben 7,711 mg CO_2 und 2,280 mg H_2O

$C_{10}H_{14}O_5$ Ber. C 56,07 H 6,59
Gef. „ 55,82 „ 6,77%

Bei einem weiteren Versuch in abs. Alkohol als Lösungsmittel wurde das gleiche Resultat erhalten.

---

[1]) Versuch von *A. Rossi*.
[2]) *Purdie* und *Marshall*, Soc. **59**, 478 (1891).
[3]) *Prager*, A. **338**, 375 (1904).

B. α-Keto-β-acyl-γ-lactone[1]).

α-Keto-β-propionyl-γ-lacton.

Propionyl-brenztraubensäure-ester[2]). Zu einer absoluten ätherischen Suspension von Natriumäthylat aus 9,2 g Natriumpulver und 30 cm³ absolutem Alkohol werden 48 g Diäthyloxalat (0,4 Mol) und darauf 40 g (0,55 Mol) Methyl-äthyl-keton zugetropft. Die weitere Behandlung erfolgt wie bei der Darstellung der Äthoxalyl-fettsäureester angegeben. Bei der Destillation werden neben einem geringen Vorlauf (2 g) 49,5 g Propionyl-brenztraubensäure-ester vom Sdp. 108—111° (11 mm) gewonnen, entspr. 72% Ausbeute (auf Oxalester bezogen). Die Kondensation mit Natriumamid an Stelle des Alkoholats gibt schlechtere Ausbeuten. Gelbliches, stark riechendes Öl. Eisen(III)-chloridreaktion blutrot. Kupfersalz nach Umkrystallisieren aus Benzol Smp. 145°, feine Nadeln.

Kondensation mit Formaldehyd. In ein Gemisch von 10,3 g Propionyl-brenztraubensäure-ester und 5 cm³ 38-proz. Formalinlösung wird Chlorwasserstoff eingeleitet, bis das Öl eine dunkelrote Farbe annimmt (3½ Stunden). Nach dem Aufgiessen auf Eis krystallisiert das Ketolacton aus. Die Krystalle werden abfiltriert und das Filtrat mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt wird neutral gewaschen und eingeengt. Durch Impfen des zurückbleibenden roten Öls werden weitere 0,5 g Krystalle gewonnen. Gesamtausbeute an krystallisiertem Produkt 3,4 g, entspr. 36%. Nach Umkrystallisieren aus Benzol Smp. 128°[3]). Die wässrige Lösung reagiert lackmussauer. Mit Eisen(III)-chlorid blutrote Färbung.

3,833 mg Subst. gaben 7,540 mg CO_2 und 1,809 mg H_2O

$C_7H_8O_4$ Ber. C 53,84 H 5,16%
Gef. „ 53,68 „ 5,28%

Bei kürzerer Einleitungsdauer (1—2 Stunden) sinkt die Ausbeute auf 20—30%, während bei längerer Reaktionszeit (8 Stunden) das Produkt vollkommen verharzt. Bei Kondensationsversuchen mit Kaliumcarbonat schwankten die Ausbeuten zwischen 12 und 30%.

Enolacetat des α-Keto-β-propionyl-γ-lactons. 4 g obigen Lactons werden mit 8 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin 4 Tage stehen gelassen, wobei die Masse fast schwarz wird. Nach Abdestillieren von Pyridin und überschüssigem Anhydrid im Vakuum erstarrt der Rückstand beim Abkühlen. Die Reinigung geschieht durch Sublimation im Hochvakuum bei 100—110° oder durch Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther. Man erhält 3 g entspr. 61% bei 117° schmelzendes Acetat. Leicht löslich in Aceton, schwer in Äther.

3,659 mg Subst. gaben 7,311 mg CO_2 und 1,658 mg H_2O

$C_9H_{10}O_5$ Ber. C 54,54 H 5,09%
Gef. „ 54,53 „ 5,07%

α-Keto-β-propionyl-γ-n-hexyl-γ-lacton.

In eine eisgekühlte Lösung von 12 g Propionyl-brenztraubensäure-ester und 8 g Önanthol wird ein schwacher Chlorwasserstoffstrom geleitet. Zuerst nimmt die schwach gelbe Lösung das Gas unter Entfärbung leicht auf. Nach 2—3 Stunden geht die Farbe allmählich in Braun-Schwarz über. Man bricht die Operation ab, giesst das Reaktionsprodukt auf das doppelte Volumen Eis und extrahiert mit Äther. Der Ätherauszug wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und das Lösungsmittel und unveränderte Ausgangsstoffe abdestilliert. Der schwarze Rückstand erstarrt rasch und wird

---

[1]) Mitbearbeitet von *F. Zobrist*, Diplomarbeit 1943/44.

[2]) *O. Diels, J. Sielisch* und *E. Müller*, B. **39**, 1333 (1906) erhielten in alkoholischer Lösung 58%, *Vogel von Falckenstein*, l. c., mit metallischem Natrium 50%; die Kondensation mit Natriumäthylat gelang *Vogel v. F.* nicht.

[3]) Nach *Vogel von Falckenstein* Smp. 129°.

darauf aus hochsiedendem Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 3,6 g entspr. 45%. Feine Nadeln vom Smp. 85—86°. Zur Analyse wird das Lacton im Hochvakuum bei 75° sublimiert.

3,708 mg Subst. gaben 8,808 mg CO_2 und 2,797 mg H_2O

$C_{13}H_{20}O_4$ Ber. C 64,98 H 8,39%
Gef. „ 64,82 „ 8,44%

α-Keto-β-[5′-methyl-hexen-(4′)-on-(1′)-yl]-γ-lacton.

Äthoxalyl-methyl-heptenon. Die Darstellung erfolgt analog derjenigen des Äthoxalyl-methyl-äthyl-ketons. Ausbeute aus 73 g Oxalsäure-diäthylester (0,5 Mol) und 75 g Methyl-heptenon (0,6 Mol) 96,1 g Reaktionsprodukt vom Sdp. 101 bis 106° (0,08 mm) entspr. 85% (bezogen auf Oxalester).

Kondensation mit Formaldehyd. 79,1 g Äthoxalylketon werden mit 28 cm³ 38-proz. Formalinlösung und 25 g Kaliumcarbonat in 75 cm³ Wasser kondensiert. Man erhält nach Ansäuern, Ausäthern und Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung 79 g Rohprodukt. Beim Abkühlen auf —10° scheiden sich Krystalle aus, die nach Verdünnen der Lösung mit der 3-fachen Menge Petroläther und 20 cm³ Benzol isoliert werden (16,9 g). Aus der Mutterlauge lassen sich durch Zusatz von noch mehr Petroläther und Kühlung weitere 2,9 g Lacton gewinnen. Gesamtausbeute 19,4 g entspr. 26,5%. Aus Benzol-Petroläther werden glänzende Nadeln vom Smp. 87—88° erhalten. Das Produkt lässt sich bei 80° (0,01 mm) sublimieren.

3,688 mg Subst. gaben 8,478 mg CO_2 und 2,203 mg H_2O

$C_{11}H_{14}O_4$ Ber. C 62,84 H 6,71%
Gef. „ 62,73 „ 6,68%

Beim Einengen der Mutterlauge bleiben 59 g Öl zurück, die beim Destillationsversuch im Hochvakuum vollständig verharzen.

Reaktionsprodukt aus Äthoxalyl-cyclohexanon und Formaldehyd.

Äthoxalyl-cyclohexanon[1]). 29,5 g Cyclohexanon werden mit 44 g Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von 21 g Natriumäthylat (frisch bereitet) in 300 cm³ abs. Äther bei Zimmertemperatur[2]) kondensiert. Da das Reaktionsprodukt in schwachen Alkalien bereits etwas löslich ist, wird die Ätherlösung 5—10-mal mit Wasser und nur 1-mal mit sehr wenig Natriumhydrogencarbonatlösung ausgezogen. Man erhält 34 g des Äthoxalylesters vom Sdp. 98—104° (0,08 mm), entspr. 68%.

Kondensation mit Formaldehyd. 20 g Äthoxalyl-cyclohexanon (0,1 Mol) und 8 cm³ 38-proz. Formalinlösung (0,1 Mol) werden mit 7 g Kaliumcarbonat (1 Äquivalent) in 25 cm³ Wasser während 2 Stunden bei Zimmertemperatur kondensiert. Beim Ansäuern der Lösung fallen farblose Krystalle aus, die auch in Äther vollkommen unlöslich sind und durch Abfiltrieren getrennt werden (6,2 g). Der ätherlösliche Teil (12,5 g) erstarrt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels. Ätherunlöslicher Teil: Durch Umkrystallisieren aus Wasser wird eine bei 180° unter Zersetzung schmelzende Substanz erhalten, die nicht identifiziert werden konnte.

Ätherlöslicher Teil: Durch Umkrystallisieren aus Aceton werden 5 Krystallfraktionen mit dem Smp. 139—145, 136—139, 128—136, 110—125 und 105—108° abgetrennt. Die Fraktionen 1—3 werden mehrmals aus Aceton weiter gereinigt. Mit steigendem Schmelzpunkt nimmt die Löslichkeit in Aceton ab, diejenige in Benzol zu. Das so erhaltene Produkt

---

[1]) *Kötz* und *Michels*, A. **350**, 210 (1906).

[2]) Bei der Kondensation in siedendem Äther verharzt das Reaktionsprodukt (Unterschied gegenüber den Äthoxalyl-Verbindungen von Methyl-äthyl-keton und Methylheptenon).

zeigt nach 1-mal Sublimieren im Hochvakuum bei 65° den Smp. 152°. Beim Umkrystallisieren ändert sich der Schmelzpunkt nicht mehr.

3,698 mg Subst. gaben 9,513 mg CO_2 und 3,032 mg H_2O

$C_9H_{14}O_2$ Ber. C 70,10 H 9,15%
Gef. „ 70,20 „ 9,18%

Wahrscheinlich liegt das β-[c-Hexan-(1,1)]-γ-lacton vor. Aus den leichter löslichen Fraktionen 4 und 5 konnte kein einheitliches Produkt gewonnen werden.

C. Darstellung von α'-Alkyl-α-keto-bernsteinsäure-anhydriden aus Äthoxalyl-fettsäure-estern[1]).

α'-Methyl-α-keto-bernsteinsäure-anhydrid.

Darstellung des Anhydrids. 20,2 g Äthoxalyl-propionsäure-ester (0,1 Mol) werden mit einer Lösung von 15,2 g Kaliumcarbonat (0,11 Mol) in 55 cm³ Wasser 8 Stunden bei 68—73° Badtemperatur kräftig gerührt. Nach Ansäuern wird die Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die aus der Ätherlösung erhaltenen 14,5 g Substanz ergeben bei der Destillation (11 mm) neben einem Vorlauf folgende 2 Hauptfraktionen:

1. 70—80° 4,46 g 2. 125—130° 5,52 g (fest).

Fraktion 2 wird in ca. 10 cm³ Petroläther aufgeschlemmt und abgenutscht, wobei 4,8 g entspr. 38% festes Anhydrid vom Smp. 112—114° gewonnen werden[2]). Das hygroskopische Produkt krystallisiert aus Benzol in feinen Blättchen und sublimiert im Hochvakuum bei 85—90°.

3,946 mg Subst. gaben 6,824 mg CO_2 und 1,090 mg H_2O

$C_5H_4O_4$ Ber. C 46,88 H 3,15%
Gef. „ 47,19 „ 3,09%

Fraktion 1 reagiert kongosauer und besteht zur Hauptsache aus α-Keto-buttersäure.

Alkoholyse zum α-Keto-buttersäure-ester. 1,5 g des oben beschriebenen Anhydrids werden mit 1,5 cm³ abs. Methylalkohol (entspr. 2 Mol) und 2 Tropfen Pyridin 6 Stunden am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und das Pyridin mit wenig Salzsäure entfernt. Man erhält 0,97 g α-Keto-buttersäure-methylester vom Sdp. 72—74° (27 mm), entspr. 66% Ausbeute. Das Semicarbazon des Esters schmilzt bei 148—149°.

α'-n-Amyl-α-keto-bernsteinsäure-anhydrid.

Darstellung des Anhydrids. 13,0 g Äthoxalyl-önanthsäure-ester werden mit einer Lösung von 7,6 g Kaliumcarbonat in 22 cm³ Wasser 15 Stunden bei 70—75° Badtemperatur verrührt. Bei der Aufarbeitung erhält man 9,05 g Produkt vom Sdp. 104—108° (0,08 mm), das in der Vorlage sofort erstarrt. Durch Abfiltrieren und Waschen mit wenig Petroläther erhält man 6,5 g rohes Anhydrid vom Smp. 86—87° entspr. 65% Ausbeute. Bei mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther steigt der Schmelzpunkt auf 93—94°. Seidenglänzende Blättchen. Die Substanz lässt sich im Hochvakuum bei 75—80° sublimieren. Eisen(III)-chloridreaktion violett.

3,834 mg Subst. gaben 8,292 mg CO_2 und 2,333 mg H_2O
5,408 mg Subst. gaben 0,810 cm³ CH_4 (18°, 723 mm)

$C_9H_{12}O_4$ Ber. C 58,71 H 6,54 akt. H 0,55%
Gef. „ 59,02 „ 6,81 „ „ 0,60%

Die Substanz enthält kein Alkoxyl.

---

[1]) Mitbearbeitet von *E. Vogel*, Diplomarbeit 1943 und *F. Fleck*, Diplomarbeit 1944.
[2]) *J. Schreiber*, C. r. **218**, 464 (1944), gibt den Smp. 113° an.

100,03 mg Substanz werden in wenig Alkohol und Wasser gelöst und mit 0,1-n. NaOH titriert (Phenolphthalein). Verbraucht 11,0 cm³ 0,1-n. NaOH.

½ $C_9H_{12}O_4$ Äquiv.-Gew. Ber. 92,1 Gef. 90,9.

Äthoxalyl-önanthsäure-ester, der längere Zeit gestanden hat, löst sich in der Kaliumcarbonatlösung nicht mehr auf. Das unlösliche Produkt gibt mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung keine Färbung. Es liegt das CO-Abspaltungsprodukt des Äthoxalylesters, d. h. der n-Amyl-malonsäure-diäthylester vor. Bei der Verseifung mit alkoholischem Alkali erhält man die n-Amyl-malonsäure vom Smp. 80° [1]), mit konz. Ammoniaklösung das Diamin vom Smp. 203—204° [2]).

Alkoholyse zum α-Keto-caprylsäure-ester. 1,3 g Anhydrid werden mit 1 cm³ absolutem Äthylalkohol und 4 Tropfen Pyridin 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Man erhält 1,11 g α-Keto-caprylsäure-äthylester vom Sdp. 100—103° (11 mm) entspr. 84% Ausbeute.

$d_4^{16} = 0{,}9561$; $n_D^{16} = 1{,}4355$; M_D Ber. $C_{10}H_{18}O_3$ 50,04 Gef. 50,77

200 mg des Esters werden ins Semicarbazon verwandelt. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methylalkohol schmilzt das Produkt bei 104—105°. Bei der Mischprobe mit einem Kontrollpräparat vom Smp. 107° tritt keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Beim Liegen an der Luft sinkt der Schmelzpunkt nach einem Tag um ca. 5°. Der α-Keto-caprylsäure-äthylester des Kontrollpräparates wurde aus n-Hexyl-acetessigester und Nitrosylschwefelsäure [3]) hergestellt und das Semicarbazon durch Analyse kontrolliert.

3,606 mg Subst. gaben 7,201 mg CO_2 und 2,730 mg H_2O

$C_{11}H_{21}O_3N_3$ (aus $C_{10}H_{18}O_3$) Ber. C 54,30 H 8,70%
Gef. „ 54,50 „ 8,47%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Organisch-Chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

172. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

77. Mitteilung [4])

Ätiocholen-(11)-ol-(3α)-on-(17)

von A. Lardon und S. Lieberman [5])

(28. VI. 47.)

Aus pathologischem menschlichem Harn konnten bisher zwei einfach ungesättigte Androsteron-Abkömmlinge isoliert werden [6])[7]). Das von *Dorfman* u. Mitarb. aufgefundene Produkt [7]) liess sich auch

[1]) Nach *Hell* und *Schüle*, B. **18**, 626 (1885), Smp. 82°.

[2]) Nach *Dox* und *Jones*, Am. Soc. **50**, 2034 (1928), Smp. 206°.

[3]) *Bouveault* und *Locquin*, Bl. [3] **31**, 1055 (1904).

[4]) 76. Mitt. *R. Jeanloz, J. von Euw*, Helv. **30**, 801 (1947).

[5]) *S. L.* dankt dem *Memorial Hospital*, New York, dass es ihm ermöglichte, diese Arbeit in Basel auszuführen.

[6]) *J. K. Wolfe, L. F. Fieser, H. B. Friedgood*, Am. Soc. **63**, 582 (1941).

[7]) *R. I. Dorfman, S. Schiller, E. L. Sevringhaus*, Endocrinology **37**, 262 (1945).

künstlich aus Androstan-diol-(3α,11β)-on-(17), das ebenfalls aus pathologischem[1])[2]) und normalem[3]) Harn isoliert wurde, durch Dehydratisierung bereiten[1])[4]). Seine Konstitution als Androsten-(9)-ol-(3α)-on-(17) ist weitgehend gesichert, da es bei der Dehydrierung dasselbe einfach ungesättigte Diketon liefert[4]) wie das epimere Androsten-(9)-ol-((3β)-on-(17)[4]), in dem die Lage der Doppelbindung in 9,11-Stellung kürzlich bewiesen wurde[5]). Wahrscheinlich entsteht es erst bei der üblichen Hydrolyse des Harns mit Säure. Das von *Wolfe* u. Mitarb.[6]) isolierte isomere Produkt enthält die Doppelbindung möglicherweise in 11-Stellung, doch ist bisher noch nicht bewiesen, dass sie sich überhaupt im Ring C befindet. Nach Untersuchungen im *Memorial Hospital*, New York, enthalten die aus menschlichem Harn in üblicher Weise abgetrennten Steroid-Ketone wahrscheinlich auch ungesättigte Ätiocholan-Derivate, die den zwei oben genannten Androstan-Derivaten analog gebaut sind und denen eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommt[7]). Da sich bekanntlich Steroide mit einer Doppelbindung in 9- und 11-Stellung voneinander und von den entsprechenden gesättigten Stoffen oft nur schwer unterscheiden lassen, war es erwünscht, die beiden in 9- und 11-Stellung ungesättigten Ätiocholan-ol-(3α)-one-(17) teilsynthetisch herzustellen. Im folgenden wird die Bereitung des letztgenannten (IV) beschrieben.

Als Ausgangsmaterial diente das bekannte Mono-acetat (II)[10]). Dieses erhält man in guter Ausbeute, wenn man das Ätiocholan-diol-(3α,12α)-on-(17)[8]) 16 Stunden mit 1-proz. HCl-Eisessig-Lösung bei 18° stehen lässt, während bei längerer Einwirkung steigende Mengen an Diacetat von (I)[9]) entstehen. Die Wasserabspaltung der 12-ständigen HO-Gruppe in (II) erfolgte nach der bewährten Tosylat-Methode[10])[11]), indem (II) zunächst in das krystallisierte Tosylat (III) übergeführt wurde, das in guter Ausbeute erhalten werden konnte.

---

[1]) *H. L. Mason, E. J. Kepler*, J. Biol. Chem. **161**, 235 (1945).

[2]) *H. Miller, R. I. Dorfman, E. L. Sevringhaus*, Endocrinology **38**, 19 (1946).

[3]) *H. L. Mason*, J. Biol. Chem. **162**, 745 (1946).

[4]) *C. W. Shoppee*, Soc. **1946**, 1134.

[5]) *H. Reich, A. Lardon*, Helv. **30**, 329 (1947).

[6]) *J. K. Wolfe, L. F. Fieser, H. B. Friedgood*, Am. Soc. **63**, 582 (1941).

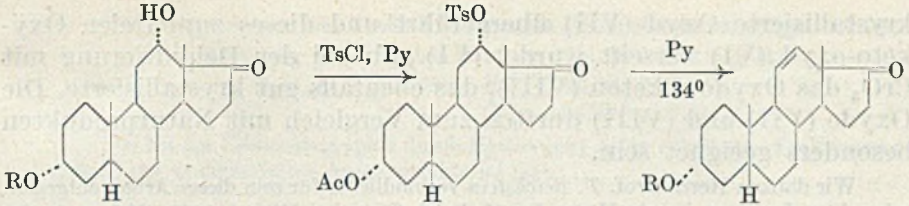
[7]) Anm. bei der Korrektur: Siehe die soeben erschienene Notiz von *K. Dobriner, S. Lieberman, L. Hariton, L. H. Sarett, C. P. Roads*, J. Biol. Chem. **169**, 221 (1947) über die Isolierung von Ätio-cholen-(9)-ol-(3α)-on-(17).

[8]) *H. Reich*, Helv. **28**, 863 (1945).

[9]) *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **26**, 2102 (1943).

[10]) *J. von Euw, T. Reichstein*, Helv. **29**, 654 (1946).

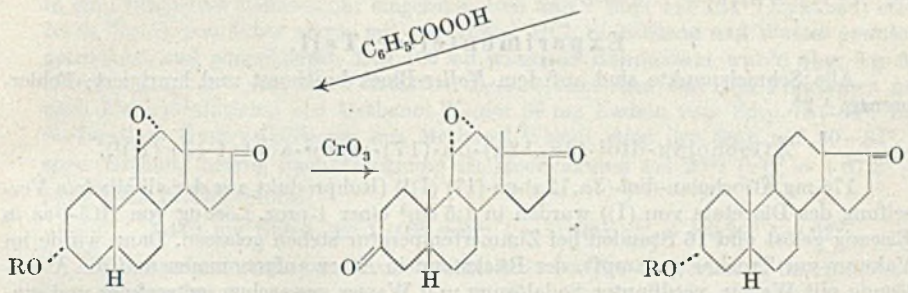
[11]) Ein Versuch zur Wasserabspaltung aus Ätiocholan-ol-(12α)-dion-(3,17) durch thermische Zersetzung seines Anthrachinon-carbonsäure-esters war früher erfolglos verlaufen[8]).



I R = H F. 167° [1])
II R = Ac F. 168° [1])

III F. 161° [+126]

IV R = H F. 152° [+90 Al]
V R = Ac F. 80—84° [+87]



VI R = H F. 220—224°
VII R = Ac F. 126°/150° [+117]

VIII F. 171° [+115]

IX R = H F. 151° [+105 Al] [2])[3]
X R = Ac F. 95° [4])[5])

Ac = $CH_3 \cdot CO$—; Ts = p—$CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2$—; Py = Pyridin.

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Angabe = Chloroform, Al = Alkohol.

Beim Erhitzen mit Pyridin lieferte (III) ein krystallisiertes ungesättigtes Acetat (V), das sich leicht zum freien Oxyketon (IV) verseifen liess. Da die Tosylat-Methode bisher ausschliesslich Steroide mit einer Doppelbindung in 11,12-Stellung lieferte, glauben wir, dass die Formeln (IV) und (V) gut begründet sind. (IV) gab bei der Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden gesättigten Ätiocholan-ol-(3α)-on-(17) (IX) keine merkliche Schmelzpunktserniedrigung, zeigte aber eine um etwa 15° niedrigere spez. Drehung als dieses. Zur Charakterisierung von im Ring C ungesättigten Steroiden haben sich bisher die Oxyde besonders bewährt[6]), weshalb auch (V) in das gut

---

[1]) *H. Reich*, Helv. **28**, 863 (1945).

[2]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger*, Helv. **17**, 1395 (1934).

[3]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg*, Helv. **18**, 668 (1935).

[4]) *G. C. Butler, G. F. Marrian*, J. Biol. Chem. **124**, 237 (1938).

[5]) *J. K. Wolfe, L. F. Fieser, H. B. Friedgood*, Am. Soc. **63**, 582 (1941).

[6]) *C. W. Shoppee*, Helv. **30**, 766 (1947) beschreibt die Überführung von Androsten-(9)-dion-(3,17) ins Oxyd. Im allgemeinen sollte die Einwirkung von Benzopersäure beim Arbeiten mit kleinen Mengen besser in einer Stufe erfolgen, in der sich in 3-Stellung noch eine Acyloxy-Gruppe befindet, da 3-Keto-Steroide von Benzopersäure sehr leicht in Lactone übergeführt werden. Vgl. *V. Burckhardt, T. Reichstein*, Helv. **25**, 821 (1942).

krystallisierte Oxyd (VII) übergeführt und dieses zum freien Oxy-keto-oxyd (VI) verseift wurde. (VI) gab bei der Dehydrierung mit CrO_3 das Oxydo-diketon (VIII), das ebenfalls gut krystallisierte. Die Oxyde (VII) und (VIII) dürften zum Vergleich mit Naturprodukten besonders geeignet sein.

Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* verbindlichst für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse sowie Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts. *A. L.* dankt der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel, und der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

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

Ätiocholan-diol-(3α, 12α)-on-(17)-mono-acetat-(3) (II)[1].

178 mg Ätiocholan-diol-(3α,12α)-on-(17) (I)[1]) (Rohprodukt aus der alkalischen Verseifung des Diacetats von (I)) wurden in 1,5 cm³ einer 1-proz. Lösung von HCl-Gas in Eisessig gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das 203 mg wiegende Rohprodukt wurde über 6 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten mit reinem Benzol eluierten Fraktionen lieferten ganz wenig Ätiocholan-diol-(3α,12α)-on-(17)-diacetat vom Smp. 161—162° [2]). Weitere mit reinem Benzol sowie mit Benzol-Äther-Gemischen eluierte Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 71 mg Nadeln vom Smp. 165—168°, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als das Mono-acetat (II)[1]) erwiesen. Mit Äther-Methanol (9:1) wurde noch etwas Ausgangsmaterial (I) eluiert, das nochmals genau wie oben beschrieben durch Einwirkung einer 1-proz. HCl-Eisessig-Lösung acetyliert wurde. Das Reaktionsprodukt wurde zusammen mit der Mutterlauge des obigen Mono-acetats (II) chromatographiert und lieferte noch 27 mg Mono-acetat (II) vom Smp. 165—168°. Die Ausbeute betrug somit 98 mg = 48,5%. Die letzten Mutterlaugen wurden noch durch energische Acetylierung auf Diacetat verarbeitet.

Ein weiterer Versuch mit 105 mg (I), bei dem 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde, lieferte 61 mg Diacetat und 46 mg Mono-acetat (II).

Ätiocholan-diol-(3α, 12α)-on-(17)-acetat-(3)-tosylat-(12) (III).

118 mg Mono-acetat (II) vom Smp. 165—168° wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 240 mg Tosylchlorid in eine evakuierte Ampulle eingeschmolzen und 10 Tage bei 37° stehen gelassen. Dann wurde etwas Eis zugegeben und nochmals 2 Stunden stehen gelassen, hierauf mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit verdünnter HCl, Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 171 mg Rückstand, der aus Äther-Petroläther umkrystallisiert 134 mg Blättchen vom Smp. 161 bis 163° lieferte, die das Tosylat (III) darstellten. Die 37 mg wiegende Mutterlauge wurde über 1 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit reinem Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther noch 18 mg Tosylat (III) vom Smp. 161—163°. Die Ausbeute betrug insgesamt 152 mg = 89%. Das Tosylat zeigte nach Trocknung im Hochvakuum bei 20° eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{13} = +125{,}8^0 \pm 2^0$ (c = 1,135 in Chloroform).

$$11{,}412 \text{ mg Subst. zu } 1{,}0052 \text{ cm}^3;\ l = 1 \text{ dm};\ \alpha_D^{13} = +1{,}43^0 \pm 0{,}02^0$$

---

[1]) *H. Reich*, Helv. **28**, 863 (1945).

[2]) *H. Reich*, *T. Reichstein*, Helv. **26**, 2102 (1943).

Zur Analyse wurde eine Probe 3 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,691 mg Subst. gaben 9,06 mg CO_2 und 2,52 mg H_2O

$C_{28}H_{38}O_6S$ (502,58) Ber. C 66,90 H 7,62%
Gef. „ 66,99 „ 7,64%

Die bei der Chromatographie durch Elution mit Äther erhaltenen Fraktionen gaben noch 11 mg unverändertes Ausgangsmaterial (II).

Ätiocholon-(11)-ol-(3α)-on-(17)-acetat (V).

145 mg Tosylat (III) vom Smp. 161—163° wurden mit 1,5 cm³ absolutem Pyridin in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 2 Tage auf 134° (Xylolbad) erhitzt. Nach Zusatz von Äther wurde mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das 103 mg wiegende Rohprodukt wurde über 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser 58 mg Nadeln vom Smp. 78—84°. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser stieg der Smp. auf 80—84°. Die spez. Drehung betrug nach Trocknung im Hochvakuum bei 20°: $[\alpha]_D^{17} = +87{,}3° \pm 6°$ (c = 0,343 in Chloroform).

3,449 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}30° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde eine Probe unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum kurz geschmolzen.

3,622 mg Subst. gaben 10,07 mg CO_2 und 3,11 mg H_2O

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%
Gef. „ 75,87 „ 9,61%

Die bei der Chromatographie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen lieferten noch 20 mg unverändertes Tosylat (III).

Ätiocholen-(11)-ol-(3α)-on-(17) (IV).

12 mg Ätiocholen-(11)-ol-(3α)-on-(17)-acetat (V) vom Smp. 80—84° wurden in 1,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 20 mg Kaliumcarbonat in 0,3 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand zweimal mit Äther ausgezogen und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der 13 mg wiegende ölige Rückstand wurde über 500 mg Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (3:1) eluierten Fraktionen wogen 7 mg und gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 6 mg Stäbchen vom Smp. 152—154°. Bei der Mischprobe mit Ätiocholan-ol-(3α)-on-(17) (IX) vom Doppelschmelzpunkt 144°/150—154° [1]) wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +90{,}3° \pm 6°$ (c = 0,365 in Alkohol)[2]).

3,674 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}33° \pm 0{,}02°$

11α,12α-Oxydo-ätiocholan-ol-(3α)-on-(17)-acetat (VII).

51 mg Ätiocholen-(11)-ol-(3α)-on-(17)-acetat (V) vom Smp. 78—84° wurden in 1 cm³ Chloroform gelöst, mit der Lösung von 59,4 mg (= 2,78 Mol) Benzopersäure in 0,9 cm³ Chloroform versetzt und 20 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen

[1]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger*, Helv. **17**, 1395 (1934).

[2]) *Ruzicka* und Mitarb.[3]) geben für Ätiocholan-ol-(3α)-on-(17) (IX) eine spez. Drehung von +104,7° und +103° (in Alkohol) an, *Hirschmann*[4]) eine solche von +109° (in Alkohol).

[3]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg*, Helv. **18**, 668 (1935).

[4]) *H. Hirschmann*, J. Biol. Chem. **136**, 483 (1940).

gelassen. Nach Zugabe von 0,5 g KJ in 4 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig wurde mit 0,1-n. Thiosulfatlösung titriert und ein Verbrauch von 24,9 mg = 1,12 Mol Benzopersäure festgestellt. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Chloroform-Ätherlösung mit Thiosulfatlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der 53 mg wiegende Rückstand wurde über 1,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen wogen 46 mg und gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther dicke Nadeln vom Smp. 126—135°. Die Schmelze erstarrte zu feinen Nadeln, die dann endgültig bei 150—154° schmolzen. Die spez. Drehung betrug nach Trocknung im Hochvakuum bei 60°: $[\alpha]_D^{15} = +116{,}8^0 \pm 3^0$ (c = 0,659 in Chloroform).

6,652 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}77^0 \pm 0{,}01^0$

Zur Analyse wurde eine Probe unmittelbar vor der Verbrennung kurz im Hochvakuum geschmolzen.

3,708 mg Subst. gaben 9,91 mg CO_2 und 2,86 mg H_2O

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%
Gef. „ 72,93 „ 8,63%

11α,12α-Oxydo-ätiocholan-ol-(3α)-on-(17) (VI).

37 mg 11α,12α-Oxydo-ätiocholan-ol-(3α)-on-(17)-acetat (VII) vom Smp. 126°/150—154° wurden mit 40 mg KOH in 2 cm³ Methanol gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde CO_2 eingeleitet, das Methanol im Vakuum entfernt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden eingedampft und gaben 32 mg Rückstand. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden 25 mg lange Nadeln vom Smp. 220—224° (VI) erhalten.

11α,12α-Oxydo-ätiocholan-dion-(3,17) (VIII).

28 mg 11α,12α-Oxydo-ätiocholan-ol-(3α)-on-(17) (VI) (Rohprodukt) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ 2-proz. CrO_3-Eisessig-Lösung versetzt und 6 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, mit Wasser und Äther aufgenommen und die Ätherlösungen mit verdünnter H_2SO_4, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 16 mg Krystalle vom Smp. 168—174°. Durch noch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden Blättchen vom Smp. 171—175° erhalten. Die spez. Drehung betrug nach Trocknung im Hochvakuum bei 60°: $[\alpha]_D^{16} = +115{,}0^0 \pm 3^0$ (c = 0,521 in Chloroform).

5,262 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}60^0 \pm 0{,}01^0$

Zur Analyse wurde eine Probe 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,698 mg Subst. gaben 10,22 mg CO_2 und 2,84 mg H_2O

$C_{19}H_{26}O_3$ (302,40) Ber. C 75,46 H 8,67%
Gef. „ 75,42 „ 8,59%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium von *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

173. γ-Cholestenon und epi-γ-Cholestenon[1])

von W. Buser.

(28. VI. 47.)

Die Hydroxylgruppe im Cholesterin (I) wurde schon vor längerer Zeit als β-ständig, also vor der Tafelebene liegend, d. h. *cis*-ständig zur Methylgruppe an C—10 formuliert[2]), obwohl eindeutige Beweise nicht vorlagen. Erst kürzlich ist von *Kendall* u. Mitarb.[3]) gezeigt worden, dass in der Desoxycholsäure die Hydroxylgruppe an C—3 α-ständig ist. Dadurch ist auch die räumliche Stellung des Hydroxyls im Cholesterin (I) gesichert, da bekannt ist, dass die Hydroxylgruppen im Cholesterin und in der Desoxycholsäure räumlich verschieden angeordnet sind. Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt, bevor die Resultate von *Kendall* u. Mitarb.[3]) bekannt waren, und hatte den Zweck, die genannte Frage für das Cholesterin auf direktem Wege abzuklären. Zunächst sollte es in das bekannte γ-Cholestenol (Cholesten-(7)-ol-(3β)) (X) bzw. in sein Acetat (XXII) übergeführt werden. Falls sich aus letzterem durch Oxydation mit Ozon und nachträgliche Verseifung die Säure (XXIV) herstellen liesse, sollte sie als δ-Oxysäure leicht ein Lacton bilden, wenn dem Cholesterin die angenommene Konfiguration zukommt. Eine entsprechende Säure aus epi-γ-Cholestenol (Cholesten-(7)-ol-(3α)) (XVIII) sollte dagegen kein Lacton bilden, da sich in diesem Falle die am Ring A befindlichen Substituenten auf verschiedenen Seiten des Ringsystems befinden. Obwohl die Arbeit nicht beendet wurde, sollen die Erfahrungen, die bei der Bereitung von γ-Cholestenol (X) und epi-γ-Cholestenol (XVIII) gemacht wurden, doch mitgeteilt werden.

γ-Cholestenol (X) wurde erstmals von *F. Schenck* u. Mitarb. [g])[4]) durch Reduktion von 7-Dehydro-cholesterin (VII) mit Natrium und Propylalkohol gewonnen. Es zeigte einen Schmelzpunkt von 122 bis 123° und wies keine merkliche optische Aktivität auf. Sein Acetat (XXII) schmolz bei 118—119° und besass ebenfalls keine nachweisbare optische Aktivität. Da das γ-Cholestenol ebenso wie das γ-Ergostenol bei der Berührung mit Pt- oder Pd-Mohr in ein isomeres Cholestenol (α-Cholestenol = Cholesten-(8,14)-ol-(3β)) übergeht, dessen Doppelbindung ebenfalls nicht hydrierbar ist, dürfte seine Konstitution weitgehend gesichert sein. Auch die Ergebnisse der Oxy-

[1]) Diese Arbeit wurde grösstenteils in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel (Vorsteher Prof. *T. Reichstein*) in den Jahren 1944 und 1945 ausgeführt.

[2]) Vgl. *L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger, J. Meyer*, Helv. **17**, 1407 (1934).

[3]) *V. R. Mattox, R. B. Turner, L. L. Engel, B. F. McKenzie, W. F. McGuckin, E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **164**, 569 (1946).

[4]) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe S. 1382.

dation mit Benzopersäure[h]) (siehe unten) sprechen für das Vorliegen der Doppelbindung in 7,8-Stellung. Dagegen lässt sich kaum entscheiden, ob das Präparat von *Schenck* u. Mitarb.[g]) wirklich einheitlich gewesen ist oder noch andere Cholestenole beigemischt enthielt, die sich gewöhnlich durch fraktionierte Krystallisation nicht abtrennen lassen. Jedenfalls stellt der scharfe Schmelzpunkt in diesem Falle noch kein Kriterium für die Reinheit des γ-Cholestenols (X) dar.

Eine bedeutend einfachere Methode zur Herstellung von γ-Cholestenol (X) wurde von *Wintersteiner* und *Moore* [e])[h])[1]) beschrieben. Sie geht — ebenso wie die obige Methode von *Schenck* — vom 7-Ketocholesteryl-acetat (IX) aus, dessen Doppelbindung sich mit Platin in Essigester hydrieren lässt (XI). Nach Zusatz von Eisessig erfolgt auch die Hydrierung der Ketogruppe, wobei die beiden epimeren 7-Oxy-cholestanyl-acetate (VIII) und (XVII) entstehen, die sich durch direkte Krystallisation und Chromatographie der Mutterlauge trennen lassen. In dem in grösserer Menge erhaltenen 7„β"-Oxycholestanyl-acetat vom Smp. 116° (XVII)[2]) liess sich die Oxygruppe mit den verschiedensten Agentien leicht abspalten. Die besten Ergebnisse erhielten *Wintersteiner* und *Moore*[h]) bei 8½-stündigem Kochen mit Tosylchlorid in Pyridin. Für ein nach dieser Methode hergestelltes und über das freie γ-Cholestenol (X) gereinigtes γ-Cholestenyl-acetat (XXII) geben sie einen Schmelzpunkt von 118—119° und eine spez. Drehung $[\alpha]_D = +4{,}2°$ (in Chloroform) an, vermuten aber, dass die Rechtsdrehung von einer in kleiner Menge beigemischten Verunreinigung (vielleicht δ-Cholestenyl-acetat = Cholesten-(8,9)-ol-(3β)-acetat) herrühren könnte[3]).

[1]) Wegen der Kriegsverhältnisse wurden mir diese Publikationen erst mit grosser Verspätung bekannt.

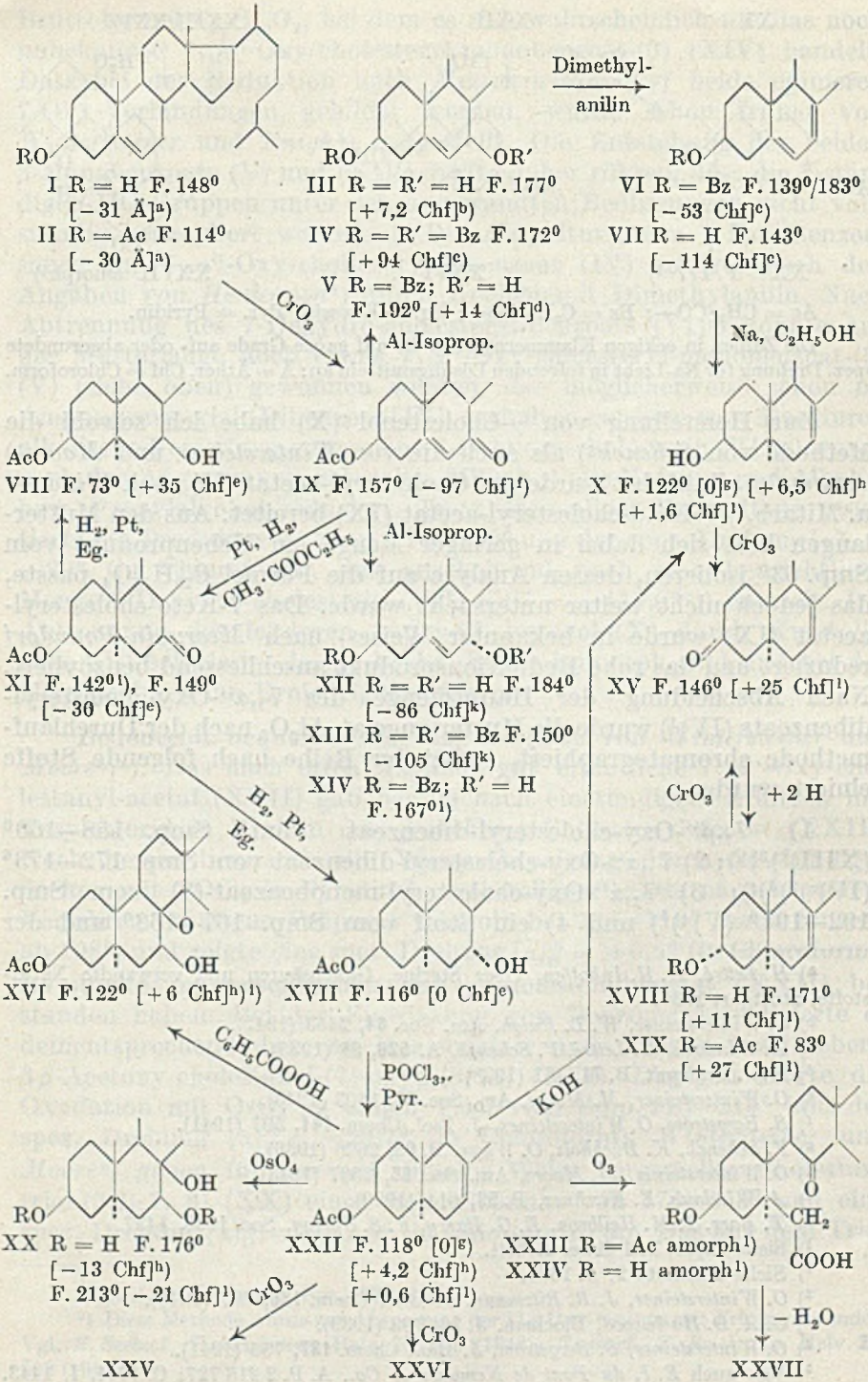
[2]) Die Indices α und β für die 7-ständige Hydroxyl-Gruppe wurden zunächst willkürlich verwendet[k]). Später wurden die beiden Cholestan-diole (3β, 7) durch Vergleich ihrer spez. Drehungen mit den beiden Cholesten-(5)-diolen (3β, 7) (III) und (XII) verknüpft[e]). *Wintersteiner* und *Moore*[e]) und ebenso *Plattner* und *Heusser*[4]) wiesen darauf hin, dass die Bezeichnungen 7α bzw. 7β in der Cholestan- bzw. Cholsäure-Reihe nicht übereinstimmen. Da sich die Nomenklatur in der Cholsäure-Reihe auf chemische Befunde stützt und somit weitgehend gesichert ist, muss sie in der Cholestanreihe falsch sein. Entsprechend einem Vorschlag von *Reichstein* und *Reich*[5]) soll sie jedoch vorläufig beibehalten werden, hingegen werden die Indices nach einem Vorschlag von *Shoppee*[6]) in Anführungszeichen gesetzt und die Valenzstriche in den Konstitutionsformeln entsprechend der nach dem heutigen Stand zutreffenden räumlichen Lage formuliert, also 7„α" mit ausgezogenem und 7„β" mit punktiertem Valenzstrich.

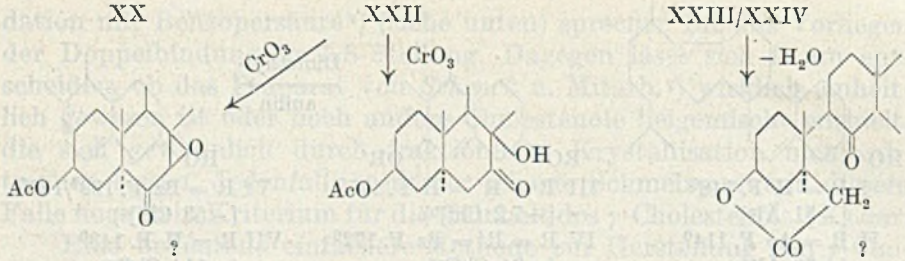
[3]) In der Dissertation *Troxler*, Zürich 1946, wird die Herstellung von γ-Cholestenyl-acetat durch thermische Zersetzung von 3 β-Acetoxy-7„β"-benzoxy-cholestan beschrieben. Dieses Präparat schmolz bei 117° und zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D = -73{,}1°$. Falls diese Angaben sich bestätigen lassen, muss man daraus schliessen, dass die von *Schenck*[g]) und *Wintersteiner*[h]) erhaltenen Präparate von γ-Cholestenol und γ-Cholestenyl-acetat nicht rein gewesen sind.

[4]) *Pl. A. Plattner, H. Heusser*, Helv. **27**, 748 (1944).

[5]) *T. Reichstein, H. Reich*, Ann. Rev. of Biochemistry **15**, 155 (1946).

[6]) *C. W. Shoppee*, Soc. **1946**, 1138.


Dimethyl-anilin
I R = H F. 148⁰ [−31 Ä]a)
II R = Ac F. 114⁰ [−30 Ä]a)
III R = R′ = H F. 177⁰ [+7,2 Chf]b)
IV R = R′ = Bz F. 172⁰ [+94 Chf]c)
V R = Bz; R′ = H F. 192⁰ [+14 Chf]d)
VI R = Bz F. 139⁰/183⁰ [−53 Chf]c)
VII R = H F. 143⁰ [−114 Chf]c)
CrO3
Al-Isoprop.
Na, C2H5OH
VIII F. 73⁰ [+35 Chf]e)
IX F. 157⁰ [−97 Chf]f)
X F. 122⁰ [0]g) [+6,5 Chf]h) [+1,6 Chf]i)
H2, Pt, Eg.
Pt, H2, CH3·COOC2H5
Al-Isoprop.
CrO3
XI F. 142⁰i), F. 149⁰ [−30 Chf]e)
XII R = R′ = H F. 184⁰ [−86 Chf]k)
XIII R = R′ = Bz F. 150⁰ [−105 Chf]k)
XIV R = Bz; R′ = H F. 167⁰i)
XV F. 146⁰ [+25 Chf]i)
H2, Pt, Eg.
CrO3
+2 H
XVI F. 122⁰ [+6 Chf]h)i)
XVII F. 116⁰ [0 Chf]e)
XVIII R = H F. 171⁰ [+11 Chf]i)
XIX R = Ac F. 83⁰ [+27 Chf]i)
C6H5COOOH
POCl3, Pyr.
KOH
OsO4
O3
XX R = H F. 176⁰ [−13 Chf]h) F. 213⁰ [−21 Chf]i)
XXII F. 118⁰ [0]g) [+4,2 Chf]h) [+0,6 Chf]i)
XXIII R = Ac amorph i)
XXIV R = H amorph i)
CrO3
CrO3
−H2O
XXV
XXVI
XXVII



XXV F. 177° [1]) XXVI ? XXVII amorph[1])

Ac = $CH_3 \cdot CO$—; Bz = $C_6H_5 \cdot CO$—; Eg. = Eisessig; Pyr. = Pyridin.

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Ä = Äther, Chf = Chloroform.

Zur Herstellung von γ-Cholestenol (X) habe ich sowohl die Methode von *Schenck*[g]) als auch die von *Wintersteiner* und *Moore*[h]) verwendet. Zunächst wurde aus Cholesteryl-acetat (II) nach *Windaus* u. Mitarb.[c]) 7-Keto-cholesteryl-acetat (IX) bereitet. Aus den Mutterlaugen liess sich dabei in geringer Menge ein Nebenprodukt vom Smp. 63° isolieren, dessen Analyse auf die Formel $C_{29}H_{56}O_4$ passte, das jedoch nicht weiter untersucht wurde. Das 7-Keto-cholesteryl-acetat (IX) wurde in bekannter Weise[c]) nach *Meerwein-Ponndorf* reduziert und das rohe Reduktionsprodukt anschliessend benzoyliert. Nach Abscheidung der Hauptmenge des 7„α"-Oxy-cholesteryl-dibenzoats (IV)[1]) wurde die Mutterlauge an Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert, wobei der Reihe nach folgende Stoffe eluiert wurden:

1) 7„β"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat vom Smp. 158—160° (XIII)[k])[2])[b]); 2) 7„α"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat vom Smp. 172—173° (IV)[c])[3])[4])[f]); 3) 7„α"-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) vom Smp. 192—194° (V)[d])[5]) und 4) ein Stoff vom Smp. 167—168° und der

---

[a]) *H. Lettré, H. H. Inhoffen*, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.

[b]) *O. Wintersteiner, W. L. Ruigh*, Am. Soc. **64**, 2453 (1942).

[c]) *A. Windaus, H. Lettré, F. Schenck*, A. **520**, 98 (1935).

[d]) *H. J. Eckhardt*, B. **71**, 461 (1938).

[e]) *O. Wintersteiner, M. Moore*, Am. Soc. **65**, 1503 (1943).

[f]) *S. Bergström, O. Wintersteiner*, J. Biol. Chem. **141**, 597 (1941).

[g]) *F. Schenck, K. Buchholz, O. Wiese*, B. **69**, 2696 (1936).

[h]) *O. Wintersteiner, M. Moore*, Am. Soc. **65**, 1507 (1943).

[i]) *A. Windaus, E. Kirchner*, B. **53**, 614 (1920).

[k]) *T. Barr, I. M. Heilbron, E. G. Parry, F. S. Spring*, Soc. **1936**, 1437.

[l]) Siehe exper. Teil dieser Arbeit.

[1]) Siehe Fussnote 2, S. 1380.

[2]) *O. Wintersteiner, J. R. Ritzmann*, J. Biol. Chem. **136**, 697 (1940).

[3]) *G. A. D. Haslewood*, Biochem. J. **33**, 709 (1939).

[4]) *O. Wintersteiner, S. Bergström*, J. Biol. Chem. **137**, 785 (1941).

[5]) Vgl. auch *E. I. du Pont de Nemours & Co.*, A. P. 2 215 727; C. **1941**, I, 1443.

Bruttoformel $C_{34}H_{50}O_3$, bei dem es sich wahrscheinlich um das noch unbekannte 7„β"-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) (XIV) handelt. Dass bei der Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* beide epimeren 7-Oxy-Verbindungen gebildet werden, wurde schon früher von *Wintersteiner* und *Ruigh*[b]) festgestellt. Die Entstehung der beiden 3-Monobenzoate (V) und (XIV) dürfte daher rühren, dass die 7-ständigen HO-Gruppen unter den angewandten Bedingungen nicht vollständig benzoyliert werden. — Die Abspaltung von 1 Mol Benzoesäure aus 7„α"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat (IV) erfolgte nach den Angaben von *Haslewood*[1]) durch Kochen mit Dimethylanilin. Nach Abtrennung des 7-Dehydro-cholesteryl-benzoats (VI)[c]) konnte aus der Mutterlauge noch etwas 7„α"-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) (V) (siehe oben) gewonnen werden, das möglicherweise schon im Ausgangsmaterial (Dibenzoat [IV]) enthalten gewesen war. Das durch alkalische Verseifung gewonnene 7-Dehydro-cholesterin (VII)[c]) wurde nach den Angaben von *Schenck* u. Mitarb.[g]) mit Natrium und Alkohol bzw. Propylalkohol reduziert. Trotz dreimaliger Behandlung resultierte ein Produkt vom Smp. 118—122° und der spez. Drehung $[\alpha]_D = -20°$ (in Chloroform), das anscheinend noch eine beträchtliche Menge 7-Dehydro-cholesterin (VII) ($[\alpha]_D = -113{,}6°$ [c])) enthielt. Die Abtrennung des letzteren von γ-Cholestenol (X) durch Krystallisation ist schwierig, da die beiden Stoffe isomorph sind und bei der Mischprobe keine Erniedrigung geben.

Bedeutend bequemer war die Methode von *Wintersteiner* und *Moore*[e])[h]). Das nach ihren Angaben gut erhältliche 7„β"-Oxy-cholestanyl-acetat (XVII) gab bereits nach einstündigem Erhitzen mit Tosylchlorid in Pyridin das gesuchte γ-Cholestenyl-acetat (XXII). Noch besser liess sich die Wasserabspaltung durch 24-stündiges Stehen mit $POCl_3$ in Pyridin bewerkstelligen[2]). Das nach letzterem Verfahren erhaltene Präparat schmolz bei 116—119° (nach Sintern ab 108°) und zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{18} = +0{,}6°$ (in Chloroform). Es dürfte im wesentlichen aus γ-Cholestenyl-acetat (XXII) bestanden haben. Bei der Einwirkung von Benzopersäure lieferte es dementsprechend das von *Wintersteiner* und *Moore*[h]) beschriebene 3β-Acetoxy-cholestanol-(7)-oxyd-(8,14) (XVI). Dagegen führte die Oxydation mit OsO_4 zu einem Triol vom Smp. 213—214° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{22} = -20{,}7°$ (in Chloroform). *Wintersteiner* und *Moore*[h]) geben für das auf dieselbe Weise hergestellte Cholestantriol-(3β, 7, 8) (XX) einen Schmelzpunkt von 176—178° und eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{21} = -12{,}9°$ (in Chloroform) an. Das aus dem Triol

---

[1]) *G. A. D. Haslewood*, Soc. **1938**, 224.

[2]) Diese Methode wurde zur Abspaltung der 11β-Oxy-Gruppe mit Erfolg verwendet. Vgl. *E. Seebeck, T. Reichstein*, Helv. **26**, 536 (1943); *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **26**, 562 (1943).

(XX) erhaltene Diacetat (XXI) schmolz bei 169—171° und zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{22} = -37{,}8°$ (in Chloroform) (*Wintersteiner* und *Moore*[h]): Smp. 168—169°; $[\alpha]_D = -39{,}8°$ (in Chloroform)). Durch viertelstündiges Kochen des Triols (XX) vom Smp. 213° mit methanolischer Kalilauge wurde ein Produkt vom Smp. 180—205° erhalten, dessen Analysenwerte für C und H höher waren als die berechneten, was auf teilweise Abspaltung der HO-Gruppe in 8-Stellung schliessen lässt. Die spez. Drehung war dagegen kaum verändert ($[\alpha]_D^{24} = -19{,}2°$).

Gegen Chromsäure erwies sich das γ-Cholestenyl-acetat (XXII) ziemlich beständig. Bei längerer Einwirkung von 2 Mol CrO_3 wurden als Neutralprodukt Blättchen vom Smp. 177—179° erhalten, deren Analyse auf die Formel $C_{29}H_{46-48}O_4$ passte. Demnach könnte es sich um eine der Verbindungen (XXV) oder (XXVI) handeln. Das von *Wintersteiner* und *Moore*[h]) beschriebene 3β-Acetoxy-cholestanon-(7)-oxyd-(8,14) scheidet aus, da es bei 139,5—140° schmilzt.

Oxydation des γ-Cholestenyl-acetats (XXII) mit Ozon und Nachbehandlung mit $KMnO_4$ lieferte eine amorphe Säure, sodass nicht festgestellt werden konnte, ob sie der für Formel (XXIII) erwarteten Zusammensetzung entspricht. Die alkalische Verseifung dieser Säure sollte zur freien Oxysäure (XXIV) führen, doch wurde auch hier nur amorphes Material erhalten. Wurde letzteres 10 Minuten auf 100° erhitzt oder 1 Stunde in Toluol gekocht, so resultierte in einer Ausbeute von 10% ein Neutralstoff, der ebenfalls nicht krystallisierte. Möglicherweise handelt es sich um das Lacton (XXVII), doch wurden die Versuche hier abgebrochen.

Die Verseifung von (XXII) mit methanolischer Kalilauge unter Zusatz von Dioxan lieferte γ-Cholestenol (X) vom Smp. 120—122° und der spez. Drehung $[\alpha]_D = +1{,}6°$ (in Chloroform). Durch Oxydation mit Aluminium-phenolat in Benzol-Aceton[1]) liess es sich in γ-Cholestenon (Cholesten-(7)-on-(3)) (XV) überführen, das bei 146—148° schmolz und eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +24{,}7°$ (in Chloroform) aufwies. Die Oxydation konnte auch mit CrO_3 ausgeführt werden, wenn man nur ein Mol verwendete und die Einwirkungszeit kurz hielt. Durch Reduktion des γ-Cholestenons (XV) mit Aluminium-isopropylat in Isopropylalkohol konnten die beiden epimeren γ-Cholestenole (X) und (XVIII) erhalten werden, die sich mit Hilfe von Digitonin oder durch Chromatographie trennen liessen. Das epi-γ-Cholestenol (Cholesten-(7)-ol-(3α)) (XVIII) krystallisierte in feinen Nädelchen vom Smp. 171—173° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{22} = +11{,}1°$ (in Chloroform) und lieferte bei der Oxydation mit CrO_3 wieder γ-Cholestenon (XV). Das aus (XVIII) bereitete Acetat (XIX) schmolz bei 83—85° und zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{18} = +27{,}4°$ (in Chloroform).

---

[1]) Vgl. *H. Reich, T. Reichstein*, Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. **65**, 415 (1941).

Der *Arbeitsgemeinschaft Pro Helvetia* und der *Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Bernischen Hochschule* sei an dieser Stelle für Stipendien gedankt. Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* danke ich für einen Arbeitsplatz, für die Überlassung von Material sowie für sein Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, und Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^0$. Substanzproben zur Analyse wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 4 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet, zur spez. Drehung bei 80°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünnter HCl (bei CrO_3-Oxydationen mit verdünnter H_2SO_4), Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

7-Keto-cholesteryl-acetat (IX).

205 g Cholesteryl-acetat (II) wurden nach der Vorschrift von *Windaus* und Mitarb.[c]) in 2,1 l Eisessig mit 150 g CrO_3 bei 55° oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 48 g (IX) in Nadeln vom Smp. 158—159° und weitere 8 g vom Smp. 153—158°. Schliesslich schied sich aus der Mutterlauge beim Einengen noch 1 g einer anderen Substanz ab, die in Körnern krystallisierte. Nach Umkrystallisation aus Äther schmolz sie bei 63—64°. Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei 55° getrocknet. Unmittelbar vor der Verbrennung wurde bei 80° kurz geschmolzen.

3,589 mg Subst. gaben 9,79 mg CO_2 und 3,87 mg H_2O (F. W.)

$C_{29}H_{56}O_4$ (468,42) Ber. C 74,28 H 12,02%
Gef. „ 74,44 „ 12,07%

Reduktion von 7-Keto-cholesteryl-acetat (IX) nach *Meerwein-Ponndorf*.

15 g 7-Keto-cholesteryl-acetat (IX) wurden nach der Vorschrift von *Windaus* u. Mitarb.[c]) mit 7 g Aluminium-isopropylat in 90 cm³ Isopropylalkohol 10 Stunden destilliert. Nach Zusatz einer Lösung von 9 g KOH in 130 cm³ Methanol wurde ½ Stunde stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt, nochmals 1 Stunde stehen gelassen und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden auf ca. 30 cm³ eingeengt, mit 90 cm³ Petroläther versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Es wurden so 8 g krystallisiertes Rohprodukt vom Smp. 120—150° (A) erhalten. Die Mutterlauge wog 4,8 g (B). — 4,6 g Krystalle (A) wurden in 12 cm³ Pyridin mit 6 cm³ Benzoylchlorid durch 24-stündiges Stehen bei Zimmertemperatur benzoyliert. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol 2,3 g Nadeln (IV) vom Smp. 172—173°. In einem neuen Ansatz wurde weiteres (IV) gewonnen. Ein Teil der Mutterlaugen (4,2 g) wurde über 130 g Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (9:1) und (8:1) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Methanol Nädelchen vom Smp. 158—160°, die sich als das 7„β"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat (XIII)[k]) erwiesen. Mit Petroläther-Benzol (1:1) wurden nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol Nadeln vom Smp. 171—172° erhalten (7„α"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat (IV). Mit reinem Benzol wurde eine Substanz eluiert, die aus Petroläther in Nadeln krystallisierte und bei 192—194° schmolz. Wahrscheinlich handelte es sich um das schon früher beschriebene [d]) 7„α"-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) (V). Die schliesslich mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Petroläther Körnchen vom Smp. 167—168°.

3,832 mg Subst. gaben 11,215 mg CO_2 und 3,479 mg H_2O (Schweinchen) (E.T.H.)

$C_{34}H_{50}O_3$ (506,38) Ber. C 80,58 H 9,97%
Gef. „ 79,87 „ 10,16%

Trotz des zu niedrigen Kohlenstoffwertes dürfte es sich bei dieser Substanz um ein Monobenzoat, wahrscheinlich um das noch unbekannte 7„β"-Oxy-cholesteryl-monobenzoat-(3) (XIV) handeln. — 4,6 g Mutterlauge von 7-Oxy-cholesterin (B) wurden wie oben benzoyliert und das Rohprodukt über 140 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) und (1:1) eluierbaren Anteile gaben nach Umkrystallisieren aus Methanol 0,8 g Nadeln vom Smp. 158—160° (XIII), die mit dem obigen Präparat vom gleichen Schmelzpunkt bei der Mischprobe keine Erniedrigung gaben.

3,662 mg Subst. gaben 10,857 mg CO_2 und 3,133 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{41}H_{54}O_4$ (610,42) Ber. C 80,61 H 8,91%
Gef. „ 80,91 „ 9,75%

Für das 7„β"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat (XIII) wurde von *Barr* u. Mitarb.[k]) ein Schmelzpunkt von 150—151° angegeben. *Wintersteiner* und *Ritzmann*[1]) fanden ebenfalls 151—152,5°.

7-Dehydro-cholesteryl-benzoat (VI).

2,0 g 7„α"-Oxy-cholesteryl-dibenzoat (IV) vom Smp. 172—173° wurden nach der Vorschrift von *Haslewood*[2]) mit 50 cm³ Dimethylanilin 7½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter HCl versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Aceton umkrystallisiert. Es wurden 0,9 g (VI) in Form dreieckiger Täfelchen vom Smp. 138—140° erhalten. Aus der Mutterlauge wurden noch 0,2 g vom Smp. 136—139° isoliert.

7-Dehydro-cholesterin (VII).

4,0 g 7-Dehydro-cholesteryl-benzoat (VI) vom Smp. 138—140° wurden in möglichst wenig Benzol gelöst und diese Lösung in die siedende Lösung von 3 g KOH in 300 cm³ absolutem Alkohol eingetropft[c]). Dann wurde auf ca. 75 cm³ eingeengt. Beim Abkühlen schieden sich Krystalle ab, die aus Äther-Methanol umkrystallisiert wurden. Es wurden 3,0 g schmale Täfelchen vom Smp. 140—142° erhalten. Eine Probe wurde wie üblich acetyliert und lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol 7-Dehydro-cholesteryl-acetat in Blättchen vom Smp. 122—124° (nach Sintern ab 118°). *Schenck* u. Mitarb.[g]) geben für diesen Stoff einen Schmelzpunkt von 130° an.

γ-Cholestenol (X) aus (VII).

1,75 g 7-Dehydro-cholesterin (VII) vom Smp. 140—142° wurden in 20 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Dann wurden 14 g Natrium in erbsengrossen Stücken zugegeben und im Verlauf von 5 Stunden 100 cm³ absoluter Alkohol zugetropft. Nach beendeter Reaktion wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Das in üblicher Weise erhaltene Rohprodukt wurde nun in 100 cm³ Propylalkohol gelöst und die Lösung mit 12 g Natrium versetzt. Als Reaktionsprodukt wurden 1,63 g Blättchen vom Smp. 115—122° erhalten, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 118—122° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = -35{,}0° \pm 1°$ (c = 1,794 in Chloroform).

45,20 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}63° \pm 0{,}02°$

Da dieses Präparat eine viel zu starke Linksdrehung aufwies, wurde die Reduktion mit Natrium und Propylalkohol in gleicher Weise wie oben noch einmal wiederholt. Es wurde hierauf ein Produkt erhalten, das wiederum bei 118—122° schmolz und nunmehr eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{16} = -20{,}0° \pm 2°$ (c = 1,466 in Chloroform) aufwies.

37,0 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}29° \pm 0{,}02°$

---

[1]) *O. Wintersteiner, J. R. Ritzmann*, J. Biol. Chem. **136**, 697 (1940).
[2]) *G. A. D. Haslewood*, Soc. **1938**, 224.

Sofern die Linksdrehung von nicht reduziertem 7-Dehydro-cholesterin (VII) herrührte, müsste das obige Präparat noch etwa 17% von diesem Stoff beigemischt enthalten haben. Die wie üblich ausgeführte Acetylierung (1 Stunde Wasserbad) lieferte ein γ-Cholestenyl-acetat (XXII), das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 117—119° (nach Sintern ab 116°) schmolz. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = -10{,}0^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,993 in Chloroform).

50,2 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0{,}20^0 \pm 0{,}03^0$

Nach *Schenck* u. Mitarb.[g]) soll das γ-Cholestenyl-acetat (XXII) keine nachweisbare optische Aktivität besitzen.

7-Keto-cholestanyl-acetat (XI).

10,0 g 7-Keto-cholesteryl-acetat (IX) wurden in 150 cm³ Essigester gelöst und durch eine Säule von 10 g Al_2O_3 filtriert, die mit 50 cm³ Essigester nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde innerhalb von 3 Stunden mit 105 mg $PtO_2 . H_2O$ hydriert. Nach dieser Zeit war die für 1 Mol Wasserstoff berechnete Menge aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Nach Abdampfen des Essigesters wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit Methanol versetzt. Das 7-Keto-cholestanyl-acetat (XI) krystallisierte in Nadeln vom Smp. 147—149°. Es wurden 8,0 g davon erhalten und aus der Mutterlauge noch weitere 0,93 g vom Smp. 145—149°.

7„β"-Oxy- und 7„α"-Oxy-cholestanyl-acetat (XVII) und (VIII).

6,4 g 7-Keto-cholestanyl-acetat (XI) vom Smp. 147—149° wurden in 190 cm³ Eisessig mit 105 mg $PtO_2 . H_2O$ hydriert. Am nächsten Tage wurde wie üblich aufgearbeitet. Das in Äther gelöste Rohprodukt lieferte auf Zusatz von Methanol 4,7 g tafelförmige Krystalle vom Smp. 113—116° (nach Sintern ab 111°), die das 7„β"-Oxy-cholestanyl-acetat (XVII)[c]) darstellten. In gleicher Weise wurde weiteres 7„β"-Oxy-cholestanyl-acetat gewonnen. Ein Teil der Mutterlaugen (3,7 g) wurde durch Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet, in 30 cm³ Petroläther gelöst und über 90 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) und (1:9) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Methanol flache Nadeln vom Smp. 74—75°, die sich als 7„α"-Oxy-cholestanyl-acetat (VIII)[c]) erwiesen. Mit Äther wurde noch weiteres 7„β"-Oxy-cholestanyl-acetat (XVII) vom Smp. 114—116° von der Säule heruntergelöst.

γ-Cholestenyl-acetat (XXII) aus (XVII).

a) Mit Tosylchlorid.

1,0 g (XVII) vom Smp. 113—116° wurden mit 1 g Tosylchlorid in 10 cm³ Pyridin 14 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingeengt, etwas Eis zugegeben, einige Zeit stehen gelassen, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit verdünnter H_2SO_4, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Auf Zusatz von Methanol krystallisierten 0,8 g rohes γ-Cholestenyl-acetat (XXII). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol wurden Nadeln vom Smp. 106—115° erhalten.

b) Mit $POCl_3$ in der Hitze.

1,0 g (XVII) wurden mit 10 cm³ Pyridin und 3 cm³ $POCl_3$ 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther verdünnt, vorsichtig Eis zugegeben und durchgeschüttelt. Die wie üblich gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen lieferten nach Einengen und Zusatz von Methanol Nädelchen vom Smp. 115—117° (nach Sintern ab 103°). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 116—119° (nach Sintern ab 108°). Ausbeute 0,4 g.

c) Mit $POCl_3$ in der Kälte.

1,9 g (XVII) wurden in 20 cm³ Pyridin gelöst und mit 6 cm³ $POCl_3$ versetzt. Die Mischung blieb 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann wie unter b)

aufgearbeitet. Durch Umkrystallisieren aus Methanol wurden 0,74 g Nadeln vom Smp. 116—119° (nach Sintern ab 108°) erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +0{,}65^0 \pm 1^0$ (c = 1,978 in Chloroform).

49,8 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}013^0 \pm 0{,}02^0$

3β-Acetoxy-cholestan-ol-(7)-oxyd-(8,14) (XVI).

100 mg γ-Cholestenyl-acetat (XXII) vom Smp. 116—119° wurden in 2,5 cm³ Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 90 mg Benzopersäure (= 3 Mol) in 1,2 cm³ Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf durch Titration ermittelt werden konnte, dass 61 mg Benzopersäure (=2,03 Mol) verbraucht waren. Die Chloroformlösung wurde mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand krystallisierte auf Zusatz von Methanol in dreieckigen Blättchen vom Smp. 117—122°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol stieg er auf 120—122°. *Wintersteiner* und *Moore*[h]) geben für ein auf gleichem Wege bereitetes Präparat einen Schmelzpunkt von 122—123° an. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 90—115°.

Cholestan-triol-(3β, 7, 8) (XX).

250 mg γ-Cholestenyl-acetat (XXII) vom Smp. 116—119° wurden in 3 cm³ Äther gelöst, mit 175 mg OsO_4 versetzt und die Mischung 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 6 cm³ absolutem Alkohol gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 1,2 g Natriumsulfit in 5 cm³ Wasser 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert, mit 40 cm³ heissem 95-proz. Alkohol gewaschen, das Filtrat im Vakuum auf 5 cm³ eingeengt und mit 40 cm³ Wasser versetzt. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es resultierten 220 mg Rohprodukt vom Smp. 200—205° (Sintern ab 194°). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther wurden Nädelchen vom Smp. 213—214° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -20{,}7^0 \pm 3^0$ (c = 0,981 in Chloroform).

10,32 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0{,}20^0 \pm 0{,}03^0$

3,583 mg Subst. gaben 10,11 mg CO_2 und 3,70 mg H_2O (F. W.)

$C_{27}H_{48}O_3$ (420,37)	Ber. C 77,09	H 11,50%
	Gef. „ 77,00	„ 11,56%

Wintersteiner und *Moore*[h]) geben für ein aus dem Diacetat (XXI) durch Verseifung gewonnenes Cholestan-triol-(3β,7,8) (XX) einen Schmelzpunkt von 176—178° und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -12{,}9^0$ (in Chloroform) an.

24 mg Triol (XX) vom Smp. 213—214° wurden mit einer Lösung von 15 mg KOH in ca. 5 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden aus Äther 9 mg feine Nädelchen erhalten, die einen unscharfen Schmelzpunkt von 180—205° zeigten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{24} = -19{,}2^0 \pm 2{,}5^0$ (c = 0,782 in Chloroform).

8,21 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = -0{,}15^0 \pm 0{,}02^0$

2,912 mg Subst. gaben 8,29 mg CO_2 und 3,05 mg H_2O (F. W.)

$C_{27}H_{48}O_3$ (420,37)	Ber. C 77,09	H 11,50%
	Gef. „ 77,69	„ 11,76%

Zur Acetylierung wurden 23 mg Triol (XX) vom Smp. 200—205° (Rohprodukt) mit 0,2 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 21 mg Rohprodukt, aus dem durch Umkrystallisieren aus

Äther-Methanol feine Nädelchen vom Smp. 169—171° erhalten wurden. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -37{,}8^0 \pm 3^0$ (c = 0,9765 in Chloroform).

10,25 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0{,}37^0 \pm 0{,}03^0$

3,468 mg Subst. gaben 9,39 mg CO_2 und 3,25 mg H_2O (F. W.)

$C_{31}H_{52}O_5$ (504,41)	Ber. C 73,76	H 10,39%
	Gef. „ 73,89	„ 10,49%

Wintersteiner und *Moore*[h]) fanden für das Diacetat (XXI) Smp. 168—169° und $[\alpha]_D = -39{,}8^0$.

Oxydation von γ-Cholestenyl-acetat (XXII) mit CrO_3.

90 mg γ-Cholestenyl-acetat (XXII) vom Smp. 116—119° wurden in wenig Eisessig gelöst und mit 52 mg CrO_3 (= 2,5 Mol) versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war die Lösung grün gefärbt. Sie wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie üblich zwischen verdünnter H_2SO_4 und Äther verteilt. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen und Umkrystallisieren aus Methanol 19 mg Blättchen vom Smp. 177—179°.

3,095 mg Subst. gaben 8,57 mg CO_2 und 2,79 mg H_2O (F. W.)

$C_{29}H_{48}O_4$ (460,36)	Ber. C 75,58	H 10,50%
$C_{29}H_{46}O_4$ (458,35)	„ „ 75,88	„ 10,11%
	Gef. „ 75,57	„ 10,09%

Der Analyse nach könnte es sich um eine der Verbindungen (XXV) oder (XXVI) handeln.

Ozonspaltung von γ-Cholestenyl-acetat (XXII).

220 mg γ-Cholestenyl-acetat (XXII) vom Smp. 116—119° wurden in 5 cm³ Chloroform gelöst und in die Lösung während 30 Minuten Ozon eingeleitet. Dann wurde das Chloroform im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und langsam 6,5 cm³ einer 2,5-proz. Lösung von $KMnO_4$ in Aceton zugegeben, worauf kein weiteres Permanganat mehr verbraucht wurde. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherlösung wurden die sauren Anteile durch Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung entzogen, die mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und wiederum mit Äther ausgeschüttelt wurde. Es wurden so 103 mg neutrale und 101 mg saure Anteile erhalten. Letztere krystallisierten weder aus Petroläther noch aus Methanol. Deshalb wurde die gesamte Menge der vermutlichen 3β-Acetoxy-8-keto-7 ‖ 8-cholestan-säure-(7) (XXIII) mit einer Lösung von 42 mg KOH in 8 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, die Lösung angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung lieferte 93 mg Säure (vermutlich XXIV), die ebenfalls nicht zur Krystallisation zu bringen war. — Dieses Material wurde nunmehr 10 Minuten auf 100° erhitzt, dann in Äther gelöst und wiederum in neutrale und saure Anteile getrennt. Es wurden 62,5 mg Säure und 8,2 mg Neutralstoff (Lacton XXVII ?) erhalten, doch blieben beide amorph. Die 62,5 mg Säure wurden in Toluol gelöst und 1 Stunde gekocht. Die Aufarbeitung ergab 42 mg Säure und 6 mg Neutralstoff. In beiden Fällen betrug also die Lactonbildung nur ca. 10%.

γ-Cholestenol (X) aus (XVII).

1,37 g γ-Cholestenyl-acetat (XXII) vom Smp. 116—119° und der spez. Drehung $[\alpha]_D = +0{,}65^0$ wurden in Dioxan gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 0,5 g KOH in 10 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern wurde

mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet, eingeengt und mit Methanol versetzt. Es krystallisierten 1,15 g Nädelchen vom Smp. 120—122° (nach Sintern ab 118°). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +1{,}6^0 \pm 2^0$ (c = 1,202 in Chloroform).

12,62 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0{,}021^0 \pm 0{,}02^0$

γ-Cholestenon (Cholesten-(7)-on-(3)) (XV).

a) Mit Aluminium-phenolat. 800 mg γ-Cholestenol (X) vom Smp. 120—122° wurden mit 2,5 g Aluminium-phenolat, 40 cm³ absolutem Benzol und 22 cm³ trockenem Aceton 20 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum vollständig zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wog 1 g und wurde über 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol (1:1) wurde das gesuchte γ-Cholestenon (XV) eluiert, das aus Methanol in länglichen Tafeln vom Smp. 146—148° krystallisierte. Ausbeute 480 mg. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +24{,}7^0 \pm 2^0$ (c = 1,428 in Chloroform).

15,01 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0{,}35^0 \pm 0{,}03^0$.

3,558 mg Subst. gaben 10,996 mg CO_2 und 3,666 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{27}H_{44}O$ (384,34) Ber. C 84,31 H 11,53%
Gef. „ 84,34 „ 11,53%

b) Mit CrO_3. 210 mg (X) vom Smp. 120—122° wurden in wenig Eisessig gelöst und in kleinen Portionen mit 2 cm³ 2-proz. CrO_3-Eisessig-Lösung versetzt, wobei anfangs ein flockiger Niederschlag ausfiel, der im Verlauf der Reaktion wieder in Lösung ging. Die Chromsäure wurde schnell verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol 0,2 g Blättchen vom Smp. 136—146°, die durch Chromatographie über 6 g Al_2O_3 gereinigt wurden. Mit Petroläther-Benzol (1:1) wurden Nadeln vom Smp. 146—148° erhalten, die bei der Mischprobe mit dem obigen Analysenpräparat keine Erniedrigung gaben. Mit Benzol-Äther (1:1) konnte noch eine kleine Menge γ-Cholestenol (X) vom Smp. 122—123° eluiert werden.

epi-γ-Cholestenol (Cholesten-(7)-ol-(3α)) (XVIII).

340 mg γ-Cholestenon (XV) wurden mit 200 mg Aluminium-iso-propylat in 12 cm³ Isopropylalkohol 5 Stunden langsam destilliert. Nach dieser Zeit war im Destillat kein Aceton mehr nachweisbar. Nach Zusatz von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt (320 mg) wurde in Methanol gelöst und mit der methanolischen Lösung von 1 g Digitonin versetzt. Zu den ca. 30 cm³ Lösung wurden 6 cm³ Wasser zugegeben und der flockige Niederschlag des Digitonids nach einigem Stehen abgenutscht und mit 80-proz. Methanol und reinem Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgezogen. Dann wurden die Ätherlösungen mit verdünnter HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es hinterblieben 105 mg rohes epi-γ-Cholestenol vom Smp. 165—172°.

In einem zweiten Versuch wurden 71 mg γ-Cholestenon (XV) mit 55 mg Aluminium-isopropylat in 3 cm³ Isopropylalkohol wie oben reduziert. Die Aufarbeitung erfolgte ganz gleich und lieferte 68 mg Rohprodukt, das über 2 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) eluierten Fraktionen wogen 27 mg und gaben nach Umkrystallisieren aus Äther Blättchen vom Smp. 171—173°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = +11{,}1^0 \pm 2^0$ (c = 1,021 in Chloroform).

10,71 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0{,}11^0 \pm 0{,}02^0$

3,391 mg Subst. gaben 10,42 mg CO_2 und 3,640 mg H_2O (F. W.)

$C_{27}H_{46}O$ (386,36) Ber. C 83,87 H 11,99%
Gef. „ 83,86 „ 12,01%

Durch Elution mit Petroläther-Benzol (1:1) wurden nach Umkrystallisieren aus Methanol Nädelchen vom Smp. 120—123° erhalten, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als γ-Cholestenol (X) erwiesen.

γ-Cholestenon (XV) aus (XVIII).

12 mg epi-γ-Cholestenol (XVIII) vom Smp. 171—173° wurden in 0,2 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,2 cm³ 1-proz. CrO_3-Eisessig-Lösung versetzt. Nach 10 Minuten war die Lösung grün gefärbt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 9 mg Neutralprodukt, das aus Äther-Methanol in Täfelchen vom Smp. 145—147° krystallisierte. Bei der Mischprobe mit dem aus (X) hergestellten γ-Cholestenon (XV) gaben sie keine Schmelzpunktserniedrigung.

epi-γ-Cholestenyl-acetat (Cholesten-(7)-ol-(3α)-acetat) (XIX).

30 mg epi-γ-Cholestenol (XVIII) vom Smp. 165—172° (Rohprodukt) wurden mit 0,2 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 28 mg Rohprodukt. Durch Umkrystallisieren aus Methanol wurden Blättchen vom Smp. 83—85° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +27{,}4^0 \pm 3^0$ (c = 1,045 in Chloroform).

10,97 mg Subst. zu 1,050 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}30^0 \pm 0{,}03^0$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet und unmittelbar vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,457 mg Subst. gaben 10,308 mg CO_2 und 3,476 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{29}H_{48}O_2$ (428,37) Ber. C 81,25 H 11,29%
Gef. „ 81,37 „ 11,26%

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils von Herrn *F. Weiser*, Basel (F. W.), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel
und Inst. f. anorg., analyt. u. physikal. Chemie
der Universität Bern.

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA w Gliwicach

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Index culturel espagnol, 2ème année, numéro 15 (avril 1947), 16 (mai 1947), 17 (juin 1947).

Ophthalmology, being Section XII of Excerpta Medica, Vol. I, No. 1, May 1947. 48 pages. Medizinischer Verlag *Hans Huber*, Marktgasse 9, *Bern*, $ 15 per yearly volume of approximately 600 pages.

Radiology, being Section XIV of Excerpta Medica, Vol. I, No. 1, June 1947, 56 pages, $ 15 per yearly Volume of approximately 600 pages.

Confederacion Farmacéutica y Bioquimica Argentina, Boletin No. 39, Diciembre 1946 y Enero 1947, Bartolome Mitre 2041, *Buenos Aires*.

Exposé sommaire d'un projet de nomenclature des systèmes complexes, par *Georges Dupont* et *René Locquin*, Bull. de la Soc. chimique de France, [5] **14**, 362—372 (1947).

Elektrizitätsverwertung — L'Electrique — Electrical Service, 21e année, No 11—12, p. 207—292, Februar—März 1947, Zürich, Einzelpreis Fr. 9.—. Hochfrequenzheizung, Infrarotstrahlung.

The Chemical Activities of Bacteria, by *E. F. Gale*, B.A., Ph. D. 200 pages. *University Tutorial Press Ltd.*, Clifton House, Euston Road, *London* N. W. 1, 8 s 6 d., 1947.

Elettrochimica, Fondamenti teorici ed applicazioni, Prof. *Giulio Milazzo*, XII e 474 pag., *Edizioni Italiane S.A.*, *Roma*, via del Quirinale, 22, 1947, L. 2100.

Le p_H et sa mesure. Les potentiels d'oxydoréduction, le r_H, par *M. Huybrechts*, Dr en Sci., Prof. ordin. à l'Université de Liége, IVe édition, 474 pages, *Masson & Cie*, *Paris*. Frs. franç. 400.—.

BIBLIOTEKA ŁOWNA
Politechniki S kiej
P 76/4 /I