

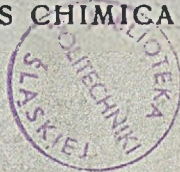
~~2135/II~~
~~CH~~

P.76/50/I

85

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

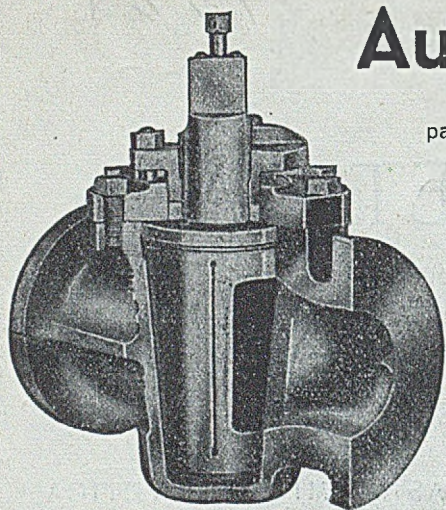


VOLUMEN XXXIII

FASCICULUS PRIMUS

VERLAG - EDITIONS - EDIZIONI
HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL 7 (SCHWEIZ)

1950



Audco-Hahnen

für aggressive Flüssigkeiten
patentiert in allen Industrieländern

Unerreichte Vorzüge:

Dauernde Dichtigkeit • Kein Festsitzen
Keine Betriebsunterbrechung
Leichte Handhabung
Größte Sicherheit
Lange Lebensdauer
Größte Wirtschaftlichkeit

Verlangen Sie bitte Prospekt C
oder Vertreterbesuch

BALDUIN WEISSER AG. - BASEL

Telefon (061) 399 90

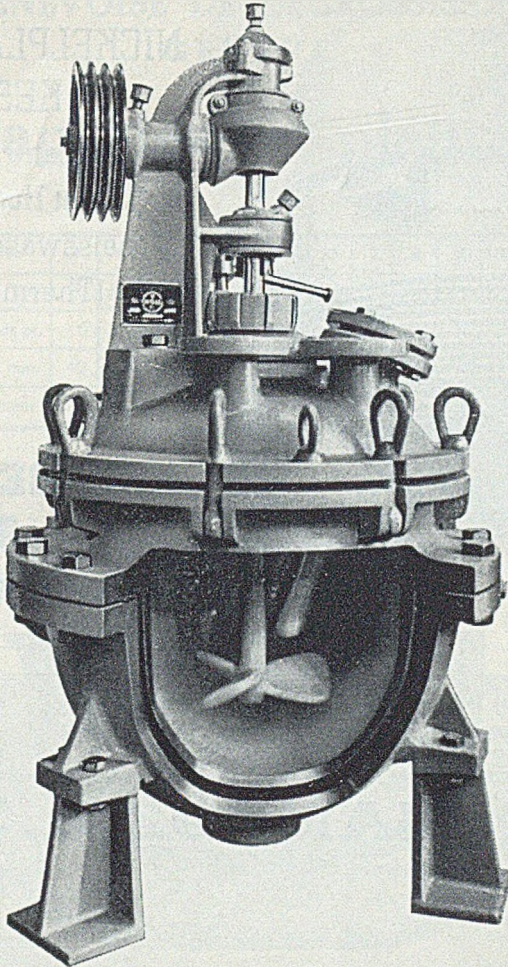
Maschinenfabrik

Burckhardt

Akt. Ges. Basel

Kompressoren
Vakuumpumpen
Wasserringpumpen
Zentrifugen
Kondensatoren
Presspumpen
Autoklaven
Rührwerke
Vakuum-Trockenschränke
Filterpressen

P. 76/50/I



Rührkessel

Wir bauen:
Rührkessel / Autoklaven
Filterpressen
Trockenschränke
Trommeln

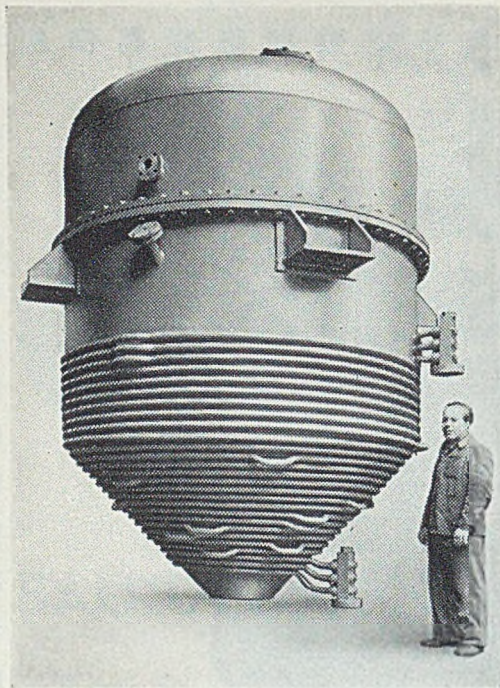


Spezialitäten:
Säurefest emaillierte
Apparate
Apparate aus
hochlegiertem Spezialguss

Eisenwerk Klus/Klus

Gesellschaft der Ludw. von Roll'schen Eisenwerke AG.

817



NICKELPLATTIERTER KESSEL

zur Konzentration von KOH
mit Hochdruck-
heisswasserheizung
(Thermosyphon)

**HCH. BERTRAMS
AG.
Basel 13**



SANDOZ A.G.

BASEL

ANILINFARBSTOFFE

für alle Fasern, in allen Echtheitsgraden

HILFSPRODUKTE

für die Färberei und Ausrüstung von Textilien, Leder und Papier

PHARMAZEUTISCHE SPEZIALPRÄPARATE

**ALKALOIDE, CHLOROPHYLL UND ANDERE
FEINCHEMIKALIEN**

SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL

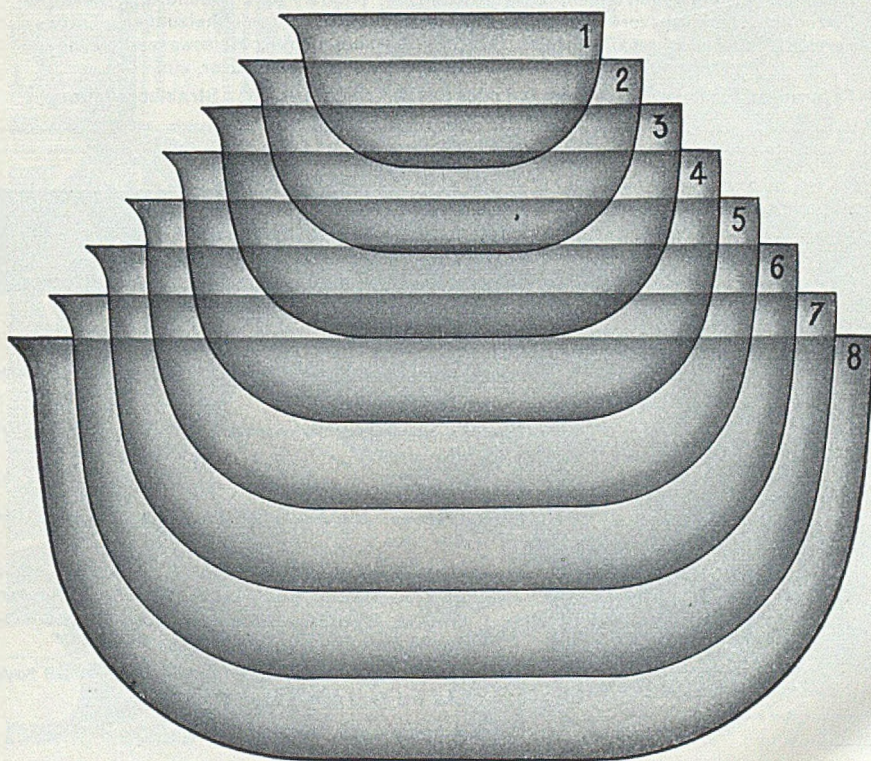
für Obst-, Wein-, Garten- und Feldbau

USINE GENEVOISE DE DÉGROSSISSAGE D'OR
GENÈVE

† Capsules en platine †

No	1	2	3	4	4a	5	6	7	8	9	10
Vol. cm ³	20	35	50	90	130	150	200	250	325	400	500
Poids gr.	8	14	22	32	40	48	65	90	125	150	175
σ mm.	40	50	60	70	75	80	90	100	110	120	130
h mm.	20	25	30	35	37	40	45	50	55	60	65

Ech. 1 : 1



Creusets - Electrodes - Appareils divers .

Wir liefern ab ausländischem Werk:

Beryllium	Selenium	Thorium
Columbium	Vanadium	Tungsten
Molybdenum	Titanium	Zirconium etc.
Osmium	Tantalum	Metalle, Pulver und Säuren

Bitte verlangen Sie Offerten bei



MATERA AG

BASEL Tel. 3 17 86/87

Aktiengesellschaft

Stehle & Gutknecht

Sulzer-Zentralheizungen

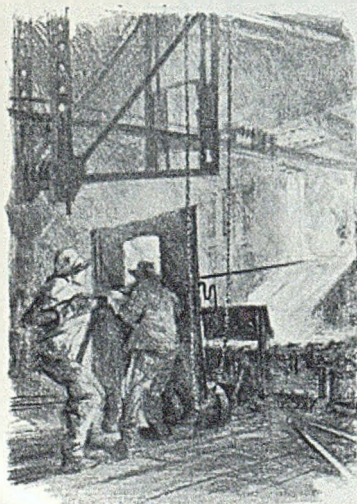
Bärenfelsstr. 40-47

Basel

Telephon 24.952

Spezialfabrik für Zentralheizungen aller Systeme: Warmwasserheizungen, Fernheizungen, Pumpenheizungen, Etagenheizungen, Nieder- und Hochdruck-Dampfheizungen, Abwärmeverwertungsanlagen, Ventilatoren, Warmluftheizungen, Trockneren, Trockenschrankfabrikation, Warmwasserbereitungen, Heisswasserheizungen für Industrie, Hotels, Restaurants und Krankenhäuser etc.

Feuerungen für Koks, Koksgruess, Oel oder Gas • Grosse Neuheit: „Strahlungsheizung“



Karbidabstich im Werk Visp (Wallis)

LONZA

Calcium-Carbid für Beleuchtungs-, Heiz- und Schweisszwecke

Metalllegierungen: Ferrosilicium, Reinsilicium, Silico-Aluminium, Silico-Aluminium-Mangan — Graphit.

Künstliche Schleifmittel: Siliciumcarbid, Lonsicar (Siliciumcarbid) für Hartbeton

Stickstoff-Dünger: Kalksalpeter, Ammonsalpeter, Ammonsulfat, Kalkstickstoff

Komplex-Dünger: Nitrophosphat, Nitrophosphatkali, Volldünger, Composto Lonza

Chemische Produkte: Formaldehyd, Acetaldehyd, Crotonaldehyd, Paraldehyd, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Natriumacetat, Dicyandiamid, Ammoniak, Salpetersäure, Nitriersäure, Natriumnitrit, Natriumnitrat, Harnstoff, Ammonnitrat, Nitrobenzol, Anilinöl, Acetanilid

Organische Lösungsmittel: Aceton, Aethylacetal, Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Speziallösungsmittel

Cellulose-Acetat in allen Qualitäten

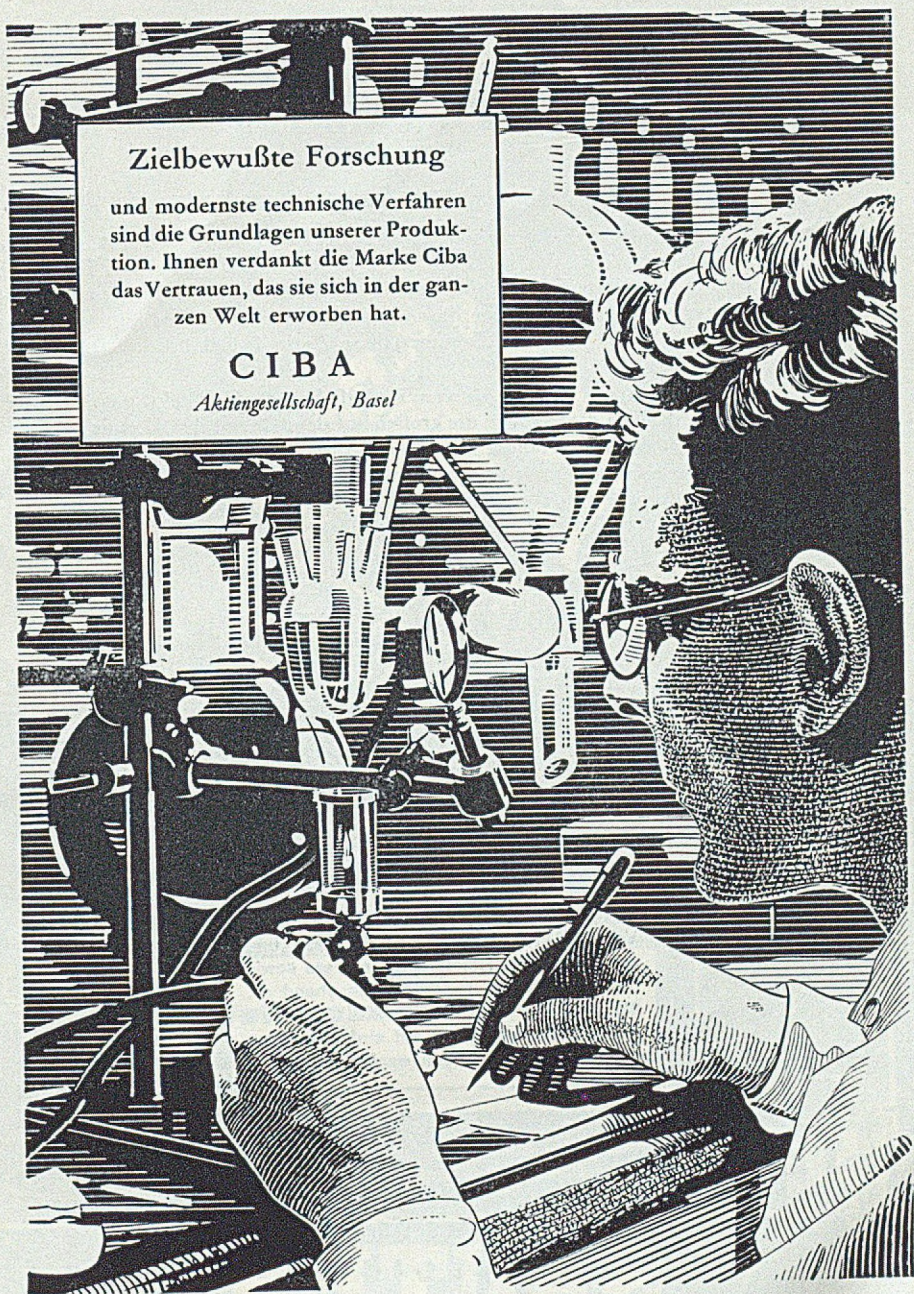
LONZA ELEKTRIZITÄTWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT · BASEL

Zielbewußte Forschung

und modernste technische Verfahren
sind die Grundlagen unserer Produktion.
Ihnen verdankt die Marke Ciba
das Vertrauen, das sie sich in der ganzen
Welt erworben hat.

CIBA

Aktiengesellschaft, Basel



Soeben ist erschienen

Dr. med. RUDOLF ABDERHALDEN, Basel

Grundriß der Allergie

Theorie und Praxis

178 Seiten mit 8 Abbildungen. Leinen Fr. 14.50

Die Zunahme der allergischen Erkrankungen sowie die Entdeckung der Antihistamin-körper haben das Problem der Allergie heute stark in den Vordergrund des Interesses gestellt. Zwar sind in den letzten Jahren bereits eine ganze Anzahl von Büchern, hauptsächlich amerikanischen Ursprungs, über die Allergie erschienen. Wegen ihres großen Umfangs (700 bis 1000 Seiten und mehr) kommen diese Werke jedoch für den praktischen Gebrauch nicht in Frage.

Um so willkommener wird das neue Buch von Rudolf Abderhalden sein, das als erstes deutschsprachiges Werk nach dem Kriege die großen auf dem Gebiet der Allergie erzielten Fortschritte knapp und doch vollständig zusammenfaßt, um allen an diesen Fragen Interessierten eine schnelle Orientierung zu ermöglichen. Besonderer Wert wurde auch auf die Angabe von Literatur gelegt, deren Studium im Bedarfsfall jederzeit ein tieferes Eindringen in die nicht einfache Materie ermöglicht.

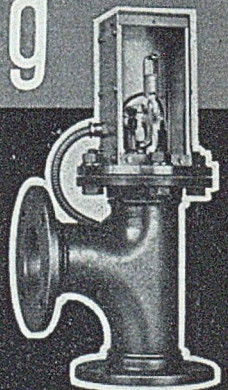
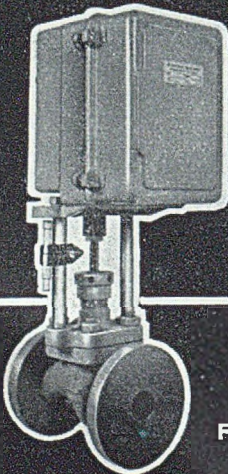
In jeder Buchhandlung erhältlich

BENNO SCHWABE & CO · VERLAG · BASEL

pH - Regulierung

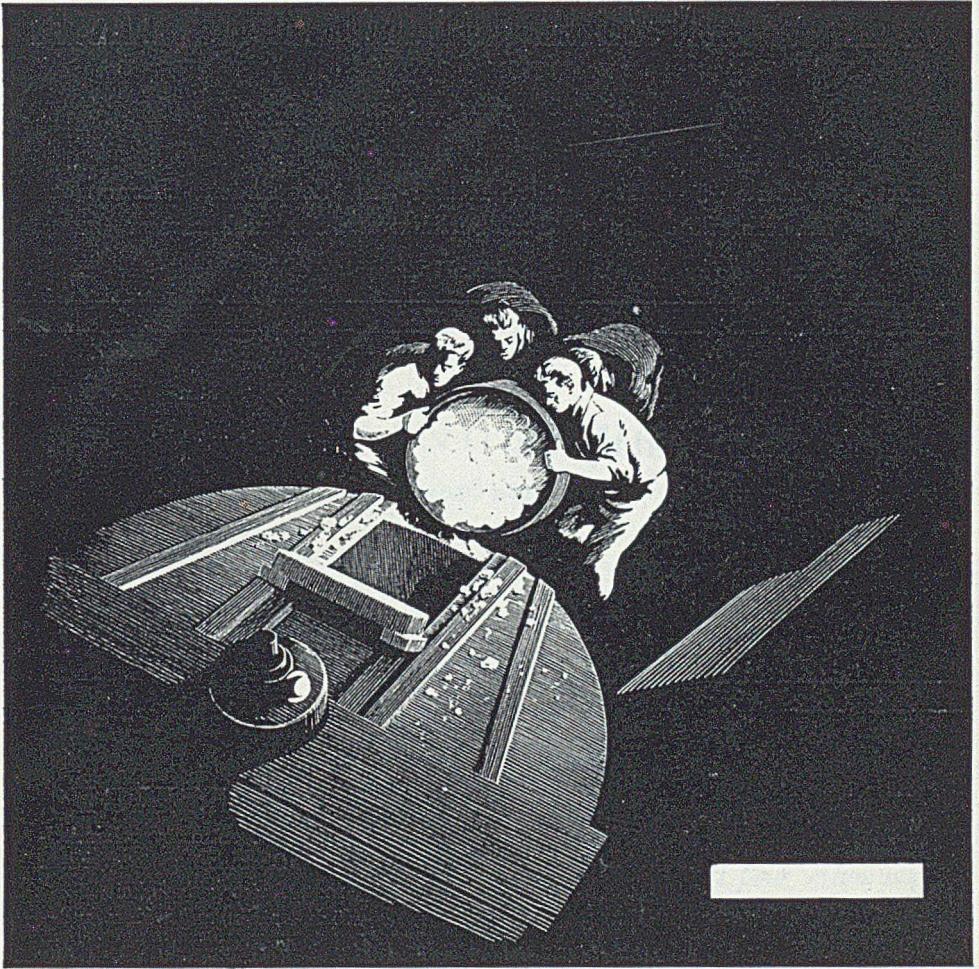
Vom pH-Wert hängt die Raschheit und Ausbeute vieler Herstellungsprozesse sowie die Reinheit der Produkte weitgehend ab. Mit dem System SAUTER-POLYMETRON können jetzt pH-Werte auf einfache Weise vollautomatisch geregelt werden.

Unterbreiten Sie uns Ihre pH-Probleme; wir beraten Sie gern und ganz unverbindlich.



SAUTER

FR. SAUTER AG., FABRIK ELEKTR. APPARATE, BASEL



Als erstes Unternehmen

auf dem europäischen Kontinent begann Geigy 1859 das kurz vorher entdeckte Fuchsin, einen Anilinfarbstoff, herzustellen. Bald folgten Cyanin, Chinolinblau, Reinblau, Aldehydgrün, Anilinviolett und Anilinschwarz. Heute wird von diesen in vielfacher Beziehung unzulänglichen Farbstoffen kaum einer mehr hergestellt. Längst haben die Forscher der Firma Geigy ganze Gammen hochwertiger, synthetischer Farbstoffe entwickelt: Eriochromfarbstoffe, Solophenylfarbstoffe, Cuprophenylfarbstoffe – um nur einige der besten zu nennen.

J. R. GEIGY A. G. BASEL



ARMATUREN VEF IN BASEL

TELEPHON (061) 5 32 34

Armaturen für die chemische Industrie

in V. S. M. - Legierungen und Grauguss

Hartblei-Ventile · Jenkins-Ventile · Reiber- und Stopfbüchsen-Hahnen etc.
für schweflige Säure · Schieberhahnen · Schlauchhahnen

Reparieren sämtlicher Hahnen und Ventile

Mikroanalysen Med. chem. Analysen

prompte und zuverlässige Ausführung

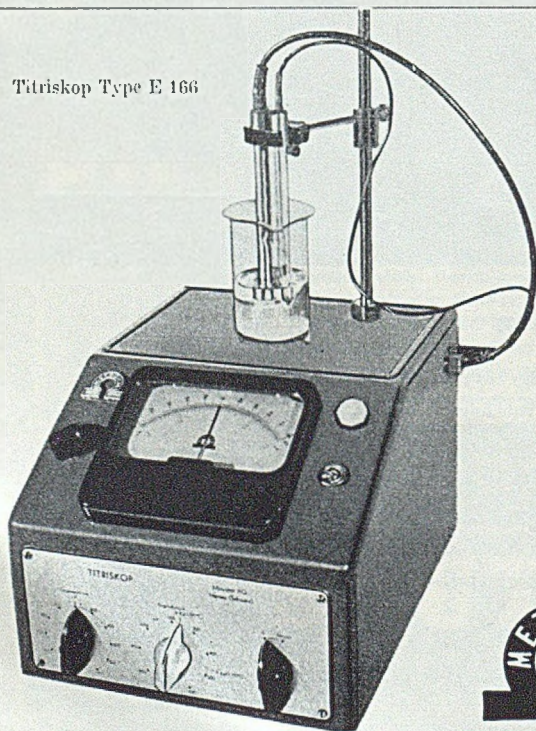
Mikroanalytisches und
Med. chem. Laboratorium

Dr. R. Dietrich

Zürich 2, Gartenstrasse 14

Gegründet 1930

Titriskop Type E 166



Mit dem

TITRISKOP

können alle potentiometrischen Aufgaben des Chemikers gelöst werden.

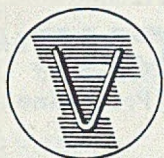
Grosse Ablesegenauigkeit
Höchster Eingangswiderstand
Einfache Bedienung
Betriebssichere Konstruktion
Stabilisierter Voll-Netzanschluss
sind einige seiner vorzüglichen Betriebseigenschaften.

Als Zubehör liefern wir auch vollständige Titriereinrichtungen modernster Konstruktion, einschliesslich magnetische Rührwerke, Glas-, Bezugs- und Metallelektroden aller Art.

Wir beraten Sie gerne unverbindlich über die Praxis der Potentiometrie.



METROHM AG.
HERISAU (Schweiz)



Sämtliche Verpackungsgläser aus
Leichtglas für die chemisch-
pharmazeutische Industrie.

FORMA VITRUM AG. - ST. GALLEN

Tel. (071) 2 91 31



DURAND & HUGUENIN S. A.
BÂLE (SUISSE)

Colorants et produits spéciaux pour
l'impression et la teinture grand teint

Indigosols (marque déposée)

Colorants au chrome

Colorants Perchrome

Colorants Acétyles

Colorants Polyacétyles

Colorants pour Aluminium

Produits auxiliaires

Sliches für Qualitätsdrucke
SCHWITTER A.G.

BASEL / ZÜRICH

BIOCHEMICA „ROCHE“

Aminosäuren · Di- und Tripeptide · Peptone · Protamine ·
Proteine · Biogene Amine

Purinderivate

Adenin, Adenosin, Adenosinphosphorsäure, Allantoin, Alloxan, Alloxantin, Coffein, Cytidin, Cytidinphosphorsäure, Guanin, Guanosin, Harnsäure, Hypoxanthin, Nucleinsäure, Theobromin, Thymin, Uracil, Xanthin, Xanthopterin

Sterine und Gallensäuren

Cholesterin, Ergosterin, Sitosterin, Stigmasterin, Cholsäure, Desoxycholsäure, Glykocholsaures Na, Taurocholsaures Na

Zucker, Zuckeralkohole und Zuckersäuren

Glucose, Fructose, Galactose, Mannose, Sorbose, Arabinose, Xylose, Fucose, Rhamnose, Digitoxose, Maltose, Lactose, Trehalose, Raffinose, Glykogen, Inulin, Glucosamin.- Sorbit, Mannit, Inosit. - L-Ascorbinsäure, Galactonsäurelacton, Galacturonsäure, Glucuronsäurelacton, Glucuron, Ribonsäurelacton, Chinasäure, Brenztraubensaures Na

Kristallisierte, herzwirksame Glucoside

Convallatoxin, Digitoxin, Digitalinum verum, Gitoxin, Hellebrin

Kristallisierte Hormone

Oestron
Equilin
Equilenin
Thyroxin
Acetylcholin
Dijodtyrosin

Vitamine

Vitamin A: β -Carotin crist. (Provitamin A)

Vitamin B-Komplex:

Vitamin B₁ (Aneurin) crist. synthet.

Vitamin B₂ (Lactoflavin) crist. synthet.

Nicotinsäure, Nicotinsäureamid

Pantothensaures Na und Ca

Vitamin B₆ (Pyridoxin) crist. synthet.

Vitamin C: L-Ascorbinsäure crist. synthet.

Vitamin E: DL- α -Tocopherol und DL- α -Tocopherolacetat synt.

(+)-Biotin synthet.

Vitamin K-Grundkörper: 2-Methyl-1,4-naphthochinon

Wuchsstoffe

Hetero-auxin (Indolyl-3-essigsäure), Meso-inosit, β -Alanin, β -Indolyl-propionsäure

Krebserregende Substanzen

Aminoazotoluol, Benzpyren, 1,2,5,6-Dibenzanthracen, Methylcholanthren

Bluterinnungshemmende und -fördernde Substanzen

(biologisch standardisiert)

Liquoid, Dicumarol, Liquemin (Heparin Roche), Thrombin, Thromboknase

Reagentien und andere Hilfsmittel für biologische und klinische Versuche

«Numal-Roche» und Chloralose für Tiernarkosen

Curare aus Calebassen (biologisch geprüft)

Jodessigsäure für Gewebestoffwechselversuche

Pyocyanin und Phthiocol für biologische Oxydoreduktionsversuche

Dichlorphenolindophenol zur Bestimmung der L-Ascorbinsäure

Dichlorchinonchlorimid zur Bestimmung von Vitamin B₆

α, α' -Dipyridyl zur Bestimmung von Fe⁺⁺

Naphthoresorcin zum Nachweis der Glucuronsäure

Dimedon zum Aldehydnachweis

Digitonin zum Cholesterinnachweis

Xanthhydrol zur Bestimmung von Harnstoff und Ureiden

Reineckesalz, Flaviansäure und Rufiansäure zur Fällung von Aminen, Aminosäuren und Peptiden

Ninhydrin zum Nachweis von α -Aminosäuren

Preisliste auf Verlangen

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO, A.-G., BASEL

Biochemische Abteilung



HELVETICA CHIMICA ACTA XXXIII

FASCICULUS I

herausgegeben am

publié le

pubblicato il

1. II. 1950

INHALT

SOMMAIRE

SOMMARIO

Kürz' tüchtig, ehe es abgeschickt,
Sonst droht der Rotstift, schon gezückt!

Messieurs, prenez le soin d'être concis et brefs,
Ou craignez les ciseaux du rédacteur en chef!

1. D. Monnier, R. Vaucher et P. Wenger: A propos d'un dosage colorimétrique de l'ion fluor	1
2. H. Deuel und G. Huber: Über die Quellung von vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades	10
3. Gilbert Turian: Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux. I. Exaltation de la pigmentation par le fer et par le manganèse	13
4. H. Schenkel und R. Mory: Beitrag zum Problem der Decarboxylierung. 5. Mitteilung	16
5. Rob. Richter: Über Cyclopentan-1,3-dione und isomere Enol-lactone. 5. Mitteilung. Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure)	20
6. H. Noll, E. Sorkin und H. Erlenmeyer: Über das Verhalten von Tbc-Kulturen gegenüber mit ^{35}S indiziertem Sulfat	23
7. H. Erlenmeyer, W. Oppliger, K. Stler und M. Blumer: Die Bestimmung von Uran in Gesteinen. Geochemische Untersuchungen I	25
8. P. Karrer und S. Perl: Konstitution des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls	36
9. P. Karrer und P. Schneider: Beitrag zur Konstitution des Vitamins A_2	38
10. P. Karrer und R. Schwyzer: Beitrag zur Entstehung und Trennung der 2-Amino-6-oxy-8- und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridine. Methylpteridinrot	39
11. Max Blumer und H. Erlenmeyer: Analysen schweizerischer Sediment-Gesteine. Geochemische Untersuchungen II	45
12. A. Stoll, Th. Petrzilka und B. Becker: Beitrag zur Kenntnis des Polypeptidteils von Mutterkornalkaloiden (Spaltung der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin). 16. Mitteilung über Mutterkornalkaloide	57
13. A. Stoll und J. Rutschmann: Die Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäuren. 17. Mitteilung über Mutterkornalkaloide	67
14. A. Hunger und T. Reichstein: Glykoside aus Adenium Honghel A. DC. Glykoside und Aglykone. 51. Mitteilung	76
15. P. Karrer und P. Enslin: Die Konstitution des „Alstyrins“	100
16. M. M. Janot, R. Goutarel, P. Karrer und P. Enslin: Nachtrag über Eigenschaften des Corynantheins	101
17. R. F. Raffauf: Neo-pyriithiamin	102
18. A. Stoll, A. Hofmann, E. Jucker, Th. Petrzilka, J. Rutschmann und F. Troxler: Peptide der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren. 18. Mitteilung über Mutterkornalkaloide	108
19. E. Vogel und H. Schinz: Zur Darstellung der α -Ketosäuren, bzw. ihrer Ester und über die entsprechenden Ketale	116
20. F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder und H. Schinz: Die katalytische Hydrierung der enolisierbaren α -Keto- γ -lactone	130
21. F. Fleck und H. Schinz: Zur Stereoisomerie der α -Oxy- β -alkyl- γ -lactone	140
22. F. Fleck und H. Schinz: Gegenseitige Überführung von α -Keto- γ -lactonen und $\Delta^{1,2,\beta}$ -Butenoliden	146
23. R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog und W. I. Taylor: Über China-Alkaloide. 7. Mitteilung. Über die Konstitution von Cinchonamin und Chinamin	150

24. W. I. Taylor: Über China-Alkaloide. 8. Mitteilung. Über α -Oxymethyl-indole und Indol- α -aldehyde. Synthese des α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indols, eines Abbauproduktes des Cinchonamins	164
25. Yves-René Naves et Pierre Ardizio: Etudes sur les matières végétales volatiles C. Sur l'huile essentielle des feuilles du <i>Myroxylon Pereirae</i> Klotzsch., arbre d'où l'on obtient le baume du Pérou	169
26. A. Eschenmoser und H. Schinz: Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 91. Mitteilung. Zur Konstitution des Zingiberens	171
27. J. Heer und K. Miescher: Über Steroide. 95. Mitteilung. Zur Totalsynthese der Bisdehydro-doisylnsäure. Über oestrogene Carbonsäuren XXVIII	178
28. R. Rometsch: Über die Fraktionierung von Gemischen durch Gegenstromextraktion I	184
29. W. Hunzinger, H. Süllmann und G. Viollier: Über die Wirkung von Ultraschall auf Gerinnungskomponenten des Blutplasmas	198
30. Kurt H. Meyer, F. Duckert et Ed. H. Fischer: Sur la liquéfaction de l'empois d'amidon par l' α -amylase humaine. Sur les enzymes amylolytiques XIII	207
31. Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons: Purification de l'amylopectine. Recherches sur l'amidon 46	210
32. Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons: Fractionnement de l'amylopectine. Recherches sur l'amidon 47	213
33. Fr. Müller und H. Kuss: Die Beeinflussung der elektrolytischen Metallabscheidung durch Verwendung schwingender Kathoden verschiedener Frequenz, besonders im Ultraschallgebiet	217
34. C. G. Alberti, B. Camerino und L. Mamoli †: <i>Addendum</i> zur Arbeit: Ein neues Provitamin D: das ^{15,7} -Norcholestadien-3 β -ol	229
Verzeichnis der im Tauschverkehr eingehenden Zeitschriften. Liste des périodiques reçus en échange	229
Errata	231
Bel der Redaktion eingelaufene Bücher. Livres reçus par la Rédaction	232

INDEX AUCTORUM

Alberti, C. G.	229	Hinder, M.	130	Mory, R.	16	Schinz, H.	
Ardizio, P.	169	Hofmann, A.	108	Müller, Fr.	217	116, 130, 140, 146, 171	
Becker, B.	57	Huber, G.	10	Naves, Y.-R.	169	Schneider, P.	38
Blumer, M.	25, 45	Hunger, A.	76	Noll, H.	23	Schwyzer, R.	39
Camerino, B.	229	Hunzinger, W.	198	Oppliger, W.	25	Sorkin, E.	23
Deuel, H.	10	Janot, M. M.	101, 150	Perl, S.	36	Stier, K.	25
Duckert, F.	207	Jucker, E.	108	Petržilka, Th.	57, 108	Stoll, A.	57, 67, 108
Enslin, P.	100, 101	Karrer, P.		Prelog, V.	150	Süllmann, H.	198
Erlenmeyer, H.	23, 25, 45		36, 38, 39, 100, 101	Raffauf, R. F.	102	Taylor, W. I.	150, 164
Eschenmoser, A.	171	Kuss, H.	217	Reichstein, T.	76	Troxler, F.	108
Fischer, Ed. H.	207	Mamoli, L. †	229	Richter, Rob.	20	Turian, G.	13
Fleck, F.	130, 140, 146	Meyer, K. H.		Rometsch, R.	184	Vaucher, H.	1
Gibbons, G. C.	210, 213		207, 210, 213	Rossi, A.	130	Viollier, G.	198
Goutarel, R.	101, 150	Miescher, K.	178	Rutschmann, J.	67, 108	Vogel, E.	116
Heer, J.	178	Monnier, D.	1	Schenkel, H.	16	Wenger, P.	1

Ausgabe der nächsten Hefte: Les prochains fascicules paraîtront les: I prossimi fascicoli saranno pubblicati li:

15. III. 1950 (Fasc. II) 2 V. 1950 (Fasc. III);

Letzte Termine für Manuskripte:

Mittwoch, den 1. Februar 1950, 18^h und

Dienstag, den 21. März 1950, 18^h

Derniers délais pour les manuscrits

les mercredi 1^{er} février 1950, 18^{hes} et

mardi 21 mars 1950, 18^{hes}

(für Manuskripte von höchstens 6 Seiten Garmond, ohne Figuren: *Mittwoch, den 8. Febr. 1950, 18^h bzw. Mittwoch, den 29. März 1950, 18^h*.)

(pour manuscrits de 6 pages Garmond au maximum, sans figures, respectivement *les mercredi 8 févr. 1950, 18^{hes} et mercredi 29 mars 1950, 18^{hes}*.)

1. A propos d'un dosage colorimétrique de l'ion fluor

par D. Monnier, R. Vaucher et P. Wenger.

(28 X 49)

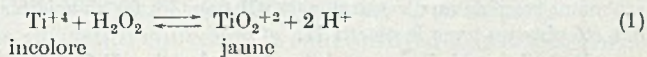
Introduction.

Nous avons indiqué¹⁾ une méthode de dosage de l'ion fluor en présence de phosphates, basée sur la formation du complexe titane-fluor. Bien que le réactif titane-eau oxygénée ait été déjà proposé²⁾, l'étude n'en a pas été, à notre connaissance, systématiquement entreprise. Nous nous sommes donc efforcés de rechercher le rôle des divers facteurs intervenant dans l'analyse et d'apporter quelque clarté dans le mécanisme des principaux équilibres. Nous avons aussi étudié le rôle des ions PO_4^{-3} ; en effet, s'ils ne gênent pas en milieu modérément acide lorsque le rapport $\text{PO}_4^{-3}/\text{F}^{-1}$ est plus petit que 100, pour des teneurs plus grandes en ion PO_4^{-3} , l'analyse n'est possible qu'en milieu très acide. Dans ces conditions malheureusement, la sensibilité est diminuée de telle sorte que la méthode perd de son intérêt pour le dosage de petites quantités de fluor. Nous proposons sous III une méthode qui permet d'effectuer ce dosage en présence d'un grand excès d'ions PO_4^{-3} , sans distillation préalable.

I. Dosage colorimétrique de l'ion fluor.

1. Principe de la méthode et conditions de travail.

L'ion Ti^{+4} donne, en présence d'eau oxygénée, une coloration jaune. Cette réaction est interprétée différemment dans la littérature³⁾. Dans nos conditions de travail, nous pensons que l'équation:



correspond le mieux aux phénomènes observés (v. p. 8). Cette réaction est certainement accompagnée de phénomènes d'hydrolyse. En présence de fluor, il y a formation de complexe avec le titane:



de telle sorte que l'équilibre (1) est déplacé vers la gauche. Il y a donc affaiblissement de la coloration.

2. Préparation et étude des réactifs.

a) Réactif au chlorure de titane (IV) (réactif I). On introduit dans un ballon jaugé d'un litre, 0,0366 ion-g de titane (chlorure de titane *Merck*), 100 cm³ d'eau distillée, 60 cm³

¹⁾ Helv. 31, 929 (1948).

²⁾ Steiger, Am. Soc. 30, 219 (1908).

³⁾ Billy, C. r. 172, 1411 (1921); Schenk, Helv. 19, 639 (1936); Rivencq, Bl. 12, 290 (1945); Schwarz, Z. anorg. Ch. 210, 303 (1933).

de perhydrol, 100 cm³ d'acide sulfurique (d = 1,84) et on complète au litre par de l'eau distillée et bouillie. Cette liqueur, diluée dix fois, constitue le réactif I, dont 3 cm³ renferment 527 γ de titane.

b) *Réactif au sulfate de titane (réactif II)*. Préparation identique à la précédente en partant du sulfate de titane. La solution renferme la même quantité d'ions titane.

c) *Conditions de travail*. Les mesures colorimétriques ont été effectuées à l'absorbimètre *Spekker-Hilger* à cellules photoélectriques avec les filtres *Ilford* 601 et H 503 et la cuve de 4 cm d'épaisseur. Dans les tableaux, nous donnons toujours la densité optique D, lue directement sur le tambour.

d) *Influence de la température sur les réactifs*. Jusqu'à 40°, la coloration des réactifs n'est pas altérée. Pour des températures supérieures, il y a diminution de la coloration, qui s'explique par l'endothermicité de la réaction (1)¹. Si l'eau oxygénée est en excès et n'a pas été décomposée par la chaleur, la coloration reprend son intensité après refroidissement.

e) *Influence du pH sur la coloration des réactifs*. A concentration constante en titane, la coloration du réactif varie avec le pH. Une étude quantitative du phénomène a été faite. Dans un ballon jaugé de 50 cm³, on introduit 3 cm³ de réactif I, 1 cm³ de perhydrol et des quantités croissantes d'acide chlorhydrique n. On complète au trait de jauge avec de l'eau distillée puis on mesure D au colorimètre.

cm ³ HCl ajoutés	0	0,5	1	2	3	4	5	6
pH	1,74	1,59	1,48	1,33	1,22	1,14	1,08	1,03
D	0,539	0,550	0,559	0,569	0,576	0,582	0,586	0,589

cm ³ HCl ajoutés	7	8	9	10	11	12	16	20
pH	0,98	0,94	0,90	0,87	0,83	0,81	0,72	0,65
D	0,591	0,592	0,593	0,594	0,595	0,595	0,595	0,596

A l'augmentation de la concentration des ions hydrogène, correspond une augmentation de la coloration. Cette variation n'est pas régulière; forte au début, elle s'atténue de plus en plus au fur et à mesure de la diminution du pH. Pour un grand excès d'acide, on observe même un affaiblissement de la couleur. Dans les conditions de nos essais, elle est moins sensible aux variations de pH pour les fortes acidités. Des résultats identiques ont été obtenus avec le réactif II.

f) *Influence de l'eau oxygénée sur la coloration*. Il faut au moins 0,5 cm³ de perhydrol pour que 3 cm³ de réactif dans 50 cm³ de solution donnent une coloration maximum. Nous travaillerons donc toujours avec un fort excès d'eau oxygénée, soit 1 cm³ de perhydrol dans un volume de 50 cm³ renfermant 3 cm³ de réactif.

3. Etude de l'action du fluor sur les réactifs I et II: courbe d'étalonnage.

Comme il a été dit, le fluor se combine au titane, ce qui a pour effet de déplacer l'équilibre (1) de droite à gauche. Le complexe ainsi formé est relativement stable.

a) *Solution étalon d'ions fluor*. On dissout 1,947 g de fluorure d'ammonium dans un ballon d'un litre. Cette solution est diluée 100 fois. 1 cm³ de cette liqueur renferme 10 γ d'ions fluor.

b) *Variation de la sensibilité de la réaction en fonction du pH*. Une série d'essais ont été entrepris sur des solutions renfermant 3 cm³ de réactif et des quantités croissantes de

¹) *Riveng.* Bl. 12, 290 (1945).

fluor, dans un volume total de 50 cm³ à divers pH. L'examen des courbes (fig. 1) nous montre que, lorsque le pH ne dépasse pas 0,9, la sensibilité de la méthode représentée par l'extinction moléculaire ϵ n'est pas modifiée (elle est en moyenne de 180). Par contre, pour des pH plus petits, elle diminue rapidement lorsque la concentration des ions fluor augmente. La loi de *Lambert-Beer* s'applique de moins en moins bien au phénomène.

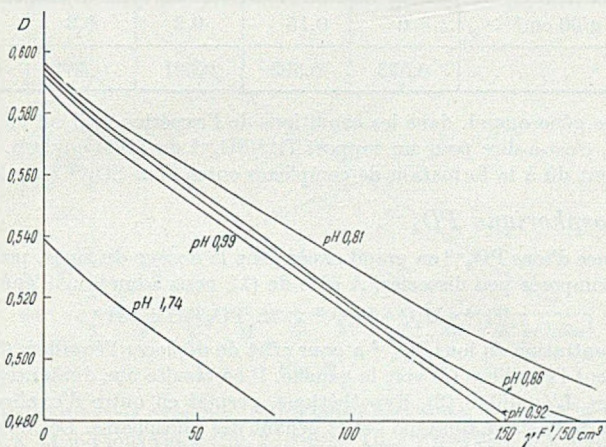


Fig. 1.

4. Etablissement de la courbe d'étalonnage et sensibilité de la méthode.

L'étude des résultats donnés aux paragraphes 2e et 3b nous conduit à travailler à un pH aussi bas que possible, afin que la coloration ne soit pas trop affectée par les petites variations de pH et pour supprimer, ou du moins diminuer, l'effet gênant des phosphates. Pourtant, il n'est pas possible de travailler en milieu trop acide puisqu'on diminue la sensibilité et qu'on s'éloigne des conditions de validité de la loi de *Lambert-Beer*. Nous effectuerons donc toutes nos mesures au pH 0,9. La courbe d'étalonnage est donnée à la fig. 2 (courbe I). Pour de plus amples détails, en ce qui concerne la sensibilité de cette méthode ou la préparation des solutions, consulter notre article précédent (loc. cit.).

II. Etude des ions gênants.

1. Introduction.

Les ions gênants le dosage du fluor peuvent être classés en 4 groupes:

Les ions qui réagissent avec l'eau oxygénée pour donner des composés colorés (chrome, molybdène, vanadium, ...).

Les ions ou groupements formant avec le titane des composés peu dissociés ou des complexes (SO_4^{-2} , PO_4^{-3} , ...).

Les éléments qui réagissent avec le fluor et donnent des composés plus stables que le complexe titane-fluor (aluminium, zirconium, ...).

Les ions ayant une coloration propre (Fe^{+3}).

Nous avons étudié les ions suivants: SO_4^{-2} , PO_4^{-3} , Al^{+3} et Fe^{+3} .

2. L'ion sulfurique SO_4^{-2} .

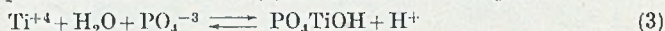
Dans un ballon, jaugé de 50 cm^3 , on introduit 3 cm^3 de réactif I ($527\ \gamma$ de titane), $7,5\text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm^3 de perhydrol. On complète au trait de jauge avec de l'eau distillée après avoir ajouté des quantités variables d'ions sulfuriques.

$SO_4^{-2}\text{ g}/50\text{ cm}^3$. .	0	0,15	0,2	0,3	0,7
D	0,593	0,593	0,591	0,587	0,575

L'ion sulfurique gêne quand, dans les conditions de l'expérience, il est en quantité supérieure à $0,15\text{ g}$, c'est-à-dire pour un rapport Ti^{+4}/SO_4^{-2} de $1/300$ environ. Ce phénomène est probablement dû à la formation de complexes entre l'ion SO_4^{-2} et le titane Ti^{+4} .

3. L'ion phosphorique PO_4^{-3} .

La présence d'ions PO_4^{-3} en grand excès gêne le dosage du fluor, probablement par formation de composés peu dissociés. A côté de (1), nous admettons l'équilibre:



Une forte concentration en ions PO_4^{-3} a pour effet de déplacer l'équilibre (3) vers la droite et par conséquent l'équilibre (1) vers la gauche. Il en résulte une diminution de l'intensité de la coloration. L'équilibre (3), hypothétique, permet en outre d'expliquer le fait que l'augmentation de l'acidité diminue l'effet gênant des phosphates. Des observations identiques ont été faites avec les réactifs I et II.

a) *Etude de la variation de l'intensité de la coloration du réactif I en fonction de la concentration des ions PO_4^{-3} .* Nous avons procédé comme pour l'ion SO_4^{-2} .

$PO_4^{-3}\text{ mg}/50\text{ cm}^3$.	0	5	7,5	10	50	100	150
D	0,593	0,591	0,584	0,578	0,542	0,518	0,507

Dans les conditions des essais, 5 mg d'ions PO_4^{-3} ne gênent pas, ce qui correspond à un rapport PO_4^{-3}/F^{-1} de 100 environ. Nous restons en effet dans les limites de précision de l'absorptiomètre, soit 0,002.

b) *Etude de la variation de l'intensité de la coloration du réactif I en présence d'une quantité constante d'ions PO_4^{-3} à différents pH.* Les solutions ont été préparées comme précédemment; elles renferment toutes $0,1\text{ g}$ d'ions PO_4^{-3} .

$\text{cm}^3\text{ HCl } 1,2\text{-n.}$. .	7,5	9	12	15
D	0,518	0,522	0,528	0,535
D (sans PO_4^{-3}) . .	0,593	0,595	0,595	0,595

En présence d'ions PO_4^{-3} , le réactif est plus sensible aux variations de pH. Néanmoins, le dosage s'effectue sans difficulté.

4. L'ion aluminium Al^{+3} .

Cet ion gêne en petite quantité déjà, car il forme avec le fluor un complexe d'une grande stabilité.

Dans un ballon jaugé de 50 cm^3 , on introduit 3 cm^3 de réactif I, $7,5\text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 1,2-n., $50\ \gamma$ de fluor et des quantités variables d'ions aluminium. On observe d'abord une décoloration due à la formation du complexe titane-fluor, puis une augmentation progressive de l'intensité de la coloration au fur et à mesure de l'addition des ions aluminium, le complexe aluminium-fluor étant plus stable que tous les composés présents.

Si on examine la courbe d'étalonnage I (fig. 2), on remarque que la valeur $D = 0,593$ correspond à la solution de réactif pur (3 cm³ de réactif I dans 50 cm³ de solution). Lorsque la solution renferme en outre 50 γ de fluor, $D = 0,553$.

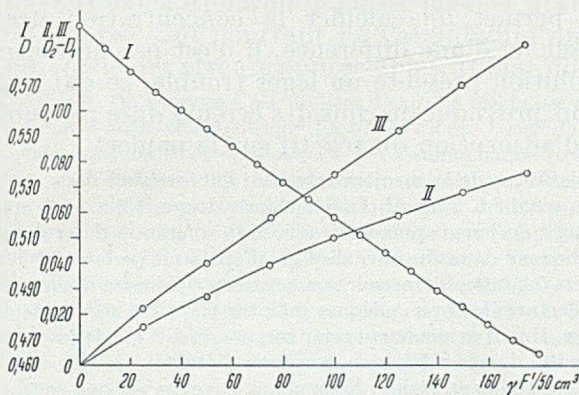


Fig. 2.

Enfin si on ajoute par exemple 10 γ d'ions aluminium, D prend la valeur 0,553, ce qui correspond à 43 γ d'ions fluor (fig. 2, courbe I). 7 γ de fluor ont donc été complexés par 10 γ d'aluminium. Si on exprime ces valeurs en ion-g, on constate qu'un ion aluminium correspond à un ion fluor. Nous avons répété ces mesures en introduisant des quantités croissantes d'aluminium et nous obtenons toujours ce même rapport. Nous pouvons donc supposer que nous sommes en présence de l'équilibre :



presqu'entièrement déplacé vers la droite. Ceci est vrai, bien entendu, pour de fortes dilutions. Il est nécessaire donc d'éliminer complètement l'aluminium. Cette séparation peut se faire par l'oxine en milieu alcalin.

Nous avons aussi donné dans le tableau précédent les valeurs de D en l'absence de phosphates, pour mettre en évidence le phénomène de sensibilisation au pH.

5. L'ion fer (Fe^{+3}).

Dans les conditions de pH et de dilution où nous travaillons, la stabilité du complexe fer-fluor est faible par rapport aux complexes que nous venons d'étudier, aussi le fer ne gêne-t-il pas le dosage, pour autant qu'il ne soit pas en trop grande quantité. L'ion fer Fe^{+3} peut en effet provoquer des erreurs par sa coloration propre. Dans ce cas, il faut l'éliminer ou utiliser la solution à analyser elle-même (sans réactif) comme élément de comparaison.

III. Dosage de l'ion fluor en présence d'un grand excès de phosphates (PO_4^{-3}).

Le dosage du fluor en présence de phosphates n'est possible que lorsque le rapport $\text{PO}_4^{-3}/\text{F}^{-1}$ ne dépasse pas 100 (v. p. 4). Si les phosphates sont en très grand excès, la méthode doit être quelque peu modifiée, sans pour cela qu'une distillation préalable soit nécessaire. On utilisera le fait que l'aluminium forme un complexe AlF^{+2} plus stable que le complexe TiF_6^{-2} . Quand on ajoute, à une solution renfermant le réactif I et une quantité inconnue de fluor, un excès d'ion aluminium, le complexe TiF_6^{-2} est détruit au profit du complexe

AlF^{+2} et le réactif reprend sa coloration initiale par suite de la libération du titane (le pK de AlF^{+2} est en effet beaucoup plus petit que le pK du TiF_6^{-2}). Cette variation de coloration avant et après l'addition d'aluminium permet de calculer la concentration des ions fluor. Comme il s'agit ici d'une différence, il n'est pas nécessaire de filtrer, même si la solution présente un léger trouble, ce qui arrive souvent. Cette filtration provoque parfois des erreurs dues probablement à des phénomènes d'adsorption du réactif sur le papier.

L'analyse s'effectue de la manière suivante: On introduit dans un ballon jaugé de 50 cm³, 3 cm³ de réactif I, 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm³ de perhydrol; on complète au trait de jauge après avoir ajouté la solution à doser renfermant le fluor. On transvase la liqueur dans une cuve de 4 cm d'épaisseur (volume 31 cm³) et on mesure D_1 ; on ajoute alors 5 gouttes d'une solution saturée de chlorure d'aluminium, on agite et fait une seconde lecture D_2 après quelques minutes. ($D_2 - D_1$) permet le calcul de la concentration de fluor. Il faut évidemment tenir compte du fait que la présence de phosphates diminue la sensibilité du réactif et que la courbe d'étalonnage telle qu'elle a été établie (fig. 2, courbe I) n'est plus utilisable. Nous allons donc établir une courbe pour le dosage de fluor en présence d'un grand excès de phosphates.

1. *Affaiblissement de la sensibilité de la réaction en présence de quantités variables de phosphates.* Introduisons, dans la solution de réactif I, 175 γ de fluor et des quantités croissantes de phosphates:

PO_4^{-3} mg/50 cm ³ .	0	5	15	75	85	90	100	115	150
$D_2 - D_1$	0,125	0,125	0,122	0,118	0,082	0,077	0,075	0,072	0,063

La sensibilité de la réaction diminue dès qu'il y a plus de 5 mg de PO_4^{-3} dans la solution. Forte au début, cette variation est faible après l'addition de 90 mg de phosphates. C'est pourquoi nous avons établi une courbe d'étalonnage avec des solutions renfermant toutes 100 mg de phosphates et des quantités croissantes de fluor (fig. 2, courbe II). Nous avons aussi donné les valeurs de $D_2 - D_1$ pour des solutions ne renfermant pas de phosphates, ce qui permet d'apprécier l'effet de ces derniers sur la sensibilité (fig. 2, courbe III). Elle est réduite de 35% environ. Nous avons signalé (loc. cit.) qu'il était possible, en faisant appel à la première courbe d'étalonnage (I), de doser le fluor à 4 γ près. La diminution de la sensibilité abaisse cette précision à 7 γ environ. Au cours d'expériences ultérieures, cette erreur a été diminuée de moitié.

Remarque. Lorsqu'on introduit les ions aluminium dans la solution titane-fluor, la réaction n'est pas immédiate. La coloration maximum est atteinte après un temps qui dépend de la teneur en phosphates:

PO_4^{-3} mg/50 cm ³ .	0	0,01	0,025	0,05	0,075	0,09	0,1	0,11	0,15
Temps en minutes	60	13	8	5	3	2	2	2	1

Les solutions ont été préparées de la même façon que précédemment. Dans les conditions choisies pour le dosage, la stabilité de la coloration est atteinte après 2 minutes.

2. *Dosage du fluor en présence d'un grand excès de phosphates.* Le dosage du fluor basé sur la courbe II (fig. 2) doit être précédé d'une détermination semi-quantitative de la teneur de l'échantillon en phosphates (avec une précision de $\pm 10\%$). On ajoute à la solution à doser une quantité de phosphates telle que la concentration totale soit de 100 mg pour 50 cm³ de liquide. On obtient alors la quantité de fluor cherchée en déterminant D avant et après l'addition d'un excès d'aluminium ($D_2 - D_1$) et en se reportant à la courbe d'étalonnage (II, fig. 2).

IV. Applications.

1. *Dosage de l'ion fluor dans les eaux naturelles.* Les phosphates ne s'y trouvent pas en quantité telle qu'ils puissent gêner. Il en est de même des autres substances sauf pourtant de l'aluminium qui, à l'état de traces déjà, provoque des erreurs appréciables. Il faut donc l'éliminer.

Marche de l'analyse. On évapore à sec un litre d'eau. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau distillée et 5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. On ajoute 1 cm³ de solution d'oxine à 5% dans de l'acide acétique n. et on alcalinise par l'ammoniaque (tournesol). Le précipité jaune se forme (le volume total de la solution ne doit pas dépasser 40 cm³). On transvase solution et précipité dans une ampoule à décanter de 100 cm³. Le becher est rincé avec 40 cm³ de chloroforme, ce dernier est introduit dans l'ampoule. On agite énergiquement, le chloroforme renfermant l'aluminium est éliminé, l'extraction est répétée avec 5 cm³ de chloroforme. La solution aqueuse renferme le fluor. Elle est partagée en deux portions égales; l'une d'elles est introduite dans un ballon de 50 cm³ avec 3 cm³ de réactif I, 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1,2-n. et 1 cm³ de perhydrol, puis on complète au volume par de l'eau distillée. L'autre partie est traitée de la même façon, mais en remplaçant le réactif par 3 cm³ d'eau distillée. Chaque solution est versée dans une cuve de 4 cm d'épaisseur, la dernière servant de cuve de comparaison. La densité optique résultante est de 0,556, ce qui correspond, sur la courbe d'étalonnage I de la fig. 2, à 46 γ de fluor soit 92 γ par litre d'eau (concentration 9,10⁻² mg/l).

2. *Dosage du fluor dans les dents.*

Nous avons donné, dans un article précédent, une méthode de dosage du fluor dans les dents. Au cours de recherches systématiques, nous avons constaté que les valeurs obtenues étaient généralement trop fortes car la présence de phosphates ne pouvait, dans ces conditions, être négligée. Nous avons alors mis en œuvre la méthode proposée à la p. 5, dans laquelle la courbe d'étalonnage a été établie avec une quantité constante d'ions PO₄⁻³ égale à 100 mg dans 50 cm³ (fig. 2 courbe II). Il faut donc que nous nous trouvions dans ces conditions (à $\pm 10\%$ près) et, par conséquent, il est nécessaire de connaître la teneur en phosphates. On peut la considérer comme constante d'une dent à l'autre, pour autant que l'on ait affaire à la même partie: dentine, émail ou dent entière. La teneur moyenne en phosphore donnée par la littérature est la suivante: dentine 13,5%, émail 17,2% et dent entière 14,7%. Dans le tableau suivant, nous donnons la quantité de cm³ d'une solution neutralisée de phosphate disodique (renfermant 1 g de PO₄⁻³ pour 100 cm³) qu'il faut ajouter à ces divers échantillons pour se trouver dans les conditions du dosage.

Email

Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	0	2,2	4,7	6,1	6,9

Dentine

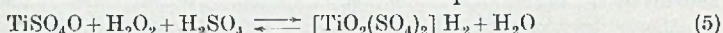
Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	1,1	3,3	5,6	6,6	7,8

Dent entière

Prise en g	0,2	0,15	0,1	0,075	0,05
cm ³ solution phosphate . .	1	3,2	5,5	6,6	7,8

V. *Remarques sur les réactions et équilibres mis en jeu dans le dosage du fluor.*

Il semble établi, depuis les travaux de *Schenk* et de *Riveng* (loc. cit.) que, dans cette réaction, le rapport $Ti/H_2O_2 = 1$. Sur l'équilibre lui-même, les avis sont partagés. *Schwarz* (loc. cit.) suppose que l'anion SO_4^{-2} ou Cl^{-1} entre dans la constitution du complexe formé:



En présence de l'ion Cl^{-1} , on aurait $[TiO_2Cl_4]^{-2}$. Différents auteurs admettent cette manière de voir. Pourtant, dans les conditions où nous travaillons, les considérations suivantes nous font penser que l'anion n'entre pas dans le complexe et que nous avons plutôt l'équilibre (1). A la place de Ti^{+4} , nous pourrions donner les composés résultant de l'hydrolyse.

Si on prépare, au même pH (1,74), deux solutions renfermant la même quantité de titane, l'une composée de chlorure de titane et d'acide chlorhydrique, l'autre de sulfate de titane et d'acide sulfurique, nous obtenons une intensité de coloration identique. Il faudrait donc admettre que les deux complexes eussent même coloration et même constante de dissociation. Nous supposons plutôt que dans les deux cas nous sommes en présence du même composé.

Partant de 50 cm³ d'une solution renfermant de l'eau oxygénée en excès, du chlorure de titane et de l'acide chlorhydrique, aux concentrations: $Ti^{+4} = 2,2 \cdot 10^{-4}$ ion g/l et Cl^{-1} total = $1,2 \cdot 10^{-3}$ ion g/l, nous avons ajouté du nitrate d'argent et après chaque addition, la conductibilité spécifique X a été mesurée.

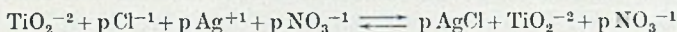
AgNO ₃ 0,1-n. . .	0	0,3	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1
Concentration en mol/l . .	0	$6 \cdot 10^{-4}$	$12 \cdot 10^{-4}$	$16 \cdot 10^{-4}$	$18 \cdot 10^{-4}$	$20 \cdot 10^{-4}$	$22 \cdot 10^{-4}$
X · 10 ⁻⁴	8,21	8,19	8,16	8,47	8,67	8,84	9,02

Si l'on reporte les conductibilités spécifiques en ordonnées et les concentrations en nitrate d'argent sur les abscisses, on obtient une droite brisée dont la cassure se produit pour une concentration en nitrate d'argent égale à $1,2 \cdot 10^{-3}$, ce qui correspond bien à la quantité totale de chlorure en solution. La première pente a une valeur moyenne

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{C_2 - C_1} = 4,2$$

C_1 et C_2 sont les concentrations de nitrate d'argent, X_1 et X_2 les conductibilités spécifiques correspondantes.

Ces résultats nous permettent de penser que le chlore n'entre pas dans le composé oxygéné du titane et que nous avons bien une réaction du type:



En effet, la pente théorique de cette réaction est donnée par l'expression:

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{(C_2 - C_1)} = \lambda \text{Cl}^{-1} - \lambda \text{NO}_3^{-1} = 3,6$$

λCl^{-1} et λNO_3^{-1} étant les conductibilités équivalentes. Cette valeur se rapproche sensiblement de celle donnée plus haut (4,2). Il est évident qu'outre la réaction (1), il y a d'autres équilibres dus à l'hydrolyse des ions Ti^{+4} et TiO_2^{-2} . La pente de la 2e partie de la courbe correspond à l'excès de nitrate ajouté.

Si on effectue des mesures sur une solution identique à la précédente, mais sans addition d'eau oxygénée, on obtient une droite brisée, parallèle à la première mais marquant une conductibilité beaucoup plus faible.

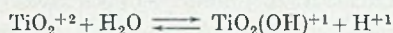
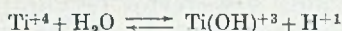
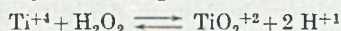
Dans la réaction (1) que nous proposons, il y a libération d'ions hydrogène, phénomène qu'on peut mettre en évidence, soit par des mesures de conductibilité, soit par des déterminations de pH, avant et après l'addition d'eau oxygénée. C'est ainsi que la conductibilité a passé de $6,67 \cdot 10^{-4}$ à $8,22 \cdot 10^{-4}$ lors de l'addition du perhydrol.

Considérant que la variation de la conductibilité due à la transformation du titane en peroxyde peut être négligée devant celle des ions hydrogène, nous pouvons, en première approximation, appliquer la formule qui donne la variation des ions H^{+1} (ΔH^{+1}).

$$\frac{(X_2 - X_1) \cdot 10^3}{\Delta \text{H}^{+1}} = \lambda \text{H}^{+1} = 315 \qquad \frac{(8,22 - 6,67) \cdot 10^{-4}}{\Delta \text{H}^{+1}} = 315$$

$\Delta \text{H}^{+1} = 4,8 \cdot 10^{-4}$. La valeur théorique, donnée par l'équation (1) est: $[\text{H}^{+1}] = 2 [\text{Ti}^{+4}]$ soit $5,96 \cdot 10^{-4}$. Les calculs effectués sur les variations de pH donnent une valeur moyenne de $6 \cdot 10^{-4}$ avec une erreur de $\pm 3 \cdot 10^{-4}$.

Nous avons remarqué (p. 2) que la diminution de pH d'une solution de peroxyde de titane est accompagnée tout d'abord d'une augmentation de l'intensité de la coloration puis d'un affaiblissement sensible dans les milieux très acides. Ce phénomène peut s'expliquer qualitativement au moyen des équilibres suivants:



L'augmentation des ions H^{+1} déplace les 3 équilibres ci-dessus de droite à gauche dans une mesure qui dépend des constantes d'équilibre.

RÉSUMÉ.

Une méthode de dosage de l'ion fluor a été établie. Elle est basée sur l'emploi du réactif titane-eau oxygénée. L'effet des ions gênants PO_4^{-3} , SO_4^{-2} , Fe^{+3} , Al^{+3} a été étudié. Une légère modification de la méthode permet d'effectuer ce dosage en présence d'un grand excès de phosphates sans distillation préalable. Une étude succincte des équilibres a été entreprise.

Genève, Laboratoire de chimie analytique
et de microchimie de l'Université.

2. Über die Quellung von vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades

von H. Deuel und G. Huber.

(3. XI. 49.)

Einleitung.

Die Quellung hochmolekularer Verbindungen beruht auf intermolekularer oder intermizellarer Einlagerung von Lösungsmittel und lässt sich als Ausweitung eines dreidimensionalen Netzwerkes betrachten¹⁾. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Quellungsgrad die Verbindungsstücke zwischen zwei Vernetzungspunkten stärker gestreckt sind. Geschwindigkeit und Ausmass der Quellung sind von der Konstitution des Quellungsmittels und der hochmolekularen Verbindung abhängig.

Im folgenden werden Quellungsversuche an vernetzten Pektinstoffen verschiedenen Veresterungsgrades in Wasser ausgeführt. Es soll dabei der Einfluss von Seitenketten auf die Streckung von Fadenmolekeln untersucht werden. In der Literatur finden sich bisher wenig Angaben über die Quellung von Pektinen²⁾.

Versuche.

Apfelpektin wurde mit Formaldehyd³⁾ durch Acetalbildung (Methylenbrücken) zu einem lockeren, dreidimensionalen Gerüst vernetzt. Daraus wurde völlig verestertes Oxypropylpektin hergestellt. Aus einem Teil davon wurde unverestertes Natriumpektat gewonnen.

¹⁾ C. E. H. Bawn, The Chemistry of High Polymers, London (1948), S. 136.

²⁾ R. F. Stuewer, J. Physical Chem. **42**, 305 (1938); F. Blank & H. Deuel, Viertelj. Naturforsch. Ges. Zürich **88**, 161 (1943).

³⁾ H. Deuel, Helv. **30**, 1269 (1947).

50 g Pektin (Veresterungsgrad mit Methanol 40%) wurden mit 500 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung und 500 cm³ 18-proz. Salzsäure intensiv vermischt. Die Lösung wurde 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das entstandene Hauptvalenzgel wurde nun mit Alkohol ausgefällt, mit Wasser bis zur Salzsäure- und Formaldehyd-Freiheit ausgewaschen und mit Natronlauge verseift. Aus dem entstandenen Natriumpektat wurde durch Salzsäure-Alkohol-Behandlung formaldehyd-vernetzte Pektinsäure gewonnen.

Nach nochmaligem Waschen mit Wasser wurde diese noch feuchte, formaldehyd-vernetzte Pektinsäure durch Behandlung mit reinem Propylenoxyd bei Zimmertemperatur während 4 Tagen verestert¹⁾. Nach gründlichem Waschen mit Alkohol und Äther wurde im Vakuum bei 45° getrocknet. Durch Verseifen mit Natronlauge wurde ein Teil des Esters in unverestertes Natriumpektat übergeführt, das wie oben gewaschen und getrocknet wurde. Mit diesen Präparaten wurden folgende Quellungsbestimmungen bei Zimmertemperatur in Reagensgläsern durchgeführt.

Quellung von formaldehyd-vernetztem Oxypropylpektin
und Natriumpektat.

Vernetzter Pektinstoff	Quellungsvolumen in cm ³ pro Milliäq. Polyuronsäure	
	in Wasser	in Phosphatpuffer (0,2-n.), pH = 6,9
Oxypropylpektin .	19,6	18,2
Na-pektat	6,0	5,4

Das vernetzte Oxypropylpektin quillt bedeutend stärker als das entsprechende Natriumpektat. In reinem Wasser quellen beide Substanzen mehr als in neutraler Pufferlösung.

Durch partielle und vollständige Verseifung des vernetzten Oxypropylpektins mit entsprechenden Mengen Natronlauge wurden Präparate mit verschiedenem Veresterungsgrad hergestellt. Hier wurde nicht speziell gewaschen oder getrocknet. Mit diesen Pektinstoffen wurden nachstehende Quellungsversuche angestellt.

Quellung von formaldehyd-vernetzten Pektinstoffen verschiedenen
Veresterungsgrades.

Estergruppen in % der Gesamtcaboxyle	100	80	60	40	20	0
Quellungsvolumen in cm ³ pro Mil- liäq. Polyuronsäure (in Wasser)	19,6	16,4	15,4	14,4	11,8	6,0

Zwischen Veresterungsgrad und Quellung besteht eine funktionelle Beziehung. Bei schrittweiser Verseifung des 100-proz. Esters nimmt das Quellungsvolumen zunächst langsam und dann stärker ab.

Diskussion.

Die Viskosität wässriger Pektinlösungen ist um so grösser, je höher verestert das Pektin vorliegt²⁾. Die gleiche Beobachtung wurde

¹⁾ H. Deuel, Helv. 30, 1523 (1947).

²⁾ H. Deuel, Ber. Schweiz. Bot. Ges. 53, 219 (1943); H. Deuel & F. Weber, Helv. 28, 1089 (1945).

an Alginsäure¹⁾ gemacht. Die Erklärung dieser Erscheinung kann kaum in einer Zusammenlagerung der Fademolekeln gesucht werden, weil zunehmender Methoxylgehalt ihren Abstand nach röntgenographischen Untersuchungen²⁾ erhöht. Es wurde deshalb angenommen, dass die Fademolekeln mit steigender Veresterung gestreckt werden.

Die vorliegenden Quellungsversuche mit vernetzten Pektinstoffen unterstützen diese Annahme. Die bedeutend erhöhte Wassereinlagerung in das durch Hauptvalenzbindungen erhaltene dreidimensionale Netz bei zunehmender Veresterung hat eine Umordnung der Molekeln zur Voraussetzung. Wegen der Vernetzung der Molekeln untereinander ist eine Umordnung jedoch nicht beliebig möglich. Bei der Konfigurationsänderung muss es sich daher um eine Ausdehnung der Ketten in ihrer Längsachse, also eine Streckung, handeln. Die Streckung wird durch Hinderung der freien Drehbarkeit der glykosidischen Bindungen bei Gegenwart von Seitengruppen hervorgerufen. Das stark dissoziierte Natriumsalz ist sicher nicht weniger hydrophil als der Ester. Untersuchungen über die Wasserdampfadsorption von Pektinpulvern zeigen denn auch, dass mit zunehmendem Veresterungsgrad nicht mehr Wasser adsorbiert wird³⁾. Die Streckung der Fademolekeln durch die Estergruppen kommt dadurch besonders deutlich zum Ausdruck, dass selbst das Natriumpektat, das wegen Häufung negativer Ladungen längs der Fademolekel nicht stark geknäuelte sein kann, bedeutend schwächer als der Ester quillt. Die Streckung von Hauptvalenzgelen durch elektrische Aufladung wurde einwandfrei festgestellt⁴⁾.

Neben der Quellung und Viskosität sind noch viele andere Eigenschaften der Pektine vom Veresterungsgrad abhängig. Bei konstantem Molekulargewicht nehmen Wasserlöslichkeit⁵⁾, Gelierfähigkeit⁶⁾ und Strömungsdoppelbrechung⁷⁾ mit dem Veresterungsgrad zu. Die Abhängigkeit dieser Eigenschaften vom Veresterungsgrad ist viel leichter verständlich, wenn man auch sie auf verschiedene Streckung der Fademolekeln zurückführt.

Dagegen sind andere Eigenschaften der Pektine, wie Enzymangreifbarkeit⁸⁾, Verseifungsgeschwindigkeit, Dissoziation⁹⁾ und Elek-

¹⁾ *H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sc., im Druck.*

²⁾ *K. J. Palmer, R. C. Merrill, H. S. Owens & M. Ballantyne, J. Physical Colloid Chem. 51, 710 (1947).*

³⁾ *H. Deuel, Helv. 30, 1269 (1947); K. J. Palmer & Mitarb., 1947, loc. cit.*

⁴⁾ *W. Kuhn, Exper. 5, 318 (1949); A. Katchalsky, Exper. 5, 319 (1949).*

⁵⁾ *H. Pallmann & H. Deuel, Chimia 1, 51 (1947).*

⁶⁾ *H. S. Owens & W. D. Maclay, J. Colloid Sc. 1, 313 (1946).*

⁷⁾ *W. Pilnik, Ber. Schweiz. Bot. Ges. 56, 208 (1946).*

⁸⁾ *H. Pallmann, J. Matus, H. Deuel & F. Weber, R. 65, 633 (1946); J. Matus, Ber. Schweiz. Bot. Ges. 58, 319 (1948).*

⁹⁾ *H. Deuel, 1943, loc. cit.*

trolytfällbarkeit¹⁾, die ebenfalls stark vom Veresterungsgrad abhängen, nicht ohne weiteres als Folge verschiedener Knäuelungszustände der Fadenmolekeln zu erklären.

Der Einfluss von Seitengruppen auf die Streckung von Fadenmolekeln dürfte noch bei anderen Verbindungen nachweisbar sein.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

Zusammenfassung.

Aus formaldehyd-vernetztem Oxypropylester der Pektinsäure werden durch alkalische Verseifung Natriumsalze verschiedenen Veresterungsgrades gewonnen. Die Quellung dieser Präparate in Wasser nimmt mit steigendem Veresterungsgrad deutlich zu. Diese Erscheinung wird auf eine Streckung der Fadenmolekeln bei Einführung von Estergruppen zurückgeführt.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

3. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux.

I. Exaltation de la pigmentation par le fer et par le manganèse

par Gilbert Turian.

(7 XI 49)

A la suite des travaux de *Willstätter & Mieg* sur les carotènes et le lycopène, on considère les caroténoïdes comme des dérivés de l'isoprène C_5H_8 fortement deshydrogénés. Selon l'hypothèse biochimique généralement adoptée, l'isoprène, unité fondamentale de tous les polyterpènes, donne naissance à un diterpène aliphatique, à vrai dire inconnu, le protophytol, lequel par un processus de dimérisation conduit à une molécule en C_{40} présentant un plan de symétrie médian. Une deshydrogénation créatrice de doubles liaisons conjuguées transforme alors le tétraterpène incolore (= propigment) en pigment polyénique. Cette hypothèse a reçu une première confirmation à la suite de la récente identification de polyènes incolores naturels par *Zechmeister* et coll. (phytofluène, $C_{40}H_{64} \pm 2H$, par ex.).

Comme l'indique *Zechmeister*, il faut donc admettre au cours de la caroténogénèse l'existence d'une étape essentielle consistant en un processus de deshydrogénation enzymatique.

¹⁾ *H. Pallmann & H. Deuel*, loc. cit.

Il nous a paru dès lors nécessaire de fournir une preuve expérimentale des phénomènes d'oxydo-réduction intervenant au cours de la caroténogénèse.

Nous avons étudié les conditions de production des pigments caroténoïdes du Bacille de la fléole (*Mycobacterium phlei*) cultivé sur un milieu standard (milieu de *Ingraham & Steenbock* glycérimé à 1%, sans citrate de fer), en l'absence puis en présence de différents métaux choisis selon leur pouvoir d'oxydo-réductibilité. Nous distinguerons donc les métaux à valence variable, $\text{Fe}^{2/+3}$, $\text{Mn}^{2/+3}$, $\text{Cu}^{1/+2}$, des métaux considérés classiquement comme des éléments à valence fixe, à savoir Zn^{+2} et Al^{+3} .

Le milieu standard est préalablement «purifié», c'est-à-dire carencé en métaux lourds par la méthode H_2S -norite; nous avons pris soin de n'ajouter le citrate de sodium (0,05%) qu'après l'opération de purification; les divers métaux étudiés sont introduits sous forme de sulfates dans le milieu carencé. Le pH est ensuite ajusté à la valeur 7,2.

Les cultures sont maintenues à 37°, en lumière diffuse. Après dévitalisation, elles sont filtrées, séchées (48—72 heures à 37°), pesées et enfin soumises à l'extraction acétonique (solvant renouvelé 3 fois); l'acétone diluée avec de l'eau alcaline (KOH 2%) est agitée plusieurs fois avec de l'éther de pétrole qui extrait les caroténoïdes; la phase hydro-acétonique alcaline est teintée en rouge bordeaux plus ou moins intense par un pigment salifiable. La solution éthéro-pétrolique, amenée à 50 cm³, est complétée à 55 cm³ par de l'acétone qui clarifie le léger trouble lipidique. Les déterminations quantitatives sont effectuées au colorimètre de *Zeiss-Pulfrich* (filtre violet) par comparaison de la solution éthéro-pétrolique des caroténoïdes avec une solution étalon d'azobenzène (14,5 mg dans 100 cm³ d'alcool à 96%), représentant arbitrairement 100 unités.

Le tableau ci-dessous groupe nos premiers résultats, exprimés en unités comparatives.

Métaux ajoutés au milieu standard ¹⁾ purifié (en mg/100 cm ³)	Age culture (jours)	pH filtrat	Récolte (mg/100 cm ³)	Unités caroténoïdes (valeurs absolues)	Unit. carot. par g Bact. sèches
Témoin	6	6,4	279	6,8	24,4
Témoin	9	6,2	550	8,2	14,9
Zn^{+2} , 0,5	9	6,8	322 ²⁾	5,5	17,1
Zn^{+2} , 1,0	9	6,0	251	6,8	27,1
Al^{+3} , 1,0	6	6,2	179	4,0	22,35
Al^{+3} , 1,0	9	6,0	240	5,8	24,20
Al^{+3} , 1,0	12	5,4	196	4,0	20,40
Cu^{+2} , 0,25	9	6,0	109	12,6	116,0
Fe^{+2} , 1,0	9	6,8	1365	86,5	63,4
Fe^{+2} , 1,0	12	7,0	1148	66,0	57,5
Fe^{+3} , 1,0	9	7,0	1350	85,2	63,1
Fe^{+2} , 2,0	9	6,6	1355	83,0	61,6
Mn^{+2} , 1,0	9	6,4	500	40,0	80,0

Trois observations et une remarque doivent précéder l'interprétation des expériences résumées dans ce tableau:

1. La croissance des voiles bactériens se déroule en deux temps: du 1er au 4e jour, formation progressive d'un voile mince et parsemé de fragments jaune pâle; cette première étape s'observe quelle que soit la variante du milieu standard utilisée.

¹⁾ Milieu d'*Ingraham & Steenbock*, glycérimé à 1%, sans citrate de fer [Biochem. J. 29, 2553 (1935)].

²⁾ Cultures sur 50 cm³ de milieu.

La seconde étape débute en général entre le 4^e et le 6^e jour de culture; les voiles se plissent fortement et leur épaisseur s'accroît jusqu'au 9^e jour (optimum de croissance). Il est évident que l'activité plasmogène du Bacille de la fléole correspond principalement à la seconde phase.

2. La pigmentation surgit dans tous les cas dès le début; elle accompagne donc la 1^e étape; la chromogénèse ne se poursuit que si le milieu contient un sel de fer ou de manganèse; en présence de Zn^{+2} (0,5 mg/100 cm³ dans nos expériences) ou en milieu standard, le voile initial jaunâtre (1^e phase) disparaît parmi les nouveaux amas bactériens presque incolores; ces derniers déterminent la teinte générale blanc crème du voile final.

Le synchronisme des métabolismes de chromogénèse et de plasmogénèse peut donc être aboli, au cours de la 2^e étape, suivant la composition minérale du milieu.

3. Les filtrats de cultures prospères accusent un pH voisin de la neutralité (équilibre entre la production d'ammoniaque à partir de l'asparagine et celle d'acides organiques élaborés à partir du glycérol principalement). Par contre, les filtrats des cultures chétives présentent une réaction acide (pH 5,8—6,0). *Sandor & Rougčief* ont montré jusqu'à quel point l'acidité du milieu limite la croissance du Bacille de *Grasberger*.

La relation entre la présence de certains métaux et l'acidification des milieux, bien que probable, n'est pas encore éclaircie. L'acidification occasionnelle du milieu standard montre que d'autres facteurs que la présence de Zn, d'Al ou de Cu peuvent abaisser le pH.

La dernière colonne du tableau réunit les teneurs en caroténoïdes, exprimées en unités arbitraires rapportées à l'unité de poids. Certaines de ces valeurs seraient paradoxales si l'on ne tenait pas compte du fait signalé plus haut: les activités plasmogène et chromogène ne sont pas nécessairement liées au cours de la 2^e étape du développement. Dans le cas du cuivre, par exemple, la chromogénèse se poursuit alors que la plasmogénèse est entravée; en conséquence, le rapport U.C./g Bact. sèches sera exagéré. Cette remarque est valable pour toutes les cultures dont le filtrat accuse un pH ≤ 6 .

Deux conclusions se dégagent de ces études:

A) *Seuls les métaux typiquement oxydo-réductibles exaltent la caroténogénèse chez Mycobacterium phlei.*

Ce fait, traduit par les valeurs de la dernière colonne du tableau, ressort déjà à l'examen visuel des voiles bactériens: jaune d'or en présence de fer, jaune de chrome clair en présence de manganèse, blanc crème (comme sur le milieu témoin) en présence de zinc ou d'aluminium.

B) *L'exaltation de la caroténogénèse n'est pas nécessairement corrélative d'une activation de la croissance.*

Le bref tableau ci-dessous le montre clairement; les actions respectives du fer et du manganèse sur le Bacille de la fléole y sont comparées en prenant comme référence la culture sur milieu standard purifié.

Métal (1 mg/100 cm ³)	Action plasmogène	Action chromogène	
		Caroté- noïdes	Pigment jaune salifiable
Fe	+	+	+
Mn	0	+	traces

La stimulation de la biosynthèse des caroténoïdes par le manganèse est particulièrement intéressante. Cet élément éminemment oxydo-réductible produit, dans ce cas, une modification du métabolisme strictement limitée à la chromogénèse.

Cette action spécifique du manganèse, comme d'ailleurs l'action plus complexe du fer, plaident en faveur de l'intervention d'un processus d'oxydo-réduction au cours de la biosynthèse des caroténoïdes, acte fondamental du métabolisme végétal.

Nous poursuivons nos recherches sous la direction de Monsieur le Professeur *Chodat* à qui nous adressons nos sincères remerciements pour ses judicieux conseils et sa grande bienveillance.

RÉSUMÉ.

La production des pigments caroténoïdes par le Bacille de la fléole, cultivé en milieu de *Ingraham & Steenbock* modifié, est nettement exaltée en présence de fer ou de manganèse; le cuivre active aussi cette biosynthèse mais, en sa présence, le Bacille végétal et acidifie le milieu.

Les activités plasmogène et chromogène ne sont pas nécessairement liées; en effet, l'action chromogène du manganèse s'exerce sans qu'il y ait activation correspondante de la croissance du germe.

Institut de Botanique générale de l'Université, Genève.

4. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung.

5. Mitteilung ¹⁾

von *H. Schenkel* und *R. Mory*.

(7. XI. 49.)

Decarboxylierung der Thiazollessigsäuren.

Es wurde die Decarboxylierung der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln anhand des eintretenden Gewichtsverlustes verfolgt²⁾. In Tabelle I sind die Messresultate zusammengestellt.

Thiazol-4- und -5-essigsäure zersetzen sich vollständig in konz. H₂SO₄ bei der niedrigsten Decarboxylierungstemperatur, 4-Derivat bei 225°, 5-Derivat bei 200°.

¹⁾ 4. Mitt. Helv. 31, 924 (1948).

²⁾ *H. Schenkel & A. Klein*, Helv. 28, 1211 (1945); 29, 436 (1946).

Tabelle I.

Thiazol-x-essigsäure	Lösungsmittel	M*)	t°C	k · 10 ²
2	Chinolin	9,8	51,0	0,611
		16,5	56,6	0,725
		10,3	58,6	0,755
		17,0	64,0	0,930
		19,5	67,1	1,060
	Pyridin	38,4	40,0	0,180
		38,1	45,4	0,286
		39,0	50,0	0,450
		39,8	56,0	0,674
		39,0	60,5	0,890
	Tributylphosphat	21,9	72,8	0,435
		22,1	77,9	0,478
		22,5	86,8	0,595
		24,4	94,2	0,643
		23,2	99,3	0,734
	H ₂ SO ₄ 100%	30,5	153,8	0,260
		30,4	163,1	0,515
		31,8	164,5	0,565
		33,2	170,1	0,864
		34,4	170,4	0,780
31,0		176,7	1,284	
4		geschmolzen		188,3
			199,7	0,603
			210,5	0,945
			218,0	1,360
	Pyren	6,9	202,8	0,155
		7,1	216,6	0,261
		5,3	220,6	0,422
		7,1	230,0	0,452
	β-Naphtochinolin	6,2	229,0	0,246
		6,2	238,3	0,432
		6,2	244,4	0,578
		6,0	252,4	1,035
	Stearinsäure	5,0	236,6	0,307
		5,0	244,8	0,411
		5,0	253,3	0,655
		5,0	257,1	0,787
	5	geschmolzen		206,0
			215,0	0,698
			221,0	1,156
			229,5	1,858
Pyren		8,5	198,8	0,128
		8,5	209,0	0,279
		8,5	221,1	0,699
		8,6	230,0	1,258
β-Naphtochinolin		7,3	215,2	0,465
		7,4	222,3	0,663
		7,6	230,0	0,968
		7,5	237,6	1,614

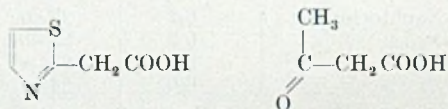
*) Molverhältnis.

In Tabelle II sind die aus den Messwerten ermittelten Grössen A und E der Arrhenius'schen Gleichung $k = A \cdot e^{-E/RT}$, das Temperaturintervall t , in welchem diese Grössen bestimmt wurden, sowie die Temperaturen $t_k = 0,00631$, bei denen sich die drei Säuren mit der gleichen Geschwindigkeit, $k = 0,00631$, zersetzen, zu finden.

Tabelle II.

	$t^\circ\text{C}$	E cal	A	$t_k = 0,00631$
Thiazol-2-essigsäure in				
Chinolin	51–67	7630	31,6	52,5
Pyridin	40–60	16900	$4,52 \cdot 10^7$	55,1
Tributylphosphat	73–99	5200	0,32	91,2
konz. H_2SO_4	154–177	26700	$4,54 \cdot 10^9$	166,3
Thiazol-4-essigsäure in				
geschmolzen	188–218	18300	$6,67 \cdot 10^4$	200,7
Pyren	203–230	18500	$1,80 \cdot 10^4$	240,1
β -Naphthochinolin	229–252	29200	$4,71 \cdot 10^8$	245,7
Stearinsäure	237–257	26000	$1,61 \cdot 10^7$	252,6
Thiazol-5-essigsäure in				
geschmolzen	206–230	30900	$1,92 \cdot 10^{10}$	212,7
Pyren	199–230	34100	$3,06 \cdot 10^{11}$	220,3
β -Naphthochinolin	215–230	24000	$9,86 \cdot 10^6$	221,5

Weitaus am leichtesten decarboxyliert die Thiazol-2-essigsäure. Nach der klassischen Strukturformel dieser Säure liegt hier eine der Acetessigsäure analoge Verbindung vor



Der für die β -Ketosäuren entwickelte spezielle Mechanismus der CO_2 -Abspaltung¹⁾ gibt auch bei der Thiazol-2-essigsäure eine befriedigende Erklärung für deren besonders leichte Decarboxylierbarkeit. Dass diese ihre Ursache nicht in einer strukturellen Besonderheit der Carboxylgruppe in 2-Stellung hat, geht aus dem Vergleich der Dissoziationskonstanten der drei Säuren hervor, welche alle drei von gleicher Grössenordnung sind. ($K \cdot 10^5$ der Thiazol-2-, -4-, -5- und Phenyl-essigsäure: 13, 8, 13 und 5,6; der Thiazol-4-, -5-Carbonsäure und der Benzoesäure: 33, 105, und 6,6.)

Ferner spricht auch die Tatsache, dass die Thiazol-2-essigsäure in konz. H_2SO_4 besonders langsam decarboxyliert dafür, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff wesentlich an der Reaktion beteiligt ist.

¹⁾ H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin, Helv. 31, 514 (1948).

Beim Vergleich der Decarboxylierungsgeschwindigkeiten der Thiazol-4- und -5-essigsäure finden wir die gleiche Reihenfolge wie bei den Carbonsäuren. Die stärkere Thiazol-5-essigsäure decarboxyliert rascher als die schwächere 4-Säure (ausgenommen in geschmolzenem Zustand). Auch diese beiden Säuren werden deshalb wohl wie die Carbonsäuren nach einem S_E1 -Mechanismus zerfallen.

Zum gleichen Ergebnis führt auch ein Vergleich der Säuren des Thiazols mit denen des Benzols, von denen die ersteren die stärkeren sind. Das α -Kohlenstoffatom hat somit bei den Säuren des Thiazols eine grössere Elektronenaffinität als bei denen des Benzols. Eine leichtere Decarboxylierbarkeit bei stärker positiviertem α -Kohlenstoffatom, wie dies hier der Fall ist, ist nur beim unimolekularen, elektrophilen Substitutionsmechanismus (S_E1) zu erwarten.

Die C_4 -N-Bindung des Thiazols besitzt ebenfalls einen gewissen Anteil Doppelbindung. Es ist also nicht überraschend, dass der Zerfallsmechanismus der Thiazol-4-essigsäure Ähnlichkeiten mit dem der 2-Säure aufweist, z. B. in der Abhängigkeit der Aktivierungsenergie der Decarboxylierung von der Basizität des Lösungsmittels. Die Aktivierungsenergie der Thiazol-2- und -4-essigsäure ist um so grösser, je basischer das Lösungsmittel, während bei der Thiazol-5-essigsäure gerade das Umgekehrte der Fall ist (s. Tabelle II). Weitere Schlüsse auf den Reaktionsmechanismus lassen sich aus diesem wenig typischen Lösungsmittleinfluss nicht ziehen.

Der Versuch, die quantenmechanischen Strukturberechnungen des Thiazols und der Methylthiazole¹⁾ zur Deutung der Messresultate heranzuziehen, führte zu keinem Ergebnis. Weder die Gleichgewichtskonstanten der Dissoziation noch die Geschwindigkeitskonstanten der Decarboxylierung lassen sich mit den errechneten Zahlen in einfachen Zusammenhang bringen. Grund hiezu könnte wohl sein, dass diese Zahlen mit zu grossen Fehlern behaftet sind. Jedoch ist auch zu berücksichtigen, dass wir noch eine recht mangelhafte Kenntnis des Zusammenhanges zwischen Elektronenverteilung und Reaktivität besitzen. Rein empirisch wurde ein solcher gefunden zwischen π -Elektronendichte und Acidität bzw. Basizität bei aromatischen Carbonsäuren²⁾ bzw. N-Heterocyclen³⁾. In beiden Fällen ist die Verbindung um so stärker sauer (schwächer basisch), je höher sich die π -Elektronendichte am α -C-atom oder die Ladung am N-atom berechnet. Bei den untersuchten Säuren des Thiazols konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden.

¹⁾ A. Pullmann & J. Metzger, Bl. 1948, 1021; J. Metzger & A. Pullmann, Bl. 1948, 1166.

²⁾ H. Schenkel, Exper. 4, 383 (1948).

³⁾ J. Ploquin, C. r. 226, 2140 (1948), wo der Zusammenhang allerdings in umgekehrtem Sinne gedeutet wird.

Zusammenfassung.

Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit der drei Thiazolmono-essigsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln nimmt ab in der Reihenfolge Thiazol-2-essigsäure, Thiazol-5-essigsäure, Thiazol-4-essigsäure. Sie nimmt zu mit zunehmender Basizität des Lösungsmittels. Der Mechanismus dieser Reaktion wird diskutiert. Die besonders leichte Decarboxylierbarkeit der Thiazol-2-essigsäure wird auf ihre, den β -Ketocarbonsäuren analoge Struktur zurückgeführt.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.

5. Über Cyclopentan-1,3-dione und isomere Enol-lactone.

3. Mitteilung¹⁾ c).

Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure

von Rob. Richter.

(12. XI. 49.)

Im Zusammenhang mit den Arbeiten über den Butanoliden- γ -essigester (VIII bzw. IX)^{c)} sollte auch die Butanoliden- γ -essigsäure (X) hergestellt werden. Während VIII mit KOH oder Wasser V^{c)}, mit HCl VII^{c)}, VII mit Pyridin und Essigsäureanhydrid²⁾ unter teilweiser Decarboxylierung nur dunkle Harze lieferte, wurde aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I) mit H₂SO₄ in geringer Menge eine kristallisierte Säure „A₃“ der Zusammensetzung C₆H₆O₄³⁾ erhalten.

Diese Substanz sublimiert im Hochvakuum von 70° an und schmilzt unzersetzt⁴⁾ bei 150°. Sie reduziert KMnO₄ bei 20° rasch, SeO₂ in siedendem Dioxan jedoch nicht. Mit Wasser oder konz. HCl liefert sie β -Keto-adipinsäure (VII), bei der katalytischen Hydrierung mit Pt(O₂) in Eisessig bei 19° und leichtem Überdruck Adipinsäure (XI). Indessen konnte in Dioxan mit Diazomethan der Methylester VIII nicht erhalten werden⁵⁾.

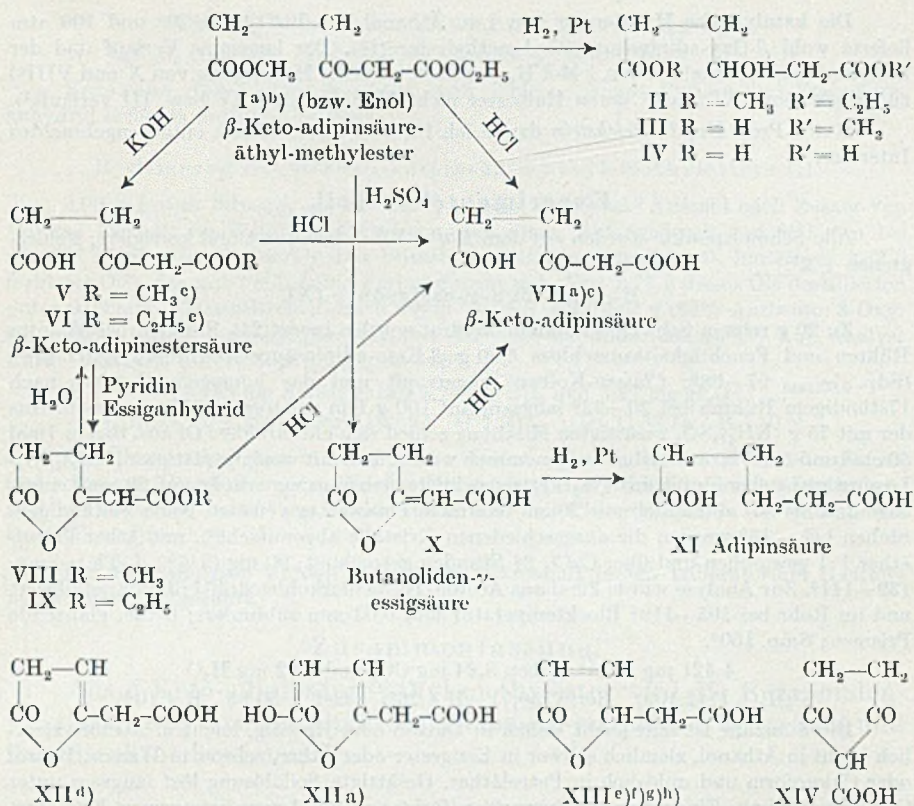
¹⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

²⁾ Vgl. hierzu die Synthesen von VIII und IX aus V bzw. VI^{c)}.

³⁾ Lactonsäuren mit dieser Summenformel sind in der Literatur mehrfach erwähnt. *Rupe*^{d)} wies einer von *Limpricht*^{d)} hergestellten Substanz (Smp. etwa 125°) Formel XII zu, *Ruhemann*^{c)} indessen dem vermutlich gleichen Stoff (Smp. 122—125°) Formel XIII. Diese wurde jedoch von *Farmer*^{f)} für seine Substanz (Smp. 93°) und von *R. Kraye* & Mitarbeiter^{g)} für die ihrige (Smp. 110—112°) beansprucht.

⁴⁾ Vgl. hierzu die thermische Zersetzung der β -Keto-adipinsäure (VII)^{a)} und der von *Limpricht*, sowie *Rupe*^{d)} hergestellten Lactonsäure (XII oder XIII).

⁵⁾ Ebenfalls abnorme Reaktionen mit Diazomethan teilten u. a. mit: *H. Fischer* & *H.-J. Hofmann*, *Hoppe-S. Z.* 245, 139 (1937); *O. Th. Schmidt*, *H. Zeiser* & *H. Dippold*, *B.* 70, 2402 (1937); *B. A. Orkin*^{h)}.



Wegen dieser Eigenschaften und der Farbreaktionen mit methanolischem KOH (schwach gelb), FeCl₃ (allmählich rosa) und alkalischer Silberdiamminsalzlösung (allmählich schwach gelb), die denjenigen der Ester VIII und IX analog sind, ist, besonders beim Vergleich mit der Literatur ¹⁾²⁾³⁾, „A₃“ die Struktur X zuzuweisen, während die Formeln XII, bzw. XIIa, XIII und XIV abzulehnen sind.

¹⁾ Über die Eigenschaften der Cyclopentan-1,3-dione siehe 1. Mitteilung, *Rob. Richter*, *Helv.* **32**, 1123 (1949).

²⁾ Die Literatur der ungesättigten Lactone ist in der 2. Mitteilung^{c)} zusammengestellt.

³⁾ Private Mitteilung^{h)} über die Eigenschaften von XIII.

^{a)} *J. C. Bardhan*, *Soc.* **1936**, 1848.

^{b)} *P. Ruggli & A. Maeder*, *Helv.* **25**, 936, 948 (1942).

^{c)} 2. Mitteilung, *Rob. Richter*, *Helv.* **32**, 2318 (1949).

^{d)} *H. Rupe*, *A.* **256**, 22 (1890); vgl. *H. Limpricht*, *A.* **165**, 274 (1873).

^{e)} *S. Ruhemann*, *Soc.* **57**, 941 (1890).

^{f)} *E. H. Farmer*, *Soc.* **123**, 2539, 2548 (1923).

^{g)} *O. Krayer, R. Mendez, E. Moisset de Espanés & R. P. Linstead* (mitbearbeitet von *B. A. Orkin*), *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* **74**, 372 (1942).

^{h)} Private Mitteilung von Herrn Dr. *B. A. Orkin*, Philadelphia.

Die katalytische Hydrierung von I in Äthanol mit $\text{Pt}(\text{O}_2)$ bei 70° und 100 atm lieferte wohl β -Oxy-adipinsäure-äthyl-methylester (II). Der langsame Verlauf und der Stillstand nach Aufnahme von 1 Mol H_2 beweisen, dass die Hydrierung von X und VIII^c) zu Adipinsäure (XI), bzw. deren Halbestere nicht über die Stufe IV bzw. III verläuft¹⁾.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein danke ich für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Experimenteller Teil.

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

Butanoliden- γ -essigsäure (X).

Zu 20 g reinem Schwefelsäure-monohydrat wurden innert $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 0° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 5,00 g β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I)^b) (Sdp. 0,05 mm $97-98^\circ$; *Claisen*-Kolben) zugetropft und das homogene Gemisch nach 17stündigem Rühren bei $20-22^\circ$ langsam auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Aus der mit 75 g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ gesättigten Mischung schied sich ein farbloses Öl aus, das in 1mal 50 cm³ und 5mal 30 cm³ Äther aufgenommen wurde. Der mit wenig gesättigter $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung gewaschene und mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherauszug wurde auf 20 cm³ eingengt und bei 30° allmählich mit 20 cm³ warmem Petroläther versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei -15° wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht²⁾, mit Äther-Petroläther 1:1 gewaschen und über CaCl_2 24 Stunden getrocknet; 90 mg ($2\frac{1}{2}\%$ d. Th.); Smp. $139-141^\circ$. Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton-Tetrachlorkohlenstoff 1:3 umkristallisiert und im Rohr bei $105-110^\circ$ Blocktemperatur und 0,03 mm sublimiert; derbe, glänzende Prismen; Smp. 150° .

4,421 mg Subst. gaben 8,24 mg CO_2 und 1,62 mg H_2O

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142,109) Ber. C 50,71 H 4,26% Gef. C 50,86 H 4,10%

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Dioxan oder Eisessig, leicht in Aceton, ziemlich leicht in Äthanol, ziemlich schwer in Essigester oder Äther, schwer in Wasser, Benzol oder Chloroform und unlöslich in Petroläther. Gesättigte Sodalösung löst langsam unter CO_2 -Entwicklung. Eine wässrige Suspension färbt sich mit 1-proz. wässrigem FeCl_3 erst innert 24 Stunden schwach rosa.

Hydrierung: 5,0 mg Butanoliden- γ -essigsäure (X) (Smp. 150°) in 2 cm³ reinstem, homologenfreiem Eisessig wurden in Gegenwart von 2 mg $\text{Pt}(\text{O}_2)^3$) unter geringem Überdruck bei 19° während 3 Stunden hydriert. Das Filtrat, im Vakuum bei max. 60° eingedampft, hinterliess 5,0 mg mit Öl durchsetzte Kristalle, die im Rohr bei 0,03 mm erhitzt wurden. Bei $70-90^\circ$ Blocktemperatur destillierte wenig dickflüssiges Öl, das nicht untersucht wurde; bei 90° begann die Sublimation von Kristallen, die noch 2mal bei $110-120^\circ$ und 0,01 mm sublimiert wurden; Prismen; Smp. $151-152^\circ$; Mischprobe mit Adipinsäure (Smp. $151-152^\circ$) ebenso; Mischprobe mit Ausgangsmaterial (Smp. 150°) stark erniedrigt.

Neutrale Hydrolyse: 5 mg X (Rohprodukt), mit 0,2 cm³ Wasser 3 Stunden bei $40-45^\circ$ erwärmt und im Vakuum bei 20° über CaCl_2 stehengelassen, lieferten Kristalle (VII), die durch Waschen mit Äther vom anhaftenden Öl befreit wurden; Smp. $108-111^\circ$ (Gasentwicklung).

Saure Hydrolyse: 10 mg X (Rohprodukt) wurden mit 0,1 cm³ reiner, 38-proz. HCl zerrieben (keine Lösung) und im Vakuum bei 20° über KOH 24 Stunden stehen gelassen. Die zurückgebliebenen, kristallinen Blättchen (11 mg) (Smp. $126-127^\circ$)⁴⁾, 3mal aus Essigester-Petroläther 2:1 umkristallisiert und 48 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet, schmolzen bei $110-111^\circ$)⁴⁾ (Gasentwicklung).

¹⁾ Siehe auch W. A. Jacobs & A. B. Scott, J. Biol. Chem. **87**, 601 (1930); **93**, 139 (1931).

²⁾ Das aus der Mutterlauge anfallende Öl (0,32 g) wurde nicht untersucht.

³⁾ R. Adams & R. L. Shriner, Am. Soc. **45**, 2171 (1923).

⁴⁾ Über den Smp. der β -Keto-adipinsäure (VII) siehe 2. Mitteilung^c).

3,219 mg Subst. gaben 5,310 mg CO₂ und 1,411 mg H₂O

C₈H₈O₅ (160,125) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 45,01 H 4,91%

Versuche der Lactonisierung von VII zu X mit Pyridin und Essigsäureanhydrid lieferten nur dunkles Harz.

Hydrierung des β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylesters (I).

3,00 g I vom Sdp. 0,05 mm 97–98⁰ b) wurden in 50 cm³ Äthanol nach Zusatz von 150 mg Pt(O₂)¹) im Schüttelautoklaven unter einem Anfangsdruck von 100 atm bei 65–70⁰ 17 Stunden hydriert²). Das Filtrat, im Vakuum eingedampft, hinterliess 2,82 g farbloses Öl³), das mit FeCl₃ keine Färbung mehr gab. Von 2,77 g dieses Öls destillierten unter 0,03 mm (Claisen-Kolben) nach wenig Vorlauf wohl 2,01 g (67% Ausbeute) 3-Oxyadipinsäure-1-äthyl-6-methylester (II) bei 68–83⁰ als dünnflüssiges Öl. Zur Analyse wurde 3mal destilliert; Sdp. 0,03 mm 85–86⁰.

4,485 mg Subst. gaben 8,74 mg CO₂ und 3,17 mg H₂O

C₉H₁₆O₅ (204,220) Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 53,18 H 7,91%

Das Öl ist leicht löslich in Äthanol oder Aceton, ziemlich leicht in Äther oder Benzol und schwer in Petroläther oder Wasser. Mit p-Nitrobenzoylchlorid oder 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurden bei 20⁰ nur dunkle Harze und mit Phenylisocyanat ein undestillierbares Öl erhalten.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester wird die Butanoliden- γ -essigsäure (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigsäure) hergestellt und ihre Struktur bewiesen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

6. Über das Verhalten von Tbc-Kulturen gegenüber mit ³⁵S indiziertem Sulfat

von H. Noll, E. Sorkin und H. Erlennmeyer.

(9. IX. 49.)

Wir haben in früheren Mitteilungen über das Verhalten von Tuberkelbazillen bei unterschiedlichen Kultur-Bedingungen gegenüber einem mit ³⁵S indizierten 2-(p-Aminophenyl)-thiazol (APT) be-

¹) R. Adams & R. L. Shriner, loc. cit.

²) 1 g in 25 cm³ reinstem Eisessig nahm unter Zusatz von 50 mg Pt(O₂)⁴) bei 14⁰ und leichtem Überdruck innert 4 Stunden nur 3 cm³ H₂ auf; in Gegenwart von 1 cm³ äthanolischer HCl und 4 Tropfen 1-proz. äthanolischem FeCl₃, 23 cm³ H₂ (= 0,4 Atome H).

³) Ca. 4% Verlust ist durch die Apparatur bedingt.

⁴) Über den Smp. der β -Keto-adipinsäure (VII) siehe 2. Mitteilung^c).

richtet¹⁾. Im folgenden untersuchen wir das Verhalten von Tbc-Kulturen unter verschiedenartigen Bedingungen in Nährlösungen, die mit ³⁵S indizierte Sulfat-Ionen enthalten.

I. Oberflächenkulturen in *Sauton*-Nährlösungen mit ³⁵SO₄²⁻.

Wachsende Oberflächenkulturen von BCG auf normaler *Sauton*-Nährlösung mit ³⁵SO₄²⁻ nehmen, wie wir fanden, ³⁵S auf. Die daraus isolierten und wie üblich gewaschenen Bakterien wurden nach der früher angeführten Methode auf ihre Aktivität geprüft²⁾; aus den gefundenen Werten³⁾ ergibt sich in zwei Versuchen die nach 19 Tagen aufgenommene Menge Schwefel zu 1,29 bzw. 1,16 γ /mg Bakterien-Trockengewicht.

Der von den Bakterien gebundene ³⁵S ist durch Alkohol nicht auswaschbar.

II. Oberflächen- und Tiefenkulturen in *Sauton*-Nährlösung in Gegenwart von gewöhnlichem APT und ³⁵SO₄²⁻.

In *Sauton*-Nährlösungen, die 10⁻⁴ Mol/l gewöhnliches APT und ³⁵SO₄²⁻ enthielten, wurden sowohl Oberflächen- als auch Tiefenkulturen gesetzt. Durch die Gegenwart von APT wird in beiden Kulturformen das Wachstum verhindert. Durch den Stoffwechsel der ruhenden Bakterien jedoch wird, wie wir fanden, aus der ³⁵SO₄²⁻-haltigen Nährlösung ³⁵S aufgenommen. Die Untersuchung der isolierten Bakterien ergab folgende Werte (Tab. I).

Tabelle I.

Kultur	Oberfl.	Oberfl.	Tiefe	Tiefe	Oberfl.	Tiefe
Dauer (Tage) . .	10	10	10	10	33	33
Aufgenommen S in γ /mg Bakterien Trockengewicht	0,409	0,422	0,064	0,061	0,581	0,210

Die aus der Tiefe isolierten Bakterien weisen also im Vergleich zu den der Oberfläche entnommenen einen sehr viel geringeren Austausch mit der Nährlösung auf. Mit zunehmender Versuchsdauer vermindert sich dieser Unterschied.

III. Tiefenkultur in *Sauton*-Nährlösung mit Zusatz von 10% Serum in Gegenwart von gewöhnlichem APT und ³⁵SO₄²⁻.

Eine Inokulation in einer *Sauton*-Nährlösung, die 10% Serum enthält, in die Tiefe führt trotz der Gegenwart von 10⁻⁴ Mol APT/l zu einer wachsenden Kultur, die aus der Nährlösung ³⁵S aufnimmt. Nach 33 Tagen wurde in den isolierten Bakterien der aufgenommene Schwefel durch Aktivitätsbestimmung ermittelt und zu 1,13 γ /mg Bakterien-Trockengewicht gefunden.

Zusammenfassung.

Das Verhalten von BCG-Kulturen in Nährlösungen, die mit ³⁵S indiziertes Sulfat enthalten, wird unter verschiedenen Bedingungen ermittelt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie,
und Staatliches Seruminstitut Kopenhagen (Dir. J. Ørskov).

¹⁾ H. Noll, E. Sorkin & H. Erlenmeyer, Helv. 32, 609 (1949); H. Erlenmeyer, H. Meyer, H. Noll & E. Sorkin, Helv. 32, 1209 (1949); H. Erlenmeyer, H. Noll & E. Sorkin, Helv. 32, 1674 (1949).

²⁾ Nähere Angaben s. Diss. H. Noll, Basel 1950.

³⁾ Sie wurden bei diesen und den folgenden Versuchen mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ ermittelt.

7. Die Bestimmung von Uran in Gesteinen.

Geochemische Untersuchungen I

von H. Erlenmeyer, W. Oppliger, K. Stier und M. Blumer.

(16. XI. 49.)

Geht man von der mittleren Urankonzentration in der Erdrinde aus, die von *Th. Ernst*¹⁾ zu 0,0004% angegeben wird, so ist Voraussetzung für geochemische Untersuchungen, die mit einer grossen Zahl von Gesteinsanalysen verbunden sind, das Vorhandensein einer geeigneten Uranbestimmungs- und, soweit es nötig ist, einer brauchbaren Uranabtrennungsmethode.

Was die Bestimmungsmethode betrifft, so muss einmal verlangt werden, dass Uran noch in einer Konzentration von ca. 1 γ in einem Gramm Gestein mit einer für solche Untersuchungen erwünschten Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ zu ermitteln ist. Weiterhin wird bei der Bewertung der Methode die für eine Analyse einzusetzende Materialmenge und der mit dem Arbeitsgang verbundene Aufwand, besonders auch an Zeit, zu berücksichtigen sein.

I. Die fluorometrische Uran-Bestimmung²⁾.

Von den zahlreichen beschriebenen Bestimmungsmethoden des Urans kommt, wie wir uns durch eigene Versuche überzeugt haben, für derartige Untersuchungen in erster Linie die auf Grund der Beobachtung von *E. L. Nichols & M. K. Slattery*³⁾ über die durch Uran verursachte Fluoreszenz von NaF-Schmelzen entwickelte Methode in Betracht.

Eine qualitative Bestimmungsmethode des Urans, die dieses Phänomen verwendet, haben *J. Papish & L. E. Houg*⁴⁾ angegeben. Quantitative Bestimmungen haben mit einem solchen Verfahren *T. Hernegger & B. Karlik*⁵⁾ durchgeführt. Die Urankonzentration im Meerwasser wurde von *T. Hernegger & B. Karlik* und in Gesteinen von *J. Hoffmann*⁶⁾ fluorometrisch ermittelt.

Wir haben in Anlehnung an die Angaben dieser Autoren folgende Arbeitsweise verwendet.

¹⁾ Siehe *J. d'Ans & E. Lax*, Taschenbuch für Chemiker, S. 1267, Berlin 1949; *S. I. Tomkeijeff*, Science Progress **34**, 696 (1946).

²⁾ Einzelheiten siehe Diss. *W. Oppliger* und Diss. *K. Stier*, Basel 1948.

³⁾ *J. Opt. Soc. Amer.* **12**, 449 (1926); **19**, 175 (1929).

⁴⁾ *J. Proc. Natl. Acad. Sci.* **13**, 726 (1927).

⁵⁾ *S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa* **144**, 217 (1935); **IIb** **148**, 103 (1938); *F. Hernegger & J. Lahner*: *Anz. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl.* **2**, 15 (1933).

⁶⁾ *Sprechsaal f. Keramik, Glas, Emaille (Wien)* **73**, 153 (1940); *S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa* **148**, 189 (1939).

Die auf Uran zu untersuchende Lösung wird auf 2—5 cm³ eingengt, mit einer gewogenen Menge von Natriumfluorid¹⁾ zu einem Brei verrieben, mit einigen Tropfen HF versetzt und das Gemisch sorgfältig zur Trockne eingedampft. Diese Masse wird kurz mit voller Flamme erhitzt, bis sich die Krusten von der Tiegelwand ablösen. Nach dem Erkalten fällt der entstandene Kuchen leicht aus dem Tiegel. Eventuell im Tiegel bleibende Reste werden sorgfältig herausgekratzt und zusammen mit dem Hauptteil in einer Achat-schale fein verrieben.

Von dem resultierenden Pulver, das zur Hauptsache aus Natriumfluorid besteht, werden nun in Platinösen Perlen erschmolzen.

Die Herstellung der Perlen erfordert einige Sorgfalt, insbesondere, wenn die Auswertung durch Vergleich mit Standard-Perlen rein visuell, d. h. ohne Instrumente erfolgt.

Wichtig ist, dass die Perlen stets in allen Dimensionen die gleiche Grösse aufweisen, da sonst bei gleicher Intensität aber unterschiedlicher Grösse verschiedene Lichteindrücke verursacht werden. Man muss daher stets die Perlen in gleichmässiger Form in Platinösen von konstantem Durchmesser herstellen. Sehr flache, linsenförmige Perlen täuschen kleinere Werte vor.

Bei Vergleichsversuchen fanden wir z. B., dass gegenüber dem Wert von $5 \cdot 10^{-6}$ g Uran in 1 g NaF für eine normale Perle, eine flache Perle aus dem gleichen Material nur einen Gehalt von $3 \cdot 10^{-6}$ g Uran in 1 g NaF erkennen lässt.

Weiterhin muss die Dauer des Erhitzens standardisiert und mit der Stoppuhr kontrolliert werden. Bei zu kurzer Dauer werden die Werte zu klein, während bei zu langem Erhitzen zu hohe Werte resultieren. Die fertigen Perlen müssen vollkommen weiss sein.

Für die Herstellung der für die fluorometrische Auswertung notwendigen Vergleichsperlen mit bekanntem Urangehalt wird aus Lösungen mit Urankonzentrationen zwischen $1 \cdot 10^{-6}$ und $100 \cdot 10^{-6}$ g Uran/cm³ ein gemessenes Volumen mit einer gewogenen Menge von Natriumfluorid (zumeist 1 g)²⁾ im Platintiegel zu einem Brei verrührt. Zu diesem Brei fügt man einige Tropfen Fluorwasserstoffsäure und dampft vorsichtig zur Trockne ein. Das trockene, feinpulverisierte Gemisch wird als Eichsubstanz aufbewahrt. Die Vergleichsperlen werden unter Berücksichtigung der angegebenen Vorsichtsmassnahmen aus diesen Präparaten in Platinösen erschmolzen, und zwar wurde jeweils eine Serie von Perlen hergestellt mit den folgenden Uranmengen, angegeben in γ U in 1 g NaF: 0,1; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 20 und 50.

Es ist zu beachten, dass die Leuchtintensität solcher Perlen in den ersten zwölf Stunden abnimmt und erst dann einen praktisch konstanten Wert erreicht, der für die Eichung und die Vergleichsmessungen benutzt wird. Nach unseren Erfahrungen liegt der Wert von frisch bereiteten Perlen um ca. 10% höher als der Eichwert nach zwölf Stunden.

Solche geeichte Vergleichsperlen können ca. eine Woche lang für Messungen benutzt werden. Nach dieser Zeit tritt eine allmähliche Abnahme der Intensität ein.

¹⁾ Zu beachten ist, dass das Konzentrationsverhältnis U:NaF stets unter 1:2000 liegen muss.

²⁾ Bei Verwendung kleinerer NaF-Mengen wird die Erfassungsgrenze entsprechend verbessert

Zu erwähnen ist, dass für derartige fluorometrische Messungen die Reinheit der verwendeten Reagenzien von besonderer Bedeutung ist, wobei die Beschaffung geeigneter reiner Natriumfluorid- und Flußsäurepräparate Schwierigkeiten bereitet.

Die wöchentlich frisch hergestellten Vergleichsperlen werden nun mit den aus dem zu untersuchenden Material gewonnenen Perlen unter der Fluoreszenzlampe verglichen und auf diese Weise der unbekannt Urangehalt des Materials ermittelt.

Begnügt man sich mit dem einfachen visuellen Vergleich der Perlen, so kann man mit dieser Methode noch 10^{-9} g Uran sicher qualitativ nachweisen. Die quantitative Bestimmung kann bis zu 10^{-6} g Uran mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ durchgeführt werden und wird dann bei geringeren Mengen entsprechend unsicherer.

Die angeführten Grenzwerte geben die kleinste Uranmenge an, die aus einer Gesteinsprobe isoliert, in 1 g NaF aufgenommen, qualitativ bzw. quantitativ durch das beschriebene Verfahren fluorometrisch ermittelt werden kann.

Das Problem, die Urankonzentration in einer grossen Zahl von Gesteinen zu ermitteln, bringt nunmehr die Frage mit sich, in welchem Umfang diese fluorometrische Bestimmungsmethode des Urans empfindlich gegen störende Ionen ist, da damit die Möglichkeit verbunden ist, auf die vollständige Abtrennung gewisser Ionen bei der analytischen Isolierung des Urans aus dem Gestein zu verzichten. Diese Frage zu lösen war wichtig, da eine Abscheidung des Urans in einem vollständigen analytischen Trennungsgang, wie dies *Hoffmann*¹⁾ bei seinen Untersuchungen durchgeführt hat, sehr zeitraubend ist.

In der Erwartung, dass nicht alle in Betracht kommenden Ionen die quantitative fluorometrische Bestimmung des Urans entscheidend stören, unternahmen wir es, in systematischen Untersuchungen den Umfang solcher Störungen der Fluoreszenz quantitativ zu ermitteln.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die qualitativen Angaben von *J. Papish* und *L. E. Hoag*²⁾ und *A. Northup*³⁾ über die Störung der durch Uran bedingten NaF-Fluoreszenz.

Wir haben nun eine Reihe von fluorometrischen Uranbestimmungen — bei bekannter Urankonzentration — in Gegenwart einer grösseren Zahl von Fremdionen, die einzeln in verschiedenen Konzentrationen vorhanden waren, durchgeführt und hierbei die Schwächung und evtl. Verfärbung der Fluoreszenz ermittelt⁴⁾. Die dabei eingesetzte Uranmenge betrug zwischen $1 \cdot 10^{-6}$ und $10 \cdot 10^{-6}$ g, die mit den auf Störung zu untersuchenden Verbindungen in 1 g NaF aufgenommen wurde. Die Versuchsergebnisse sind der Tabelle I zu entnehmen.

1) Sprechsaal f. Keramik, Glas, Emaille (Wien) **73**, 153 (1940); S. B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. IIa **148**, 189 (1939).

2) J. Proc. Natl. Acad. Sci. **13**, 726 (1927).

3) Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **17**, 664 (1947).

4) Die Störung durch Anionen, die durch den Analysengang entfernt werden, wurde nicht geprüft.

Tabelle I.

Zusatz	Menge mg/g NaF	Uran %/g NaF	Farbe der Perlen ¹⁾		Schwächung d. Fluoreszenz
			Tageslicht	UV.-Lampe	
MgO	5	2	w	normal	0
	10	2	w	normal	0
	15	2	w	normal	20%
	20	2	w	normal	40%
	25	2	w	normal	60%
	30	2	w	normal	75%
CaF ₂	5	6	w	gr-j	8%
	10	6	w	gr	25%
	20	6	w	gr	33%
	30	6	w	gr	50%
SrCO ₃	5	5	w	normal	0
	10	5	w	normal	5%
	20	5	w	normal	10%
	30	5	w	gr-j	20%
BaO	6	5	w	normal	0
	10	5	w	normal	5%
	20	5	w	normal	10%
	30	5	w	gr-w	20%
TiO ₂	6	4	w	normal	0
	10	6	w	normal	5%
	30	8	w	normal	18%
ZrO ₂ ²⁾	5	7	w	normal	0
	10	7	w	normal	0
	20	7	w	normal	0
	30	7	w	normal	ca. 5%
CeO ₂	2	6	w	normal	30%
	6	6	br-j	w-n	75%
	10	6	br	v	100%
	20	6	br	v	100%
ThO ₂ ³⁾	3,5	3	w	normal	0
	6	3	w	normal	5%
	10	6	w	normal	10%
	16	6	w	normal	35%
	32	6	w	normal	55%

¹⁾ Über die Abkürzungen siehe „Tabellen der Reagenzien für anorganische Analyse“, erster Bericht der „Internationalen Kommission für neue analytische Reaktionen und Reagenzien“ der „Union internationale de Chimie“, S. XVIII, Leipzig 1938.

²⁾ Das Zirkonoxyd löst sich nur schlecht in der Perle, so dass die festen Teilchen ein wenig Licht absorbieren.

³⁾ Die relativ starke Störung durch Thorium ist für die praktische Anwendung der Methode in Mineralanalysen nicht so bedeutungsvoll, da Thoriumkonzentrationen von einigen Prozenten ausserordentlich selten sind. In Uranvorkommen von 10⁻⁶ g/g ist die Thoriumkonzentration meist von derselben Grössenordnung.

Tabelle I (Fortsetzung).

Zusatz	Menge mg/g NaF	Uran γ /g NaF	Farbe der Perlen ¹⁾		Schwächung d. Fluoreszenz
			Tageslicht	UV.-Lampe	
Fe ₂ O ₃	0,3	5 ²⁾	j-br	normal	15%
	1,2	5	br	w-n	60%
	2,5	5	br	w-n	75%
	5,0	5	r-br	v	95%
	7,0	5	r-br	v	100%
CuO	0,5	5	r-w	normal	10%
	1	10	r	schwach w-n	20%
	6	10	n	v	90%
V ₂ O ₅ ³⁾	0,2	5	j	normal	5%
	1	5	j-br	normal	10%
	5	5	br	v	30%
	10	5	br	v	85%
Ta ₂ O ₅	Bis zu einem Zusatz von 3 g Ta ₂ O ₅ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				
Nb ₂ O ₅	Bis zu einem Zusatz von 3 g Nb ₂ O ₅ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenz festgestellt werden.				
Ni, Co, Cr, Mn	hemmen die Fluoreszenz unter gleichen Versuchsbedingungen ebenso stark wie Kupfer. Störungen dieser Elemente treten jedoch selten auf, da das Uran verhältnismässig leicht von diesen Elementen abgetrennt werden kann.				
HgO, ZnO, (NH ₄) ₂ [PtCl ₆]	Bis zu einem Zusatz von 3 g HgO, ZnO, (NH ₄) ₂ [PtCl ₆] pro 100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				
Al ₂ O ₃	Bis zu einem Zusatz von 3 g Al ₂ O ₃ /100 g Natriumfluorid konnte bei einer Perle mit 2 γ Uran/g Natriumfluorid keine Schwächung der Fluoreszenzintensität festgestellt werden.				

II. Verfahren zur Anreicherung des Urans.

Nachdem den beschriebenen Versuchen zu entnehmen war, dass nur einige Ionen eine empfindliche Störung der fluorometrischen Uranbestimmung veranlassen, war es notwendig, unter Berücksichtigung dieser Gegebenheit ein für Serienbestimmung geeignetes verein-

¹⁾ Vgl. Anm. 1, S. 28.

²⁾ Bei Parallelversuchen mit je 10 γ U auf 1 g NaF wurden die gleichen Schwächungen gefunden.

³⁾ Die Störung durch Vanadium fällt nicht so stark ins Gewicht; denn kleine Mengen (bis 0,3%) werden durch Adsorption vom Eisenoxydhydrat fast vollständig zurückgehalten⁴⁾.

⁴⁾ Die grösste Vanadium-Konzentration, die bisher in schweizerischen Gesteinen festgestellt wurde, beträgt ca. 0,25%.

fachtes Abtrennungsverfahren des Urans auszuarbeiten, mit dessen Hilfe es möglich war, die Konzentration dieser störenden Elemente so weit herabzudrücken, dass die verbleibende Verminderung der Fluoreszenz nicht mehr als 5% beträgt. Auf diese Weise sollte es gelingen, auch in Serienversuchen auf nicht zu umständlichem Wege aus Gesteinen ein für Uranbestimmungen geeignetes Material zu isolieren.

Auf Grund der Störungsversuche sind an das beim Abtrennungsgang resultierende, das Uran enthaltende Material, im wesentlichen folgende Forderungen zu stellen:

1. Nicht vorhanden sein dürfen in nachweisbarer Menge gefärbte Oxyde, d. h. insbesondere solche von Eisen, Kobalt, Nickel, Mangan, Chrom, Cer und Vanadium.

2. Die Menge der übrigen ungefärbten und schwächer störenden Oxyde, d. h. CaO , MgO , Al_2O_3 , SiO_2 u. a., darf nicht zu gross sein. Den Ergebnissen der Störungsversuche entsprechend bedingt die Menge dieser Oxyde die Grösse der NaF -Menge, in der das Uranhaltige Material aufgenommen werden muss¹⁾. Bei Verwendung von 1 g NaF darf daher das Gewicht dieser farblosen „Verunreinigungen“ nicht mehr als 5 mg betragen.

Wir beschreiben im folgenden das auf Grund zahlreicher Vorversuche von uns ausgearbeitete und bei unseren Gesteinsanalysen benutzte Abtrennungsverfahren unter Angabe von Beleganalysen. Die Isolierung des Urans umfasst drei Stufen: 1. Der Aufschluss des Gesteins. 2. Eine Ammoniak-Abtrennung. 3. Eine Ammoniumcarbonat-Trennung²⁾.

Der Aufschluss.

Je nach der Art der Gesteinsproben wurde sauer oder alkalisch aufgeschlossen.

a) Basische Gesteine: Die eingewogene Substanz (ca. 1 g) wurde in einem 100 cm³-Schliffkölbchen 12 Stunden mit 30 cm³ konz. Salzsäure erwärmt. Die Temperatur wurde so gewählt, dass die Flüssigkeit gerade nicht zum Sieden kam.

Zur Kontrolle des Aufschlusses muss der Rückstand, falls er nicht vollkommen farblos geworden ist, ebenfalls auf Uran geprüft werden. Dies lässt sich einfach ausführen durch Entfernen des SiO_2 mit Fluorwasserstoffsäure und anschliessender Fluoreszenzprobe des Abrauchrückstandes.

b) Saure Gesteine: Die Analysesubstanz wird im Platintiegel mit der 3–5fachen Menge Soda 30 Minuten lang geschmolzen. Der erkaltete Schmelzkuchen wird in warmem Wasser gelöst. Zur Abtrennung des SiO_2 wird die mit HCl angesäuerte Lösung unter bisweiligem Zusatz von konz. Salzsäure zur Staubtrockene eingedampft³⁾. Der Rückstand wird mit etwas konz. Salzsäure aufgenommen und die Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser abfiltriert. Der nicht lösliche Anteil auf dem Filter kann fluorometrisch auf noch vorhandenes Uran geprüft werden.

¹⁾ Durch Vorversuche ist festzustellen, ob dabei die untere zulässige Grenzkonzentration — U in NaF — nicht unterschritten wird.

²⁾ Siehe auch die von *T. Hernegger & B. Karlik* l. c. zur Bestimmung der Uran-Konzentration im Meerwasser benutzte Arbeitsweise.

³⁾ Für die Abtrennung des SiO_2 kommt die Fällung mit Gelatine nicht in Betracht, da durch diese bei der Ammoniumcarbonat-Lösung Störungen verursacht werden, die zu einer Verunreinigung des Endproduktes durch Fe^{++} führen.

Das bei beiden Aufschlussmethoden gewonnene Filtrat wurde zur Oxydation des Fe^{+2} unter Zusatz von etwas Salpetersäure eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und in einem Masskolben auf 100 cm^3 verdünnt. Aliquote Teile dieser Lösung wurden zu den weiteren Operationen verwendet.

Die Fällung mit Ammoniak.

Versetzt man die beim Aufschluss gewonnene, neben anderen Ionen auch das Uran enthaltende Lösung mit carbonatfreiem Ammoniak, so wird das Uran praktisch vollständig durch das aus dem — zumeist in hinreichender Konzentration vorhandenen — Fe^{+++} gebildete Eisenoxydhydrat mitgerissen¹⁾.

In der Lösung verbleiben, soweit sie nicht vom Niederschlag gebunden werden, K^+ , Na^+ , Ca^{++} , die Amminkomplexe (Cu , Ni , Co) und auch — bedingt durch die Anwesenheit der aus der sauren Ausgangslösung sich bildenden Ammoniumsalze — Mg^{++} .

Das im Niederschlag gebundene Uran haftet sehr fest, so dass der Niederschlag ohne Verluste gewaschen werden kann.

Die Ammoniumcarbonat-Trennung.

Die Abtrennung des Urans, insbesondere vom Fe^{+++} , mit Hilfe von Ammoniumcarbonat wird ermöglicht durch die Fähigkeit des Urans, verhältnismässig leicht lösliche Carbonato-Komplexe zu bilden. Das Besondere ist nun, dass in dieser Form das Uran von dem bei Zusatz von Ammoniumcarbonat ausfallenden Eisenoxydhydrat-Niederschlag nicht mitgerissen wird, sondern in Lösung bleibt.

Diese Carbonat-Trennung ist die schwierigste Stufe in der Isolierung des Urans. Sie verlangt daher eine genaue Einhaltung der Versuchsbedingungen. Am besten hat sich, wie wir fanden, die folgende Vorschrift bewährt:

Der Niederschlag der Ammoniakfällung wird in möglichst wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mit Wasser auf $80\text{--}100 \text{ cm}^3$ verdünnt. Da sich die Hydroxyde in der Kälte nur langsam lösen, erwärmt man kurz zum Sieden und lässt dann die Lösung wieder auf ca. 50° abkühlen. Nun neutralisiert man durch sorgfältiges Zugeben von festem Ammoniumcarbonat. Ist der Neutralpunkt erreicht, so versetzt man rascher mit einem grossen Überschuss (ca. 10 g) Ammoniumcarbonat und erwärmt die Lösung während 30 Minuten auf $85\text{--}90^\circ$. Die Temperatur ist öfters mit einem Thermometer zu kontrollieren. Bei zu tiefer Temperatur gibt das im Ammoniumcarbonat enthaltene Carbaminat zu Störungen Anlass, während bei zu hoher Temperatur die Konzentration der CO_3 -Ionen stark absinkt.

Nach dem Erwärmen lässt man absitzen, filtriert heiss und wäscht aus. Die Lösung wird alsdann nach der Neutralisation mit Salzsäure in einer grossen Platinschale²⁾ eingedampft. Den Rückstand, in wesentlichen einige Gramm Ammoniumsalze, führt man in einen gewogenen Platintiegel über und vertreibt die Ammoniumsalze durch vorsichtiges Erhitzen. Nach kurzem Glühen wird der Rückstand gewogen und ist dann zu der fluorometrischen Uranbestimmung bereit.

Zu diesem Zweck fügt man zu dem Material im Platintiegel 1 g NaF, feuchtet das Gemisch mit Wasser und einigen Tropfen Fluorwasserstoffsäure an, verdampft anschliessend zur Trockne und erhitzt den Rückstand kurze Zeit auf Rotglut. Die resultierende Mischung wird aus dem Tiegel herausgenommen und in einer Achatschale fein verrieben; daraus werden nach der früher angegebenen Methode in Platinösen Perlen zur fluorometrischen Messung hergestellt.

Die Güte der Abtrennung des Urans kann aus der Beschaffenheit des Rückstandes beurteilt werden. Wie bereits erwähnt, muss das verbleibende Material farblos sein und darf, da 5 mg in 1 g NaF aufgenommen werden müssen, nicht zu gross sein; denn bei zu grossen NaF-Mengen würden sonst die fluorometrischen U-Bestimmungen zu ungenau.

¹⁾ Bei extrem Eisen-armen Gesteinen muss Fe^{+++} zugefügt werden.

²⁾ Bei der Verwendung einer Porzellanschale muss diese anschliessend mit konz. HCl ausgespült werden, um das am Porzellan haftende Uran abzulösen. Die Spülflüssigkeit wird nach dem Vertreiben der Ammoniumsalze gleichfalls in den Platintiegel übergeführt und zur Trockne eingedampft.

Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so müssen die Trennungen mit dem Rückstand wiederholt werden.

Ausgehend von den Gesteinen lässt sich nach unserer Erfahrung bei sorgfältiger Arbeitsweise mit den angegebenen Verfahren zur Anreicherung und mit der anschliessenden fluorometrischen Bestimmung der Urangehalt bis zu Mengen von 10^{-6} g U (aufgenommen in 1 g NaF) mit einer Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ ermitteln. Bei einem ungünstigeren Verhältnis U:NaF werden die Werte entsprechend unsicherer.

III. Beleganalysen.

Im folgenden sind einige Beleganalysen angeführt, die über die Zuverlässigkeit der angegebenen Methoden zur Anreicherung und Bestimmung des Urans orientieren.

Versuch 1, Tab. II.

Zu Lösungen von Aufschlüssen von je 200 mg Uran-ärmer (d.h. $< 10^{-7}$ g U/g Gestein) Gesteine wurden die in der Tabelle angeführten Mengen von Uran in Form gelöster Salze zugefügt, die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt, das resultierende Material in 1 g NaF aufgenommen und U fluorometrisch bestimmt.

Tabelle II.

Uran-Zusatz in γ/g NaF	10,8	5,0	5,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5
Uran gefund. in γ/g NaF	11,1	4,5	5,0	2,0	1,8	2,0	0,7	0,9	1,0	0,5	0,5
Uran gefunden in % . .	103	90	100	100	90	100	70	90	100	100	100

Versuch 2.

a) Zu einer wässrigen Lösung von 260 mg FeCl_3 und 2 g NaCl wurde $7 \cdot 10^{-6}$ g Uran in Form eines Salzes zugefügt; dann wurde die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und in dem resultierenden Material nach Aufnahme in 1 g NaF das Uran fluorometrisch bestimmt:

U gefunden $7 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 100%.

b) Ein Gestein von der folgenden Zusammensetzung:

Fe 8,5% Ca 4% Al 15% Na 3% V 0,25%

SiO_2 52,4% Mg 5% K 4% TiO_2 2% U 0,008%

wurde jeweils zur Abtrennung des angegebenen Urans aufgeschlossen und anschliessend die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt. Das bei der Ammoniumcarbonat-Trennung ausfallende Fe_2O_3 , H_2O wurde jeweils mit bekannten Mengen von U versetzt, die Anreicherung erneut durchgeführt und im resultierenden Material das Uran bestimmt.

Gesteins-Einwaage .	1,0488 g	0,4945 g	0,4945 g
U-Zusätze	$25 \cdot 10^{-6}$ g	$25 \cdot 10^{-6}$ g	$30 \cdot 10^{-6}$ g
U gefunden	$24 \cdot 10^{-6}$ g	$24 \cdot 10^{-6}$ g	$28,5 \cdot 10^{-6}$ g
d. i.	96%	96%	95%

e) Zur Aufschlusslösung von 1 g eines eisenhaltigen Tones, dessen Urangehalt zu $< 10^{-7}$ g/g Ton bestimmt worden war, wurden $5 \cdot 10^{-6}$ g Uran zugefügt. Es wurde die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und im resultierenden Material nach Aufnahme in 1 g NaF das U bestimmt.

U gefunden $4,5 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 90%.

d) Zur Aufschlusslösung von 1 g eines Tones mit einem Urangehalt von $7,5 \cdot 10^{-6}$ g/g Gestein wurden $12,5 \cdot 10^{-6}$ g U gegeben, die NH_3 - und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Trennung durchgeführt und wie angegeben das U bestimmt.

U berechnet $20 \cdot 10^{-6}$ g, gefunden $18,5 \cdot 10^{-6}$ g, d.i. 92,5%.

IV. Uran-Bestimmungen in Gesteinen.

Zur Erläuterung der bei der Bestimmung des Urangehalts im Gestein befolgten Arbeitsweise seien die Zahlenwerte von zwei Beispielen ausführlich angegeben. Die Ergebnisse aller anderen Bestimmungen sind in Tabelle III zu finden. Die Angaben beziehen sich, soweit nichts anderes vermerkt ist, auf die lufttrockenen, ungeglühten Gesteine und sind stets aus mehreren Bestimmungen abgeleitet¹⁾.

Analyse Nr. 58.

Grenzbitumen Serpiano, Schicht S X; Schicht-Mächtigkeit: 40 cm; Eisengehalt: 8,75%; Glühverlust: 28%, d.i. Rückstand 72% (Faktor: 0,72).

Einwaage, geglühte Substanz: 0,952 g; Aufschluss: Soda.

	I	II
Verarbeitet	50 cm ³	25 cm ³
Rückstand	2,5 mg	6,0 mg
Farbe des Rückstandes	weiss	weiss
Aufgenommen in NaF	1 g	2 g
Farbe der Perlen	weiss	weiss
Intensität (ausgedrückt in γ U/g NaF) .	15	4
U in 100 cm ³ Aufschlusslösung	15·2 = 30	4·2·4 = 32

$$\text{Uran im Gestein: } \frac{30 \cdot 22}{0,952 \cdot 100} = 22,7 \text{ g/t} \quad \frac{32 \cdot 72}{0,952 \cdot 100} = 24,2 \text{ g/t.}$$

Analyse Nr. 90.

Dolomit, Zwischenschicht des Grenzbitumens Serpiano; Glühverlust: 17%, d.i. 83% Rückstand (Faktor: 0,83).

Analyse	I	II
Einwaage	1,466 g	2,145 g
Aufschluss	Soda	Soda
Verarbeitet	30 cm ³	25 cm ³
Rückstand	5 mg	2,5 mg
Farbe des Rückstandes	weiss	weiss
Aufgenommen in NaF	1 g	1 g
Farbe der Perlen	weiss	weiss
Intensität (ausgedrückt in γ U/g NaF).	2,5	3
U in 100 cm ³ Aufschlusslösung	2,5·3,3 = 8,3	3·4 = 12

$$\text{Uran im Gestein: } \frac{8,3 \cdot 83}{1,466 \cdot 100} = 4,7 \text{ g/t} \quad \frac{12 \cdot 83}{2,145 \cdot 100} = 4,6 \text{ g/t}$$

¹⁾ Siehe Diss. K. Stier, Basel 1948.

Tabelle III.

	Urangehalt in g pro Tonne
Kohlige Produkte und Bitumina:	
Walliser Anthrazit, Karbon Chandolin	3,0 (Asche)
Karbonschiefer Grube Gröne I	4,5 (Asche)
Posidonien-Schiefer, Lias Frick	2
Bituminöser Schiefer, Autunien Bohrung Wintersingen	9
Bituminöser Schiefer, Biancone Breggia-Tal	9
Süsswasserkalk mit bit. Kohle, Chattien Palézieux	15
Grenzbitumen Serpiano ¹⁾ Schicht: S II	20
	S III 21
	S V 20
	S IX 25
	S X 24
	S XI 17
	S XII 35
	S XIII 39
	S XIV 24
	S XVa 54
	S XVb 23
	S XVI 36
	S XVII 33
	SS 12
	S XVIII 47
	S XIX 17
	technischer Schwefelrückstand 23
Grenzbitumen Gal. Ravetta Schicht: R I	60
	R II 75
	R III 72
	R IV 96
Grenzbitumen ob Albio Schicht: A I	21
	A III 18
	A IV 21
Fossilführende Bank im Dolomit von Serpiano	8
Dolomit, Zwischenschicht des Grenzbitumens von Serpiano	5
Chloroformextrakt des Grenzbitumens von Serpiano kein U nachweisbar	—
Posidonienschiefer Mont Terri, Lias, Schurf 7 Probe a	12
	Probe b 10
	Probe c 10
Eisenerze:	
Oolithisches Chamosit-Eisenerz, Callovien Erzegg	0,5
Oolithisches Eisenerz, Callovien Ribiboden Windgälle	0,5

¹⁾ Über die Bezeichnung der Schichtfolgen siehe Diss. *M. Blumer*, Basel 1949.

Tabelle III (Fortsetzung).

	Urangehalt in g pro Tonne
Oolithisches Eisenerz, Callovien	Erzgrube Herznach
	Stufe I
	Stufe II
geschlämmt	Stufe II
	Stufe III
	Stufe IV
Oolithisches Eisenerz, Murehisonaeschiechten . .	Steinbrücklein bei Liestal
Bohnerz, Eocän	Kohlholz ob Lausen
Bauxite und Rotschlamm:	
Französischer Bauxit (Nr. 1)	4
Französischer Bauxit (Nr. 3)	2,5
Istrischer Bauxit (Nr. 2)	7
Istrischer Bauxit (Nr. 2) neue Probe	4
Weisser Bauxit (Nr. 4)	1,5
Griechischer Bauxit (Nr. 5)	4
Rotschlamm I	15
Rotschlamm II	22
Mineralien der Mürtshenalp:	
Erzführende schwarze Schicht im weissen Verrucano	180
Verrucano-Breccie	Lager am Silberspitz
	26
Feinkörniger roter Verrucano	Unt. Bärenboden
	4,5
Weisser Quarzit im Verrucano	Nordseite M'alp
	4,5
Dolomit Verrucano	Hauptgrube
	3,5
Verschiedene Gesteine und Rheinwasser:	
Radiolarit	0,5
Molybdänglanz, Baltschiedertal	5,5
Biotitgranit, Aiguilles Rouges	2,5
Gneiss, Vergelettal	4
Granit, nahe einem Pegmatitgang, Bergell	7
Pegmatit, Brissago	0,1
Pegmatit, magmatisch	0,1
Pegmatit mit Muscovit, Bergell	7,5
Pegmatit mit Muscovit, Bergell	5
Pegmatit mit Biotit, Bergell	6
Pegmatit mit chloritischen Flecken, Bergell	11
Pegmatit, Bergell	17
Pegmatit, Bergell	25
Rheinwasser	0,2 · 10 ⁻⁶ g U/Liter
Sediment des Rheinwassers (0,6 g geglähtes Sediment aus 10 Litern Wasser)	0,3

V. Eine Bestimmungsmethode für Uran in Gesteinen mit mehr als 0,05% U.

Abschliessend sei vermerkt, dass wir uns in mehreren Versuchen überzeugt haben, dass die beschriebene Methode auch geeignet ist, den Urangehalt in Gesteinen mit mehr als 0,05% U zu bestimmen. In solchen Fällen wird die Aufschlusslösung direkt entsprechend der Uran-Konzentration verdünnt, so dass 1 cm³ der resultierenden Lösung ca. 5 · 10⁻⁶ g Uran enthält. Eine Abtrennung des U erübrigt sich bei einer solchen Verdünnung der für eine Störung der Fluoreszenz in Betracht kommenden Ionen. Die Bestimmung des Urans kann alsdann ausgehend von 1 cm³ der Lösung fluorometrisch mit einer Genauigkeit von ca. ± 10% durchgeführt werden.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *L. Vonderschmitt* (Geologische Anstalt der Universität Basel) und Herrn Prof. *P. Huber* (Physikalische Anstalt der Universität Basel) für die Unterstützung der Untersuchungen verbindlichst danken.

Zusammenfassung.

Es wird über Erfahrungen mit einer fluorometrischen Methode zur Bestimmung von Uran berichtet und eine für Serienbestimmungen geeignete Arbeitsweise zur Abtrennung und Anreicherung von Uran angegeben. Mit Hilfe dieser Methoden wurde die Urankonzentration in einer Reihe von Gesteinen ermittelt.

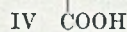
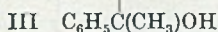
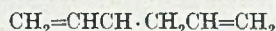
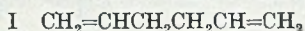
Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

8. Konstitution des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls

von P. Karrer und S. Perl.

(30. XI. 49.)

Für das Mono-bromierungsprodukt des Diallyls (I)¹⁾ mit Bromsuccinimid hatten wir Formel II als die wahrscheinlichste gehalten²⁾, da es beim Umsatz mit Benzophenon und Magnesium das Carbinol III lieferte, dessen Konstitution sich aus seinem Abbau ergeben hatte²⁾. Später haben *L. Bateman*, *J. I. Cunneen* & *H. P. Koch*³⁾ aus demselben Bromid mit Magnesium und CO₂ die Carbonsäure IV erhalten, deren Bildung völlig derjenigen des Carbinols III entspricht.



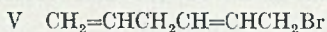
1) *P. Karrer* & *W. Ringli*, *Helv.* **30**, 863, 1771 (1947).

2) *P. Karrer* & *P. Schneider*, *Helv.* **31**, 395 (1948).

3) *Nature* **164**, 242 (1949).

Die englischen Autoren geben aber dem Hauptanteil des Monobromierungsproduktes aus Diallyl nicht die Konstitution II, sondern V, und zwar auf Grund des Ultrarotspektrums. Ca. 90% von V sollen darin enthalten sein. "With the aid of infra-red and ultraviolet spectrographic technique, this structural problem is readily resolved."

Schon vor der Veröffentlichung der Mitteilung von *Bateman, Cunneen & Koch* hatten wir die Formel dieses Mono-bromids nochmals überprüft, und zwar durch Abbau mit Ozon. Wir fanden, dass das Bromid beim Ozonabbau Formaldehyd und Acetaldehyd liefert, und zwar in annähernd gleichen Mengen. Infolgedessen besteht es überwiegend aus der Verbindung VI, dem 3-Brom-hexadien-(1,4), nicht aus V¹⁾. Die Auffassung von *Bateman et al.*, die sie aus dem Ultrarotspektrum ableiteten, ist nicht richtig.



Bei der Synthese der Umsetzungsprodukte III und IV findet demnach Wanderung einer Doppelbindung statt.

Bei dieser Gelegenheit müssen wir noch ein früheres Versehen, das wir bedauern, berichtigen. Der von uns kürzlich beschriebene²⁾ Mucondialdehyd ist nicht neu, sondern schon von *F. G. Fischer & K. Löwenberg*³⁾ auf anderem Wege hergestellt worden. Wir danken Herrn Prof. *F. G. Fischer* für diesen Hinweis. In einigen Punkten weichen die früheren Angaben allerdings von unseren Beobachtungen ab; während die Substanz früher als grün beschrieben wurde, ist unser Mucondialdehyd eine hellgelbe Substanz, wie das Octadien-(3,5)-dion-(2,7), mit dem sie dasselbe chromophore System teilt.

Experimenteller Teil.

Ozonabbau des 3-Brom-hexadiens-(1,4) (VI).

1,770 g des Bromids wurden in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Kühlung während 8 Stunden mit Ozon behandelt, wobei sich das Ozonid als viskoses Öl abschied. Hierauf destillierte man den Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum vorsichtig ab, fügte 100 cm³ Wasser hinzu und kochte das Reaktionsgemisch unter gleichzeitiger Einleitung der gasförmigen Reaktionsprodukte in eine Dimedonlösung während ca. 2 Stunden.

Die Formaldehyd-Bestimmung führten wir nach der Methode von *John H. Yoc & Lewis C. Reid*⁴⁾ aus, bei welcher die Bestimmung mit einer durch Natriumacetat und Salzsäure auf pH 4,6 gepufferten Dimedonlösung geschieht. Man filtriert nach 12stündigem Stehen die Fällung durch einen Glasfildertiegel, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 60° bis zur Gewichtskonstanz.

Aus 1,770 g 3-Brom-hexadien-(1,4) erhielten wir bei der beschriebenen Verarbeitung 1,90 g einer Mischung von Aldehyd-dimedonverbindungen, die im Rohzustand bei 130 bis 140° schmolz. Die Hälfte dieser Menge (0,95 g) haben wir aus Alkohol umkristallisiert und dabei die Formaldehyd-dimedonverbindung vom Smp. 186° rein erhalten.

¹⁾ Kleine Mengen von V können immerhin darin vorkommen.

²⁾ *Helv.* **32**, 1013 (1949).

³⁾ *B.* **66**, 665 (1933).

⁴⁾ *J. Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.* **13**, 238 (1941). *C.* **1942**, II, 2568.

Die andere Hälfte des Rohproduktes (0,95 g) wurde nach *D. Vorländer*¹⁾ auf die Acetaldehyd-dimedonverbindung aufgearbeitet. Man erwärmte das Rohprodukt mit der 4-5fachen Menge Eisessig, versetzte mit eiskaltem Wasser und filtrierte nach 12 Stunden den Niederschlag ab. Er wurde hierauf mit kalter Sodalösung geschüttelt, wobei die Formaldehydverbindung in Lösung geht und aus dem alkalischen Filtrat mit Essigsäure gefällt werden kann, während die Acetaldehydverbindung durch das Erhitzen mit Eisessig in ein Anhydrid verwandelt wird, das in kalter Sodalösung unlöslich ist. In dieser Weise erhielten wir 0,431 g des Anhydrids der Acetaldehyd-dimedonverbindung vom Smp. 174°.

Zusammenfassung.

Für den Hauptanteil des Mono-bromierungsproduktes des Diallyls mit Bromsuccinimid wird die Konstitution des 3-Bromhexadiens-(1,4) durch Ozonabbau bewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

9. Beitrag zur Konstitution des Vitamins A₂

von P. Karrer und P. Schneider.

(30. XI. 49.)

Vor kurzem ist es *E. M. Shantz*²⁾ gelungen, ein kristallisiertes Derivat des Vitamins A₂ herzustellen, den Phenylazobenzoësäure-ester. Wir haben seine Versuche wiederholt und können sie im wesentlichen bestätigen. Nur den Schmelzpunkt des Vitamin-A₂-Phenylazobenzoates fanden wir höher; die beste Fraktion schmolz bei 94—95°, eine zweite bei 81—82° (*E. M. Shantz* gibt 76—77° an); es ist möglich, dass weitere Kristallisationen noch etwas höher schmelzende Präparate ergeben würden. Die geringen Ausbeuten an der Verbindung verboten zunächst weitere Umkristallisationen.

C₃₃H₃₅O₂N₂ (494,3) Ber. C 80,12 H 7,74%

C₃₃H₃₆O₂N₂ (492,3) Ber. C 80,44 H 7,37% Gef. C 80,09 H 7,23%

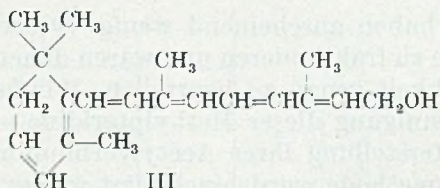
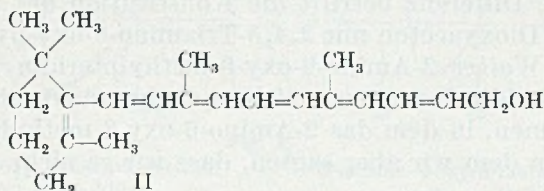
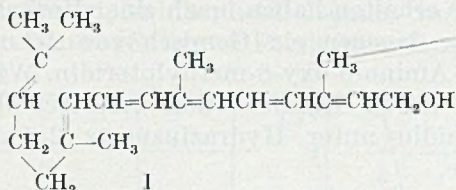
Sowohl das Vitamin-A₂-Phenylazobenzoat wie das daraus durch Verseifung erhaltene Vitamin A₂ haben wir mit Ozon abgebaut; hierbei wurde kein Aceton erhalten, während mit denselben Mengen Pseudojonon und Pseudojonylidenäthylalkohol Aceton unter denselben Abbaubedingungen ohne Schwierigkeit als p-Nitrophenylhydrazon gewonnen werden konnte. Daraus ergibt sich, dass die von uns s. Z.³⁾ vorgeschlagene Formel I für Vitamin A₂ vermutlich nicht zutreffend ist.

¹⁾ Z. Analyt. Chem. 77, 321 (1932).

²⁾ Science 108, 417 (1948).

³⁾ P. Karrer, A. Geiger & E. Bretscher, Helv. 24, 161 E (1941); P. Karrer & E. Bretscher, Helv. 26, 1758 (1943).

Gegen die Formel II¹⁾ und III²⁾, die für Vitamin A₂ noch vorgeschlagen worden sind, gibt es ebenfalls zahlreiche Einwände³⁾, so dass die Frage der Konstitution der Verbindung noch offen steht.



Zürich, Chemisches Institut der Universität.

10. Beitrag zur Entstehung und Trennung der 2-Amino-6-oxy-8- und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridine. Methylpteridinrot

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(30. XI. 49.)

H. S. Forrest & J. Walker haben in ihrer letzten Abhandlung⁴⁾ über „den Einfluss des Hydrazins auf die Kondensation gewisser α -Ketole und verwandter Verbindungen mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin“ einige Befunde mitgeteilt, die mit den von uns früher veröffentlichten⁵⁾ nicht übereinstimmen. Wir haben daher unsere früheren Ergebnisse nachgeprüft.

¹⁾ *Gillam, Heilbron, Jones & Lederer*, *Biochem. J.* **32**, 405 (1938).

²⁾ *E. LeB. Gray*, *J. Biol. Ch.* **131**, 317 (1939); **134**, 397 (1940).

³⁾ Vgl. die Abhandlungen, Anmerkung 2, 3 (S. 38) und 2 (S. 39).

⁴⁾ *Soc.* **1949**, 2077.

⁵⁾ *Helv.* **32**, 431 (1949).

Die wesentlichen Differenzen waren folgende: aus 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Acetol wollen *Forrest & Walker* mit und ohne Hydrazin-Zusatz nur 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin (2-Amino-4-oxy-7-methylpteridin) erhalten haben, nach einer Vorbehandlung des Acetols mit Hydrazin dagegen ein Gemisch von 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin. Wir hatten s. Z. mitgeteilt, dass sich durch Kondensation von Acetol mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Hydrazinzusatz 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin bildete.

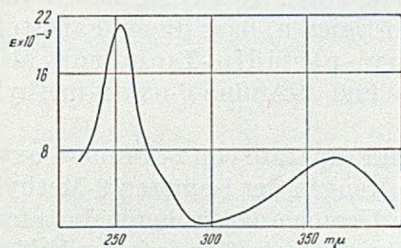
Die zweite Differenz betrifft die Konstitution des Umsetzungsproduktes von Dioxyaceton mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin, wobei *Forrest & Walker* 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin neben wenig des 8-Methylpteridin-Isomeren erhielten, während wir ein Reaktionsprodukt gewannen, in dem das 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin enthalten war, von dem wir aber sagten, dass wir es nicht näher untersuchten.

Forrest & Walker haben anscheinend wenig Versuche gemacht, ihre Reaktionsprodukte zu fraktionieren und waren daher kaum in der Lage, deren Einheitlichkeit genau zu beurteilen. Wir hatten für die Fraktionierung und Reinigung dieser Methylpteridine und ähnlicher Pteridinderivate die Herstellung ihrer Acetylverbindungen empfohlen¹⁾. Diese Reinigungsmethode wurde auch jetzt wieder angewendet. Dabei mussten wir die Erfahrung machen, dass die Trennung der isomeren 2-Amino-6-oxy-9- und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridine noch erheblich schwieriger ist, als wir früher annahmen, und dass es manchmal zu ihrer Reindarstellung viel häufigerer Kristallisationen ihrer Acetylverbindungen bedarf, als wir sie s. Z. ausführten. Das von uns früher¹⁾ beschriebene Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin (Smp. 295° Zersetzung) war einheitlich, aber das Präparat von Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin enthielt noch etwas von dem 9-Methyl-Isomeren. Der Zersetzungspunkt der reinen Substanz liegt bei 315°.

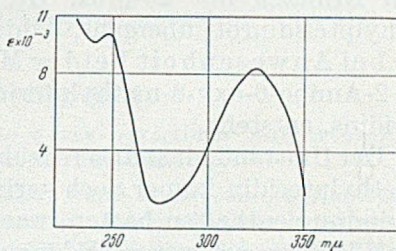
Die Nachuntersuchung der Kondensation von Acetol mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin unter Hydrazinzusatz in der früher¹⁾ beschriebenen Weise führte zu einer Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin. Ihre beiden Acetylderivate wurden rein hergestellt und aus ihnen die entacetylierten Pteridine regeneriert. Deren Abbau führte zu den beiden isomeren Pteridin-8- bzw. Pteridin-9-carbonsäuren. Die Reinheit aller dieser Verbindungen wurde durch Aufnahme der Absorptionsspektren (Fig. 1 und 2) sowie durch die Farbreaktionen (siehe nachstehend) bewiesen.

¹⁾ Helv. 32, 431 (1949).

Auch bei der Kondensation von Dioxyaceton mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin (letzteres als Hydrogensulfitverbindung angewandt) entstand eine Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin; beide Isomere wurden rein dargestellt und zu den betreffenden 8- bzw. 9-Pteridin-carbonsäuren abgebaut. —

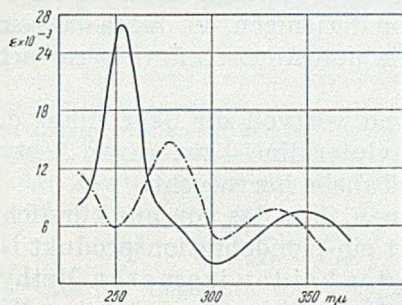


2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin
in 0,1-n. NaOH

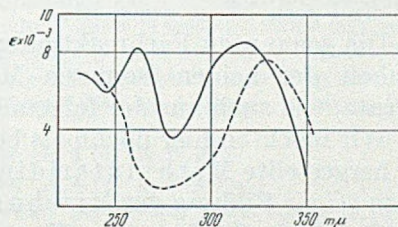


2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin
in 0,1-n. HCl

Fig. 1.



Mono-acetyl-2-amino-6-oxy-8-
methylpteridin
—— in 0,01-n. NaOH
----- in 0,01-n. HCl



—— 2-Amino-6-oxy-pteridin-
carbonsäure-8 in 0,1-n. HCl
----- 2-Amino-6-oxy-pteridin-
carbonsäure-9 in 0,1-n. HCl

Fig. 2.

Verwendete man statt der Hydrogensulfitverbindung des Triamino-oxy-pyrimidins die freie Base selbst zur Kondensation, so entstand eine Mischung der beiden Methylpteridinisomeren, in der das 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin überwog. Ob die eine oder andere Methylpteridinverbindung bei den verschiedenen Kondensationen in grösserer Menge auftritt, hängt stark von geringfügigen Änderungen der Reaktionsbedingungen ab.

Wir hatten in unserer früheren Mitteilung¹⁾ zwei Farbreaktionen beschrieben, die eine: Rotfärbung beim Erhitzen mit 20-proz. H₂SO₄, die andere: Blaufärbung beim Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure, die als charakteristisch für das 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin bzw. dessen Acetylverbindung angesehen wurden; wir betonten gleich-

¹⁾ Helv. 32, 431 (1949).

zeitig, dass beide Farbreaktionen mit dem isomeren 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin negativ ausfallen. Letzteres ist zutreffend; ferner ist es richtig, dass Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin mit Ameisensäure einen blauen Farbstoff ergibt. Dagegen müssen wir unsere Angabe, dass 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und seine Acetylverbindung beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 in einen roten Farbstoff, das Methylpteridinrot, übergeht, dahin korrigieren, dass dieser Farbstoff nur bei Anwesenheit beider Methylpteridin-Isomeren, also des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins, entsteht.

Der Umstand, dass unsere früheren Präparate von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin immer noch geringe Mengen der isomeren 9-Methylverbindung enthalten hatten, war die Ursache des früheren Irrtums.

Wir können heute noch hinzufügen, dass ein Gemisch der beiden Acetylverbindungen des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins beim Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure eine schmutzig blaurote bis gelbrote Lösung entstehen lässt. Diese Färbung ist ganz verschieden von derjenigen, die durch das reine Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin und Ameisensäure verursacht wird und rein blau aussieht.

Die genannten Farbreaktionen sind wertvoll zur Beurteilung der Reinheit der beiden isomeren Methylpteridine bzw. ihrer Acetyl-derivate, wie auch aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Wir möchten hier nochmals betonen, dass das von uns kürzlich¹⁾ rein hergestellte Methylpteridinrot ein Kondensationsprodukt ist, das zu seiner Bildung der Mischung der beiden isomeren Methylpteridine bedarf. Über seine Konstitution soll in einer nächsten Mitteilung berichtet werden.

Farbreaktionen der Acetylpteridine.
Erhitzen auf 100° während der angegebenen Zeiten.

Isomere	Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin (A)	Gemisch von A + B	Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridin (B)
H_2SO_4 (20-proz.)	1 ^h : keine Färbung	nach 3 Min.: starke Rotfärbung	1 ^h : keine Färbung
Ameisensäure (85-proz.)	5 Min.: rosa, 45 Min.: klar blau	30 Min.: blaurot bis gelbrot, bleibt	3 ^h : keine Färbung

Die Proben, bei denen keine Färbung auftrat, wurden ca. 5–6 Stunden erhitzt und beobachtet; einzig das 8-Isomere in verdünntem H_2SO_4 zeigte dabei eine ganz schwache Grünfärbung. (Die Blaufärbung des 8-Isomeren mit Ameisensäure scheint eine Acylierung des Pterins vorauszusetzen. Das reine, freie Pterin gab auch nach 5 Stunden keine

¹⁾ Helv. 32, 1689 (1949).

Färbung, nach dem Lösen in reinem Essigsäureanhydrid und Entfernen des Lösungsmittels trat jedoch bei erneuter Behandlung mit Ameisensäure sofort Blaufärbung ein. Unacetylierte Pteringemische aus Glycerinaldehyd, Acetol, Chloracetol usw. zeigen hingegen beim Behandeln mit Ameisensäure bald Blaurotfärbung. Das nicht acetylierte, reine 8-Isomere mit dem nicht acetylierten 9-Isomeren gemischt, zeigt auch keine Blaufärbung, eine Rosafärbung tritt auf bei Verwendung des Gemisches auf unacetyliertem Isomeren und acetyliertem 9-Isomeren.)

Die Rotfärbung mit Schwefelsäure (Methylpteridinrotbildung) tritt auch beim Gemisch der freien Pterine auf.

Experimenteller Teil.

1. Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Acetol und Hydrazin nach unserer Vorschrift¹⁾.

Aus 5 g des rohen Kondensationsproduktes wurde in der üblichen Weise¹⁾ durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das Acetylderivat (6 g) hergestellt. Dieses haben wir zuerst mit 200 cm³ und dann mit 100 cm³ Alkohol ausgekocht. Aus den Alkoholauszügen kristallisierten in beiden Fällen Gemische mit unscharfen Zersetzungspunkten von 260–290°.

Den bei dieser Behandlung ungelöst gebliebenen Anteil des rohen Acetylierungsproduktes haben wir mit 30 cm³ siedendem Wasser ausgezogen und aus dem Wasserzug auszug ein in feinen Nadeln kristallisierendes Gemisch vom Smp. 260–270° (unter Zersetzung) erhalten.

Etwa 500 mg bisher ungelöst gebliebener Substanz bestanden aus bereits ziemlich reinem Monoacetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin (Monoacetyl-2-amino-4-oxy-6-methylpteridin). Nach zwei Kristallisationen aus Wasser (Tierkohlebehandlung) war die Verbindung rein. Lange, fast farblose Stäbchen (aus Wasser) oder kurze Balken mit dreieckigem Querschnitt und abgeschrägten Enden (aus Alkohol), vom Smp. 315° (unter starker Zersetzung). Analyse nach dem Trocknen im Hochvakuum während 15' bei 150–160°:

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. „ 49,42	„ 4,19	„ 32,07%

Aus den Gemischen vom Smp. 260–290° liessen sich nach häufigem, verlustreichem Umkristallisieren aus viel Wasser weitere Mengen dieser Substanz in den Spitzenfraktionen isolieren.

Aus dem Gemisch vom Smp. 260–270° erhielten wir nach einer zweiten Kristallisation aus 25 cm³ Wasser 955 mg feine, nadelförmige Kristalle, die auch ein Gemisch darstellten. Diese wurden oftmals aus Alkohol umkristallisiert und aus den Spitzenfraktionen schliesslich 130 mg farblose, dicke, sechseckige Plättchen vom Smp. 295° (unter Zersetzung) erhalten, die, aus Wasser umkristallisiert, Stäbchen des von uns früher (loc. cit.) beschriebenen Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methylpteridins (Acetyl-2-amino-4-oxy-7-methylpteridin) lieferten. Durch Kristallisation aus Alkohol entstanden wieder die Plättchen. Trocknen während 15' bei 150°/0,01 mm Hg.

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. „ 49,10	„ 4,26	„ 32,24%

Das Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methylpteridin verseiften wir in der üblichen Weise mit verdünnter Natronlauge während einer Stunde bei 90° und erhielten nach dem Ansäuern der heissen, verdünnten Lösung auf pH 5 das freie Pterinderivat in Form von zu Büscheln vereinigten, hellgelben Nadeln. Das Absorptionsspektrum wurde in 0,1-n. NaOH und in 0,1-n. HCl bestimmt. Es ist identisch mit dem von *J. H. Mouat et al.*²⁾ für 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin (2-Amino-4-oxy-6-methylpteridin) angegebenen (Fig. 1).

Zur weiteren Bestätigung ihrer Konstitution wurden die beiden isomeren Acetylpteridine zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydativ abgebaut. Wir lösten 50 mg

¹⁾ Helv. **32**, 431 (1949).

²⁾ Am. Soc. **70**, 14 (1948).

Acetylverbindung in 1 cm³ 2-n. NaOH, versetzten die Lösung mit einem Überschuss an Kaliumpermanganat (in ca. 8 cm³ Wasser gelöst), erwärmten die Mischung während mindestens ½ Stunde im siedenden Wasserbade und zerstörten dann den Überschuss des Oxydationsmittels mit Alkohol. Nach dem Filtrieren wurde mit siedendem Wasser auf 50 cm³ aufgefüllt und die Lösung siedend mit Essigsäure angesäuert. Nach einigen Stunden konnte die Säure in reiner Form abfiltriert werden. Wir führten die Säuren meistens in ihre Na-Salze über und bestimmten die Fluoreszenzfarbe in sehr verdünnter Lauge sowie die charakteristische UV-Absorption in 0,1-n. NaOH und in 0,1-n. HCl¹⁾.

Unser Acetylpteridin vom Smp. 315⁰ (unter Zersetzung) lieferte 2-Amino-6-oxyppteridin-8-carbonsäure mit blauer Fluoreszenz; Maximum der kurzwelligen Bande in NaOH 263—264 m μ , das charakteristische Spektrum in HCl vgl. Figur 2.

Das Acetylpteridin vom Smp. 295⁰ (unter Zersetzung) lieferte 2-Amino-6-oxyppteridin-9-carbonsäure mit grüner Fluoreszenz, Maximum der kurzwelligen Bande in NaOH bei 257—258 m μ ; charakteristisches Spektrum in HCl, Figur 2.

Zur Bestätigung der Eigenschaften des Acetyl-2-amino-6-oxyppteridins stellten wir es auch durch Acetylierung von 2-Amino-6-oxyppteridin-8-methylpteridin, das wir aus Methylglyoxal nach der Vorschrift von *J. Walker*²⁾ gewonnen hatten, her. Die Verbindungen stimmten im Spektrum, in der Analyse, in der Kristallform und der Löslichkeit, im Schmelzpunkt sowie im Produkt des oxydativen Abbaus überein.

2. Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit Dioxyaceton.

18 g der Hydrogensulfiterverbindung des 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidins lösten wir in siedendem Wasser (350 cm³), das 10 cm³ Eisessig enthielt. Wir hielten die Lösung während fünf Minuten im Sieden, wobei SO₂ entwickelt wurde und filtrierten sie dann. Nach dem Abkühlen auf 80⁰ gaben wir 7 g Dioxyaceton hinzu und filtrierten nach ¼ Stunden das Kondensationsprodukt (5 g) heiss ab. Eine kleine Probe der Substanz kristallisierten wir aus angesäuertem Wasser um und erhielten gelbe, plättchenförmige Kristalle, deren Spektrum in alkalischer Lösung bestimmt wurde. Die langwellige Bande wies ein Maximum bei 360—361 m μ auf, was auf ein Gemisch der 8- und 9-isomeren Methylpteridine hinweist (9-Isomeres: λ max = 357 m μ , 8-Isomeres: λ max = 365 m μ).

4,7 g des Rohproduktes kochten wir bis zur Auflösung in 90 cm³ Essigsäureanhydrid und liessen die Lösung über Nacht kristallisieren. Es schieden sich 2,2 g Kristalle aus, die aus 50 cm³ Wasser umkristallisiert wurden, wobei viel unlösliches Material abgetrennt werden konnte. Die Lösung schied fast reines Acetyl-2-amino-6-oxyppteridin kristallisiert aus, das wir noch einmal aus Wasser umkristallisierten: 380 mg reine Substanz. Trocknen während 15 Minuten bei 150⁰/0,01 mm Hg.

C ₉ H ₉ O ₂ N ₅	Ber. C	49,32	H	4,14	N	31,96%
(219,22)	Gef. „	49,16	„	4,25	„	32,24%

Der Abbau lieferte 2-Amino-6-oxyppteridin-8-carbonsäure. Aus den Mutterlaugen wurden beim Einengen Gemische erhalten.

Das Essigsäureanhydrid-Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand aus Wasser und aus Alkohol umkristallisiert. Wir erhielten auf diese Weise 400 mg reines Acetyl-2-amino-6-oxyppteridin-9-methylpteridin, sechseckige Plättchen vom Smp. 295⁰ (unter Zersetzung), das beim Abbau 2-Amino-6-oxyppteridin-9-carbonsäure ergab.

Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin (freie Base), Dioxyaceton, Essigsäure und Borsäure in Wasser von 80⁰ erhielten wir ein Gemisch (erkennbar an den Farbreaktionen) der beiden Isomeren, das offenbar reicher an dem 9-Isomeren war als das bei der oben beschriebenen Kondensation erhaltene Produkt (Maximum der langwelligen Bande in NaOH qualitativ bestimmt bei 359 m μ). Beim Umkristallisieren des Acetylderivates erhielten wir Spitzenfraktionen, die mit Acetyl-2-amino-6-oxyppteridin-9-methylpteridin identisch waren (Analyse, Schmelzpunkt, Abbau). Aus den Mutterlaugen konnten wir nur Gemische, aber kein reines Acetyl-2-amino-6-oxyppteridin isolieren.

¹⁾ Helv. 32, 1041 (1949). *H. S. Forrest & J. Walker*, Soc. 1949, 2077.

²⁾ Soc. 1949, 2077.

Zusammenfassung.

Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Acetol unter Hydrazinzusatz bilden sich 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin, die über die Acetylverbindungen getrennt wurden. Ebenfalls Mischungen dieser beiden isomeren Methylpteridine entstehen bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Dioxyaceton (ohne Hydrazinzusatz).

Die reinen Acetylderivate des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridins, sowie ihre Unterscheidung durch Farbreaktionen (mit H_2SO_4 und Ameisensäure) werden beschrieben.

Methyl-pteridinrot entsteht aus der Mischung von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin und 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin beim Erhitzen mit 20-proz. H_2SO_4 .

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

II. Analysen schweizerischer Sediment-Gesteine.

Geochemische Untersuchungen II

von Max Blumer und H. Erlenmeyer.

(10. XII. 49.)

Über die Verteilung und Anreicherung der Ionen in den rein anorganischen Sedimentgesteinen sind durch die grundlegenden Arbeiten von *V. M. Goldschmidt*¹⁾ wichtige Anhaltspunkte gewonnen worden. Weniger erforscht sind hingegen die Gesetzmässigkeiten, die bei der Anreicherung von Ionen in Gesteinen mit organischen Bestandteilen wirksam waren. Insbesondere ist in den Bitumina die Anreicherung gewisser Spurenelemente nicht mehr aus den für die anorganischen Anreicherungsmechanismen grundlegenden Ionenpotentialen abzuleiten. Auffallend ist in diesen Gesteinen die hohe Konzentration von Vanadium, Nickel, Molybdän und Uran, ein Befund, der nur durch die Annahme eines besonderen Anreicherungsmechanismus zu verstehen ist.

Im folgenden berichten wir über Analysen einer grösseren Zahl von Gesteinen mit organischen Bestandteilen, die unter besonderer Berücksichtigung einiger seltener Elemente durchgeführt wurden. Die Auswahl der Gesteine erfolgte hierbei mit der Absicht, Unterlagen für ein eingehendes Studium der für die Anreicherung von

¹⁾ *V. M. Goldschmidt*, Metallwirtschaft 10, 265 (1931); Soc. 1937, 655.

Ionen in Gesteinen mit organischen Bestandteilen massgebenden Faktoren zu gewinnen¹⁾).

Bei diesen Gesteinsanalysen wurden von den Hauptbestandteilen die Elemente Si, Fe und Ca ermittelt. Von den selteneren Elementen bestimmten wir Mn, Ni, Mo, P, V und Ti.

Von den analytischen Bestimmungsmethoden kommen für solche geochemischen Untersuchungen in erster Linie Verfahren in Betracht, die es erlauben, mit genügender Genauigkeit (d. h. $\pm 5-10\%$) und Empfindlichkeit das Ion auch in Gegenwart anderer Ionen zu bestimmen, da auf diese Weise Abtrennungsoperationen, die zumeist durch Mitfällen und Adsorption zu Verlusten führen, vermieden werden können. Da diese Forderungen insbesondere von den kolorimetrischen Bestimmungen mit Hilfe von spezifisch wirkenden Reagenzien erfüllt werden, haben wir zumeist kolorimetrische Verfahren verwendet.

Die Messungen wurden hierbei mit Hilfe eines Einzelzellen-Sperrschicht-Filterkolorimeters durchgeführt. Die als Lichtquelle verwendete Niedervoltlampe wurde durch einen Transformator und Röhrengleichrichter aus dem Lichtnetz gespiesen, die Brennspannung wurde über zwei Messakkumulatoren gepuffert. Mit Hilfe des Instrumentes konnte bei Verwendung von geeichten Reagenzgläsern ein Unterschied in der Durchlässigkeit zweier Lösungen von 0,2% eben noch festgestellt werden.

A. Vorbereitung der Analysenproben und Aufschlüsse.

Die lufttrockenen Gesteine werden in zentimetergrosse Stücke zerschlagen und eine Probe von 50—100 g entnommen. Diese wird zuerst im *Plattner*-Mörser und dann in der Achtreibschale zerkleinert, bis sie vollständig ein Sieb von 0,08 mm Maschenweite passiert. Vor dem Einwiegen wird die zur Analyse bestimmte Menge bei 110° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1. Glühen der Proben.

a) Bestimmung des Glühverlustes. Die Proben werden geglüht, wenn es sich um bituminöse und kohlige Gesteine handelt, um auf diese Weise den Gehalt an organischer Substanz näherungsweise zu ermitteln. Das Gesteinspulver wird bei möglichst niedriger Temperatur über freier Flamme im schräggestellten Porzellantiegel abgeröstet. Dabei wird auch der Pyrit in FeS und teilweise in Fe₂O₃ übergeführt. Wenn die Temperatur von 500° nicht wesentlich überschritten wird, bleibt CaCO₃ erhalten.

Die so gewonnenen Werte für den Glühverlust sind gut reproduzierbar, entsprechen aber infolge des unkontrollierbaren Verlustes an Wasser und Schwefel nur angenähert dem Gehalt an organischer Substanz.

Beleganalysen: Drei Bitumenproben von Serpiano wurden wie oben beschrieben abgeröstet.

Probe S IX	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	28,4; 28,3%
Probe S X	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	31,6; 31,9%
Probe S XI	Glühverlust (zwei Bestimmungen)	21,5; 21,6%

¹⁾ Einzelheiten siehe Diss. *M. Blumer*, Basel 1949. Über eine geochemische Deutung der Resultate wird später berichtet werden.

b) Glühen tonhaltiger Gesteine. Ton, Bauxit und ähnliche silikathaltige Gesteine werden vor dem Aufschluss ebenfalls einige Zeit auf 500° erwärmt, wodurch beim anschliessenden Aufschluss eine Verbesserung der Löslichkeit in HCl erzielt wird.

2. Aufschliessen der Gesteinsproben.

Da es bei Serienanalysen, deren Ergebnisse Unterlagen für vergleichende Betrachtungen abgeben sollen, erwünscht ist, dass alle Gesteine in der gleichen Weise behandelt werden, benutzen wir ein kombiniertes Aufschlussverfahren. Nach der Behandlung des Materials mit Salzsäure fügt man der Vorschrift von *L. Weiss & H. Sieger*¹⁾ folgend Gelatine hinzu. Die sich abscheidende Kieselsäure und der in Salzsäure unlösliche Rückstand werden von der salzsauren Aufschlusslösung durch Filtration abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Die nach dem Veraschen des Filters erfolgende Behandlung des isolierten Materials mit HF wurde im Zusammenhang mit der SiO₂-Bestimmung quantitativ durchgeführt. Der Rückstand wird mit Soda aufgeschossen, die Sodaschmelze in Wasser aufgenommen, die Lösung mit HCl neutralisiert und mit der Lösung des Salzsäureaufschlusses vereinigt. Durch eine solche Arbeitsweise gelingt es, alle Typen von Gesteinen in vergleichbarer Weise zu lösen. Die resultierende Lösung wird im Masskolben auf 100 cm³ verdünnt. Zu den nachstehend beschriebenen Bestimmungen wurden aliquote Teile verwendet.

B. Verfahren zur Bestimmung der Hauptbestandteile.

1. Bestimmung des SiO₂.

Die geringe Menge von SiO₂, die beim Aufschliessen der Gesteinsprobe mit HCl in Lösung geht, wird durch den angegebenen Zusatz von Gelatine wieder ausgeschieden. Das durch Filtration isolierte Material enthält somit die gesamte Kieselsäure und wird wie beschrieben mit HF behandelt und die dem SiO₂-Gehalt entsprechende Gewichtsabnahme ermittelt.

Beleganalysen: Zur Überprüfung der Methode stand ein Standard-Eisenerz (Iron Ore A 175) des „Bureau of Analyzed Samples“, Middlesbrough, Yorkshire, zur Verfügung, in welchem die Kieselsäure wie oben beschrieben bestimmt wurde²⁾.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: **8,13%** SiO₂; Streuung zwischen 7,95 und 8,35%.

Gefunden: 8,06, 8,00, 8,06; Mittelwert: **8,04%** SiO₂.

2. Die Eisenbestimmung.

In einem aliquoten Teil der salzsauren Aufschlusslösung wurde das Fe(III) mit SnCl₂ reduziert und, nach der Entfernung des Überschusses an Reduktionsmittel mit HgCl₂, volumetrisch unter Verwendung von Halbmikrobüretten mit Dichromat oder Cer(IV)-sulfat bestimmt. Im ersten Fall wurde der Endpunkt potentiometrisch oder optisch (Indikator: Diphenylaminsulfosäure), im zweiten Fall immer potentiometrisch ermittelt.

¹⁾ *L. Weiss & H. Sieger*, Z. anal. Ch. 119, 245 (1940); *L. Weiss*, Z. angew. Ch. 54, 38 (1941).

²⁾ Gegenüber den Resultaten, die mit klassischen Methoden gefunden wurden, liegen die Werte etwas zu tief; eine Beobachtung, die auch von anderen Autoren gemacht wurde (siehe *Th. Hügi*, Schweiz. min. petr. Mitt. 25, 534 (1946)).



Beleganalysen: In 4 aliquoten Teilen einer Aufschlusslösung zu je 5 cm³ entsprechend je 50 mg Standard-Eisenerz wurde das Eisen bestimmt.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: 58,20% Fe; Streuung zwischen 58,09 und 58,30%.

Gefunden: 57,9, 58,2, 58,1, 58,2; Mittelwert: 58,1% Fe.

3. Die Calciumbestimmung.

Calcium wurde nach der Fällung und Umfällung als Oxalat nach den Angaben von *I. M. Kolthoff & E. B. Sandell*¹⁾ manganometrisch titriert. Die Störung durch Phosphat, Al(III) und geringe Mengen von Fe(III) wurden durch Zugabe von Citrat²⁾ ausgeschaltet. Bei Anwesenheit von grossen Eisenmengen ist diese Methode nicht ohne vorherige Abtrennung eines grossen Teils des Eisens durchführbar, da die grosse, zur Komplexbindung von Fe(III) zugegebene Citratmenge auch Ca(II) schwach komplex bindet und dadurch die Fällung verzögert oder bei Anwesenheit von sehr wenig Ca(II) verhindert. Zum Zwecke der Abtrennung des Eisens wurde für diese Fälle eine Schnellextraktionsmethode ausgearbeitet. Sie beruht darauf, dass die zur Extraktion von Eisen(III)-chlorid mit Äther günstigste Säurekonzentration gerade gleich ist der Konzentration des azeotropen Gemisches HCl-H₂O bei normalem Druck.

Man braucht demnach nur einen aliquoten Teil der salzsauren Probelösung weitgehend in einem Becherglas einzudampfen, wodurch automatisch die zur Extraktion günstigste Säurekonzentration eingestellt wird. Dann kühlt man rasch ab und überschichtet mit Äther, der zuvor mit 6-n. HCl gesättigt worden ist. Nach kurzem Rühren wird der Äther von der dickflüssigen Lösung, aus der das Aluminium als AlCl₃ · 6 H₂O auskristallisiert ist, dekantiert. Mit zwei weiteren Portionen Äther wird die Extraktion wiederholt, wobei man besonders darauf achtet, dass die Wände des Becherglases gut gewaschen werden. Nachher wird der in der salzsauren Phase gelöste Äther verjagt und im gleichen Becherglas das Ca(II) wie oben gefällt und umgefällt.

Für Fälle, wo diese Trennung notwendig ist, gilt, dass bei Anwesenheit von wenig Al kein Zusatz von Citronensäure nötig ist, da der Überschuss an Fällungsmittel, d. h. Oxalsäure, die Mitfällung des Al(III) und der geringen in der Lösung verbliebenen Menge Fe(III) verhindert.

Beleganalysen: Zu den Analysen wurden aliquote Teile einer Aufschlusslösung zu je 10 cm³ entsprechend 100 mg Erz verwendet. Die Ca-Bestimmung wurde nach der Abtrennung des Eisens mit der beschriebenen Schnellextraktionsmethode vorgenommen.

Iron Ore A 175: Berechnet als Mittelwert aus 14 Analysenangaben: 1,47% Ca; Streuung zwischen 1,43 und 1,57%, abgesehen von einem einzelnen Wert mit 1,14% Ca.

Gefunden: 1,40, 1,39, 1,53; Mittelwert 1,44% Ca.

¹⁾ *I. M. Kolthoff & E. B. Sandell*, Textbook of Quantitative Inorganic Analysis, New York 1945.

²⁾ *R. Fresenius & G. Jander*, Handbuch der analytischen Chemie, III, 2a, Berlin 1940, S. 235.

C. Bestimmung von Nebenbestandteilen.

1. Die Manganbestimmung.

Mangan wurde kolorimetrisch als Permanganat bestimmt¹⁾. Die Oxydation wurde in einem aliquoten Teil der Aufschlusslösung, nach Entfernung der Chloride durch mehrmaliges Eindampfen unter Zusatz von Salpetersäure, mit Perjodat oder Natriumwismutat ausgeführt. Bei Verwendung von Wismutat wurde der Überschuss an Oxydationsmittel durch Zentrifugieren entfernt.

2. Die Nickelbestimmung.

Nickel wurde als Nickelkomplex des Diacetyldioxim ohne Extraktion kolorimetrisch bestimmt²⁾.

Die Bestimmung wird durch die Anwesenheit von Fe(III) gestört. An Stelle des zumeist verwendeten Citrats benützten wir Natriumtartrat, um Fe(III) in Lösung zu halten. Bei Anwesenheit von wenig Eisen kann im Kolorimeter mit einem Grünfilter Nickel direkt bestimmt werden. Bei Anwesenheit von grösseren Eisenmengen neben wenig Nickel empfiehlt es sich, das Kolorimeter für eine gleich behandelte Probelösung, die aber kein Diacetyldioxim enthält, auf 100% Durchlässigkeit einzustellen. Man misst dann in der Messküvette nur den Anteil der Lichtabsorption, der dem Nickelkomplex zukommt.

In Gegenwart grösserer Mengen Ca(II) entsteht eine Fällung von Calciumtartrat; da dieses leicht übersättigte Lösungen bildet, kann aber die Bestimmung bei schnellem Arbeiten ohne Störung durchgeführt werden.

3. Die Molybdänbestimmung.

Zur Molybdänbestimmung wurde die Zinn(II)-chlorid-Kaliumrhodanid-Methode verwendet³⁾. Auf eine Abtrennung durch Extraktion mit nicht-wässrigen Lösungsmitteln wurde verzichtet.

Die Ergebnisse der Bestimmung werden durch die Gegenwart von Eisen beeinflusst. *Dick & Bingley*⁴⁾ erklären diese Störung damit, dass sich in Abwesenheit von Eisen ein Komplex $\text{Mo}_2[\text{MoO}(\text{CNS})_5]_3$ bildet, während bei Anwesenheit von viel Eisen ein $\text{Fe}[\text{MoO}(\text{CNS})_5]$ mit abweichender Extinktion entsteht.

Der Fehler einer analytischen Mo-Bestimmung ist demnach am grössten, wenn man mit Eisen-freien Vergleichslösungen und Eisenhaltigen Analysenproben arbeitet. Durch Zugabe einer genügend grossen Menge Eisen zu beiden Proben kann aber der Fehler ausgeschaltet werden.

¹⁾ *E. B. Sandell*, *Colorimetric Determination of Traces of Metals*, New York 1944, S. 312.

²⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 339.

³⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 330.

⁴⁾ *A. T. Dick & J. B. Bingley*, *Nature* 158, 516 (1946).

Zur Überprüfung dieser Verhältnisse wurden einige ergänzende Untersuchungen durchgeführt.

Sechs Lösungen, enthaltend je 100 mg Mo(VI), wurden mit steigenden Mengen von Fe(III) versetzt und die Farbreaktion nach der Arbeitsvorschrift von *Sandell*¹⁾ durchgeführt. Alle Lösungen wurden vor der Messung auf 20 cm³ gebracht.

In Tabelle I sind die Messresultate zusammengestellt. Die Farbintensitäten wurden mit Hilfe einer Eichkurve²⁾ in γ Molybdän umgerechnet:

Molybdän, eingesetzt (γ)	100	100	100	100	100	100	100
Eisen, zugegeben (mg)	—	1	2	5	12	20	50
Molybdän, gefunden (γ)	61	88	89	101	100	103	100

Die Ergebnisse bestätigen die Feststellung von *Dick & Bingley*, dass die Farbintensität der Lösungen mit steigendem Eisengehalt rasch zunimmt und dass bei grösseren Eisenmengen eine Sättigung eintritt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass schon bei 5 mg Fe(III) neben 0,1 mg Mo(VI) der konstant bleibende Sättigungswert zur Beobachtung gelangt. Für ein Gestein mit 0,03% Molybdän entspricht das einem Eisengehalt von nur 1,5%. In allen von uns untersuchten Gesteinen war das Fe/Mo-Verhältnis zumindest 50:1, so dass sich ein Zusatz von Eisen erübrigte.

4. Die Phosphorbestimmung.

Phosphor wurde kolorimetrisch als „Phosphor-Vanadium-Molybdat-Komplex“ bestimmt³⁾. Bei Phosphatkonzentrationen, wie sie in Gesteinen vorkommen, ist diese Methode auf Grund der grösseren Stabilität der Färbung und der geringeren Beeinflussbarkeit durch fremde Ionen der Molybdänblau-Methode überlegen. Von den Ionen, die nach *Kitson & Mellon*⁴⁾ die Bestimmung von Phosphor nach dieser Methode stören, sind bei Gesteinsanalysen Cl⁻ und Fe(III) in genügend grosser Menge vorhanden, um die Resultate zu beeinträchtigen. Chloride, vom Aufschluss herrührend, können durch zweimaliges Abrauchen mit Salpetersäure quantitativ entfernt werden. Das Fe/P-Verhältnis soll nach *Kitson & Mellon* nicht höher als 100:1 liegen. Dementsprechend haben wir bei unseren Analysen, solange das Fe/P-Verhältnis kleiner war, Phosphor direkt kolorimetriert; lag es höher, so wurde die Hauptmenge des Eisens abgetrennt. Die hierbei befolgte Arbeitsweise, die auch noch für die Bestimmungen von V und Ti gilt, wird zusammen mit Beleganalysen an einer späteren Stelle (Kapitel D und E) beschrieben.

¹⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 333.

²⁾ Alle zur Eichung verwendeten Lösungen enthielten 12 mg Fe(III)/20 cm³, neben steigenden Mo(VI)-Mengen.

³⁾ *B. Lange*, Kolorimetrische Analyse, Berlin 1941.

⁴⁾ *R. E. Kitson & M. G. Mellon*, Ind. and Eng. Chem., Anal. Ed. **16**, 379, 466 (1944).

5. Die Vanadiumbestimmung.

Vanadium wurde als „Vanadium-Phosphor-Wolframat“-Komplex kolorimetrisch bestimmt¹⁾. Diese Methode ist einigen Störungen ausgesetzt, deren Eliminierung im folgenden kurz beschrieben wird.

In Gegenwart von Ammoniumsalzen entsteht ein schwer löslicher Niederschlag. Wenn vorhergegangene Trennungsoptionen NH_4^+ in die Lösung gebracht haben, muss man die Ammoniumsalze durch mehrmaliges Eindampfen mit Salpetersäure entfernen. Fe(III) stört, wenn in 20 cm^3 Lösung mehr als 2 mg vorhanden sind. Es entsteht alsdann eine braune Färbung, die aber durch Kochen zum Verschwinden gebracht werden kann²⁾. Nach unseren Erfahrungen erfüllt längeres Stehenlassen (10—12 Stunden) den gleichen Zweck. Die Eichkurve muss in solchen Fällen unter den gleichen Bedingungen aufgenommen werden. Die durch Mengen von über 20 mg Eisen verursachte Färbung verbleibt auch nach längerem Stehenlassen. Deshalb wurde bei Gesteinen mit höherem Fe-Gehalt die später zu beschreibende Abtrennung (Kapitel D und E) durchgeführt.

Titan verursacht in höheren Konzentrationen einen schwer löslichen Niederschlag. Während durch Erwärmen diese Fällung beschleunigt wird, konnten wir feststellen, dass die Lösungen in der Kälte auch bei höherem Titan-Gehalt oft mehr als einen Tag lang klar bleiben.

6. Die Titanbestimmung.

Titan wurde kolorimetrisch als Peroxo-Komplex bestimmt. Die durch fremde Ionen möglichen Störungen lassen sich ausschalten.

Um die bei der Anwesenheit von Sulfat entstehende Schwächung der Farbe zu vermeiden, muss zur Messung eine salpetersaure Lösung benützt werden. Die Störung durch Phosphate wird erst bei sehr hohen Phosphor-Konzentrationen wirksam. *Sandell*³⁾ hat festgestellt, dass 1 cm^3 85-proz. Phosphorsäure die Farbintensität, die eine Lösung von 50 mg Titan(IV) in 50 cm^3 verursacht, auf 78% reduziert. Von der geringen Phosphor-Menge in den von uns untersuchten Gesteinen (< 1%) war auf Grund dieser Prüfungen keine Störung zu befürchten.

Eisen stört infolge der Lichtabsorption des Eisen(III)-Ions. Wir konnten feststellen, dass bei einer Durchführung der Bestimmung in salpetersaurer Lösung ein Fehler von über 2% erst entsteht, wenn das Eisen-Titan-Verhältnis den Wert von 10 überschreitet. Dementsprechend wurde in solchen Fällen das Eisen nach der später zu beschreibenden Methode (Kapitel D und E) abgetrennt.

¹⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 439.

²⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 440.

³⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 420.

Vanadium bildet einen Peroxo-Komplex, dessen Farbintensität dem Titan-Komplex vergleichbar ist. Zur Ermittlung der Störung wurde die Ti und V enthaltende Probe — eventuell nach vorheriger Abtrennung des Eisens — nach der Vorschrift von *Sandell*¹⁾ mit H_2O_2 versetzt und unter Verwendung eines Grünfilters kolorimetriert. Hierbei wurde die durch das Gemisch von Ti und V verursachte Extinktion ermittelt. Da nun die Menge des V aus der früher angegebenen Bestimmung bekannt war, wurde mit Hilfe einer Eichkurve die durch die angegebenen Reagenzien mit dieser bekannten V-Menge unter den Bedingungen der Ti-Bestimmung erzeugte Extinktion ermittelt. Die hierbei gefundenen Werte wurden von der Gesamtextinktion subtrahiert und das Resultat alsdann mit Hilfe einer Ti-Eichkurve ausgewertet. Wie wir fanden, lässt sich mit dieser Arbeitsweise die durch die Anwesenheit von Vanadium verursachte Störung in Rechnung stellen, wenn auch nicht die Genauigkeit einer direkten Ti-Bestimmung zu erreichen ist.

D. Methoden zur Anreicherung von Phosphor, Vanadium und Titan.

Wie im Vorstehenden, bei den Diskussionen der für die Bestimmung von Phosphor, Vanadium und Titan verwendeten Verfahren, erwähnt wurde, stellt sich bei der Analyse besonders Fe(III)-reicher Gesteine die Aufgabe, die angegebenen Ionen abzutrennen bzw. anzureichern.

Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, werden durch den aus Al(III) neben wenig Fe(III) mit Ammoniak sich bildenden Niederschlag diese Ionen aufgenommen. Man fügt hierbei zur Lösung Ammoniak bis zum beginnenden Umschlag von Bromkresolgrün, zentrifugiert und dekantiert sofort vom Niederschlag, der nun neben Al(III) und Fe(III) die gesamte Menge des Phosphors, Vanadiums und Titans enthält. Man löst den Niederschlag in HCl und entfernt Cl' durch mehrmaliges Abrauchen mit HNO_3 . Die resultierenden Lösungen werden alsdann nach den angegebenen Methoden kolorimetriert.

Beleganalysen zur Anreicherung und Bestimmung von Phosphor, Vanadium und Titan.

Anreicherung und Bestimmung von Phosphat.

mg P eingesetzt	mg Al zugefügt	mg Ammonium- chlorid	P gefunden in %
0,080	2,5	300	86
0,080	5,0	300	95
0,080	10,0	300	94
0,20	2,5	300	94
0,20	5,0	300	95
0,20	10,0	300	97

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass Phosphat bereits in Anwesenheit von kleinen Mengen Al(III) angenähert quantitativ in den Niederschlag geht.

¹⁾ *E. B. Sandell*, l. c., S. 423.

Anreicherung und Bestimmung von Vanadium.

Das als Vanadat vorhandene Vanadium wird zuerst in schwach saurer Lösung mit Natriumsulfit reduziert und anschliessend die angegebene Fällung mit Ammoniak vorgenommen.

mg V(V) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	V gefunden in %
0,035	2,5	300	94
0,035	10,0	300	100
0,070	5,0	300	88
0,070	10,0	300	97

Aus der Tabelle geht hervor, dass Vanadium in Gegenwart entsprechender Mengen von Al(III) in den Niederschlag geht.

Anreicherung und Bestimmung von Titan.

mg Ti(IV) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	Ti gefunden in %
0,5	2,5	300	59
0,5	5,0	300	64
0,5	10,0	300	84
1,0	2,5	300	53
1,0	5,0	300	71
1,0	10,0	300	91

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich die Resultate wohl mit steigendem Zusatz von Al(III) verbessern, ohne dass aber ein für quantitative Bestimmungen brauchbares Ergebnis zu gewinnen ist.

In einer weiteren Versuchsreihe prüften wir die Anreicherung durch einen aus Al(III) in Gegenwart von wenig Fe(III) entstehenden Niederschlag. Es wurde Eisen als NH₄Fe(SO₄)₂ · 12 H₂O zugefügt und mit Na₂SO₃ reduziert, so dass nur geringe Mengen von Fe(III) zugegen sind.

mg Ti(IV) eingesetzt	mg Al(III) zugefügt	mg NH ₄ Cl	mg Fe(III)	Ti gefunden in %
0,5	2,5	300	2,0	102
0,5	5,0	300	2,0	104
0,5	10,0	300	2,0	105
1,0	2,5	300	5,0	104
1,0	5,0	300	5,0	100
1,0	10,0	300	5,0	103

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die zu ermittelnden Werte gut reproduzierbar sind und nur wenig — und dies innerhalb der zu verlangenden Genauigkeit — zu hoch liegen.

E. Abtrennung des Phosphors, Vanadiums und Titans vom Eisen.

Wie bei den Bestimmungsmethoden für P, V und Ti angegeben wurde, darf in den zur Messung kommenden Lösungen die Konzen-

Nr.	Gestein	SiO ₂	Fe	Ca	P	Ti	V	Mn	Ni	Mo	Glühverlust
1	Dalle nacré, Montgremay	2,24	0,74	36,4	0,029	0,01	0,003	0,044	0,0002	— 1)	—
2	Kalkoolith, Wildeggen	0,41	0,38	37,7	0,013	0,002	0,007	0,033	—	—	—
3	Kalkoolith, Wildeggen	0,27	1,31	37,8	0,018	0,006	0,005	0,039	0,001	—	—
4	Dolomit, Val Porina	0,078	0,23	21,6	0,007	0,003	0,002	0,011	0,0007	—	—
5	Dolomit, Scrpiano	3,60	0,44	20,8	0,024	0,033	0,016	0,033	0,0073	0,0007	0,6
6	Spätiger Kalk, Nd. Schöntal	3,75	1,29	36,0	0,25	0,043	0,012	0,10	0,0095	0,001	1,6
7	Enerinus, Liesbergmühle	26,2	0,39	28,8	0,035	0,003	0,010	0,004	0,0037	0,003	2,3
8	Bit. Dolomit, Scrpiano	2,31	0,47	20,6	0,051	0,019	0,033	0,014	0,010	0,0007	2,5
9	Spatkalk, Bözen	7,37	2,8	28,8	0,12	0,063	0,024	0,094	0,0006	—	—
10	Spatkalk, Bözen	6,39	13,62	21,4	0,18	0,055	0,046	0,12	0,0001	—	—
11	Ool. Eisenerz, Herznach	10,8	37,8	6,15	0,34	0,10	0,091	0,061	0,051	—	—
12	Ovulite aus 11	4,26	50,0	1,33	0,53	0,15	0,133	0,078	0,064	—	—
13	Grundmasse von 11	20,4	19,9	13,2	0,07	0,03	0,030	0,036	0,030	—	—
14	Oolith-Erz, Liestal	13,0	16,0	21,8	0,75	0,12	0,052	0,062	0,0002	—	—
15	Chamositerz, Erzegg	20,0	25,2	9,45	0,71	0,26	0,094	0,042	0,011	—	—
16	Glaukonit, Surbrunnen	43,5	9,72	8,48	0,21	0,17	0,044	0,024	0,0001	—	—
17	Bohnerz, Delsberg	22,6	28,8	0,34	0,075	0,42	0,080	0,08	0,055	—	—
18	Bohnen von 17	12,3	41,0	0,10	0,088	0,47	0,12	0,12	0,074	—	—
19	Ton von 17	39,2	9,2	0,64	0,054	0,34	0,016	0,011	0,013	—	—
20	Bohnerz Kohlholz	28,8	40,2	0,57	0,072	0,42	0,085	0,016	0,053	—	—
21	Manganerz, Muttenz	29,4	3,28	3,52	0,15	0,16	0,048	31,8	0,22	0,036	10,3
22	Brackwasserkohle, Schlafegg	0,82	0,65	14,4	0,006	0,008	0,007	0,016	0,0024	0,0009	60,2
23	Verwerfungskohle, Schlafegg	3,80	0,35	21,2	0,007	0,014	0,004	0,008	0,0036	0,001	39,4
24	Kohle, Neuwelt	5,50	0,68	0,1	0,011	0,048	0,018	0,001	0,0019	0,003	88,2
25	Ölsand, Dardagny	49,4	8,65	6,47	0,037	0,23	0,028	0,039	0,0004	—	9,7
26	Bit. Kohle, Palézieux	0,72	5,24	2,59	0,016	0,007	0,008	0,026	0,013	0,005	82,7
27	Bitumen, Arogno	4,4	0,80	1,64	0,13	0,031	0,008	0,003	0,0003	0,016	85,1
28	Gagat, Herznach	0,41	18,5	3,32	0,025	0,031	0,026	0,0063	0,29	0,075	50,2
29	Gagat, Herznach	0,56	5,53	0,80	0,049	0,020	0,003	0,003	0,10	0,0009	88,7
30	Pyrit aus 29	0,05	30,8	1,42	0,054	0,007	0,016	0,007	0,26	0,010	30,9

31	Gagat, Grellingen	0,12	3,96	2,15	0,008	0,043	0,105	0,011	0,074	0,005	86,3
32	Gagat, Charmoille	0,19	5,05	3,04	0,008	0,002	0,013	0,001	0,0035	0,002	84,8
33	Gagat, Binningen	0,03	0,97	1,79	0,005	0,001	0,008	0,001	0,038	0,004	92,0
34	Asphaltekalk, Val de Travers	0,04	0,18	36,1	0,013	0,011	0,006	0,006	0,0039	0,005	7,6
35	Bon Banc, Val de Travers	0,01	0,17	36,5	0,033	0,003	0,01	0,0095	0,010	0,0015	11,1
36	Asphalt, Trinidad	24,4	1,45	0,1	0,044	0,089	0,046	0,0055	0,0089	0,0015	61,4
37	Manjak, Trinidad	3,52	0,053	0,1	0,009	0,01	0,075	0,001	0,021	0,0007	87,0
38	Mergel, Wildeggen	6,87	1,22	32,0	0,022	0,045	0,014	0,056	0,0002	—	—
39	Tonmergel, Liesberg	45,6	3,83	8,23	0,041	0,43	0,028	0,037	0,0004	—	—
40	Ton, Reichenstein	43,7	5,53	3,71	0,18	0,36	0,056	0,099	0,0001	—	—
41	Bit. Mergel, Mt. Terri	28,6	2,68	15,6	0,087	0,095	0,028	0,037	0,0002	—	19,3
42	Bit. Mergel, Breggia	46,1	3,43	5,15	0,077	0,23	0,044	0,12	0,023	0,0095	19,8
43	Bit. Ton, Wintersingen	44,3	5,20	0,1	0,12	0,51	0,016	0,063	0,0092	0,0008	14,0

Profil vom Monte S. Giorgio

44	S II	32,1	7,44	0,73	0,061	0,38	0,36	0,014	0,030	0,016	38,0
45	S III	38,0	9,02	0,1	0,057	0,17	0,29	0,016	0,004	0,034	34,7
46	S V	34,4	10,4	0,1	0,087	0,33	0,26	0,017	0,028	0,022	26,1
47	S IX	42,1	5,28	0,31	0,084	0,17	0,33	0,012	0,0016	0,036	28,4
48	S X	30,6	7,24	0,56	0,092	0,21	0,28	0,011	0,0014	0,031	31,8
49	S XI	41,8	5,46	0,53	0,14	0,44	0,24	0,015	0,0015	0,025	21,6
50	S XII	33,5	3,26	1,64	0,22	0,16	0,28	0,016	0,023	0,034	37,8
51	S XIII	35,8	3,97	0,63	0,096	0,29	0,24	0,014	0,025	0,045	34,5
52	S XIV	26,0	3,08	0,93	0,18	0,20	0,33	0,015	0,024	0,035	43,7
53	S XV a	15,1	2,70	11,4	0,50	0,06	0,33	0,017	0,026	0,025	38,4
54	S XV b	13,6	2,22	8,65	0,19	0,11	0,31	0,010	0,018	0,021	28,7
55	S XVI	22,0	3,29	3,82	0,17	0,16	0,35	0,0065	0,035	0,026	45,3
56	S XVII	13,7	1,95	10,1	0,12	0,11	0,26	0,012	0,023	0,016	42,1
57	S S	19,0	2,02	8,95	0,11	0,16	0,20	0,024	0,015	0,011	33,9
58	S XVIII	19,6	3,18	0,52	0,53	0,20	0,27	0,014	0,028	0,037	56,5
59	S XIX	28,2	3,00	2,42	0,10	0,19	0,27	0,023	0,022	0,019	40,6
60	A IX	37,2	4,20	0,11	0,10	0,43	0,31	0,011	0,011	0,034	27,9
61	A XVIII	23,2	3,34	0,87	0,14	0,18	0,33	0,012	0,022	0,015	53,9

1) Wenn der betreffende Bestandteil nicht bestimmt wurde, ist dies mit einem Strich angegeben.

tration des Eisens im Verhältnis zur Konzentration des zu bestimmenden Ions bestimmte Werte nicht überschreiten. Bei der Analyse eisenreicher Gesteine entsteht somit die Notwendigkeit, diese Ionen vom Eisen abzutrennen bzw. sie anzureichern. Wir benutzten für diese Operation ein Verfahren, das in ähnlicher Weise bei Stahlanalysen zur Abtrennung von Eisen angewandt wird¹⁾, und bei dem die im vorausgegangenen Abschnitt beschriebene sammelnde Wirkung des aus Al(III) mit Ammoniak sich bildenden Niederschlags benutzt wird.

Man versetzt zu diesem Zweck die Fe(III) enthaltende salzsaure Aufschlusslösung mit einer ausreichenden Menge von Ammoniumchlorid, um die Fällung der zweiwertigen Metallionen zu verhindern. Zu Lösungen, die nicht schon genügend Al(III) enthalten, wird weiterhin eine 5 mg Al(III) enthaltende Alaunlösung gegeben. Alsdann wird bei ca. 70° das Fe(III) durch Zusatz von Natriumsulfid reduziert und die abgekühlte Lösung in ein grosses Zentrifugenglas übergeführt. Bei der nun folgenden Fällung mit NH₃, die wie bei den Anreicherungsverfahren beschrieben durchgeführt wird, bleibt Fe(II) in Lösung, während der Niederschlag neben Al(III) und wenig Fe(III) das Ti, P und V quantitativ enthält. Die weitere Verarbeitung des Niederschlags entspricht der bei der Anreicherungs-methode angegebenen Arbeitsweise.

F. Tabelle der Analysenergebnisse.

Die Tabelle S. 54/55 enthält: Analysennummer, Gesteinstyp, Fundort und die Analysenergebnisse in Gewichtsprozenten der Substanz.

Zu den Gesteinsproben aus dem Profil des Monte S. Giorgio ist zu bemerken, dass die mit S bezeichneten Proben aus dem Bergwerk Scarpiano stammen, während die mit A bezeichneten Proben bei einer Schürfung ob Albio gesammelt wurden. Die in der Profilskizze in den Beiträgen zur Geologie der Schweiz²⁾ eingezeichneten und nicht nummerierten Bitumenschichten entsprechen von unten nach oben den folgenden Nummern und Bezeichnungen in unserer Tabelle: S I, S II, S III³⁾, S V (grigio), S IX (argiletto), S X, S XI, S XII, S XIII, S XIV, S XVa (quinto), S XVb (matto), S XVI (ondolatorio), S XVII (grosso), S S (sasso), S XVIII (prima qualità), S XIX (nuovo).

Wir möchten auch an dieser Stelle den *Schweizerischen Jura-Bergwerken AG.* (Dr. H. Fehlmann, Ing. Ad. Fret), der *Gesellschaft der Ludwig von Roll'schen Eisenwerke AG.*, und insbesondere Prof. Dr. L. Vonderschmitt (Geolog.-paläontolog. Anstalt der Universität Basel) für die Überlassung von Gesteinen bestens danken. Herrn Prof. Dr. Vonderschmitt sind wir für das Interesse, das er unseren Untersuchungen entgegengebracht hat, und für die Gelegenheit zu zahlreichen wertvollen Diskussionen zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Es werden für geochemische Untersuchungen geeignete analytische Methoden zur Bestimmung von Si, Fe, Ca, Mn, Ni, Mo, P, V und Ti angegeben. Die Analysenergebnisse von 61 Gesteinen werden zusammengestellt. Insbesondere betrifft die Untersuchung Gesteine mit organischen Bestandteilen, darunter das Profil der Bitumenlagerstätte vom Monte S. Giorgio.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ Siehe z. B. *Gmelin's Handbuch*, 8. Aufl., System-Nr. 59, Teil F II, Lfg. 1. Berlin 1938.

²⁾ *E. Rickenbach*, Beitr. Geol. Schweiz, Geotechn. Serie, Lfg. 26, 1 (1947).

³⁾ Die im Profil der Beitr. Geol. Schweiz, l. c., zwischen S III und S V (grigio) eingezeichnete Schicht wurde nicht analysiert.

12. Beitrag zur Kenntnis des Polypeptidteils von Mutterkornalkaloiden (Spaltung der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin)

16. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka und B. Becker.

(14. XII. 49.)

Während die Konstitution des Ergobasins, des am einfachsten gebauten natürlichen Mutterkornalkaloids, durch Abbau und Partialsynthese vollständig aufgeklärt werden konnte, sind von den Mutterkornalkaloiden vom Polypeptid-Typus wohl die einzelnen Bausteine bekannt, dagegen konnte über ihre Verknüpfung und die Struktur der Polypeptid-Seitenkette nichts Sicheres ausgesagt werden. Die vorliegende Arbeit stellt einen experimentellen Beitrag zur Lösung der noch offenen Fragen dar.

Eine systematische Übersicht der Spaltprodukte der Mutterkornalkaloide findet sich in der 8. Mitteilung dieser Reihe²⁾, wo auch die früheren Arbeiten auf diesem Gebiet referiert sind.

Über die Anordnung und die Art der Verknüpfung der Bausteine in der Molekel gaben schon die nachstehend kurz referierten Untersuchungen gewisse Anhaltspunkte. W. A. Jacobs und Mitarbeiter³⁾ wiesen nach, dass die Ketosäure nicht als solche in den Alkaloiden vorkommt. Als Vorstufe dieses Abbauproduktes ziehen sie die entsprechende, substituierte α -Oxy- α -aminosäure in Betracht. In den Alkaloiden sind weder freie Aminogruppen noch freie Carboxylgruppen nachweisbar.

Die Isolierung von L-Leucyl-D-prolin-lactam als thermisches Spaltprodukt aus Ergosin⁴⁾ und aus Ergokryptin²⁾, von L-Valyl-D-prolin-lactam aus Ergocornin²⁾ und von L-Phenyl-alanyl-D-prolin-lactam aus Ergotamin⁵⁾ zeigt, dass im Peptidrest die von Alkaloid zu Alkaloid verschiedene L-Aminosäure mit dem Prolin säureamidartig verknüpft ist.

Das Mol Ammoniak, das bei der energischen alkalischen Hydrolyse der Alkaloide freigesetzt wird, dürfte aus einer labilen Säureamid-Gruppierung, an der die Carboxylgruppe der Lysergsäure beteiligt ist, stammen; denn unter milderer Bedingungen der Hydrolyse wird zum Teil Isolysergsäure-amid (Ergin) erhalten⁶⁾.

¹⁾ 15. Mitteilung, Helv. 32, 1947 (1949).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. 26, 1602 (1943).

³⁾ J. Biol. Chem. 122, 419 (1938).

⁴⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. 1937, 396.

⁵⁾ A. Stoll, Helv. 28, 1283 (1945).

⁶⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. 1932, 763, 1543; 1934, 674.

Damit ist eine säureamidartige Verknüpfung der Carboxylgruppe des Vorläufers der Ketosäure mit der Aminogruppe der variablen Aminosäure, die ihrerseits mit ihrer Carboxylgruppe säureamidartig am Prolin eingreift, als Strukturelement der Peptidseitenkette der Mutterkornalkaloide nachgewiesen.

Neben den angeführten dreigliedrigen Spaltstücken entstehen bei der Hydrazinbehandlung auch noch eine Anzahl kleinerer Spaltstücke bzw. ihre Hydrazide, wie Isovaleryl-L-valin-hydrazid und Isovaleryl-L-leucin-hydrazid, die keine neuen Einblicke in die Struktur des Peptidteiles vermitteln. Weiter wurde bei der Hydrazinspaltung von Dihydro-ergotamin eine erhebliche Menge von teilweise racemisiertem Phenylalanyl-prolin-lactam gefunden, während die Ausbeute an dreigliedriger Peptidsäure hier bedeutend geringer war als bei den Alkaloiden der Ergotoxingruppe, die andererseits nur Spuren der entsprechenden Lactame lieferten. Das deutet darauf hin, dass der Brenztraubensäure-Rest bzw. seine Vorstufe im Alkaloid beim Kochen mit Hydrazin bedeutend leichter abgespalten wird als die entsprechende Vorstufe der Dimethyl-brenztraubensäure.

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Eigenschaften der neuen Spaltprodukte der Mutterkornalkaloide zusammengestellt.

Tabelle 1.

Die Acyl-dipeptide aus der Hydrazinspaltung der Mutterkornalkaloide.

	Smp. (korr.)	$[\alpha]_D^{20}$ (Alkohol)	Kristallisation
Aus der Ergotamingruppe: Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin $C_{17}H_{22}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergotamin)	179–180°	– 32°	aus Alkohol-Äther in Würfeln u. Polyedern
Aus der Ergotoxingruppe: Isovaleryl-L-valyl-L-prolin $C_{15}H_{26}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergocornin)	166–168°	– 110°	aus Wasser lange Nadeln
Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin $C_{16}H_{28}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergokryptin)	124–126°	– 95°	aus Wasser lange Prismen
Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin $C_{19}H_{26}O_4N_2$ (aus Dihydro-ergocristin)	118–119°	– 38°	aus Methylenchlorid- Äther massive, un- regelmässige Platten

Die Struktur der neuen Spaltprodukte konnte durch Abbau und Synthese gesichert werden. Während sie gegen Alkali recht beständig sind, lassen sie sich mit konz. Salzsäure in L-Prolin und in die acylierte Aminosäure spalten.

Die Säure $C_{15}H_{26}O_4N_2$ aus Ergocornin lieferte beim Erwärmen mit konz. Salzsäure Isovaleryl-L-valin und L-Prolin. Ersteres wurde durch die Analyse und durch den Vergleich mit der synthetischen,

aus Isovaleryl-chlorid und L-Valin bereiteten Verbindung identifiziert. Das L-Prolin charakterisierten wir als Cadmiumchlorid-Doppelsalz.

Den endgültigen Beweis für die Struktur der dreigliedrigen Peptidsäure aus Ergocornin lieferte die Synthese. Durch Kondensation von synthetischem Isovaleryl-L-valin-azid mit L-Prolin-methylester wurde Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylester erhalten, aus dem durch Verseifung Isovaleryl-L-valyl-L-prolin entstand, das mit dem Spaltprodukt aus Ergocornin identisch war. Auf analoge Weise haben wir Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin synthetisiert, das mit dem Spaltprodukt aus Dihydro-ergotamin identifiziert wurde.

Die Isolierung und Identifizierung der Acyl-Dipeptide erlaubt, ausser der Fixierung der Reihenfolge der einzelnen Bausteine im Peptidrest, noch eine Aussage über den Bindungszustand des Prolin-Carboxyls. Das Auftreten des freien Carboxyls des Prolins bei der Spaltung mit wasserfreiem Hydrazin schliesst eine säureamidartige Verknüpfung dieser Gruppe aus, weil bei der Aufspaltung eines Carbonsäure-amids mit Hydrazin ausschliesslich das entsprechende Hydrazid entstehen müsste, während das dreigliedrige Spaltstück nur zum Teil in Form des Hydrazids auftritt. Das Carboxyl des Prolinrestes im Alkaloidmolekül muss also lactonartig gebunden vorliegen.

Das Ergebnis der Spaltung mit Hydrazin, das die Reihenfolge der Bausteine im Peptidteil festlegt und den Nachweis der lactonartigen Verknüpfung des Prolin-Carboxyls erbringt, erlaubt die hypothetische Strukturformel I auszuschliessen. Die Formel II ist mit allen bisherigen Befunden vereinbar, doch ist die α -Oxy- α -aminosäure-Gruppierung experimentell nicht nachgewiesen.

Ein Befund, den wir vorläufig noch nicht deuten können, ist das Auftreten der L-Form des Prolins in den dreigliedrigen Peptidsäuren, während bei der thermischen Spaltung und bei der sauren Hydrolyse D-Prolin gefunden wird. Die naheliegende Erklärung, es könnte der Prolinrest durch das Hydrazin racemisiert und dann nur die das L-Prolin enthaltende Komponente des partiellen Racemates isoliert worden sein, konnte auf folgende Weise ausgeschlossen werden. Es wurde einerseits durch Kupplung von Isovaleryl-L-valin-azid mit DL-Prolin ein Gemisch der beiden isomeren Säuren hergestellt und dieses mit der bei der Spaltung mit Hydrazin von Dihydro-ergocornin anfallenden sauren Fraktion verglichen. Aus dem synthetischen Gemisch konnte Isovaleryl-L-valyl-L-prolin durch Kristallisation abgetrennt und aus der Mutterlauge das Isomere mit dem D-Prolin in amorpher Form isoliert werden. Dagegen liess sich aus der Mutterlauge, die nach der Abtrennung des Isovaleryl-L-valyl-L-prolins aus der sauren Fraktion des Dihydro-ergocornins verbleibt, kein Isovaleryl-L-valyl-D-prolin isolieren; die Fraktion war eindeutig verschieden von der des Modellversuchs. Das Auftreten der L-Form des Prolins bei der Spaltung

mit Hydrazin und der D-Form dieser Aminosäure bei der thermischen Spaltung sowie bei der sauren und alkalischen Hydrolyse lässt an eine *Walden'sche Umkehrung* denken.

Wir hoffen, bald über weitere Versuche zur Aufklärung der Struktur des Peptidteils von Mutterkornalkaloiden berichten zu können.

Experimenteller Teil.

1. Spaltung von Dihydro-ergocornin mit Hydrazin. Isovaleryl-L-valin-hydrazid. Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergocornin wurden mit 7 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 ½ Stunden im Ölbad von 140° am Rückfluss gekocht. Nach wenigen Minuten war die Substanz gelöst und es konnte lebhaft Gasentwicklung beobachtet werden.

Zu der noch heißen Lösung tropfte man 7 cm³ Wasser, wobei Kristallisation eintrat. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgenutscht und mit wenig Wasser nachgewaschen (1,53 g). Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man daraus 0,91 g reines Dihydro-lysergsäure-hydrazid¹⁾.

Der Rückstand der methanolischen Mutterlauge wurde in Chloroform-Methanol 9:1 gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Der nach dem Verdampfen des Filtrates verbleibende Rückstand kristallisierte aus Methanol in haarfeinen Nadeln. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel wurde reines Isovaleryl-L-valin-hydrazid vom Smp. 218—220° erhalten. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{10}H_{21}O_2N_3$	Ber. C 55,77	H 9,83	N 19,53%
	Gef. „ 56,02	„ 9,40	„ 19,73%

$$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

Die Substanz war mit der synthetischen Verbindung (siehe unter 6c) identisch.

Die wässrige Hydrazin-Mutterlauge verdampfte man im Vakuum zur Trockne, löste den Rückstand in absolutem Chloroform, filtrierte von wenig Ungelöstem ab und chromatographierte an einer Säule von 70 g Aluminiumoxyd. Man eluierte mit Chloroform, dem steigende Mengen Methanol zugesetzt wurden. Es liessen sich so insgesamt 875 mg Substanz eluieren, von der jedoch nur die Fraktionen, die mit Chloroform + 1 ½—2% Methanol ausgewaschen worden waren und die aus Dihydro-lysergsäure-hydrazid bestanden, kristallisiert werden konnten.

Die Säule wurde nun zuerst mit reinem Methanol und dann mit Methanol, das 5% Eisessig enthielt, vollständig ausgewaschen. Den Eindampfrückstand des Eluates, der zum Teil aus anorganischem Material bestand, löste man in Chloroform und Wasser und schüttelte die Chloroformlösung nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Der alkalische Auszug wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die nach dem Verdampfen des Chloroformauszuges verbleibenden sauren Anteile wogen 350 mg. Sie wurden in 30 cm³ heissem Wasser gelöst, woraus nach Kratzen mit dem Glasstab feine Nadeln erschienen. Nach beendeter Kristallisation nutschte man ab und wusch mit wenig kaltem Wasser nach. Das rohe Kristallisat wurde in 25 cm³ heissem Wasser gelöst, mit wenig Tierkohle entfärbt und das Filtrat über freier Flamme auf 10 cm³ eingengt, worauf sich beim Abkühlen lange Nadeln vom Smp. 161—163° abschieden. Für die Analyse wurde das Isovaleryl-L-valyl-L-prolin nochmals auf die gleiche Weise umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 166—168° erhöhte.

$C_{15}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 60,36	H 8,79	N 9,39%
	Gef. „ 60,79	„ 8,71	„ 9,22%

$$[\alpha]_D^{20} = -110^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Alkohol})$$

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 2070 (1943).

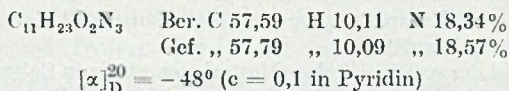
Die Säure löst sich leicht in verdünntem Alkali, Eisessig, Chloroform, Aceton, Alkohol und Methanol, mässig in heissem und schwer in kaltem Wasser. Auch in Äther und Petroläther ist sie schwerlöslich.

Die Verbindung ist identisch mit dem unter 6c) beschriebenen synthetischen Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

2. Die Spaltung von Dihydro-ergokryptin. Isovaleryl-L-leucin-hydrazid. Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergokryptin wurden auf gleiche Weise wie das Dihydro-ergocornin (Abschnitt 1) mit Hydrazin behandelt und aufgearbeitet.

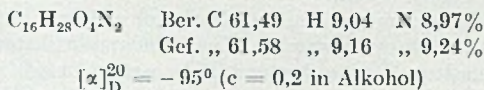
Der Rückstand der Methanol-Mutterlauge vom Umkristallisieren des abgeschiedenen rohen Dihydro-lysergsäure-hydrazids wurde wie die entsprechende Fraktion des vorigen Versuches chromatographiert. Es liessen sich so 110 mg kristallisiertes Isovaleryl-L-leucin-hydrazid gewinnen, das durch Sublimation und Umkristallisieren aus Essigester gereinigt wurde. Feine Nadeln vom Smp. 153°. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.



Die Verbindung stimmt in allen Eigenschaften mit dem durch Kupplung von Isovaleryl-chlorid mit L-Leucin, Veresterung des so erhaltenen Isovaleryl-L-leucins mit Diazomethan und Spaltung des Esters mit Hydrazin gewonnenen Isovaleryl-L-leucin-hydrazids überein. Eine Mischprobe der beiden Präparate ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

Die nach Abtrennung des rohen Dihydro-lysergsäure-hydrazids verbleibende wässrige Hydrazinlösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die Chloroformlösung dieses Rückstandes schüttelte man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Die alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt, das nach dem Eindampfen einen farblosen Rückstand von 525 mg hinterliess. Beim Umkristallisieren aus heissem Wasser erhielt man schön ausgebildete, schlanke Prismen des Isovaleryl-L-leucyl-L-prolins vom Smp. 124—126°. Seine Löslichkeitseigenschaften sind denen der entsprechenden Verbindung aus Ergocornin sehr ähnlich.

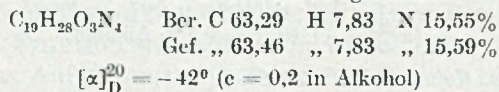
Für die Analyse wurde die Peptidsäure im Hochvakuum bei 80° getrocknet, wobei kein Gewichtsverlust eintrat.



3. Die Spaltung von Dihydro-ergocristin. Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin-hydrazid. Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin.

3,0 g Dihydro-ergocristin wurden 40 Minuten mit 7 cm³ wasserfreiem Hydrazin unter Rückfluss gekocht. Durch Zusatz von 5 cm³ Wasser zur heissen Lösung wurde das Dihydro-lysergsäure-hydrazid zur Kristallisation gebracht und nach kurzem Stehen abgenutscht. Aus dem Filtrat schieden sich beim Stehen unter gelindem Vakuum 310 mg rohes Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin-hydrazid in Blättchen ab. Zur Reinigung wurde das Hydrazid aus Methanol unter Verdünnen mit Wasser umkristallisiert. Es wurde so in unregelmässigen, meist zu Büscheln angeordneten Blättchen erhalten, die — nach vorherigem Sintern bei 84—87° — bei 145° scharf schmelzen.

Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.



Die Verbindung ist in Alkohol, Methanol, Eisessig und verdünnter Salzsäure leicht löslich, mässig in kaltem Wasser, Essigester und warmem Äther.

Die nach Abtrennung des Hydrazids verbleibende wässrige Hydrazin-Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Man löste den Rückstand (1,54 g) in Chloroform und schüttelte die Lösung dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, säuerte die vereinigten alkalischen Auszüge mit Salzsäure an und schüttelte nach Sättigung mit Kochsalz mit Chloroform aus. Als Eindampfrückstand des Chloroformauszuges verblieben 465 mg saure Anteile. ($[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$, in Alkohol.) Da sie nur schlecht kristallisierten, wurden sie mit Diazomethan verestert und der Ester an einer Aluminiumoxydsäule nach dem Durchlaufverfahren gereinigt. Durch Elution mit Benzol und Äther erhielt man 280 mg Substanz, welche im Hochvakuum bei 150° glatt destilliert werden konnte. Der destillierte Ester wies eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol) auf.

Durch Verseifen mit Natronlauge bei Zimmertemperatur liessen sich aus dem Ester 250 mg Säure gewinnen, die beim Aufnehmen mit Methylenchlorid und Verdünnen mit Äther kristallisierte. Es wurden so 215 mg, das sind 13% der Theorie, Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin in massiven, unregelmässigen Platten erhalten. Für die Analyse wurde noch zweimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 118–119° stieg und dann im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{19}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 65,85	H 7,57	N 8,09%
	Gef. ,, 66,14; 66,63	,, 6,90; 7,72	,, 8,30%
	$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol)		

Durch Verestern dieser Säure mit Diazomethan und Spaltung mit Hydrazin wurde die mit dem vorstehend beschriebenen Hydrazid übereinstimmende Verbindung erhalten.

4. Die Spaltung von Dihydro-ergotamin. Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin. Phenylalanyl-prolin-lactam.

3,0 g Dihydro-ergotamin wurden, wie beim Dihydro-ergocristin beschrieben, mit Hydrazin behandelt; der nach der Abtrennung des Dihydro-lysergsäure-hydrazids und Eindampfen des Filtrates gewonnene Rückstand (1,6 g) wurde in Chloroform aufgenommen und diese Lösung nacheinander mit Hydrogencarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Die aus dem alkalischen Auszug isolierten sauren Anteile (190 mg) wurden mit Diazomethan verestert und an einer Säule von 10 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Äther eluierbaren Anteile (110 mg) lieferten bei der Destillation im Hochvakuum bei 150° 60 mg öligen Ester, der mit Natronlauge bei Zimmertemperatur verseift wurde. Man erhielt so 40 mg amorphe Säure, die aus der konzentrierten Lösung in Alkohol beim vorsichtigen Verdünnen mit Äther kristallisiert werden konnte. Das Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin wurde so in Würfelchen und Polyedern vom Smp. 168° erhalten.

Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

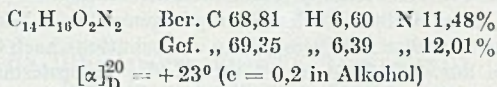
$C_{17}H_{22}O_4N_2$	Ber. C 64,11	H 6,95	N 8,81%
	Gef. ,, 64,48	,, 7,12	,, 8,72%
	$[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,15$ in Alkohol)		

Die Säure stimmte mit dem synthetischen Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin (s. Abschnitt 9) in allen Eigenschaften überein und gab mit der synthetischen Säure vom Smp. 180° keine Depression des Schmelzpunktes.

Die mit Natriumhydrogencarbonat, verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelte Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 950 mg Neutralkörper, die zum grossen Teil aus Phenylalanyl-prolin-lactam bestanden. Sie wurden an einer Säule aus Al_2O_3 mit Chloroform chromatographiert. Eine erste, ölige Fraktion von 150 mg liess sich nach Destillation im Hochvakuum bei 150° aus Methylenchlorid-Äther kristallisieren: diese Lactamfraktion schmolz dann bei 117–123° und zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 68,81	H 6,80	N 11,48%
	Gef. ,, 68,81	,, 6,54	,, 11,72%

Eine nachfolgende Fraktion des Phenylalanyl-prolin-lactams aus dem Chromatogramm zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther einen Smp. von 146—148° (300 mg). Dieses Lactam löste sich leicht in Chloroform, Alkohol und Wasser, schwer dagegen in Äther.

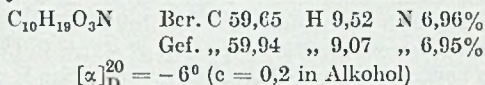


Die gefundenen Werte liegen teilweise ausserhalb der Fehlergrenze, doch wurde auf eine weitere Reinigung der Substanz verzichtet und diese direkt der Hydrolyse mit konz. Salzsäure unterworfen. Aus dem Hydrolysat konnte ein Phenylalaninpräparat mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Wasser) und eine amorphe Prolin-Fraktion mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Wasser) und daraus mit Cadmiumchlorid das charakteristische Doppelsalz vom Smp. 242—244° gewonnen werden. Aus den Drehwerten ergibt sich, dass sowohl das Phenylalanin, als auch das Prolin teilweise racemisiert vorlagen, was die Abweichung sowohl in der optischen Drehung wie im Schmelzpunkt gegenüber der ersten Lactamfraktion erklärt.

Die Ausbeute an isomeren Diketopiperazinen betrug in diesem Versuch 380 mg, das sind 30% der Theorie.

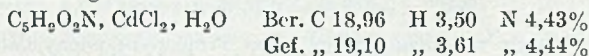
5. Die Spaltung von Isovaleryl-L-valyl-L-prolin mit konz. Salzsäure. Isovaleryl-L-valin.

345 mg Isovaleryl-L-valyl-L-prolin, Smp. 160°, wurden mit 3,5 cm³ konz. HCl eine Stunde auf dem Wasserbad hydrolysiert. Der kristallisierte Eindampfrückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und abgenutscht. Ausbeute an rohem Isovaleryl-L-valin 210 mg, das sind 90% der Theorie. Es wurde aus Dioxan-Wasser unter Klärung mit wenig Tierkohle umkristallisiert und dann in glänzenden Blättchen vom Smp. 188—190° erhalten. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 140° sublimiert.



Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften mit dem synthetischen Präparat (s. Abschnitt 6a) überein und ergab bei der Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes.

Aus der sauren, wässrigen Mutterlauge des Isovaleryl-L-valins erhielt man nach dem Entchloren mit Silbercarbonat als amorphen Rückstand 155 mg rohes Prolin ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75^{\circ}$, $c = 0,15$ in Wasser). Zur Charakterisierung wurde diese Aminosäure in das Cadmiumchlorid-Doppelsalz¹⁾ übergeführt. Die prismatischen Nadeln schmolzen bei 198—200° und gaben mit dem aus käuflichem L-Prolin hergestellten Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei der Mischprobe. Für die Analyse wurde das Doppelsalz bei 20° im Exsikkator getrocknet.



6. Synthese von Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

a) Kupplung von Isovaleryl-chlorid mit L-Valin.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,17 g L-Valin in 10 cm³ 1-n. Natronlauge tropfte man unter energischem Rühren 2,4 cm³ Isovaleryl-chlorid (*Schering*) und gleichzeitig soviel 2-n. Natronlauge, dass die Lösung auf Phenolphthalein immer alkalisch reagierte. Man rührte noch eine Stunde bei 0° und säuerte dann vorsichtig mit 2-n. Salzsäure bis kongosauer an, wobei das Isovaleryl-L-valin auskristallisierte. Nach 30 Minuten wurde

¹⁾ A. Winterstein, Klein's Handbuch der Pflanzenanalyse 4, 70 (J. Springer, Wien 1933).

abgenutscht und mit Eiswasser nachgewaschen. Das rohe Kristallisat vom Smp. 174—178° wog 1,48 g, entsprechend einer Ausbeute von 74% der Theorie. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus der doppelten Menge heissem Methanol unter Verdünnen mit der vierfachen Menge Wasser wurde das reine Isovaleryl-L-valin in glänzenden Schuppen vom Smp. 186—188° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

b) Isovaleryl-L-valin-methylester.

950 mg Isovaleryl-L-valin löste man in 10 cm³ Methanol, sättigte bei 0° mit trockenem HCl, liess über Nacht stehen, engte im Vakuum stark ein, löste alsdann in Äther und schüttelte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, um unverändertes Ausgangsmaterial zu entfernen. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Verdampfen 860 mg des Esters als klares, viskoses Öl.

c) Isovaleryl-L-valin-hydrazid.

860 mg des unter b) dargestellten Esters wurden in 3 cm³ wasserfreiem Hydrazin gelöst, wobei das Hydrazid schon nach wenigen Minuten auskristallisierte. Das nach dem Abdampfen des überschüssigen Hydrazins im Vakuum verbleibende, rohe Hydrazid war für die weitere Verwendung rein genug.

Für den Vergleich mit dem aus Dihydro-ergocornin erhaltenen Spaltprodukt (s. Abschnitt 1) wurde eine Probe des synthetischen Hydrazids aus Methanol umkristallisiert, woraus es sich in feinen Nadeln vom Smp. 214—216° abschied. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

d) Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylester.

Eine auf 0° gekühlte Lösung von 900 mg Isovaleryl-L-valin-hydrazid in 1,1 Mol 0,5-n. Salzsäure versetzte man unter energischem Rühren mit 1-n. Natriumnitrit-Lösung bis Kaliumjodid-Stärkepapier eben gebläut wurde, überdeckte mit Äther, schüttelte unter Kühlung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete die ätherische Phase mit Natriumsulfat und kuppelte mit einer Lösung von 500 mg L-Prolin-methylester in 5 cm³ Äther.

Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank filtrierte man von einer geringen Menge feiner Nadeln ab, versetzte mit 1 cm³ Pyridin und schüttelte nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die getrocknete ätherische Lösung hinterliess 680 mg gelbliches, viskoses Öl, entsprechend einer Ausbeute von 55% der Theorie.

Der Ester wurde im Hochvakuum bei 140—150° destilliert. Dabei gingen, neben einer geringen Menge Sublimat, das schon bei 70° flüchtig war, 670 mg wasserklare, viskose Substanz über. $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

e) Verseifung des Isovaleryl-L-valyl-L-prolin-methylesters.

400 mg des Esters löste man in 1 cm³ Methanol, versetzte mit 0,5 cm³ einer 25-proz. Lösung von Kalilauge in Methanol, liess eine Stunde bei 20° stehen, filtrierte von wenig Ungelöstem ab, verdünnte mit Wasser und verdampfte die Hauptmenge des Methanols im Vakuum. Dann säuerte man mit konz. HCl bis kongosauer an, sättigte mit Kochsalz, schüttelte mit Chloroform und verdampfte die getrocknete Chloroformlösung im Vakuum. Der Rückstand (360 mg) kristallisierte aus Äther in gut ausgebildeten, viereckigen Blättchen mit einem Smp. 164—165°. Aus Wasser kristallisierte die Säure in Nadeln vom unveränderten Smp. 164—165°. $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

Eine Mischprobe mit der aus Dihydro-ergocornin isolierten Säure (vgl. Abschnitt 1) ergab keine Depression des Schmelzpunktes. Die beiden Präparate stimmten auch in den übrigen Eigenschaften, wie Kristallform, Löslichkeit usw. vollkommen überein.

7. Isovaleryl-L-valyl-DL-prolin.

Das Azid aus 2,15 g Isovaleryl-L-valin-hydrazid wurde, wie unter 6d) beschrieben, mit 1,17 g DL-Prolinmethylester gekuppelt und das Kondensationsprodukt durch Destilla-

tion im Hochvakuum gereinigt. Das klare, viskose Destillat wog 1,58 g und zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Aus dem Ester erhielt man bei der Verseifung 1,37 g Isovaleryl-L-valyl-DL-prolin.

Aus dem partiellen Racemat kristallisierten auf Zusatz von Äther 0,32 g Isovaleryl-L-valyl-L-prolin vom Smp. 140—150° und $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol). Nach wochenlangem Stehen konnte noch eine zweite Fraktion Kristalle vom gleichen Reinheitsgrad gewonnen werden (60 mg).

Die zur Trockene gebrachte Mutterlauge bildete eine voluminöse Masse (860 mg), die sich nicht kristallisieren liess. Sie zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

8. Isovaleryl-L-valyl-D-prolin.

Das Azid aus 300 mg Isovaleryl-L-valin-hydrazid wurde, wie unter 6d) beschrieben, mit 230 mg D-Prolinmethylester gekuppelt. Das Kondensationsprodukt (300 mg) reinigte man durch Destillation im Hochvakuum, wobei ein klares, viskoses Öl mit der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol) erhalten wurde.

Durch Verseifung des Esters (vgl. Abschnitt 6c) wurde Isovaleryl-L-valyl-D-prolin erhalten, das eine voluminöse Masse bildete, die nicht kristallisiert werden konnte.

9. Synthese von Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin.

a) Propionyl-L-phenylalanin.

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,65 g L-Phenylalanin in 20 cm³ 1-n. Natronlauge gab man viermal je 0,5 cm³ Propionsäure-anhydrid und schüttelte jedesmal so lange kräftig durch, bis sich das Anhydrid gelöst hatte. Man liess noch 1 Stunde im Eiswasser stehen und machte dann mit starker Salzsäure kongosauer, wobei 1,80 g Propionyl-L-phenylalanin, entsprechend 81% der Theorie, auskristallisierten. Beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhielt man schön ausgebildete Prismen vom Smp. 136—137°.

Für die Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N	Ber. C 65,14	H 6,83	N 6,33%
	Gef. ,, 65,34; 64,46	„ 5,96; 6,55	„ 6,33%
	$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol)		

b) Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid.

1,65 g Propionyl-L-phenylalanin wurden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Man löste den öligen Ester (1,8 g) in 10 cm³ wasserfreiem Hydrazin, liess ½ Stunde bei Zimmertemperatur stehen, entfernte das Hydrazin im Vakuum und trocknete den Rückstand im Hochvakuum bei 80°. Das so erhaltene Hydrazid war für die weitere Verwendung rein genug.

Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid hat die Tendenz, aus allen Lösungsmitteln gallertig auszufallen. Für die Analyse wurde deshalb eine Probe im Hochvakuum bei 140—150° sublimiert. Das Sublimat schmolz bei 170—171°.

C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃	Ber. N 17,86%	Gef. N 18,08%
	$[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol)	

c) Kupplung mit L-Prolin-methylester und Verseifung zu Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin.

1,6 g Propionyl-L-phenylalanin-hydrazid löste man in 14 cm³ Eisessig und 14 cm³ 1-n. Salzsäure und tropfte zur eisgekühlten und gut gerührten Lösung 1-n. Natriumnitrit-Lösung bis zur Blaufärbung von Kaliumjodid-Stärkepapier. Das ausgefallene Azid wurde in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung mit Wasser und Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit 1,09 g L-Prolin-methylester gekuppelt. Das Kupplungsprodukt (2,88 g) destillierte man im Hochvakuum bei 150—160° und erhielt 1,88 g gelbes, viskoses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).

Der destillierte Ester lieferte bei der Verseifung mit Natronlauge bei Zimmer-temperatur 1,62 g amorphe Säure, aus der beim Versetzen mit Alkohol 1,12 g Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in prächtigen, stark lichtbrechenden Würfeln und Polyedern vom Smp. 180° auskristallisierten. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

Abgesehen vom etwas grösseren Reinheitsgrad erwies sich das synthetische Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin in allen Eigenschaften als identisch mit dem aus Dihydro-ergotamin gewonnenen Spaltprodukt (vgl. Abschnitt 4).

Zusammenfassung.

Es wird die Spaltung der Mutterkornalkaloide vom Polypeptid-Typus mit Hydrazin beschrieben. Neben kleineren Spaltstücken wird die vollständige Peptidseitenkette als dreigliedriges saures Spaltstück erhalten, wobei das bei der totalen Hydrolyse mit Säuren und Alkalien als Ketosäure auftretende Glied nun in reduzierter Form erhalten wird. Aus Dihydro-ergotamin isolierte man Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin und aus den anderen Alkaloiden die entsprechend aufgebauten Peptidsäuren, deren Konstitution durch Synthese bewiesen werden konnte.

Damit ist die Reihenfolge der Bausteine in der Peptidseitenkette der Mutterkornalkaloide festgelegt und eine lactonartige Verknüpfung des Prolin-Carboxyls nachgewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

13. Die Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäuren.

17. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(17. XII. 49.)

A. Die Synthese.

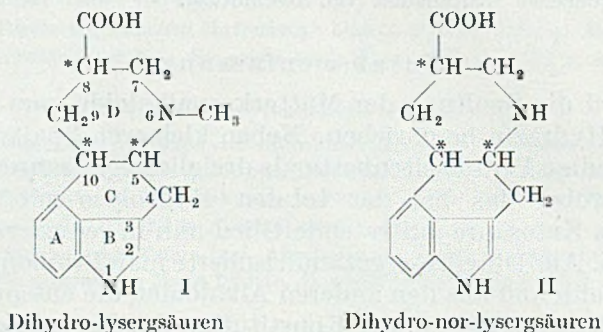
Als Dihydro-nor-lysergsäuren bezeichnen wir Verbindungen, die an Stelle der Methylgruppe am Stickstoffatom 6 der Dihydro-lysergsäure (I) Wasserstoff tragen (siehe Formel II).

Im Jahre 1945 gelang *F. C. Uhle & W. A. Jacobs* die Synthese von rac. Dihydro-lysergsäure²⁾. Ihr synthetisches Präparat war identisch mit der durch Reduktion von natürlicher rac. Lysergsäure gewonnenen rac. Dihydro-lysergsäure. Da die Molekel drei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, war anzunehmen, dass sowohl die synthetische wie die zum Vergleich aus natürlicher Lysergsäure her-

¹⁾ 16. Mitteilung, *Helv.* **33**, 57 (1950).

²⁾ *J. Org. Chem.* **10**, 176 (1945).

gestellte rac. Dihydro-lysergsäure Gemische von Stereoisomeren waren. Die für die Identifizierung wünschenswerte Zerlegung in sterisch einheitliche Racemate konnte von den amerikanischen Autoren nicht durchgeführt werden, weil nur wenige Milligramme der synthetischen Säure zur Verfügung standen.



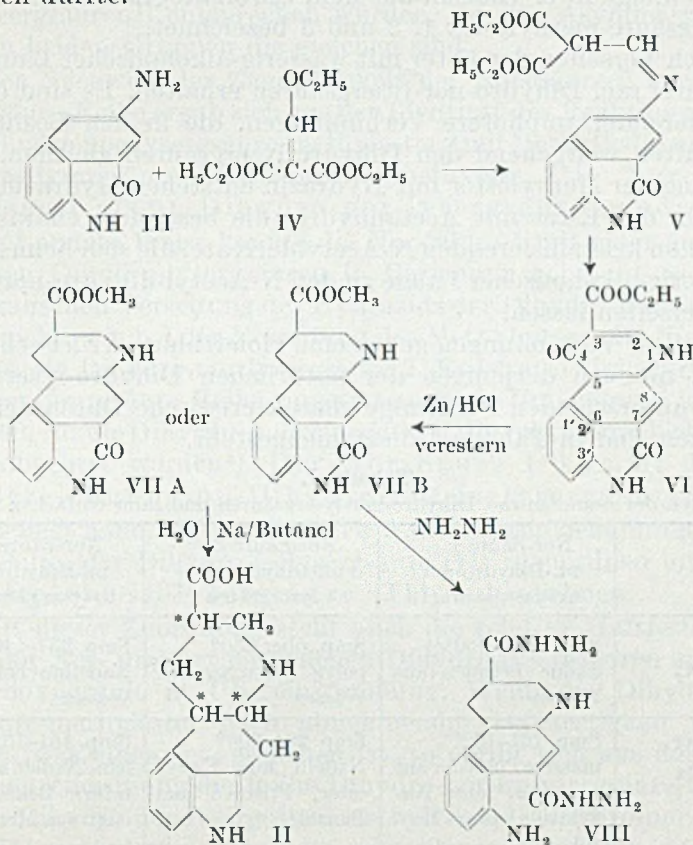
Nachstehend beschreiben wir eine Synthese der rac. Dihydro-nor-lysergsäure. Sie gibt bessere Ausbeuten als die erwähnte Dihydro-lysergsäure-Synthese, so dass es möglich war, eine genügend grosse Menge des synthetischen Produktes bereitzustellen, um damit die Auflösung des Stereoisomerengemisches in drei einheitliche Racemate durchzuführen. Die drei stereoisomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren liessen sich, wie im Abschnitt B näher ausgeführt wird, sterisch den drei bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft zuordnen.

Bei der Synthese der Dihydro-nor-lysergsäure gingen wir vom 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactam (VI) aus, das bereits *R. G. Gould & W. A. Jacobs*¹⁾ durch Kondensation von 3-Amino-naphtostyryl (III) mit Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester (IV) und Ringschluss des so erhaltenen N-(Naphtostyryl-3)- β -amino- α -carbäthoxy-acrylsäure-esters (V) hergestellt haben.

Die Verbindung VI ist in grösserer Menge bequem zugänglich und enthält bereits das vollständige Gerüst der Lysergsäure. Während *R. G. Gould & W. A. Jacobs*¹⁾ bei der Reduktion von VI mit amalgamiertem Zink in Eisessig nur Hydrierung in 2-3-Stellung erzielen konnten, gelang es uns, durch Reduktion nach *Clemmensen* in siedendem Eisessig mit amalgamiertem Zink und Salzsäure den Ring D bis zur Piperidin-Stufe (VII) zu reduzieren. Das an der Carboxylgruppe verseifte Reduktionsprodukt wurde für die Isolierung in den Methyl-ester übergeführt. Da die Verbindung nicht kristallisierte, konnte nicht entschieden werden, wie weit der Ring C reduziert worden war; es dürfte ihr entweder die Struktur VII A oder VII B zukommen.

¹⁾ Am. Soc. 61, 2891 (1939).

Mit dieser Formulierung steht in Übereinstimmung, dass die Substanz VII A bzw. B zum Unterschied vom gelben γ -Chinolon VI farblos ist, also das chromophore System des Naphtostyryls nicht mehr besitzt. Weiter liess sich durch Behandeln mit Hydrazin ein kristallisiertes Dihydrazid herstellen, das nach der Analyse die Struktur VIII aufweisen dürfte.



Durch Behandlung von VII mit Natrium in Butanol konnte die Molekel weiter reduziert werden. Bei Einhaltung bestimmter Bedingungen trat, wenigstens zum Teil, die gewünschte Umwandlung zum Indolderivat II, das heisst zur Dihydro-nor-lysergsäure ein. Für das Gelingen dieser Reaktion ist es wichtig, dass das Butanol eine Spur Wasser enthält, so dass die Methyl estergruppe verseift wird, bevor deren unerwünschte Reduktion zum Alkohol nach *Bouveault-Blanc* eintritt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde so vorgenommen, dass man die in wässrigem Alkali löslichen Produkte nach Entfernung der anorganischen Natriumverbindungen mit Methanol veresterte. Die Esterfraktion wurde nach dem Durchlaufverfahren an Aluminiumoxyd mit Benzol als Lösungsmittel, dem steigende Mengen

Chloroform zugesetzt wurden, chromatographiert. Dabei erhielten wir drei kristallisierte Fraktionen. Alle drei Substanzen zeigten bei der Analyse die gleiche Bruttoformel $C_{16}H_{18}O_2N_2$. Die weitere Untersuchung bestätigte, dass die Methylester von drei isomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren vorlagen. Sie seien vorläufig in der Reihenfolge ihrer Elution aus dem Chromatogramm als Dihydro-nor-lysergsäure-methylester 1, 2 und 3 bezeichnet.

Durch Verseifen der Ester mit wässerig-alkoholischer Lauge wurden die drei rac. Dihydro-nor-lysergsäuren erhalten. Es sind dies gut kristallisierende, amphotere Verbindungen, die in den Löslichkeits-eigenschaften weitgehend den Dihydro-lysergsäuren gleichen. Durch Umsetzung der Methylester mit Hydrazin entstehen Hydrazide, beim Behandeln der Ester mit Acetanhydrid die besonders charakteristischen, schön kristallisierenden N-Acetyl-derivate, die sich beim Kochen mit wässerig-alkoholischer Lauge zu den N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäuren verseifen lassen.

Alle diese Verbindungen geben eine violettblaue Keller'sche Farb-reaktion, die von derjenigen der natürlichen Dihydro-lysergsäuren nicht zu unterscheiden ist. Einige charakteristische Daten der neuen Substanzen sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Eigenschaften der isomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren und ihrer einfachen Derivate.

	Nor-Säure 1 = DL-Dihydro-nor- isolysergsäure (I)	Nor-Säure 2 = DL-Dihydro-nor- lysergsäure	Nor-Säure 3 = DL-Dihydro-nor- isolysergsäure (II)
Säuren $C_{16}H_{18}O_2N_2$	Smp. über $350^{01)}$ dünne Prismen aus Wasser	Smp. über 350^0 polyg. Blättchen aus Wasser	Smp. $237-240^0$ Nadelbüschel aus Wasser
Methylester $C_{16}H_{18}O_2N_2$	Smp. $161-162^0$ massive Polyeder aus warmem, feine Nadeln aus kaltem Benzol	Smp. $204-206^0$ Nadeln aus Essig- ester, Prismen aus Benzol	Smp. $151-152^0$ feine Nadeln aus Chlo- roform-Benzol 3:1, oder aus Methanol
Acetyl-säuren $C_{17}H_{18}O_3N_2$	Smp. $264-266^0$ massive Polyeder aus verd. Methanol	Smp. $277-280^0$ lange Spiesse aus verdünntem Ammoniak beim Eindampfen	Smp. $268-269^0$ kleine Drusen aus verd. Methanol
Acetyl-methyl- ester $C_{18}H_{20}O_3N_2$	Smp. $205-206^0$ massive Polyeder aus Benzol-Äther	Smp. $280-282^0$ massive Polyeder aus Methanol	Smp. $247-250^0$ rhombische Platten aus Benzol
Hydrazide $C_{15}H_{18}ON_4$	Smp. $241-242^0$ Blättchen aus Me- thanol	Smp. $280-281^0$ kleine Drusen aus verd. Methanol	Smp. $288-289^0$ Prismen aus Metha- nol

¹⁾ Die Schmelzpunkte dieser Arbeit sind im evakuierten Röhrchen bestimmt und korrigiert.

B. Die sterische Zuordnung der drei rac. Dihydro-nor-lysergsäuren zu den drei natürlichen, isomeren Dihydro-lysergsäuren.

Es war naheliegend, anzunehmen, dass die drei isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren sterisch den drei stereoisomeren natürlichen Dihydro-lysergsäuren¹⁾ entsprechen würden, da die Asymmetrieverhältnisse in beiden Gruppen die gleichen sind.

Der Nachweis der Zugehörigkeit der Nor-Säure 2 zur Dihydro-lysergsäure-Reihe ergab sich aus der Identität des Reaktionsproduktes von Dihydro-nor-lysergsäure-methylester 2 mit Methyljodid und des rac. Dihydro-lysergsäure-methylester-jodmethylats. Die Nor-Säure 2 ist deshalb als DL-Dihydro-nor-lysergsäure zu bezeichnen.

Auf andere Weise konnte die Nor-Säure 1 mit einer der drei natürlichen Dihydro-lysergsäuren in Beziehung gebracht werden. Bei der alkalischen Verseifung des Hydrazids der Dihydro-nor-säure 1 entstand nicht, wie bei der Verseifung des Methylesters, die Nor-Säure 1, sondern die Dihydro-nor-lysergsäure 2. Es ist also Umlagerung in die Dihydro-lysergsäure-Reihe eingetreten. Diese Umlagerung ist charakteristisch für die Dihydro-isolysergsäure (I)-Struktur und bisher nur bei ihr beobachtet worden²⁾. Der Nor-Säure 1 kommt demnach die Bezeichnung DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(I) zu.

Es liegt nahe, die Nor-Säure 3 der dritten bekannten Dihydro-lysergsäure, der Dihydro-isolysergsäure (II) zuzuordnen und als DL-Dihydro-nor-isolysergsäure (II) zu bezeichnen.

Mit dieser Zuordnung steht auch die relative Haftfestigkeit der Ester der Nor- und der natürlichen Dihydro-lysergsäuren an der Aluminiumoxydsäule in Übereinstimmung. Wenn die Dihydro-nor-lysergsäure-methylester nach abnehmender Haftfestigkeit numeriert werden, was eingangs geschehen ist, so ergibt sich aus der eben getroffenen Zuordnung die Reihe Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester, Dihydro-nor-lysergsäure-methylester, Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester, was dem adsorptiven Verhalten der entsprechenden am Stickstoff methylierten Ester parallel geht, die in der Reihenfolge Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester, Dihydro-lysergsäure-methylester, Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester eluiert werden.

Der Unterschied zwischen den drei isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren beruht also in Analogie zu den entsprechenden Dihydro-lysergsäuren³⁾ auf folgenden sterischen Verhältnissen: Die Dihydro-nor-lysergsäure weist am C 8 die spiegelbildliche Anordnung der Dihydro-nor-isolysergsäuren (I) und (II) auf. Am C 10 besitzen die Dihydro-

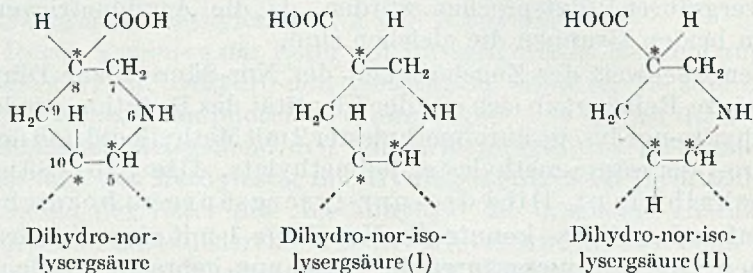
¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 638 (1946); A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, *Helv.* **32**, 506 (1949).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 638 (1946).

³⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, 14. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **32**, 513 (1949).

nor-lysergsäure und die Dihydro-nor-isolysergsäure(I) die gleiche und zur Dihydro-nor-isolysergsäure(II) entgegengesetzte Konfiguration. Am C 5 haben alle drei Säuren die gleiche relative sterische Anordnung.

Diese Beziehungen lassen sich durch die nachstehenden Formelbilder veranschaulichen:



Wir werden in späteren Arbeiten über weitere Reaktionen und Derivate der Dihydro-nor-lysergsäuren sowie ihre Überführung in die entsprechenden Dihydro-lysergsäuren berichten.

Experimenteller Teil.

Reduktion des 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactams (VI). 200 g fein granuliertes Zink wurden mit einer Lösung von 12 g Quecksilber(II)-chlorid in 200 cm³ stark verdünnter Salzsäure geschüttelt und nach 5 Minuten durch Dekantieren von der Flüssigkeit getrennt. Das so amalgamierte Zink wurde zusammen mit 30 g 3'-Amino-3-carbäthoxy-5,6-benzochinolon(4)-7-carbonsäure-Lactam (VI), das nach der Vorschrift von *R.G.Gould & W.A.Jacobs* hergestellt war¹⁾, in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Kolben mit 600 cm³ Eisessig übergossen und die Mischung zum Sieden erhitzt. Die gelbe Suspension versetzte man nun im Verlaufe von 2 Stunden mit 400 cm³ konz. Salzsäure. Das anfänglich gebildete, intensiv rote Hydrochlorid ging bald unter Entfärbung in Lösung. Man kochte noch 3 Stunden und dekantierte dann die klare, praktisch farblose Lösung vom überschüssigen Zink ab. Sie hinterliess nach dem Abdestillieren i. V. einen Sirup, den man durch Erhitzen auf 100° i. V. möglichst vollständig von Eisessig und Wasser befreite. Zur Veresterung lösten wir den Rückstand in 500 cm³ Methanol, setzten soviel konzentrierte Schwefelsäure zu, dass das vorhandene Zinksulfid unter Freisetzung von Chlorwasserstoff in das Sulfat übergeführt wurde und liessen über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das ausgefallene Zinksulfat abgenutscht und das Filtrat i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde in eine Mischung von 1 Liter konz. Ammoniak und Eis gegossen und der so freigesetzte Ester mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir das Reduktionsprodukt als fast farbloses, glasiges Harz. Ausbeute 24—25 g VII A bzw. VII B.

Hydrazinderivat (VIII). Eine Lösung von 3,5 g des amorphen Reduktionsproduktes in 20 cm³ Methanol wurde mit 5 cm³ wasserfreiem Hydrazin über Nacht stehen gelassen. Das Dihydrazid kristallisierte in grossen Drusen langsam aus. Es wurde aus viel Methanol oder aus verdünntem Alkohol unkristallisiert. Smp. 233—235°.

$C_{15}H_{20}O_2N_6$	Ber. C 56,95	H 6,38	N 26,56%
	Gef. „ 57,21	„ 6,60	„ 26,52%

¹⁾ Am. Soc. 61, 2891 (1939).

Reduktion mit Natrium und Butanol. In einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Kolben löste man 30 g des Reduktionsproduktes (VII A bzw. B) in 1000 cm³ 99-proz. n-Butanol. In die siedende, intensiv gerührte Lösung wurden 90 g in kleine Würfel geschnittenes Natrium so schnell eingetragen, als es die heftige Reaktion gestattete. Sobald alles Natrium in Lösung gegangen war, setzte man 500 cm³ Wasser zu und kühlte schnell ab. Nach Zusatz von 2 Liter Äther wurde die wässrige Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und die Äther-Butanol-Lösung noch 3—4mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Auszüge sättigten wir mit Kohlendioxyd, fällten das entstandene Natriumhydrogencarbonat durch Zusatz von 2 Liter Alkohol aus und nutschten es nach kurzem Stehen ab. Das Filtrat wurde i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand zur Veresterung mit 200 cm³ absolutem Methanol aufgenommen und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach einigen Stunden wurde die dunkle Lösung i. V. eingedampft und aus dem Rückstand der freie Ester durch Ausschütteln mit Chloroform und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewonnen. Die Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren ca. 8 g Estergemisch als braunes Harz, das nun durch Chromatographieren in seine Bestandteile aufgelöst wurde.

Der Rohester wurde in möglichst wenig Benzol gelöst und auf eine Säule von 250 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Das Chromatogramm wurde dann erschöpfend mit Benzol, Benzol-Chloroform 6:1, 3:1 und schliesslich 1:1 eluiert und die Lösungsfractionen eingedampft.

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. Sämtliche Benzolfractionen, die kristallisierbare Substanz enthielten, wurden vereinigt und der Iso(I)-ester aus Benzol kristallisiert. Beim schnellen Abkühlen seiner Lösung und beim ruhigen Stehen schied er sich in Form feinsten, verfilzter Nadeln ab. Wurde jedoch eine heisse, gesättigte Lösung mit dem Glasstab gekratzt, so erhielten wir massive Polyeder. Zur Analyse wurde die Substanz mehrmals auf die letztere Art umkristallisiert und im Hochvakuum zuerst bei 75°, dann bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag dann bei 161—162°, während das ungetrocknete Präparat unter Verlust von Kristalllösungsmittel schon bei 90—100° schmolz. Die Ausbeute betrug 750 mg.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 71,33	„ 7,24	„ 10,21%

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester. Die durch Benzol mit 15—25% Chloroform eluierten Fractionen des Chromatogramms kristallisierten leicht aus Benzol-Äther in Form massiver Prismen. Für die Analyse wurden diese aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 1,1 g Nadeln vom Smp. 204—206°. Das Präparat wurde für die Analyse im H.V. bei 100° getrocknet.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 71,26	„ 6,76	„ 10,26%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. Dieses Isomere wurde durch Benzol-Chloroform 1:1 aus der Säule eluiert. Es kristallisierte aus Benzol in feinen Nadeln. Zur weiteren Reinigung wurde es aus Benzol-Chloroform 3:1 umkristallisiert. Nach dem Trocknen im H.V. bei 75 und 100° schmolz es bei 151—152°. Ausbeute 800 mg.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,08	H 6,71	N 10,36%
	Gef. „ 70,85	„ 6,81	„ 10,41%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I). Der Methylester wurde durch 1stündiges Kochen mit überschüssiger 2-n. Natronlauge und etwas Äthanol verseift. Die Lösung wurde dann mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, mit Ammoniak versetzt und vorsichtig auf dem Drahtnetz eingedampft, bis reichliche Kristallisation eintrat. Aus viel heissem Wasser umkristallisiert, schied sich die Säure in Form dünner Prismen aus, die sich beim Erhitzen erst über 350° zersetzten. Zur Analyse wurde bei 120° im H.V. getrocknet.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 70,27	H 6,29	N 10,92%
	Gef. „ 70,57	„ 6,44	„ 11,24%

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure. Die Verseifung des entsprechenden Esters wurde wie im vorstehenden Beispiel ausgeführt. Die Säure kristallisierte aus Wasser wie Dihydrolysergsäure in feinen polygonalen Blättchen, die sich über 350° zu zersetzen begannen.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 70,27	H 6,29	N 10,92%
	Gef. ,, 69,89	„ 6,47	„ 10,90%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II). Diese Säure wurde wie die beiden andern Isomeren durch Verseifung des Esters gewonnen, doch ist sie bedeutend leichter wasserlöslich und liess sich gut aus Methanol umkristallisieren. Die zu Büscheln vereinigten Nadeln enthielten ein Mol Kristallwasser, das sich auch beim Trocknen im H.V. bei 130° nicht entfernen liess. Smp. 237—240°.

$C_{15}H_{16}O_2N_2 + H_2O$	Ber. C 65,67	H 6,61	N 10,21%
	Gef. ,, 65,36	„ 6,78	„ 10,47%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. 100 mg rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurden mit 2 cm³ Acetanhydrid 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann destillierte man das Anhydrid i. V. ab und kristallisierte den Rückstand aus Benzol-Äther. Die massiven Polyeder des Acetylderivates wurden zur Analyse im H.V. bei 100° getrocknet. Smp. 205—206°.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. ,, 68,98	„ 6,99	„ 9,07%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure-methylester. Die Darstellung dieses Derivates erfolgte wie die des Iso(I)-Isomeren. Es schied sich schon aus der warmen Acetanhydridlösung in massiven Polyedern aus, die nach dem Umkristallisieren aus viel Methanol den Smp. 280—282° zeigten. Die Substanz wurde zur Analyse bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. ,, 69,53	„ 6,71	„ 8,92%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. Auch diese Verbindung wurde wie die beiden andern Isomeren hergestellt. Sie kristallisierte aus Benzol in massiven, rhombischen Platten. Smp. 247—250°.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,22	H 6,45	N 8,97%
	Gef. ,, 69,40	„ 6,59	„ 8,69%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(I). Der Methylester wurde mit 2-n. Natronlauge und etwas Äthanol 1 Stunde gekocht und die Lösung mit 2-n. Salzsäure schwach angesäuert. Die ausgefallene N-Acetylsäure nutschte man ab und kristallisierte sie aus verdünntem Methanol. Massive Polyeder. Smp. 264—266°.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. ,, 68,36	„ 6,00	„ 9,77%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure. Die Verseifung wurde wie im vorstehenden Beispiel durchgeführt. Zur Reinigung wurde die rohe N-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure in verdünntem Ammoniak aufgenommen und die Lösung vorsichtig auf freier Flamme eingengt. Die Verbindung schied sich dabei in langen Spiessen vom Smp. 277—280° aus.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. ,, 68,44	„ 6,48	„ 9,68%

Rac. N-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II.) Kleine Drusen aus verdünntem Methanol. Smp. 268—269°.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 68,44	H 6,09	N 9,40%
	Gef. ,, 68,10	„ 6,23	„ 9,63%

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-hydrazid. Der Methylester wurde in Äthanollösung 3 Stunden mit überschüssigem wasserfreiem Hydrazin gekocht. Durch

Umkristallisieren des Eindampfrückstandes aus Methanol erhielt man Blättchen, Smp. 241—242°.

Rac. Dihydro-nor-lysergsäure-hydrazid. Darstellung wie oben. Kleine Drusen aus verdünntem Methanol. Smp. 280—281°.

Rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid. Darstellung wie oben. Prismen aus Methanol. Smp. 288—289°.

Rac. Dihydro-lysergsäure-methylester-jodmethylat. 200 mg rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester wurden in 3 cm³ Methanol gelöst und mit 3 cm³ Methyljodid und 200 mg wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das quaternäre Salz kristallisierte allmählich aus und wurde nach dem Stehen über Nacht abgenutscht. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Methanol war der Schmelzpunkt konstant bei 263—265°. Die Mischprobe mit einem authentischen, aus rac. Dihydro-lysergsäure-methylester natürlicher Herkunft dargestellten Präparat mit dem gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Depression.

$C_{18}H_{25}O_2N_2J$	Ber. C 50,71	H 5,44	N 6,57%
	Gef. „ 51,00	„ 5,96	„ 6,68%

Überführung von rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester in rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester. 1 g rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurde in das Hydrazid übergeführt. Dieses erhitzte man 2 Stunden mit 20 cm³ 25-proz. Kalilauge und 20 cm³ Äthanol zum Sieden. Die gekühlte Lösung wurde mit Salzsäure genau neutralisiert und mit Eisessig auf pH 5 gestellt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der üblichen Behandlung mit methanolischer Salzsäure erhielt man 870 mg öligen Ester, der zur Reinigung auf 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Als Entwicklungsflüssigkeit diente Benzol. Die ersten Fraktionen ergaben 70 mg kristallisierten Iso(I)-ester (Smp. 161—162° nach dem Trocknen im H.V.). Bald jedoch begann der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester durchzulaufen, dessen Elution durch Zusatz von Chloroform zur Waschflüssigkeit vervollständigt wurde. Man erhielt 700 mg kristallisierten rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester vom Smp. 204—206°. Mit authentischem Material gemischt blieb der Schmelzpunkt unverändert.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von rac. Dihydro-nor-lysergsäure und deren Aufspaltung in drei einheitliche, racemische Stereoisomere beschrieben. Diese Isomeren können den drei bekannten Dihydro-lysergsäuren natürlicher Herkunft sterisch zugeordnet und somit als rac. Dihydro-nor-lysergsäure, rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I) und rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(II) bezeichnet werden. Die drei Säuren werden durch einige einfache Derivate charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

14. Glykoside aus *Adenium Honghel A. DC.*¹⁾ 2)

Glykoside und Aglykone, 51. Mitteilung³⁾

von **A. Hunger** und **T. Reichstein**.

(19. XII. 49.)

Verschiedene *Adenium*-arten (Apocynaceae) werden in einigen Gegenden Afrikas noch heute von den Eingeborenen zur Pfeilgiftgewinnung verwendet⁴⁾. Ein aus dem Milchsaft von *Adenium Boehmianum Schinz* in Südwestafrika gewonnenes Pfeilgift (Eingeborenennamen: „ezuja“) wurde von *Boehm*⁵⁾ untersucht, und es gelang ihm, daraus einen kristallisierten, stark herzwirksamen Stoff zu isolieren, den er Echujin nannte und der sich als Glykosid erwies. Stark herzwirksame aber amorphe Präparate erhielten *Krause*⁶⁾ aus *Adenium coetatum Stapf* sowie *Perrot & Leprince*⁷⁾ aus *Adenium Honghel A. DC.* Letztere bezweifelten aber die glykosidische Natur ihres Materials auf Grund negativer Spaltungsversuche. Nach Abschluss dieser Arbeit erschien eine kurze Notiz von *Frèrejacque & Hasenfratz*⁸⁾, denen es gelang, aus einem getrockneten Gemisch der Stengel und Wurzeln von *Adenium Honghel* in einer Ausbeute von 0,36% ein kristallisiertes Glykosid zu isolieren, das sie Hongkelin nannten⁹⁾. In neuerer Zeit isolierten *Hartmann & Schlittler*¹⁰⁾ aus den Wurzeln von *Adenium somalense Balf.* das kristallisierte, stark herzwirksame Glykosid Somalin und konnten seine Konstitution durch Spaltung in Digitoxigenin und Cymarose aufklären. Im folgenden beschreiben wir die Isolierung von 3 kristallisierten, herzaktiven Glykosiden aus *Adenium Honghel*, ihre Konstitution und einige ihrer Umsetzungen sowie die Isolierung einiger Nebenprodukte.

Das für die Untersuchung dienende Material bestand aus den sukkulenten, oberirdischen Trieben (Stengeln), die von den Herren *Dres. A. Katz & J. Schmutz* in Kano (Nordnigeria) gesammelt wur-

¹⁾ Auszug aus Diss. *A. Hunger*, die demnächst erscheint.

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 82.

³⁾ 50. Mitteilung, *J. v. Euw, A. Katz, J. Schmutz & T. Reichstein*, Festschrift *Casparis*, 178 (Zürich 1949).

⁴⁾ Vgl. die Literatur bei *Hartmann & Schlittler*¹⁰⁾.

⁵⁾ *R. Boehm*, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 165 (1890).

⁶⁾ *M. Krause*, Berliner Klin. Wochenschr. **1910**, 1699.

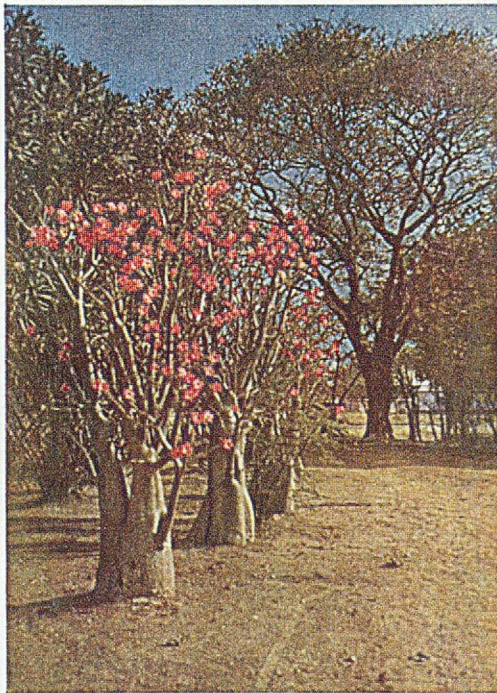
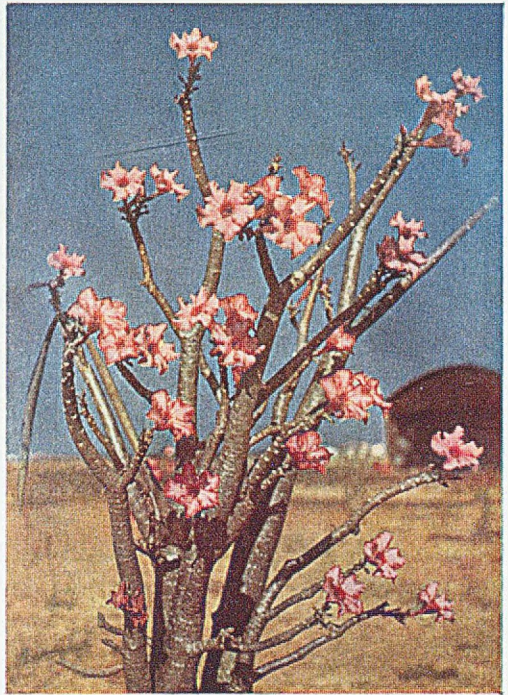
⁷⁾ *E. Perrot & M. Leprince*, C. r. **149**, 1393 (1909).

⁸⁾ *M. Frèrejacque & V. Hasenfratz*, C. r. **229**, 848 (1949).

⁹⁾ Das Hongkelin scheint mit keinem der 6 in dieser Arbeit isolierten Glykoside identisch zu sein. Worauf der Unterschied in den Resultaten beruht, kann noch nicht angegeben werden. Die botanische Bestimmung unseres Materials soll nochmals kontrolliert werden.

¹⁰⁾ *M. Hartmann & E. Schlittler*, Helv. **23**, 548 (1940).

Adenium Honghel A. DC. in voller Blüte, ohne Blätter, teilweise unreife Früchte tragend (Detail). Kano, Nigeria (West-Afrika), Februar 1948¹⁾.



Adenium Honghel A. DC. in Blüte. Am gleichen Ort und zu gleicher Zeit aufgenommen wie Detail. Man sieht die succulenten Stämme deutlich¹⁾.

¹⁾ Wir danken den Herren Dr. A. Katz und Dr. J. Schmutz für diese Aufnahmen.

den¹⁾. *Adenium Honghel* wächst dort nicht wild, der prächtig blühende Strauch (siehe Tafel I) wird aber vielfach als Zierpflanze kultiviert. Das verwendete Material entstammte öffentlichen Anlagen, wo es mit freundlicher Erlaubnis des Forestry Department, Kano, von den genannten Herren am Tage vor ihrer Abreise aus Afrika gesammelt und selbst per Flugzeug nach Basel mitgenommen werden konnte, so dass es in relativ frischem Zustand zur Untersuchung gelangte. Es wurde sofort nach dem Eintreffen zerschnitten und bis zur Aufarbeitung in Alkohol eingelegt.

Für die Extraktion wurde dann fein zerkleinert und weiter mit Alkohol und mit 50-proz. Alkohol ausgezogen, bis weder der letzte Auszug noch der Rückstand mehr bitter schmeckten. Die vereinigten Auszüge wurden wie üblich mit $Pb(OH)_2$ gereinigt und nach leichtem Ansäuern im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Die verbliebene wässrige Suspension wurde zuerst mehrmals mit viel Äther, dann mit Chloroform und schliesslich erschöpfend mit Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1)²⁾ ausgeschüttelt. Die wässrige Phase war hierauf nicht mehr bitter und wurde verworfen. Die mit Sodalösung gewaschenen Ätherauszüge wurden getrocknet und eingedampft, analog wurde mit den Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Lösungen verfahren.

Aus 10,65 kg frischem Pflanzenmaterial resultierten insgesamt: 27,3 g Äther-Extrakt; 6,02 g Chloroform-Extrakt; 42,6 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Aus jedem der drei Extrakte gelang es, ein gut definiertes Glykosid zu isolieren, von denen zwei sich als neue Stoffe erwiesen, die als Honghelosid A und Honghelosid C bezeichnet wurden. Das dritte wurde in Form seines Acetates isoliert, das sich als identisch mit dem bekannten Hexacetat des *Digitalinum verum* erwies. In kleinen Mengen wurden noch 3 weitere kristallisierte Glykoside isoliert, die noch nicht genauer untersucht wurden³⁾.

Honghelosid A fand sich vorwiegend im Äther-Extrakt, ein kleiner Teil auch im Chloroform-Extrakt. Zu seiner Isolierung wurde der Äther-Extrakt mit Petroläther vorgereinigt, die in Petroläther unlöslichen Anteile in Chloroform gelöst und rasch durch eine Säule von schwach aktivem Al_2O_3 filtriert. Aus dem eingedampften Filtrat liess sich reines Honghelosid A durch direkte Kristallisation gewinnen. 19 g Äther-Extrakt lieferten 4,15 g Kristalle (0,485 g/kg frisches Pflanzen-

¹⁾ Die Beschaffung dieses Materials war ein Teilergebnis einer Expedition zur Sammlung einer grösseren Zahl verschiedener Medizinal- und Giftpflanzen. Sie wurde insbesondere durch das Entgegenkommen des Erziehungsdepartementes des Kantons Basel-Stadt, sowie weitgehende finanzielle Unterstützung durch die *CIBA AG.*, Basel, ermöglicht. Eine grössere Anzahl von Personen, von denen eine Reihe im Artikel über die „Glykoside aus *Strophanthus sarmentosus*“, Festschrift *Casparis*, September 1949, genannt sind, haben durch ihre Hilfsbereitschaft wesentlich zum Erfolg beigetragen. Es sei auch hier allen, auch den nicht genannten, nochmals der beste Dank ausgesprochen. Dieser gilt diesmal auch besonders den Herren *Katz* und *Schmutz* für ihre Hilfe und Arbeit.

²⁾ Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, *Helv.* 20, 1484 (1937), für das Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

³⁾ Über diese wird später berichtet.

material)¹⁾. Wie weiter unten gezeigt wird, kommt dem Honghelosid A Formel III zu. Bei längerem Kontakt mit aktivem Al_2O_3 ²⁾ wird es unter Abspaltung von Essigsäure weitgehend in Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) übergeführt. Eine ganz analoge Reaktion wurde erstmals von *Meyer*^{e)} beim Gitoxigenin-diacetat (X) beobachtet; beim Kontakt mit Al_2O_3 entstand die Anhydroverbindung XII³⁾. Wenn III an Al_2O_3 chromatographiert wird, bilden sich meistens Gemische von III und VI, die sich schlecht trennen lassen, da beide Stoffe fast gleich schmelzen und bei der Mischprobe fast keine Depression geben. Der Gehalt von Mischungen lässt sich aus der spez. Drehung und aus dem Ultraviolett-Absorptionsspektrum ungefähr errechnen (siehe Kurve d). Letzteres gibt auch die beste Kontrolle der Reinheit. Reines III zeigt in alkoholischer Lösung ein Maximum bei ca. 217 $m\mu$ und die Extinktionskurve sollte voraussichtlich bei 270 $m\mu$ keine Inflexion zeigen, wie sie auf Kurve b zu sehen ist. Diese Inflexion deutet darauf hin, dass das verwendete Präparat eine geringe Menge (ca. 0,5%) der Anhydroverbindung VI beigemischt enthielt. Reines VI zeigte die in Kurve c wiedergegebene Extinktion, also genau dieselbe, wie sie von *Ruzicka* und Mitarbeiter⁴⁾ für $\Delta^{16,17;20,22}$ -3 β -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-choladiensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) sowie von *Meyer*^{e)} für XII gefunden wurde. Durch Chromatographie der Mutterlaugen von III an Al_2O_3 liessen sich dementsprechend nur noch wenig III, dafür etwas mehr VI isolieren, sowie in geringen Mengen die genannten 3 weiteren Glykoside, die als Hongheloside D, E und F bezeichnet wurden. F erwies sich nach dem Spektrum als 16-Anhydroderivat, während D und E ein normales Spektrum mit dem Maximum bei ca. 216 $m\mu$ zeigten. Aus den leichtest eluierbaren Anteilen wurden noch 2 Stoffe erhalten, die als „Substanz 2“ und „3“ bezeichnet werden. Nach den Analysen könnte es sich um ein Triterpenderivat sowie um ein Sterin handeln. Die Hauptmenge solcher Stoffe müsste aber im Petroläther-Extrakt enthalten sein, der bisher nicht untersucht wurde.

Aus dem Chloroform-Extrakt liessen sich auf direktem Wege keine Kristalle erhalten, daher wurde dieser Teil an einem schwach aktivierten Al_2O_3 chromatographiert⁵⁾. Darauf liess sich aus einigen Fraktionen noch etwas Honghelosid A (III) und Desacetyl-anhydro-

¹⁾ Aus der Mutterlauge liessen sich durch Chromatographie noch 0,184 g III und 0,332 g VI gewinnen.

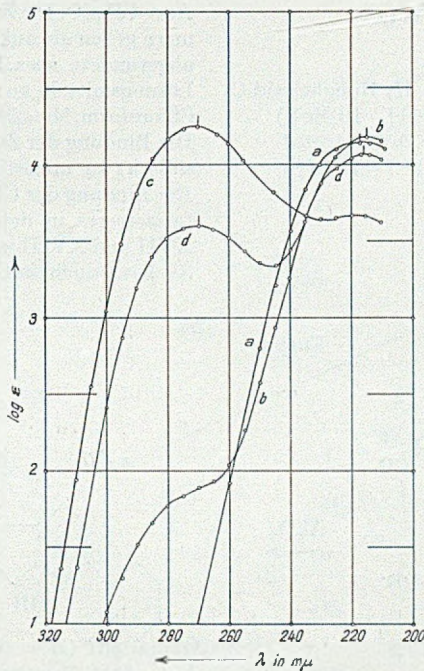
²⁾ Nicht alle Sorten von Al_2O_3 bewirken diese Reaktion, doch wurde noch nicht genau festgestellt, durch welche Vorbehandlung sie begünstigt wird.

³⁾ Eine solche Abspaltung von Essigsäure konnte *Hesse*¹⁾ auch durch Erhitzen im Vakuum erreichen.

⁴⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. 29, 473 (1946).*

⁵⁾ Hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat vorteilhafter gewesen, da dieses Material, wie Herr *A. Aebi* inzwischen fand, bei der Chromatographie von Oleandrigenin-Derivaten keine Abspaltung der Essigsäure bewirkt.

Honghelosid A (VI) abtrennen. In weiteren Fraktionen trat die erste Kristallbildung erst nach langem Stehen ein, worauf durch Impfen total 624 mg rohes Honghelosid C (I) isoliert werden konnten.



Ultraviolett-Absorptionsspektren¹⁾ in alkoholischer Lösung.

Kurve a: Desacetyl-Honghelosid A (IV), fast identische Kurven gaben: Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) aus Adenium Honghel, Honghelosid C (I), Honghelosid D, Honghelosid E, Desgluco-digitalinum-verum (XIX) und Nebenprodukt 2 (XX?).

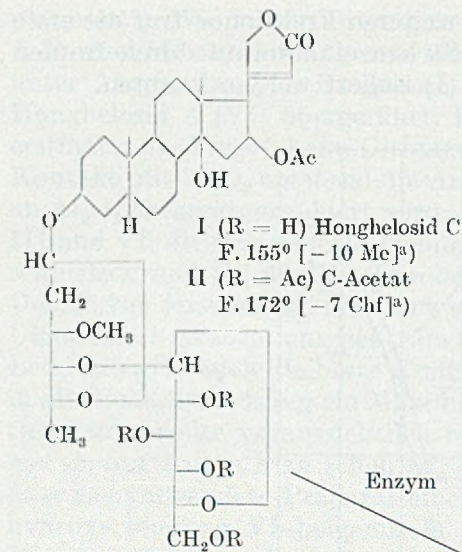
Kurve b: Honghelosid A (III), eine fast gleiche Kurve gab Honghelosid-C-acetat.

Kurve c: Desacetyl-anhydro-honghelosid A, fast identische Kurven gaben: Honghelosid F, Nebenprodukt 1 (XXII?) und Anhydro-digitalinum-verum.

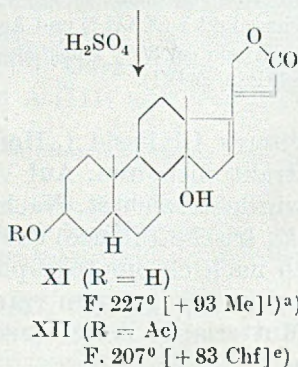
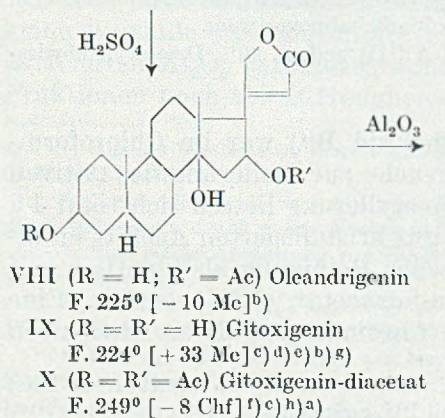
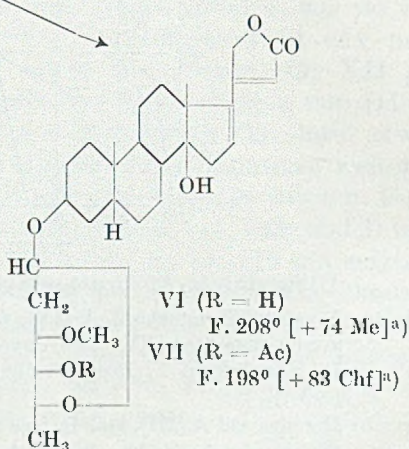
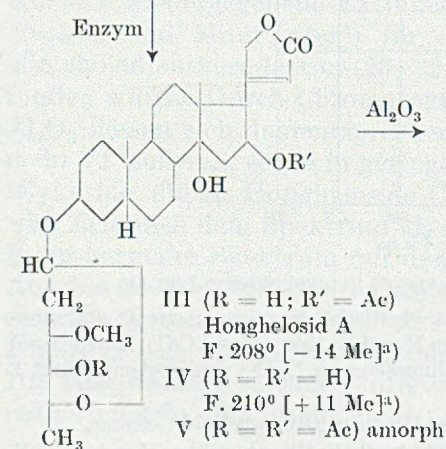
Kurve d: Gemisch von ca. 80% Honghelosid A (III) und ca. 20% Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

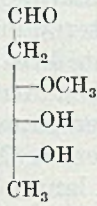
Ein weiteres Glykosid („Honghelosid B“) war im Chloroform-Alkohol-Extrakt enthalten. Auf Versuche zur Isolierung des nativen Glykosids wurde verzichtet. Nach Acetylierung liessen sich total 4 g (0,47 g pro kg frische Pflanze) eines gut kristallisierten Acetats erhalten, das sich nach chromatographischer Reinigung als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) erwies. Eine Probe der Mutterlauge lieferte nach Chromatographie an Al_2O_3 noch

¹⁾ Die Messungen wurden von Herrn P. Zoller in der Organ.-chem. Anstalt Basel mit einem Beckman-Spectrophotometer, Modell DU, ausgeführt.

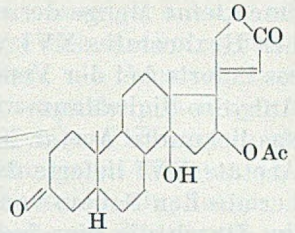


Ac = CH₃CO. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung in folgenden Lösungsmitteln an: A = Alkohol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Py = Pyridin. Die Bindung der Zucker (α - oder β -glykosidisch) ist unbestimmt und willkürlich. Die Bindung der Glucose an C-4 des Digitaloserestes in den Formeln XV, XVI, XVII und XVIII ist ebenfalls willkürlich. Sie kann auch an C-2 haften.

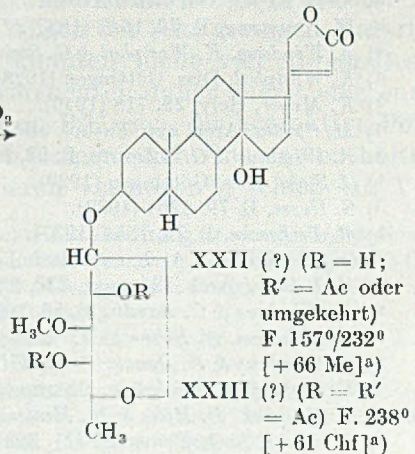
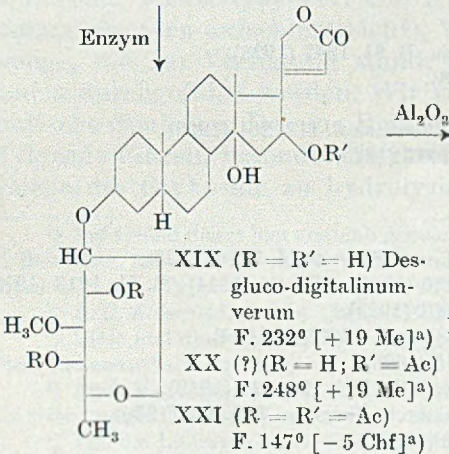
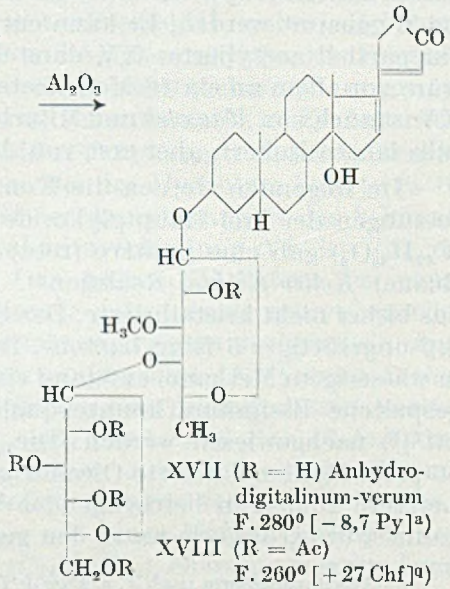
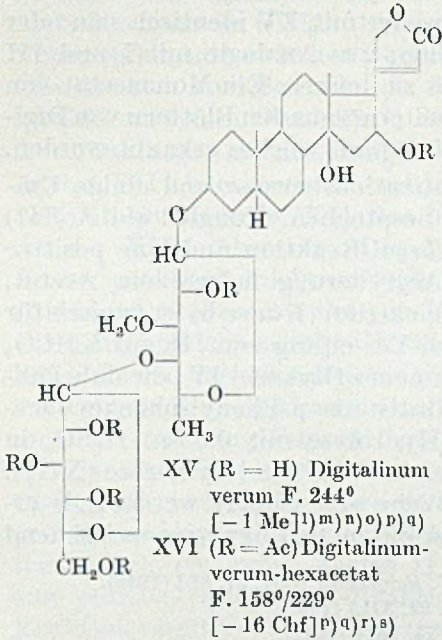




XIII Cymarose



XIV Oleandrigenon
F. 249° [-4 Chf]^k



eine kleine Menge desselben Stoffes. Bei der Chromatographie des rohen Hexacetates XVI wurde etwas amorphes Material erhalten. Dieses lieferte bei der Verseifung das noch unbekannte kristallisierte 16-Anhydro-digitalinum-verum (XVII), das sich durch Acetylierung in das bekannte Acetat XVIII^{a)} überführen liess. Verseifung des reinen Acetats XVI lieferte das bekannte Digitalinum verum (XV), das bisher aus den Samen von *Digitalis purpurea* und *D. lanata* isoliert wurde. Durch die hier beschriebene Isolierung ist aber nicht bewiesen, dass Digitalinum verum (XV) als solches in *Adenium Honghel* enthalten ist. Das hypothetische native Glykosid soll daher Honghelosid B genannt werden. Es kann entweder mit XV identisch sein oder ein partiell acetyliertes XV darstellen; aus Analogie mit I und III wäre vor allem an ein 16-Monoacetat zu denken. Ein Monoacetat von XV ist auch von *Mannich* und Mitarbeitern^{r)} aus den Blättern von *Digitalis lanata* isoliert, aber erst von *Mohs*^{s)} als solches erkannt worden.

Im folgenden werden die Konstitutionsbeweise und einige Umsetzungen der drei Hauptglykoside besprochen. Honghelosid A (III) (C₃₂H₄₈O₉) gab eine positive (rote) *Legal*-Reaktion und eine positive (blaue) *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾. Acetylierung lieferte ein Acetat, das bisher nicht kristallisierte. Das Spektrum (Kurve b) ist typisch für α , β -ungesättigte 5-Ring-Lactone. Bei Verseifung von III mit KHCO₃ in wässrigem Methanol entstand ein neues Glykosid IV; die dabei abgespaltene Essigsäure konnte qualitativ als p-Phenyl-phenacyl-acetat²⁾³⁾ nachgewiesen werden. Die Hydrolyse mit 0,05-n. H₂SO₄ in 50-proz. Methanol lieferte Oleandrigenin (VIII) und Cymarose (XIII). Letztere konnte in befriedigender Weise erst isoliert werden, als erkannt wurde, dass sie unter den gewählten Bedingungen weitgehend

1) Ausführungsform nach *J. v. Fuw & T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

2) *N. L. Drake & J. Bronitsky*, Am. Soc. **52**, 3715 (1930).

3) *C. W. Shoppee & T. Reichstein*, Helv. **25**, 1611 (1942).

a) Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.

b) *W. Neumann*, B. **70**, 1547 (1937).

c) *A. Windaus, K. Westphal & G. Stein*, B. **61**, 1847 (1928).

d) *K. Westphal*, Diss. Göttingen (1928).

e) *K. Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946).

f) *M. Cloetta*, Arch. exp. Pathol. und Pharmakol. **112**, 261 (1926).

g) *A. Windaus & G. Schwarte*, B. **58**, 1515 (1925).

h) *G. Stein*, Diss. Göttingen (1929).

i) *G. Hesse*, B. **70**, 2264 (1937).

k) *R. Tschesche*, B. **70**, 1554 (1937).

l) *O. Schmiedeberg*, Arch. exp. Pathol. und Pharmakol. **3**, 16 (1875).

m) *H. Kiliani*, Arch. Pharmaz. **230**, 250 (1892); **252**, 26 (1914); B. **51**, 1613 (1918).

n) *A. Windaus & G. Bandte*, B. **56**, 2001 (1923).

o) *A. Windaus, A. Bohne & A. Schwieger*, B. **57**, 1386 (1924).

p) *A. Windaus & E. Haack*, B. **62**, 475 (1929).

q) *K. Mohr & T. Reichstein*, Pharmac. Acta Helv. **24**, 246 (1949).

r) *C. Mannich, P. Mohs & W. Mauss*, Arch. Pharmaz. **268**, 453 (1930).

s) *P. Mohs*, Arch. Pharmaz. **271**, 393 (1933).

in Methyl-cymarosid übergeführt wird, das aus wässriger Lösung mit Chloroform extrahierbar ist¹⁾. Nach Hydrolyse des Methyl-cymarosids wurde die Cymarose in Kristallen erhalten, als Cymaronsäurephenylhydrazid²⁾ charakterisiert und durch Mischprobe mit authentischem Material verglichen. Das erhaltene Aglykon VIII wurde zur Charakterisierung durch Acetylierung in Gitoxigenin-diacetat (X), durch Verseifung in Gitoxigenin (IX) sowie durch Oxydation in Oleandrigenon (XIV) übergeführt. Die so erhaltenen Präparate von VIII, IX, X und XIV konnten mit authentischem Material durch Mischprobe verglichen werden. Honghelosid A ist somit ein bisher noch unbekanntes Glykosid und besitzt Formel III, wobei lediglich die Verknüpfungsart zwischen Zucker und Aglykon unsicher ist. Es unterscheidet sich vom Somalin nur durch die zusätzliche Acetoxygruppe an C-16 und vom Oleandrin^{b)} durch Raumisomerie im Zuckeranteil.

Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) konnte als kristallisiertes Acetat VII charakterisiert werden. Bei der Hydrolyse lieferte es 16-Anhydro-gitoxigenin (XI), das bei der Acetylierung in das bekannte Acetat XII^{e)} überging. Die Anhydroverbindung VI ist für die Katze praktisch nicht giftig³⁾. Das Acetat VII lieferte bei mehrstündigem Stehen mit CrO₃ in Eisessig neben wenig sauren Anteilen einen amorphen Neutralstoff, der nicht weiter untersucht wurde. Analog lieferten das 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat (XII) beim Stehen mit CrO₃ in Eisessig einen kristallisierten Neutralstoff, dessen Analyse ungefähr auf eine Formel C₂₇H₃₆₋₃₈O₇ passte und das 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) einen solchen, dessen Analyse mit der Formel C₂₅H₃₂₋₃₄O₆ verträglich war; sie sollen später untersucht werden.

Honghelosid C (I) (C₃₈H₅₈O₁₄, mit einer Methoxygruppe) liess sich durch ein krist. Acetat II (C₄₆H₆₆O₁₈) charakterisieren. I gab eine positive (rote) *Legal*-Reaktion; hingegen war die *Keller-Kiliani*-Reaktion negativ. Wie sich später zeigte, enthielt das Glykosid trotzdem einen 2-Desoxyzucker. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion ist nur bei Monoglykosiden aufschlussreich⁴⁾. Wegen der sehr geringen Materialmenge, die zur Verfügung stand, konnten nicht viel Abbau-Reaktionen durchgeführt werden. Wir versuchten daher zuerst eine enzymatische Spaltung. Da eine Reihe von Pflanzen, die herzaktive Polyglykoside führen, besonders in ihren Samen auch Enzyme enthalten, welche die Glykoside zu hydrolysieren vermögen⁵⁾, schien ein Ver-

1) Auf Grund dieser hier erstmals gemachten Beobachtung ist von *S. Rangaswami & T. Reichstein*, Helv. 32, 939 (1949), eine vereinfachte Vorschrift zur Isolierung von 2-Desoxyzuckern vom Typus der Cymarose aus Glykosiden gegeben worden.

2) *R. C. Elderfield*, J. Biol. Chem. 111, 523 (1935).

3) Diese und die folgenden Prüfungen (siehe Tabelle) wurden von Herrn Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, ausgeführt.

4) Auch *K-Strophanthin-β* sowie *K-Strophanthosid* geben bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion (ausgeführt nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, Helv. 31, 883 [1948]) keine Färbung.

5) Vgl. die Literatur bei *A. Stoll & J. Renz*, Enzymol. 7, 362 (1939).

such mit Enzym aus den Samen von *Adenium Honghel* am aussichtsreichsten. Solche Samen standen uns leider nicht zur Verfügung, hingegen eine beschränkte Menge solcher einer verwandten Art, nämlich von *Adenium multiflorum Kl.* aus Südafrika, die wir den Bemühungen von Herrn Dr. *J. Gerstner* verdanken. — Durch Extraktion der gemahlten und entfetteten Samen mit Wasser und Fällung mit Alkohol bei -10° liess sich daraus ein rohes Fermentpräparat gewinnen, das Honghelosid C (I) in recht glatter Weise spaltete. Als Spaltprodukte wurden isoliert: Honghelosid A (III), Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI)¹⁾ sowie D-Glucose. Damit ist auch Formel I bis auf die Verknüpfungsart der Zucker bewiesen. Auf eine saure Hydrolyse, welche voraussichtlich die Isolierung des Disaccharids erlaubt hätte, musste wegen Materialmangel verzichtet werden. Es ist bemerkenswert, dass I sich an schwach aktivem Al_2O_3 ohne merkliche Abspaltung von Essigsäure chromatographieren liess, obwohl es dieselbe empfindliche Gruppierung enthält wie III, VIII und X. Möglicherweise entstand auch hier etwas Desacetyl-anhydroverbindung, die aber wegen geringer Kristallisationstendenz nicht isoliert wurde und weniger störte, denn das kristallisierte I und sein Acetat II zeigten ein normales Spektrum (Kurven a bzw. b) mit nur geringer Inflexion bei $270 m\mu$. Immerhin scheint der zweite Zucker einen hindernden Einfluss auf die Abspaltbarkeit der Essigsäure auszuüben, denn auch das Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) lässt sich an Al_2O_3 chromatographieren, wobei nur wenig Anhydroverbindung XVIII^{a)} entsteht.

Das Acetat von Honghelosid B erwies sich, wie erwähnt, als identisch mit dem Digitalinum-verum-hexacetat (XVI). Das freie Glykosid XV wurde wie früher beschrieben^{a)} aus XVI mit $KHCO_3$ in wässrigem Methanol bereitet. Die enzymatische Spaltung von Digitalinum verum ist unseres Wissens bisher noch nie durchgeführt worden. Wie in diesem Laboratorium festgestellt werden konnte²⁾, blieb das Glykosid nach Einwirkung von Strophanthobiase aus den Samen von *Strophanthus kombé* praktisch unverändert. Mit dem sonst sehr aktiven Hepato-Pankreas-Saft der Weinbergschnecke trat nur sehr unvollständige Spaltung ein, und die Trennung des erhaltenen Substanzgemisches war schwierig. Wir versuchten daher auch hier das aus den Samen von *Adenium multiflorum Kl.* gewonnene Enzympräparat. Das aus *Adenium Honghel* erhaltene Digitalinum verum (XV) wurde dabei in guter Ausbeute in D-Glucose und Desglucodigitalinum-verum (XIX) gespalten. Ganz gleich verhielt sich ein aus den Samen von *Digitalis purpurea* gewonnenes Präparat von Digitalinum verum (XV). XIX ist biologisch erheblich stärker wirksam

¹⁾ Reines III lieferte nach analoger Einwirkung desselben Enzympräparates keine Anhydroverbindung VI. Möglicherweise liegt dies daran, dass bei diesem Versuch in grösserer Verdünnung gearbeitet werden musste, da reines III in Wasser schwer löslich ist.

²⁾ Unpublizierte Versuche von *K. Mohr*.

als XV (siehe Tabelle), es zeigte im Ultraviolett normale Absorption mit einem Maximum bei ca. 217 m μ und konnte durch ein krist. Acetat XXI charakterisiert werden. — Für einen der enzymatischen Abbauprobversuche wurde ein Rohpräparat von XV verwendet, wie es direkt bei der Verseifung des reinen Acetats XVI erhalten wurde und das wahrscheinlich noch kleine Mengen nicht vollständig desacetylierter Produkte enthielt¹⁾. Bei diesem Versuch konnten aus den Mutterlaugen von XIX durch Chromatographie zwei Nebenprodukte erhalten werden, denen auf Grund der folgenden Tatsachen wahrscheinlich die Formeln XX und XXII zukommen. Nebenprodukt 1 wird die genannte Formel XXII mit Vorbehalt hauptsächlich auf Grund des Drehungswertes und seiner Absorption im Ultraviolett zugesprochen, die praktisch identisch war mit derjenigen von VI; die Analyse passte am besten auf ein Monoacetat C₃₂H₄₆O₉. Das daraus bereitete Diacetat war nach Mischprobe identisch mit einem Produkt, das bei der Chromatographie von XXI an Al₂O₃ entstand²⁾. Nebenprodukt 2 (XX) gab die auf C₃₂H₄₈O₁₀ passenden Analysenwerte, gab bei der Mischprobe mit XIX eine starke Schmelzpunktserniedrigung, zeigte im Ultraviolett die in Kurve a angegebene Absorption und lieferte bei der Acetylierung das Triacetat XXI, wodurch das Grundskelett der Formel XX als bewiesen gelten kann. Unsicher bleibt, ob die Acetoxygruppe wirklich an C-16 oder doch am Digitaloseanteil gebunden ist, oder ob eventuell ein Diacetat C₃₄H₅₀O₁₁ vorliegt.

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Honghelosid A (III)	11	0,3871 \pm 0,0251
Desacetyl-Honghelosid A (IV)	10	0,6694 \pm 0,06807
Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI)	2	unwirksam
Honghelosid C (I)	10	0,3642 \pm 0,0201
Digitalinum verum (XV)		
a) aus Adenium Honghel	5	3,843 \pm 0,284
b) aus Digitalis purpurea	10	3,331 \pm 0,2981
Desgluco-digitalinum-verum (XIX)	8	0,6911 \pm 0,058
Somalin	5	0,372 ³⁾
Oleandrin		0,1971 \pm 0,0104 ⁴⁾
Desacetyl-Oleandrin		0,3002 \pm 0,0227 ⁵⁾⁶⁾

¹⁾ Die 16stündige Acetylgruppe scheint etwas schwerer verseifbar zu sein als diejenige in den Zuckeranteilen.

²⁾ Siehe spätere Mitteilung über Glykoside aus Adenium multiflorum.

³⁾ R. Müller, Helv. Physiol. Acta 1, C 88 (1943); 2, 203 (1944).

⁴⁾ K. K. Chen, R. C. Anderson & E. B. Robbins, J. Am. Pharmac. Assoc. 26, 214 (1937); vgl. K. K. Chen, Ann. Review of Physiol. 7, 677 (1945), sowie Neumann & Lindner⁶⁾.

⁵⁾ K. K. Chen, R. C. Anderson & E. B. Robbins, J. Am. Pharmac. Assoc. 27, 113 (1938).

⁶⁾ W. Neumann & W. Lindner, Arch. exp. Pathol. und Pharmakol. 185, 630 (1937), sowie K. K. Chen⁴⁾.

In folgender Tabelle ist die Toxizität einer Anzahl der hier besprochenen Glykoside für die Katze angegeben¹⁾. Da für Digitalinum verum in der Literatur²⁾ eine erheblich stärkere Wirksamkeit angegeben ist, wurde von Herrn Dr. *Chen* auch reinstes, über das Acetat gereinigtes³⁾ Digitalinum verum aus den Samen von *Digitalis purpurea* geprüft. Es zeigte innerhalb der Fehlergrenze dieselbe Wirksamkeit wie das aus *Adenium Honghel* isolierte Präparat. Zum Vergleich werden noch die der Literatur entnommenen Werte für drei nahe verwandte Glykoside angegeben.

Auffallend ist, dass III und I praktisch dieselbe Wirksamkeit zeigen, während Monoglykoside sonst meistens stärker wirksam sind als Diglykoside. Beim Übergang von XV in XIX wird dieser Regel entsprechend die Toxizität ungefähr verfünffacht.

Für diese Arbeit standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber ca. 3° . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse, sofern nichts angegeben, 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° , Einwage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Extraktion des Materials.

Das Material bestand aus ca. 1–10 cm dicken, oberirdischen sukkulenten Trieben von *Adenium Honghel A. DC.* und wurde etwa 4 Tage nach dem Sammeln (20. Januar 1948) in Basel erhalten. Es zeigte keinerlei Fäulnis oder Zersetzungserscheinungen. 2,1 kg wurden mit dem Messer in ca. 2 cm lange Stücke geschnitten, sofort in eine Flasche gefüllt und mit 95-proz. Alkohol gedeckt. Nach 30tägigem Stehen wurde abgegossen, die Zweigstücke im „Turmix“ in Gegenwart von etwas frischem Alkohol fein zerkleinert und nochmals 6 Tage mit 95-proz. Alkohol knapp gedeckt stehengelassen, auf der Nutsche scharf abgesaugt und 2mal mit 95-proz. Alkohol nachgewaschen. Das verbleibende Pulver wurde ein drittes Mal mit ca. 3 Liter 50-proz. Alkohol 1 Tag stehengelassen, worauf es abgenutscht und verworfen wurde, da es keine bitter schmeckenden Anteile mehr enthielt. Die vereinigten Extrakte (ca. 12 Liter) wurden mit dem frisch aus 1 kg Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verdünnter NaOH gefällten und mit dest. Wasser gewaschenen $Pb(OH)_2$ versetzt und 15 Minuten energisch geschüttelt. Hierauf wurde mit etwas Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) vermischt und durch eine Schichte desselben Materials abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit verdünnter H_2SO_4 bis zur eben lackmussauren Reaktion versetzt, im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 250 cm^3 eingengt und die verbleibende Suspension 1mal mit 500, dann noch 3mal mit je 300 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden im Gegenstrom der Reihe nach 2mal mit 30 cm^3 Wasser, 2mal mit 20 cm^3 2-n. Sodalösung und 2mal mit 20 cm^3 Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 8,3 g Ätherextrakt als intensiv grüner, stark bitter schmeckender Schaum.

Die mit Äther ausgeschüttelte wässrige Phase wurde nunmehr 5mal mit je 300 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt und die Auszüge der Reihe nach mit den gleichen Waschlösungen wie oben gewaschen, dann getrocknet und im Vakuum eingedampft. Erhalten wurden 2,17 g Chloroformextrakt als hellbrauner, stark bitter schmeckender Schaum.

¹⁾ Die Prüfung wurde von Herrn Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, ausgeführt. Wir möchten Herrn Dr. *Chen* auch hier bestens für die Übermittlung seiner Resultate danken; er wird über seine Versuche andernorts berichten.

²⁾ *K. Fromherz & A. Welsch*, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. **161**, 266 (1931), fanden als *Hatcher*-Dose an 8 Tieren im Mittel 0,97 mg/kg.

Die nunmehr verbleibende wässrige Phase wurde zusammen mit den zwei ersten Waschwässern im Vakuum auf 150 cm³ eingengt und 9mal mit je 200 cm³ eines Gemisches von 2 Volumteilen Chloroform und einem Volumteil 95-proz. Alkohol ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Eindampfen im Vakuum 13,6 g grünbraunen, stark bitter schmeckenden Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Die verbleibende wässrige Phase war nicht mehr bitter und wurde verworfen.

Weitere 8,55 kg Pflanzenmaterial wurden ganz analog behandelt und lieferten 19 g Ätherextrakt, 3,85 g Chloroformextrakt, sowie 29 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. — Das grob zerschnittene Material blieb bei diesem Versuch vor der eigentlichen Extraktion 12 Wochen mit Alkohol bedeckt stehen. Die geringere Ausbeute dürfte aber eher darauf zurückzuführen sein, dass dickere, offenbar zellulosereichere Stengel zur Verwendung gelangten.

Isolierung von Honghelosid A (III).

19 g Ätherextrakt wurden zur Vorreinigung mit ca. 200 cm³ Petroläther vermischt, wobei das Material pulverig wurde. Der unlösliche Teil wurde mit frischem Petroläther gewaschen. Das unlösliche Material (16 g grünes Pulver) wurde in 300 cm³ Chloroform gelöst, unter Anwendung von Luftdruck möglichst rasch durch eine mit Chloroform bereite Säule von 50 g schwach aktivem Al₂O₃ filtriert und 2mal mit je 300 cm³ Chloroform nachgewaschen, worauf dieses fast farblos abließ. Mit Chloroform-Methanol (1:1) sowie mit reinem Methanol konnten aus der Säule dann nur noch 0,75 g dunkelbraunes Material eluiert werden, das verworfen wurde. Die vereinigten Chloroformfiltrate wurden im Vakuum eingedampft. Der grüne Rückstand (14,9 g) gab aus Methanol-Äther 4,15 g rohes Honghelosid A. Die Mutterlaugen (11,7 g) wurden chromatographiert.

Chromatographie der Mutterlaugen von Honghelosid A (III).

Die 11,7 g Mutterlaugen von III wurden an 350 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ chromatographiert, zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 1 Liter der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht	Smp. der Rohkrystalle
1-3	Benzol sowie Gemisch von Benzol-Chloroform (3:1)	0,95 g	168-195°
4-5	Benzol-Chloroform (3:1)	3,01 g	130-140°
6-12	Benzol-Chloroform (3:1) und (1:1)	3,58 g	190-210°
13-15	Benzol-Chloroform (1:3)	0,59 g	amorph
16	Chloroform	0,20 g	190-210°
17	Chloroform	0,27 g	amorph
18	Chloroform	0,50 g	137-140°
19-21	Chloroform-Methanol (19:1)	2,00 g	amorph
22-25	Chloroform-Methanol bis (1:1)	1,03 g	amorph

Aus den teilweise kristallisierten Fraktionen 1-3 liess sich keine reine Substanz isolieren. Daher wurde dieses Material nochmals an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten sieben mit reinem Petroläther eluierten Fraktionen gaben 375 mg öligen Rückstand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol und Äther-Aceton wurden Kristalle („Substanz 1“) erhalten, die nur unscharf bei 155-180° schmolzen und daher

¹⁾ Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292 (1944)*, Fussnote 2, aber reaktiviert bei 185°.

nicht weiter untersucht wurden. Weitere 6, mit reinem Petroläther sowie Petroläther-Benzol (9:1) eluierte Anteile (160 mg) gaben aus Äther-Methanol, Äther-Aceton und Petroläther-Aceton 39 mg farblose Nadeln („Substanz 2"), Smp. 207—212°; $[\alpha]_D^{17} = +43,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,115$ in Chloroform).

11,080 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,486^\circ \pm 0,02^\circ$

3,283 mg Subst. gaben 9,852 mg CO₂ und 3,306 mg H₂O (OAB)

C₃₀H₅₀O₂ (442,70) Ber. C 81,39 H 11,38%

C₃₀H₄₈O₂ (440,68) Ber. „ 81,76 „ 11,02% Gef. C 81,89 H 11,27%

Die Substanz ist leicht löslich in Äther, Petroläther und Benzol, schwer in Aceton, sehr schwer in Methanol. Möglicherweise handelt es sich um ein Triterpen-Derivat.

Die Fraktionen 4—5 der Hauptchromatographie (3,01 g) gaben aus Äther-Methanol 200 mg farblose Nadeln („Substanz 3"). Smp. roh 130—140°.

Die Fraktionen 6—12 (3,58 g) gaben aus Methanol-Äther 1,20 g rohe Kristalle, die sich als Gemisch von III und VI erwiesen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Äther und Methanol-Wasser liessen sich daraus 184 mg reines III und 332 mg reines VI isolieren.

Fraktion 16 (0,20 g) gab nach längerem Stehen in Methanol-Äther wenig Kristalle vom Smp. 190—196° (rohes Honghelosid F).

Aus Fraktion 18 (0,50 g) schied sich nach längerem Stehen in Methanol-Äther eine farblose Masse ab (rohes Honghelosid D).

„Substanz 3".

Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Methanol gab farblose Nadeln, Smp. 138—140°, $[\alpha]_D^{20} = -37,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,226$ in Chloroform).

12,182 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,463^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum über P₂O₅ bei 80° getrocknet, dann 10 Minuten bei 12 mm geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

5,188 mg Subst. gaben 16,03 mg CO₂ und 5,78 mg H₂O (Ciba)

C₂₉H₅₀O (414,69) Ber. C 83,99 H 12,15%

C₂₉H₅₂O (416,71) Ber. C 83,58 „ 12,58% Gef. C 84,32 H 12,47%

Die Substanz war leicht löslich in Äther, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Methanol. Möglicherweise handelt es sich um ein Sterin.

Honghelosid F.

Aus Methanol-Wasser, dann aus Methanol-Äther 5 mg farblose Blättchen, Smp. 234—236°; $[\alpha]_D^{17} = +84,7^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,320$ in Methanol).

3,177 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,271^\circ \pm 0,02^\circ$

Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: negativ. Ultraviolett-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 270$ m μ , $\log \epsilon = 4,22$ (ber. für C₃₀H₄₄O₈) (Kurve c). Es dürfte sich somit am ehesten um ein 16-Anhydro-glykosid handeln. Für eine Analyse reichte das Material nicht aus.

Honghelosid D.

Aus Methanol-Wasser 38 mg farblose Nadeln, Smp. 138—140°; $[\alpha]_D^{20} = -34,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,912$ in Methanol).

9,055 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,312^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden (Gewichtsverlust = 5,28%; für 2 Mol H₂O ber. 5,72%).

3,290 mg Subst. gaben 7,784 mg CO₂ und 2,520 mg H₂O (ETH.)

3,653 mg Subst. verbr. 2,07 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (Ciba)

C₃₂H₄₈O₁₀ Ber. C 64,84 H 8,16 —OCH₃ 5,24%

(592,70) Gef. „ 64,57 „ 8,57 „ 5,86%

Legal-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 217 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,15$ (siehe Kurve a). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb (O')-orange (15')-beige-orange (1^h).

Honghelosid-D-acetat. 10 mg Honghelosid D vom Smp. 138–140° mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,45 cm³ Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung in Chloroform-Äther. Aus Äther, dann aus Aceton-Äther Drusen vom Smp. 235–238°, $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -38,7^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,483$ in Chloroform).

4,800 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{16} = -0,187^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 2 Stunden.

2,889 mg Subst. gaben 6,79 mg CO₂ und 2,02 mg H₂O (S. W.)

C ₃₆ H ₅₂ O ₁₂ (676,78)	Ber. C 63,89	H 7,75%
	Gef. ,, 64,13	„ 7,82%

Isolierung von Honghelosid E.

Die Mutterlauge von Honghelosid D wurde mit den nachfolgenden Fraktionen 19–21, sowie mit den durch die gleichen Lösungsmittelgemische eluierten Fraktionen der Chromatographien des Chloroformextraktes vereinigt und das ganze (total 6,05 g) an 180 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) sowie mit reinem Chloroform eluierten Anteile gaben aus Methanol-Äther Kristalle vom Smp. 180–200°. Umkristallisieren aus Methanol-Wasser und Methanol-Äther lieferte 62 mg farblose Nadeln, Smp. 202–204°; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -28,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9995$ in Methanol).

9,930 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -0,286^\circ \pm 0,02^\circ$

3,231 mg Subst. gaben 7,68 mg CO₂ und 2,31 mg H₂O (S. W.)

2,768 mg Subst. verbr. 1,63 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

C ₃₂ H ₄₈ O ₁₀ (592,70)	Ber. C 64,84	H 8,16	—OCH ₃ 5,24%
	Gef. ,, 64,87	„ 8,00	„ 6,09%

Legal-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ, UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 215 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,13$ (siehe Kurve a). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : identisch mit Honghelosid D.

Honghelosid-E-acetat. 20 mg Honghelosid E vom Smp. 198–204° in 0,5 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung in Chloroform-Äther gab 23 mg Schaum, der bisher nicht kristallisierte.

Isolierung von rohem Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

8,3 g Ätherextrakt wurden wie oben mit Petroläther gereinigt und der unlösliche Teil (6,5 g) an 180 g alkalifreiem Al₂O₃¹⁾ chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform eluierbaren Anteile (2,59 g) gaben aus Methanol-Äther 1,62 g rohes VI in farblosen Nadeln vom Smp. 195–200°.

Isolierung von Honghelosid C (I).

5,02 g Chloroformextrakt wurden an 150 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert¹⁾. Die mit Benzol-Chloroform (1:4) eluierten Anteile (400 mg) gaben aus Methanol-Äther noch 200 mg kristallisiertes Gemisch von III und VI vom Smp. 196–202°. Aus den mit Chloroform-Methanol (1:1) bis (1:4) eluierbaren Anteilen liessen sich nach 8wöchigem Stehen in Methanol-Äther bei 0° Kristalle vom Smp. 150–155° gewinnen. Durch nochmalige Chromatographie der Mutterlaugen sowie der benachbarten, nicht kristallisierenden Fraktionen liessen sich nach Impfen noch weitere gleiche Kristalle gewinnen. Insgesamt 624 mg rohes Honghelosid C. Aus dieser Chromatographie wurde, wie oben beschrieben, auch das Honghelosid E isoliert.

¹⁾ Hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat angezeigt gewesen.

Isolierung von Digitalinum-verum-hexacetat (XVI).

29 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurden mit 150 cm³ absolutem Pyridin und 140 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform lieferte 35,5 g rohes Acetat. Aus Chloroform-Äther 4,0 g Kristalle vom Smp. 150—156°.

Eine Probe (1,76 g) der Mutterlauge wurde an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1)—(1:4) eluierbaren Anteile gaben aus Aceton-Äther 80 mg Nadeln, Smp. 149—152° (identisch mit obigen Kristallen).

Honghelosid A (III).

Die 4,15 g Rohkristalle wurden aus Methanol-Äther, aus Aceton-Äther und zum Schluss aus Methanol-Wasser umkristallisiert. 2,1 g farblose Nadeln, Smp. 208—211°, $[\alpha]_D^{17} = -14,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,072$ in Methanol).

10,64 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 8 Stunden.

3,969 mg Subst. gaben 9,71 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O (*S. W.*)

3,816 mg Subst. gaben 9,37 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O (*S. W.*)

6,601 mg Subst. verbr. 3,700 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

C ₃₂ H ₄₈ O ₉	Ber. C 66,64	H 8,39	—OCH ₃ 5,38%
(576,70)	Gef. ,, 66,76; 67,01	„ 8,35; 8,47	„ 5,80%

Legal-Reaktion: rot. *Keller-Kühni-Reaktion*: blau. Die Kristalle zeigten stark bitteren Geschmack. UV.-Absorption siehe Kurve b. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelbgrün-gelbbraun (1')-grünbraun (1^b). Leicht löslich in Chloroform, Methanol, Äthanol und Aceton, schwer in Wasser und Äther.

Acetat V. 100 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208—211° in 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,8 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 110 mg farblosen Schaum, der bisher nicht kristallisierte.

Desacetyl-Honghelosid A (IV). 100 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208—211° in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg KHCO₃ in 4 cm³ Wasser 10 Tage bei 20° stehengelassen. Das Methanol wurde im Vakuum bei 20° entfernt und der Rückstand mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 95 mg farblosen Schaum. Es wurde an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Hauptmenge wurde mit Chloroform-Methanol (99:1) eluiert und gab aus Methanol-Äther zunächst eine Gallerte, die sich nach einigen Stunden in farblose Blättchen umwandelte. Zur Analyse wurde nochmals analog umkristallisiert. Smp. 208—210°, $[\alpha]_D^{18} = +13,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,876$ in Methanol).

8,700 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,119^\circ \pm 0,02^\circ$

3,357 mg Subst. gaben 8,35 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O (*S. W.*)

3,295 mg Subst. verbr. 1,870 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Ber. C 67,38	H 8,67	—OCH ₃ 5,82%
(534,67)	Gef. ,, 67,88	„ 8,80	„ 5,87%

Farbreaktionen sowie UV.-Spektrum (Kurve a) gleich wie bei III. Die Mischprobe mit III schmolz bei 175—185°.

Nachweis der Essigsäure. 100 mg Honghelosid A (III) wurden mit 150 mg KOH in 5 cm³ Wasser und 5 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, das Methanol im Vakuum entfernt und die klare Lösung mit H₃PO₄ bis zur eben sauren Reaktion auf Kongo versetzt. Der ausfallende amorphe Niederschlag (Iso-Verbindung) wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden bei 80 mm und 70° Badtemperatur destilliert. Der Rückstand mit 2 cm³ Wasser versetzt und dieses wie oben abdestilliert. Die vereinigten Destillate wurden zur Entfernung von H₃PO₄-Spuren nochmals analog destilliert, das Destillat mit einer Spur Phenolphthalein versetzt und tropfenweise

mit NaOH bis zum Umschlagspunkt versetzt. Es wurde im Vakuum auf 1 cm³ eingengt, das Phenolphthalein mit Äther ausgeschüttelt und die wässrige Phase ganz getrocknet. Der Rückstand (3 mg) wurde mit 7 mg p-Phenyl-phenacylbromid in 0,5 cm³ Alkohol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft, mit 1 cm³ Wasser versetzt und mit 1 cm³ Benzol ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Benzollösung wurde eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther farblose Blättchen, Smp. 106–108°. Authentisches p-Phenyl-phenacyl-acetat¹⁾ schmolz bei 108–110°, die Mischprobe bei 106–108°.

Hydrolyse von Honghelosid A (III). 500 mg Honghelosid A (III) vom Smp. 208–211° in 25 cm³ Methanol wurden mit 20 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, das kristallin ausfallende Aglykon abgenutscht, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und über CaCl₂ getrocknet (254 mg). Die wässrige Mutterlauge und die Waschwasser wurden 5mal mit je 20 cm³ frisch dest. Chloroform ausgeschüttelt. (Isolierung des Zuckers aus saurer wässriger Phase siehe unten.) Die mit wenig Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroform-Auszüge gaben beim Eindampfen 215 mg Sirup. Er wurde mit wenig Aceton verflüssigt und mit absolutem Äther versetzt, wobei ein amorpher Niederschlag ausfiel, der nochmals analog umgefällt wurde (125 mg Aglykonreste). Die vereinigten Ätherlösungen wurden eingedampft und der Rückstand (92 mg) im Molekularkolben bei 0,02 mm und 70–100° Badtemperatur destilliert. Erhalten 30 mg rohes Methylcymarosid als farbloses Öl.

Die saure, wässrige Phase wurde zusammen mit dem ersten Waschwasser im Vakuum von Chloroformresten befreit, eine Stunde auf 50° erhitzt, dann mit frisch aus Ba(OH)₂ mit CO₂ gefälltem BaCO₃ neutralisiert und durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde mit einer Spur BaCO₃ versetzt im Vakuum eingedampft. Der Rückstand in 0,2 cm³ Aceton aufgenommen, mit 1 cm³ absolutem Äther versetzt und die filtrierte Lösung eingedampft. Erhalten 14 mg rohe Cymarose.

Oleandrigenin (VIII) aus III.

Das rohe Aglykon wurde aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther umkristallisiert. Farblose Körner, Smp. 225–228°, $[\alpha]_D^{16} = -9,80 \pm 2^\circ$ ($c = 0,989$ in Methanol).

9,815 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,097^\circ \pm 0,02^\circ$

3,608 mg Subst. gaben 9,20 mg CO₂ und 2,69 mg H₂O (*S. W.*)

C₂₅H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39% Gef. C 69,59 H 8,34%

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: zitronengelb-orange (5')-beige-grün (1^h). Authentisches Oleandrigenin (aus Methanol-Äther kristallisiert) schmolz genau gleich, ebenso die Mischprobe. Farbreaktion ebenfalls gleich.

Gitoxigenin (IX) aus VIII (aus III). 30 mg reines Aglykon VIII aus III wurden wie bei IV beschrieben mit KHCO₃ verseift. Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther gab flache, schräg abgeschnittene Nadeln, Smp. 220–225°, $[\alpha]_D^{18} = +32,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,641$ in Methanol).

6,37 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,209^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden, Gew.-Verlust 6,72%

3,095 mg Subst. gaben 7,98 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O (*S. W.*)

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,36 H 9,04%

Authentisches Gitoxigenin zeigte nach gleichem Verreiben Smp. 220–228°, die Mischprobe 220–225°.

Gitoxigenin-diacetat (X) aus VIII (aus III). 800 mg rohes Aglykon VIII aus III mit 10 cm³ absolutem Pyridin und 9 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehenlassen. Übliche Aufarbeitung gab 937 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther, dann aus

¹⁾ N. L. Drake & J. Bronitsky, Am. Soc. 52, 3715 (1930).

Methanol-Äther farblose Prismen, Smp. 243—245°. (Je nach Verreiben und Heizgeschwindigkeit auch höher oder tiefer.) $[\alpha]_D^{16} = -6,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,005$ in Chloroform).

10,002 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,063^0 \pm 0,02^0$

3,683 mg Subst. gaben 9,17 mg CO₂ und 2,72 mg H₂O (*S. W.*)

6,83 mg Subst. verbr. 0,346 cm³ H₂ (22,6°; 753 mm) Mikrohydrierung (ETH.)

C ₂₇ H ₃₈ O ₇	Ber. C 68,33	H 8,07%	Doppelbind. 1
(474,57)	Gef. „ 67,94	„ 8,26%	„ 0,95

Authentisches Gitoxigenin-diacetat (X) zeigte nach gleichem Verreiben denselben Smp. und $[\alpha]_D^{15} = -8,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,058$ in Chloroform).

10,500 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,086^0 \pm 0,02^0$

Die Mischprobe gab keine Depression. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ bei beiden Präparaten gleich wie VIII.

Oleandrigenon (XIV) aus VIII (aus III). 40 mg reines Aglykon VIII aus III in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst und portionsweise innerhalb 5 Stunden mit 0,65 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 13 mg CrO₃) versetzt und weitere 2 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann 2 Tropfen Methanol zugegeben und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 35 mg rohes Neutralprodukt. Aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 20 mg farblose Plättchen, Smp. 249—251°, $[\alpha]_D^{18} = -4,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,033$ in Chloroform).

10,235 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,043^0 \pm 0,02^0$

4,362 mg Subst. gaben 11,167 mg CO₂ und 3,125 mg H₂O (OAB.)

C ₂₅ H ₃₄ O ₆ (430,52)	Ber. C 69,74	H 7,96%	Gef. C 69,86	H 8,02%
---	--------------	---------	--------------	---------

Ein aus authentischem Oleandrigenin bereitetes Vergleichspräparat^k) schmolz bei 249—251° und zeigte $[\alpha]_D^{18} = -4,7^0 \pm 3^0$ ($c = 0,929$ in Chloroform).

9,225 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,044^0 \pm 0,02^0$

Die Mischprobe schmolz ebenso. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ bei beiden Präparaten gleich, gelbgrün.

Cymarose aus III und VI.

Das destillierte Methylcymarosid aus III mit analogem Material aus zweiter Spaltung, sowie aus Spaltung von VI (siehe weiter unten), vereinigt (130 mg) und mit 2,5 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ 25 Minuten auf 65° erwärmt. Mit frisch gefälltem BaCO₃ neutralisiert, filtriert, Filtrat nach Zusatz einer Spur BaCO₃ im Vakuum zur Trockne gedampft. Rückstand in 0,2 cm³ Aceton aufgenommen, mit 3 cm³ absolutem Äther versetzt. Filtrierter Lösung eingedampft. Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm und 70—90° Badtemperatur destilliert. Destillat mit 70 mg Zucker (wie beschrieben, aus wässriger Phase aller 3 Spaltversuche gewonnen) vereinigt nochmals wie oben destilliert. Die so erhaltenen 160 mg fast farbloser Zuckersirup gaben aus Äther-Pentan 80 mg farblose Nadeln, Smp. 79—81° (im Vakuum-Röhrchen), $[\alpha]_D^{21} = +51,8^0 \pm 2^0$ ($c = 1,664$ in Wasser¹⁾).

16,51 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,859^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2 Tage bei 20° über P₂O₅ ohne Vakuum getrocknet (Schweinchen).

4,745 mg Subst. gaben 9,010 mg CO₂ und 3,725 mg H₂O (OAB.)

4,332 mg Subst. verbr. 7,944 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₂ H ₁₄ O ₄	Ber. C 51,85	H 8,70	—OCH ₃ 19,13%
(162,18)	Gef. „ 51,82	„ 8,79	„ 18,97%

¹⁾ W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **88**, 519 (1930).

Cymaronsäure-phenylhydrazid. 88 mg Zuckersirup wurden wie bei *Shoppée & Reichstein*¹⁾ beschrieben behandelt. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 151—152°; $[\alpha]_D^{19} = +0,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,794$ in Methanol).

7,888 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,004^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,247 mg Subst. gaben 6,95 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)

2,350 mg Subst. gaben 0,211 cm³ N₂ (23°; 750 mm) (OAB.)

C₁₃H₂₀O₄N₂ Ber. C 58,19 H 7,51 N 10,44%
(268,31) Gef. „ 58,42 „ 7,51 „ 10,22%

Authentisches Cymaronsäure-phenylhydrazid²⁾, sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI).

Das durch Chromatographie erhaltene Rohprodukt zeigte Smp. 199—204°; $[\alpha]_D^{21} = +60,9^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7881$ in Alkohol). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte zwei Maxima aus deren Höhe ergab sich, dass ein Gemisch von ca. 85% VI mit 15% III vorgelegen hatte. Das Material (0,750 g) wurde in 160 cm³ absolutem Benzol gelöst und durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 23 g Al₂O₃ filtriert. Die Säule wurde mit Benzol gedeckt 3 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde fertig chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (3:2) bis (2:3) eluierbaren Anteile (0,720 g) gaben aus Methanol-Äther oder Aceton-Äther farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 208—211°/218° (unter Umwandlung in Platten); $[\alpha]_D^{19} = +75,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,180$ in Methanol).

11,720 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,893^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,200 mg Subst. gaben 8,19 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O (*S. W.*)

C₃₀H₄₄O₇ (516,65) Ber. C 69,73 H 8,59% Gef. C 69,84 H 8,50%

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve c. *Legal*-Reaktion: rot; *Keller-Kiliani*-Reaktion: blau; H₂SO₄-Farbreaktion fast gleich wie III. Mischprobe mit III gab nur geringe Depression.

Acetat VII. 200 mg Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) vom Smp. 199—204° in 2,2 cm³ absolutem Pyridin und 2,0 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 221 mg Rohprodukt. Wurde an 7 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus Aceton-Äther schlecht ausgebildete Körner. Smp. 198—200°; $[\alpha]_D^{20} = +83,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,781$ in Chloroform).

7,76 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,65^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,875 mg Subst. gaben 9,700 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O (OAB.)

3,868 mg Subst. verbr. 2,217 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

C₃₂H₄₆O₈ Ber. C 68,79 H 8,30 —OCH₃ 5,56%
(558,69) Gef. „ 68,31 „ 8,40 „ 5,93%

Mischprobe mit VI schmolz bei 175—180°. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ gleich wie VI.

Hydrolyse von Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI). 400 mg Desacetyl-anhydro-Honghelosid A (VI) wurden genau wie bei III beschrieben gespalten. Nach Absaugen des Methanols wurden 205 mg rohes Aglykon abfiltriert. Weitere 55 mg krist. Aglykon wurden aus dem Chloroformauszug isoliert. Dieser lieferte ferner 30 mg destilliertes Methylcymarosid. Aus der wässrigen Phase wurden 14 mg rohe Cymarose erhalten.

16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VI.

Das obige Aglykon gab aus Methanol-Äther farblose Plättchen, Smp. 227—235° (oft Rest bis 245°); $[\alpha]_D^{15} = +92,7^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,714$ in Methanol).

7,080 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,66^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

¹⁾ *C. W. Shoppée & T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 975 (1940).

²⁾ *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **111**, 527 (1935), fand Smp. 154°; $[\alpha]_D = +2^{\circ}$ in Methanol.

Trocknung zur Analyse: 3 Stunden 110° über P₂O₅, Hochvakuum, Schweinchen.

3,539 mg Subst. gaben 9,625 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O (OAB.)

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,22 H 9,01%

Legal-Probe: rot; Tetranitromethan-Probe: negativ; Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄; zitronengelb-orange (5')-beige-grün (1^b).

Acetat XII. 40 mg Aglykon XI vom Smp. 227—235° in 0,5 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 57 mg Rohprodukt. Chromatographie, dann aus Aceton-Äther farblose, klare Nadeln, Smp. 205—207°; $[\alpha]_D^{17} = +79,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,941 in Chloroform).

9,345 mg Subst. zu 0,9935 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +0,743^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,675 mg Subst. gaben 9,742 mg CO₂ und 2,735 mg H₂O (OAB.)

C₂₅H₃₁O₅ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,34 H 8,33%

Authentisches Vergleichsmaterial^e), sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Legal-Reaktion: rot; Tetranitromethanprobe: negativ; Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie XI.

CrO₃-Oxydation von Acetat VII.

86 mg Acetat VII vom Smp. 198—200° in 4 cm³ reinstem Eisessig gelöst, wurden bei 20° portionenweise mit insgesamt 1,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt. Nach 5 Stunden war noch CrO₃ nachweisbar. Es wurde mit einigen Tropfen Methanol versetzt und 16 Stunden bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab nur 7 mg Säure, sowie ca. 100 mg rohen Neutralteil, der auch nach chromatographischer Auftrennung bisher nicht kristallisierte.

CrO₃-Oxydation von 16-Anhydro-gitoxigenin (XI).

40 mg XI vom Smp. 224—232° in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst und, wie bei der Oxydation von VII beschrieben, mit 1,4 cm³ CrO₃-Eisessig-Lösung oxydiert. Übliche Aufarbeitung gab 1 mg Säure und 34 mg Neutralteil. Letzterer gab aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 7 mg Prismen vom Smp. 208—210°; $[\alpha]_D^{16} = +34,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,723 in Chloroform).

7,185 mg Subst. zu 0,9935 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +0,25^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,102 mg Subst. gaben 10,454 mg CO₂ und 2,670 mg H₂O (OAB.)

C₂₅H₃₄O₆ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96%

C₂₅H₃₂O₆ (428,51) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef. C 69,55 H 7,28%

Legal-Reaktion: rot; Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: orange-gelb (1 Stunde).

CrO₃-Oxydation von 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat (XII).

65 mg Acetat XII vom Smp. 199—203° wurden, wie oben beschrieben, in 3 cm³ Eisessig mit 1,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung oxydiert. Erhalten wurden 7 mg Säure und 60 mg Neutralprodukt. Der Neutralteil kristallisierte aus Aceton-Äther und gab nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther und Aceton-Äther 12 mg Prismen vom Smp. 210—212°; $[\alpha]_D^{17} = +13,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,734 in Chloroform).

7,295 mg Subst. zu 0,9935 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +0,10^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,047 mg Subst. gaben 10,100 mg CO₂ und 2,780 mg H₂O (OAB.)

C₂₇H₃₈O₇ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07%

C₂₇H₃₆O₇ (472,56) Ber. C 68,62 H 7,68% Gef. C 68,10 H 7,69%

Legal-Reaktion: rot; Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: wie bei Oxydationsprodukt von XI. Das UV.-Absorptions-Spektrum zeigte einen Verlauf entsprechend Kurve a, aber mit λ_{\max} bei 220 m μ und log ϵ = ca. 4,22 (in Alkohol); die in XII vorhandene Konjugation ist somit aufgehoben.

Honghelosid C (I).

Die 624 mg Rohkristalle wurden zur Reinigung nochmals an Al_2O_3 chromatographiert, wobei 120 mg amorphes Material abgetrennt werden konnte. Alle Kristallfraktionen erwiesen sich als identisch und wurden vereinigt. Aus Methanol-Äther 255 mg hygroskopische, verfilzte Nadeln, Smp. 155—158° (Sintern ab 150°); $[\alpha]_D^{18} = -9,6^0 \pm 3^0$ ($c = 0,8335$ in Methanol).

8,28 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,08^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse Trocknung 4 Stunden (Gew.-Verlust 5,85%)

2,976 mg Subst. gaben 6,69 mg CO_2 und 2,15 mg H_2O (S. W.)

2,364 mg Subst. verbr. 1,150 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

$\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_{14}$	Ber. C 61,77	H 7,91	— OCH_3 4,20%
(738,84)	Gef. ,, 61,34	„ 8,08	„ 5,03%

Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: negativ; UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve a. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb-orange (5')-braunorange (45')-grünbraun (90').

Acetat II. 42 mg Honghelosid C (I) vom Smp. 152—156° in 1,2 cm^3 absolutem Pyridin und 1 cm^3 Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 56 mg Schaum. Nach Chromatographie an 2 g Al_2O_3 aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther farblose Körnchen, Smp. 172—174°; $[\alpha]_D^{18} = -7,5^0 \pm 2^0$ ($c = 1,082$ in Chloroform).

10,73 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,081^0 \pm 0,02^0$

3,302 mg Subst. gaben 7,39 mg CO_2 und 2,28 mg H_2O (S. W.)

2,603 mg Subst. verbr. 1,051 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

$\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_{18}$	Ber. C 60,91	H 7,33	— OCH_3 3,43%
(906,99)	Gef. ,, 61,07	„ 7,73	„ 4,18%

UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 216$ μ ; $\log \epsilon = 4,16$ (Kurve b). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : grüngelb-orange (5')-rosaorange (45')-rosa (60')-grau (90').

Enzymatische Spaltung von Honghelosid C (I).

260 mg Honghelosid C (I) vom Smp. 148—156° wurden in 100 cm^3 Wasser gelöst, mit 500 mg Enzympräparat¹⁾ aus den Samen von *Adenium multiflorum*, sowie 1 cm^3 Toluol versetzt und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Dann im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 20 cm^3 eingengt, mit 100 cm^3 Alkohol versetzt, durch Kieselgur filtriert, Filtrat im Vakuum auf 20 cm^3 eingengt, mit 40 cm^3 Wasser versetzt und nach vollständiger Entfernung des Alkohols im Vakuum 5mal mit je 30 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt. (Wässrige Lösung zur Isolierung der Glucose.) Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 165 mg farblosen Schaum. Zweimaliges Kristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser gab 25 mg Anhydroderivat VI in farblosen Nadeln vom Doppel-Smp. 208—211°/218° (nach teilweiser Umwandlung in Platten), Mischprobe ebenso; $[\alpha]_D^{14} = +71,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,152$ in Methanol).

11,445 mg Subst. zu 0,9935 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,819^0 \pm 0,02^0$

3,776 mg Subst. gaben 9,625 mg CO_2 und 2,953 mg H_2O (OAB.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7$ (516,65)	Ber. C 69,73	H 8,59%	Gef. C 69,65	H 8,75%
---	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\text{max}} = 270$ μ ; $\log \epsilon = 4,25$ (Kurve c).

Da die fraktionierte Kristallisation der Mutterlaugen nicht gelang, wurde die gesamte Mutterlauge (120 mg) sorgfältig an 5 g schwach aktivem Al_2O_3 ²⁾ chromatographiert.

¹⁾ Siehe spätere Mitteilung über die Glykoside aus den Samen von *Adenium multiflorum*.

²⁾ Hier wäre wieder Magnesiumsilikat besser gewesen. Es wurde ein Präparat von Al_2O_3 verwendet, das sich durch Vorversuche in bezug auf die Abspaltung von Essigsäure als nahezu unwirksam erwies.

Die mit Äther und Äther-Chloroform-Gemischen bis zu 50% Chloroformgehalt eluierten Anteile gaben nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 27 mg reines III in zu Drusen vereinigten Nadeln, Smp. 208—212°; $[\alpha]_D^{16} = -16,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$.

12,331 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,201^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,749 mg Subst. gaben 9,17 mg CO₂ und 2,85 mg H₂O (S. W.)

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39% Gef. C 66,75 H 8,51%

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 216$ m μ , $\log \epsilon = 4,17$ (Kurve b).

Die wenig später mit Äther-Chloroform (2:3) und (1:3) eluierten Fraktionen gaben noch 26 mg Gemisch von III und VI, während mit reinem Chloroform weitere 15 mg reines VI erhalten werden konnten.

Isolierung der D-Glucose. Die wässrige Phase gab 70 mg rohe D-Glucose. Sie wurde analog wie bei enzymatischer Spaltung von XV (siehe dort) gereinigt und mit HCl in Methanol gekocht, worauf sich etwas krist. α -Methyl-D-Glucosid vom Smp. 164—168° (Mischprobe) isolieren liess.

Digitalinum-verum-hexacetat (XVI) aus Adenium Honghel.

4,0 g Rohkristalle wurde an 120 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) eluierten Anteile (3,0 g) gaben aus Aceton-Äther, dann aus Aceton-Benzol durch Einengen 2,4 g farblose Nadeln mit Doppel-Smp. ca. 160—170°/220—230°; $[\alpha]_D^{15} = -16,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1$, 60 in Chloroform).

10,522 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,17^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden

3,858 mg Subst. gaben 8,459 mg CO₂ und 2,615 mg H₂O (OAB.)

3,171 mg Subst. gaben 0,966 mg AgJ (Zeisel) (OAB.)

C ₄₈ H ₆₈ O ₂₀	Ber. C 59,73	H 7,12	—OCH ₃ 3,22%
(965,02)	Gef. ,, 59,84	„ 7,59	„ 4,02%

Legal-Reaktion: rot; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 217$ m μ , $\log \epsilon = 4,12$. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: grüngelb — orange (2') — rotorange (30') — beigerosa (2 Stunden).

Authentisches XVI aus Digitalis purpurea schmolz nach analogem Verreiben genau gleich, die Mischprobe ebenso. Auch die Farbreaktionen waren gleich.

Bei obiger Chromatographie wurden mit Benzol-Chloroform (2:3) sowie mit reinem Chloroform noch 0,7 g Material eluiert (enthält rohes XVIII siehe unten), das nicht kristallisierte. Es wurde mit den 0,58 g Mutterlaugen von XVI vereinigt und das Ganze (1,28 g) für den folgenden Versuch verwendet.

16-Anhydro-digitalinum-verum (XVII).

Die genannten 1,28 g amorphes Material aus obiger Chromatographie wurden wie für Digitalinum verum beschrieben (siehe unten) verseift. Die Aufarbeitung ergab 550 mg Chloroform-Auszug und 470 mg Chloroform-Äthanol-(2:1)-Auszug. Der Chloroformteil gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 25 mg farblose Nadeln vom Smp. 280—283°; $[\alpha]_D^{20} = -8,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,304$ in Pyridin).

12,958 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,114^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie bei XVI. UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 272$ m μ , $\log \epsilon = 4,23$ (Kurve c).

Acetat XVIII aus XVII. 20 mg XVII vom Smp. 280—283° wurden mit 1,1 cm³ absolutem Pyridin und 1,0 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton-Benzol gab 20 mg Nadeln vom Smp. 264—266°; $[\alpha]_D^{20} = +26,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,275$ in Chloroform).

12,670 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,333^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 5 Stunden

3,187 mg Subst. gaben 7,12 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O (S. W.)

C₄₆H₆₄O₁₈ (904,97) Ber. C 61,05 H 7,13% Gef. C 60,96 H 7,34%

Die Mischprobe mit authentischem Anhydrodigitalinum-verum-pentacetat (XVIII) zeigte keine Depression.

Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel.

885 mg Acetat XVI aus Adenium Honghel wurden, wie bei dem Präparat aus Digitalis purpurea beschrieben^{a)}, verseift und gaben 0,70 g rohes XV. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser gab 0,47 g farblose, kristalline Körner (Drusen), Smp. 240—243°; $[\alpha]_D^{20} = -1,1^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,894$ in Methanol).

8,885 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,01^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden (Gew.-Verlust 4,27%)

3,434 mg Subst. gaben 7,62 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O (S. W.)

3,304 mg Subst. verbr. 1,360 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₆ H ₅₆ O ₁₄	Ber. C 60,66	H 7,92	—OCH ₃ 4,36%
(712,81)	Gef. „ 60,61	„ 7,66	„ 4,31%

Authentisches XV aus Digitalis purpurea sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Farbreaktionen ebenfalls gleich (wie bei XVI).

Enzymatische Spaltung von Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel.

1,18 g Digitalinum verum (XV) aus Adenium Honghel (Rohprodukt der Verseifung von 1,44 g reinem Acetat XVI) vom Smp. 215—235° wurden in 1 Liter destilliertem Wasser gelöst, mit 1,9 g Enzympräparat aus den Samen von Adenium multiflorum und 5 cm³ Toluol versetzt und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei der Spaltung von Honghelosid C (I) gab 0,9 g Chloroform-Auszug. Die wässrige Phase gab bei anschließendem Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1) noch 15 mg Extrakt (ungespaltenes XV). Die dann verbleibende wässrige Phase diente zum Nachweis der D-Glucose (siehe unten).

Desgluco-digitalinum-verum (XIX) aus Adenium Honghel.

Der obige Chloroformextrakt gab aus Aceton-Äther 470 mg farblose Blättchen, Smp. 232—234°; $[\alpha]_D^{18} = +18,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,04$ in Methanol).

10,322 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,195^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung 6 Stunden (Gew.-Verlust 1,04%)

3,243 mg Subst. gaben 7,75 mg CO₂ und 2,37 mg H₂O (S. W.)

4,320 mg Subst. verbr. 2,351 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB.)

C ₃₀ H ₄₆ O ₉	Ber. C 65,43	H 8,42	—OCH ₃ 5,64%
(550,67)	Gef. „ 65,21	„ 8,18	„ 5,63%

Legal-Probe: rot; Keller-Kilian: negativ; 84-proz. H₂SO₄ wie XV; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 218$ m μ ; $\log \epsilon = 4,18$. Chromatographie der Mutterlauge (siehe anschließend) gab noch 80 mg reines XIX. Ausbeute total 550 mg = 60%.

Acetat XXI. 35 mg Desgluco-digitalinum-verum (XIX) vom Smp. 232—234° mit 0,6 cm³ absolutem Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 46 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther und Aceton-Äther lange farblose Nadeln, Smp. 147—150°; $[\alpha]_D^{18} = -5,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,374$ in Chloroform).

13,644 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,074^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,890 mg Subst. gaben 11,406 mg CO₂ und 3,246 mg H₂O (OAB.)

C ₃₆ H ₅₂ O ₁₂ (676,78)	Ber. C 63,89	H 7,75%	Gef. C 63,65	H 7,43%
--	--------------	---------	--------------	---------

Isolierung der Nebenprodukte 1 (XXII ?) und 2 (XX ?).

Die Mutterlängen der obigen Kristalle (420 mg) wurden an 24 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform eluierten Anteile (57 mg) gaben aus Methanol-Äther, dann aus Aceton-Äther 10 mg Nebenprodukt 1 (XXII ?).

Die mit Chloroform-Methanol (99:1) eluierbaren Anteile gaben noch 80 mg reines XIX.

Die mit Chloroform-Methanol (98:2) eluierbaren Anteile (70 mg) lieferten aus Methanol-Äther, dann aus Methanol-Wasser 30 mg Nebenprodukt 2 (XX ?).

Nebenprodukt 1 (XXII ?).

Farblose Nadeln vom Doppel-Smp. 157—160°/232—243°; $[\alpha]_D^{18} = +66,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,824$ in Methanol).

8,191 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,544^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

2,833 mg Subst. gaben 6,90 mg CO₂ und 2,06 mg H₂O (S. W.)

C₃₂H₁₆O₉ (574,69) Ber. C 66,87 H 8,07% Gef. C 66,46 H 8,14%

UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 270$ m μ ; $\log \epsilon = 4,26$ (Kurve c). Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wie XV.

Acetat XXIII. 5 mg Nebenprodukt 1 (XXII ?) vom Smp. 155—170°/225—235° in 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung, dann Kristallisation aus Aceton-Äther gab farblose, zu Rosetten vereinigte Plättchen, Smp. 238—244°; $[\alpha]_D^{10} = +61,1^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0,3295$ in Chloroform).

3,270 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{10} = +0,201^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Nebenprodukt 2 (XX ?).

Farblose Prismen, Smp. 248—251°; $[\alpha]_D^{18} = +18,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,110$ in Methanol).

11,023 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,21^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,379 mg Subst. gaben 10,440 mg CO₂ und 3,283 mg H₂O (OAB.)

C₃₁H₅₀O₁₁ (634,74) Ber. C 64,33 H 7,95%

C₃₂H₄₈O₁₀ (592,70) Ber. „ 64,84 „ 8,16% Gef. C 65,06 H 8,39%

UV.-Absorptions-Spektrum: $\lambda_{\max} = 217$ m μ , $\log \epsilon = 4,22$ (Kurve a). Mischprobe mit Desgluco-digitalinum-verum (XIX) zeigte starke Depression. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ gleich wie XV.

Acetat (wahrscheinlich identisch mit XXI). 10 mg Nebenprodukt 2 (XX ?) vom Smp. 248—251° wurden wie oben acetyliert. Aus Methanol-Äther 7 mg Nadeln, Smp. 147—150°; $[\alpha]_D^{18} = -4,6^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,525$ in Chloroform).

5,215 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,024^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit XXI aus XIX schmolz ebenso.

Isolierung der D-Glucose.

Die mit Chloroform und Chloroform-Alkohol (2:1) erschöpfend ausgeschüttelte wässrige Phase der enzymatischen Spaltung von XV wurde im Vakuum zu dünnem Sirup eingedampft. Dieser wurde mit 10 cm³ Methanol verdünnt und mit 50 cm³ absolutem Äthanol versetzt. Die flockige Fällung wurde durch Filtration entfernt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum ganz eingedampft und getrocknet. Es wurde in reinem Methanol gelöst, nochmals filtriert und das Filtrat eingedampft. Der leicht gelbliche Sirup wurde in Wasser gelöst, mit einer kleinen Menge gewaschener Kohle entfärbt und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Es resultierte 255 mg farbloser, in Methanol löslicher Sirup, der nach dem Resultat eines Papier-Chromatogramms als einzigen Zucker Glucose enthielt¹⁾. Zur weiteren Charakterisierung wurden 75 mg Sirup mit 3 cm³ 1-proz. HCl in Methanol 24 Stunden unter Rückfluss gekocht, mit PbCO₃ heiss neutralisiert, mit wenig gewaschener Kohle entfärbt und eingedampft. Aus Methanol-Aceton kristallisierten nach Impfen 27 mg Nadeln vom Smp. 148—160°. Sie wurden im Molekularkolben bei

¹⁾ Wir danken Herrn M. A. Jermin, Cambridge (England), bestens für die Ausführung dieser Prüfung.

0,01 mm und 140—160° Badtemperatur sublimiert und aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 165—168°, $[\alpha]_D^{14} = +152,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,9773$ in Wasser).

9,708 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,49^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Tage im Hochvakuum bei 20° über P₂O₅ getrocknet (Schweinchen).

3,970 mg Subst. gaben 6,295 mg CO₂ und 2,636 mg H₂O (OAB.)

C₇H₁₄O₆ (194,18) Ber. C 43,29 H 7,27% Gef. C 43,22 H 7,42%

Die Mischprobe mit authentischem α -Methyl-D-glucosid-⟨1,5⟩ schmolz gleich.

Enzymatische Spaltung von Digitalinum verum (XV) aus Digitalis purpurea.

500 mg Digitalinum verum (XV) vom Smp. 225—229° aus Digitalis purpurea wurden, wie oben beschrieben, enzymatisch gespalten. Erhalten wurden 400 mg roher Chloroform-Extrakt. Aus Methanol-Äther 190 mg Blättchen, Smp. 232—235°; $[\alpha]_D^{19} = +17,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,363$ in Methanol).

13,554 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,243^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 6 Stunden.

4,524 mg Subst. gaben 10,817 mg CO₂ und 3,331 mg H₂O (OAB.)

C₃₀H₄₆O₉ (550,67) Ber. C 65,43 H 8,42% Gef. C 65,26 H 8,24%

Die Mischprobe mit dem Präparat aus Adenium Honghel schmolz genau gleich. Auf die Chromatographie der Mutterlaugen und die Isolierung des Zuckers wurde verzichtet.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (ETH.), Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) (OAB.), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesenberger, Graz (S.W.), Mikro-analytisches Labor der CIBA Aktiengesellschaft, Basel (Leitung Dr. H. Gysel) (Ciba).

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

Aus den Stengeln von Adenium Honghel A. DC. liessen sich 2 kristallisierte herzaktive Glykoside isolieren, die als Honghelosid A und Honghelosid C bezeichnet werden. Ein drittes Glykosid (Honghelosid B) liess sich in Form seines Acetates isolieren, das sich als identisch mit dem bekannten Digitalinum-verum-hexacetat erwies. Es ist ungewiss, ob Honghelosid B mit dem freien Digitalinum verum identisch ist, oder ob es ein partiell acetyliertes Digitalinum verum darstellt.

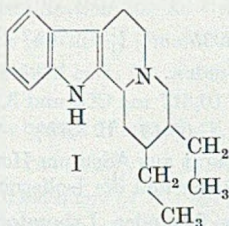
Honghelosid A besitzt die Formel C₃₂H₄₈O₉ und konnte als Cymarosid des Oleandrogenins erkannt werden. Durch Chromatographie an Al₂O₃ wird es weitgehend in Desacetyl-anhydro-Honghelosid A übergeführt, das biologisch unwirksam ist. Honghelosid C besitzt die Formel C₃₈H₅₈O₁₄ und konnte durch Hydrolyse mit einem aus den Samen von Adenium multiflorum Kl. erhaltenen Ferment in Honghelosid A und D-Glucose gespalten werden, daneben entstand auch Desacetyl-16-anhydro-honghelosid A. Durch diese Spaltung ist die Konstitution des Honghelosids C weitgehend bewiesen. Auch Digitalinum verum liess sich mit demselben Ferment in Desglucodigitalinum-verum und D-Glucose spalten.

15. Die Konstitution des „Alstyrins“

von P. Karrer und P. Enslin.

(19. XII. 49.)

In unserer letzten Mitteilung über Corynanthein¹⁾ haben wir die Vermutung ausgesprochen, das Dehydrierungsprodukt dieser Base, das Corynanthyryn $C_{19}H_{22}N_2$ (I), das bei der Dehydrierung mit Selen entsteht, könnte mit Alstyrin²⁾, dem Selendehydrierungsprodukt des Alstonins, vielleicht identisch sein. Inzwischen war es möglich, die



beiden Verbindungen zu vergleichen, da uns Herr Dr. *Raymond-Hamet* (Paris) in freundlicher Weise eine kleine Menge Alystrin zur Verfügung stellte (Originalpräparat von *T. M. Sharp*).

Corynanthyryn und Alstyrin besaßen denselben Smp. 108–110° (unkorr.)¹⁾ und gaben in Mischung keine Schmelzpunktsdepression. Auch die Pikrate der beiden Basen schmolzen gleich hoch, bei 218° (unkorr.), und zeigten im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression. An der Identität ist daher kaum ein Zweifel möglich.

Diese Feststellung zeigt, dass Alstonin das Kohlenstoffgerüst des Corynantheins besitzt.

Das Dehydrierungsprodukt des Corynantheins, das *M. M. Janot & R. Goutarel*³⁾ unabhängig von uns gewannen, wurde von diesen „Corylin“ genannt. Der älteste für diese Verbindung gebrauchte Name wäre nun wohl „Alstyrin“.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949).*

²⁾ *T. M. Sharp, Soc. 1938, 1353.*

³⁾ *C. r. 225, 1371 (1947); 229, 360 (1949).*

16. Nachtrag über Eigenschaften des Corynantheins

von M. M. Janot, R. Goutarel, P. Karrer und P. Enslin.

(19. XII. 49.)

In der letzten Abhandlung über Corynanthein von P. Karrer & P. Enslin¹⁾ wurde ausgeführt, dass dieses Alkaloid aus Pausinystalia yohimba aus verdünntem Alkohol mit 2 Mol Wasser kristallisiert und dieses Hydrat bei 71° schmilzt. Aus absolutem Alkohol erhält man ein Alkoholat, das nach dem Trocknen in alkoholfreiem Zustand von ca. 107° an sintert, um bei 117° zu schmelzen. M. M. Janot & Goutarel²⁾ hatten eine wasserfreie Form des Corynantheins aus Pseudocinchona africana vom Smp. 170—171° beschrieben.

Wir sind der Ursache dieser Differenzen nachgegangen und haben zunächst noch einmal die beiden Corynantheine aus Pausinystalia yohimba und Pseudocinchona africana auf ihre Identität verglichen, wozu ihre Hydrochloride und D-Tartrate dienten. Hierbei konnte erneut festgestellt werden, dass die beiden Basen identisch sind.

Das Hydrochlorid des Corynantheins aus Pseudocinchona africana (Janot & Goutarel) erweichte in der Kapillare bei 194°, um sich bei 205—206° zu zersetzen; das Hydrochlorid des Corynantheins aus Pausinystalia yohimba (Karrer & Enslin) erweichte unter denselben Bedingungen bei 196°, um bei 205—206° unter Zersetzung zu zerfallen. Die Mischung der beiden Salze verhielt sich genau gleich.

Das D-Tartrat des Corynantheins aus Pseudocinchona africana und dasjenige aus Pausinystalia yohimba schmolzen auf dem auf 170° vorgeheizten Block zwischen 2 Deckgläsern bei 238° und ihre Mischung ergab keine Schmelzpunktsdepression.

Die Identität der Corynanthein-Präparate aus den beiden genannten Pflanzen ist damit erneut sichergestellt.

Was die Schmelzpunktsdifferenzen der Corynantheinbasen anbelangt, die beobachtet worden sind, so hat sich gezeigt, dass das Alkaloid in zwei dimorphen Formen vorkommt, die ineinander überführbar sind.

Wenn man das wasserfreie Corynanthein, welches oberhalb 100° zu sintern beginnt und gegen 117° geschmolzen ist, aus verdünntem Alkohol kristallisiert und mit dem Corynanthein vom Smp. 168—169° impft, so kristallisiert die hochschmelzende Form (Smp. 168—169°) aus. Wird umgekehrt die hochschmelzende Form vom Smp. 168—169° in verdünntem Alkohol aufgenommen und mit Corynanthein vom Smp. 71° geimpft, so erhält man quadratische Tafeln vom Smp. 71°, die das Hydrat mit 2 Mol Wasser darstellen. Diese verwitern beim Trocknen im Hochvakuum bei 65°. Die wasserfrei gewordene Substanz sintert oberhalb 105°, um bei weiterer Temperatursteigerung gegen 120° zu schmelzen.

Von den beiden verschieden hoch schmelzenden Modifikationen des Corynantheins scheint die bei 168—169° schmelzende die stabilere Form zu sein.

Faculté de Pharmacie, Université de Paris, und
Chemisches Institut der Universität Zürich.

¹⁾ Helv. 32, 1392 (1949).

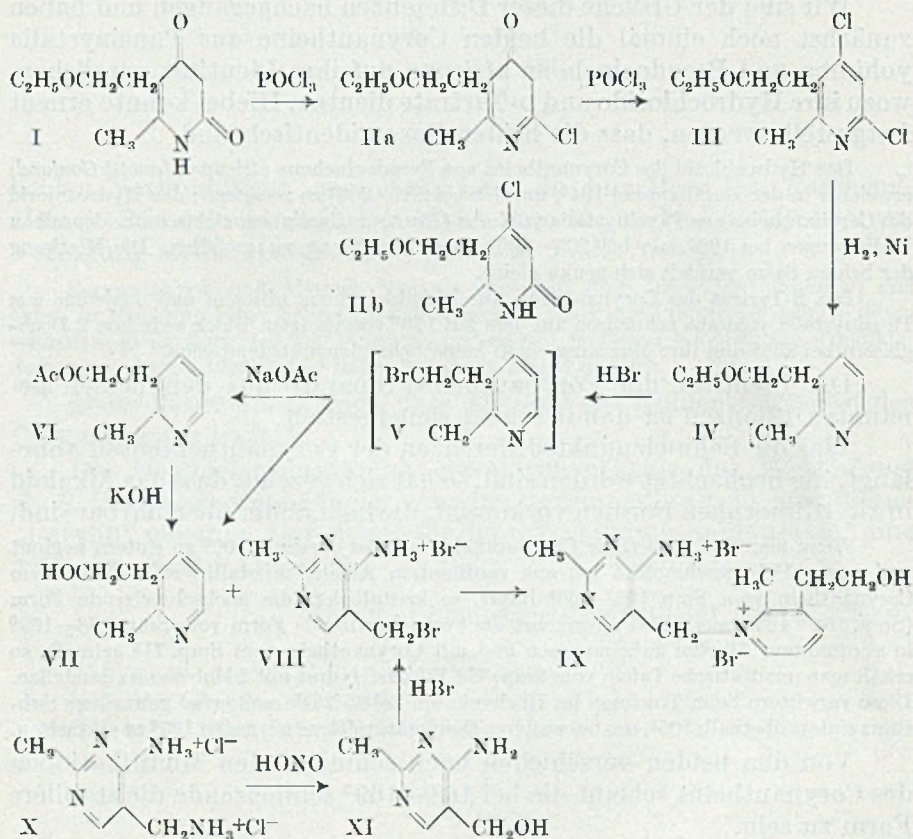
²⁾ C. r. 218, 852 (1944).

17. Neo-pyriithiamin

von R. F. Raffauf.

(20. XII. 49.)

Durch Umsetzung von 2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII) mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (VIII) synthetisierten *Tracy & Elderfield*¹⁾ das Bromid-hydrobromid des „Pyridin-Analogen“ des Vitamins B₁ und erteilten ihm die Formel IX. Nach *Wooley & White*²⁾ zeigte dieses Präparat an Mäusen starke Anti-Thiamin-Wirkung; sie nannten es „Pyriithiamin“. Ein analoges Chlorid-hydrochlorid wurde von *Dornow & Schacht*³⁾ beschrieben und als „Heterovitamin B₁“ bezeichnet.



1) A. H. Tracy & C. R. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 54 (1941).

2) D. W. Wooley & A. G. C. White, J. Biol. Chem. 149, 285 (1943).

3) A. Dornow & W. Schacht, B. 82, 117 (1949).

Für biologische Versuche benötigten wir eine grössere Menge „Pyrithiamin“ und versuchten, diesen Stoff nach den Angaben von *Tracy & Elderfield* zu synthetisieren. Dabei zeigte es sich, dass die Zusammensetzung des nach diesen Autoren bereiteten Präparates nicht der Formel IX entspricht; es enthielt zuviel Stickstoff und zuwenig Kohlenstoff¹⁾. Inzwischen ist eine Arbeit von *Wilson & Harris*²⁾ erschienen, in der ganz ähnliche Beobachtungen gemacht wurden und in der eine milde Methode beschrieben wird, die es gestattet, durch Umsetzung von VII mit VIII ein Präparat von IX zu erhalten, dessen analytische Zusammensetzung der Formel IX entspricht, das sich im Spektrum vom alten „Pyrithiamin“ deutlich unterscheidet und das sie Neo-pyrithiamin nannten. Biologisch war es erheblich stärker wirksam als das alte „Pyrithiamin“ von *Tracy & Elderfield*. Letzteres wird als Gemisch angesehen. Nach *Wilson & Harris* ist Neo-pyrithiamin IX ein empfindlicher Stoff, der beim Trocknen und beim Umkristallisieren teilweise HBr verliert und sich in Lösung relativ rasch zersetzt. Wir haben die Umsetzung von VII mit VIII unter den von *Wilson & Harris* angegebenen Bedingungen leicht wiederholen können und dabei ebenfalls ein Präparat erhalten, das in der analytischen Zusammensetzung der Formel IX entsprach; auch das Spektrum war sehr ähnlich. Obwohl damit noch nicht alle Unsicherheiten behoben sind und die Selbstzersetzung von IX noch nicht abgeklärt ist, sollen im folgenden nur einige Beobachtungen angegeben werden, die sich zur Verbesserung der Synthese der beiden Ausgangsstoffe VII und VIII als nützlich erwiesen haben.

Die ersten Stufen der Synthese von VII bis zum 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden genau nach *Tracy & Elderfield* ausgeführt. Die Umsetzung von I mit POCl_3 , entsprechend den Angaben im experimentellen Teil, gab ausser III noch ein kristallisiertes Monochlorderivat IIa oder IIb, das durch erneute Behandlung mit POCl_3 weitere Mengen von III lieferte. Die Entchlörung von III zu IV liess sich mit guter Ausbeute durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in methanolischer NaOH ausführen. Um die Verwendung von Druckgefässen zu vermeiden, haben wir IV mit wässriger HBr längere Zeit gekocht, wobei die Abspaltung des $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ als Kontrolle diente. Das dabei erhaltene rohe 2-Methyl-3-(β -bromäthyl)pyridin (V) wurde mit Natriumacetat in Eisessig erhitzt, wobei neben wenig VII und zwei nicht sicher aufgeklärten, tiefsiedenden Nebenprodukten das Acetat VI entstand, das durch alkalische Verseifung die gesuchte Pyridinkomponente VII lieferte. Der Stoff kristallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Nadeln; die Kristalle erwiesen sich

¹⁾ *Tracy & Elderfield* geben nur die Werte der CH-Bestimmung an, die nur bei Annahme eines Gehaltes von 1 Mol Kristallwasser mit den berechneten übereinstimmen, nach Trocknung bei 100° im Vakuum.

²⁾ *A. N. Wilson & A. Harris*, *Am. Soc.* 71, 2231 (1949).

im Gegensatz zu den Angaben von *Tracy & Elderfield*, aber in Übereinstimmung mit *Dornow & Schacht* sowie *Wilson & Harris* als wasserfrei. Der Stoff lässt sich an Al_2O_3 leicht chromatographisch reinigen.

Für die Bereitung der Pyrimidinkomponente gingen wir von 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid (X)¹⁾ aus. Es wurde nach *Imai & Makino*²⁾ mit salpetriger Säure in das Oxy-methylderivat XI übergeführt, das sich als freie Base leicht vollständig reinigen lässt. Bei der Überführung von XI in das Hydrobromid der Brommethylverbindung VIII stiessen wir anfänglich auf einige Schwierigkeiten. Als wir in Analogie zu den Angaben von *Cline* und Mitarbeitern³⁾ XI mit 10-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr auf 100° erhitzten, erhielten wir ausser VIII noch reichliche Mengen von Nebenprodukten. Beim Erhitzen im offenen Gefäss wurde VIII jedoch in guter Ausbeute erhalten.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der „Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung für Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz“ durchgeführt. Über das Ergebnis der biologischen Versuche wird Herr Prof. W. H. Schopfer (Bern) in einer besonderen Mitteilung berichten.

Experimenteller Teil.

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

Die Mikroanalysen wurden in den folgenden Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.).

Das Ultraviolettabsorptionsspektrum wurde von *P. Zoller* in einem *Beckman-Spectrophotometer* Modell DU aufgenommen.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4-(oder 6-)chlor-6-(oder 4-)pyridon (IIa oder b) und 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dichlorpyridin (III).

41,8 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden mit 100 cm³ POCl_3 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung nach *Tracy & Elderfield* gab 11 g Dichlorderivat III (aus Wasserdampfdestillat) sowie 21,2 g rohes Monochlorprodukt II (aus Destillationsrückstand nach Ansäuern auf pH = 5). Aus Alkohol farblose Nadeln, Smp. 126—127°. Zur Analyse wurde 3 Stunden im H.V. über P_2O_5 bei 50° getrocknet.

5,015 mg Subst. gaben 10,21 mg CO_2 und 2,94 mg H_2O (OAB.)

5,201 mg Subst. gaben 299 mm³ N_2 (746 mm, 22°) (OAB.)

4,82 mg Subst. verbr. 3,10 cm³ n/50 AgNO_3 (OAB.)

8,310 mg Subst. verbr. 11,69 cm³ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber. C 55,68	H 6,54	N 6,50	Cl 16,44	— OC_2H_5	20,89%
(215,7)	Gef. „ 55,56	„ 6,57	„ 6,53	„ 16,40	„	21,11%

Der Stoff war sowohl in Lauge wie in Säure leicht löslich, fiel bei pH = 5 aber aus. 21,0 g der Monochlorverbindung wurden mit 50 cm³ POCl_3 2 Stunden gekocht. Aufarbeitung wie oben gab noch 13,2 g Dichlorderivat III sowie 5,5 g Monochlorderivat II.

¹⁾ Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche AG.*, Basel, bestens für die Überlassung dieses Materials.

²⁾ *T. Imai & K. Makino*, *Z. physiol. Ch.* **252**, 76 (1938).

³⁾ *J. K. Cline, R. R. Williams & J. Finkelstein*, *Am. Soc.* **59**, 1052 (1937), zerlegten das 2-Methyl-4-amido-5-äthoxy-methyl-pyrimidin durch Erhitzen von 10-proz. HBr in Eisessig, gaben aber nicht an, ob dies in geschlossenem Gefäss oder offen erfolgte.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-pyridin (IV).

9,35 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dichlorpyridin (III) wurden mit 150 cm³ 3,5-proz. methanolischer NaOH¹⁾ und mit *Raney*-Nickel (aus 6 g Ni-Al-Legierung) versetzt und in H₂-Atmosphäre geschüttelt, bis die Hydrierung zum Stillstand gekommen war. Die H₂-Aufnahme betrug nach 7 Stunden 1900 cm³ (ber. 1930 cm³). Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die über KOH getrocknete Äther-Lösung hinterliess nach Eindampfen 6,5 g schwachgelbes, halogenfreies Öl²⁾. Es destillierte bei 0,3 mm und 68—72°; Ausbeute = 6,05 g (entspr. 92%). Das aus Methanol-Äther umkristallisierte Pikrat schmolz bei 80—81°³⁾.

2-Methyl-3-(β -acetoxyäthyl)-pyridin (VI).

17,8 g IV wurden mit 35 cm³ 48-proz. wässriger HBr ($d = 1,49$) 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf die C₂H₅Br-Entwicklung beendet war. (Das entwickelte C₂H₅Br wurde unter Wasser bei 0° aufgefangen und ungefähr gemessen.) Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingengt und zur Entfernung des Bromwasserstoffes mehrmals mit Wasser eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die trübe Lösung mit K₂CO₃ bei 0° alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die über K₂CO₃ getrockneten Äther-Auszüge hinterliessen nach Eindampfen ein braungelbes Öl. Dieses wurde ohne weitere Reinigung sofort mit der Lösung von 18 g wasserfreiem Natriumacetat in heissem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Sie hinterliessen 17 g halogenfreies, braunes Öl, das im H.V. fraktioniert destilliert wurde. Der bei 95—99°/0,3 mm siedende Anteil (10,3 g) stellte das gesuchte Acetat VI dar. Zur Analyse wurde im Vakuum über NaOH getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 9,139 mg CO₂ und 2,403 mg H₂O (ETH.)

4,062 mg Subst. gaben 296 mm³ N₂ (723 mm, 24°) (ETH.)

C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N	Ber. C 67,01	H 7,27	N 7,82%
(179,2)	Gef. ,, 67,02	,, 7,31	,, 7,82%

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Prismen, Smp. 122—124°. Zur Analyse 3 Stunden im H.V. bei 50° getrocknet.

4,101 mg Subst. gaben 7,092 mg CO₂ und 1,380 mg H₂O (OAB.)

2,510 mg Subst. gaben 313 mm³ N₂ (741 mm, 27°) (OAB.)

C ₁₆ H ₁₆ O ₉ N ₁	Ber. C 47,06	H 3,92	N 13,72%
(408,3)	Gef. ,, 47,19	,, 3,77	,, 13,83%

Die übrigen Fraktionen wurden vereinigt und nochmals im Hochvakuum fraktioniert. Aus dem Vorlauf (0,7 g, Sdp. 37—50°, 0,05 mm) wurden zwei Stoffe als Pikrate (Nadeln aus Methanol-Äther, Smp. 145—150° und sechseckige Prismen aus Aceton, Smp. 163—164°) isoliert. Sie wurden noch nicht weiter untersucht.

Die bei 58—62°, 0,05 mm siedenden Anteile (4,0 g) erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe des daraus bereiteten Pikrates als identisch mit IV.

Die nächste Fraktion (0,8 g), Sdp. 75—77°, 0,05 mm gab ein Pikrat vom Smp. 121—123°, das bei der Mischprobe mit dem aus VI erhältlichen Pikrat keine Depression zeigte.

Schliesslich wurde bei 105—108°, 0,06 mm ein Destillat (1,0 g) aufgefangen, das beim Abkühlen erstarrte und dann bei 52—56° schmolz. Es war nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen VII identisch.

¹⁾ Ca. 40 g NaOH in 1000 cm³ reinstem Methanol heiss gelöst, 2 Tage unter CO₂-Ausschluss absetzen gelassen und klare Lösung dekantiert.

²⁾ Reaktionsprodukte aus weiteren Ansätzen, in denen sich noch Halogen nachweisen liess, wurden auf analoge Weise nochmals hydriert.

³⁾ *Tracy & Elderfield* fanden Smp. 63—64°.

2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII).

Eine Lösung von 10,3 g der Acetoxyverbindung VI und 6,45 g KOH in 75 cm³ Alkohol wurde 20 Minuten unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in gesättigter K₂CO₃-Lösung aufgenommen, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Auszug nach halbstündigem Trocknen über K₂CO₃ eingedampft. Das verbliebene hellgelbe Öl wurde in Äther gelöst, bis zur Trübung mit Petroläther versetzt und zur Kristallisation bei 0° stehen gelassen. Die mit Petroläther gewaschenen Kristalle wogen 6,9 g und schmolzen bei 55–56°. Zur Analyse wurde die Substanz im H.V. sublimiert (ca. 80–90°, 0,02 mm), Smp. 56–57°¹).

3,610 mg Subst. gaben 9,262 mg CO₂ und 2,592 mg H₂O (ETH.)

3,994 mg Subst. gaben 368 mm³ N₂ (723 mm, 18°) (ETH.)

C ₈ H ₁₁ ON	Ber. C 70,01	H 8,08	N 10,21%
(137,2)	Gef. ,, 70,01	,, 8,03	,, 10,28%

Die Mutterlauge lieferte noch 0,2 g Kristalle. Aus dem Filtrat davon konnten noch kleinere Mengen der gleichen Substanz durch Chromatographie an Al₂O₃ (Chloroform-Benzol [1:1]-Eluat) erhalten werden.

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Blättchen, Smp. 125–126°.

2-Methyl-4-amino-5-oxymethylpyrimidin (XI).

Eine Lösung von 21 g 2-Methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidin-dihydrochlorid²) (X) wurde nach den Angaben von *Imai & Makino* (loc. cit.) mit salpetriger Säure behandelt. Die entstandene Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingeeengt, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt und 10mal mit Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit 50 cm³ n.-Sodalösung gewaschen, im Vakuum zur Trockne eingedampft und aus Methanol-Aceton kristallisiert (9,0 g). Die Mutterlauge gab noch 0,7 g Kristalle. Durch einmalige Umkristallisation aus Methanol-Äther schmolz das Produkt bei 198–200°. Die Verbindung liess sich im Vakuum bei 155–170°, 0,01 mm auch gut sublimieren.

2-Methyl-4-amino-5-brommethylpyrimidin-hydrobromid (VIII).

a) Im geschlossenen Rohr³) wurden 1,5 g XI in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 20 cm³ 30-proz. HBr in Eisessig versetzt und 2 Stunden in einem geschlossenen Rohr auf 95–115° erwärmt. Danach wurde das Rohr geöffnet und ca. die Hälfte Eisessig verdampft. Dann wurde die Eisessig-Lösung von der auskristallisierten Masse abgegossen und die letztere mit etwas Chloroform gewaschen und aus Methanol-Chloroform umkristallisiert. Das erste Kristalliat schmolz bei 202–204° (Zers.). Zur Analyse aus Methanol-Chloroform umkristallisiert (Smp. 200–203° Zers.) und im H.V. 6 Stunden bei 60° über P₂O₅ getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 3,522 mg CO₂ und 1,040 mg H₂O (ETH.)

3,962 mg Subst. gaben 498 mm³ N₂ (730 mm, 20°) (ETH.)

4,402 mg Subst. gaben 5,666 mg AgBr (ETH.)

C ₈ H ₉ N ₃ Br ₂	Ber. C 25,46	H 3,20	N 14,85	Br 56,48%
(282,98)	Gef. ,, 25,62	,, 3,10	,, 14,07	,, 54,77%

Das nächste Kristalliat sowie die Mutterlauge lieferten Produkte, die zwischen 175–200° schmolzen und auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnten⁴).

¹) Diese Sublimation wurde durch Herrn *von Euw* durchgeführt.

²) Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, für die Überlassung dieses Präparates.

³) Dieser Versuch wurde von Herrn *von Euw* durchgeführt.

⁴) Eine Probe solcher Kristalle wurde nochmals fünf Minuten mit 10-proz. HBr in Eisessig auf 100° erhitzt. Hierauf liessen sich wieder Kristalle vom Smp. 185–200° und aus der Mutterlauge (aus Methanol-Chloroform) Nadeln vom Smp. 200–202° (Zers.) gewinnen. Sie gaben mit obigem Kristalliat (VIII) bei der Mischprobe eine starke Depression.

In einer Reihe von weiteren Versuchen zeigte sich, dass analoge Ansätze, die auch bei 100° im geschlossenen Rohr durchgeführt wurden, schwer trennbare Gemische gaben, woraus die Verbindung VIII nur in schlechter Ausbeute (nur 25%) und erst nach wiederholter Umkristallisation erhältlich war. Durch nochmalige Behandlung des Produktes mit HBr—HOAc konnte die Ausbeute nicht merklich verbessert werden. Durch fraktionierte Umkristallisation aus Eisessig, sowie Eisessig-Äther, liessen sich neben VIII noch rechteckige Prismen vom Smp. 182—198° (Zers.), Blättchen vom Smp. 176—182° (Zers.), sowie zu Büscheln vereinigte feine Nadeln vom Smp. 170—174° (Zers.) isolieren, die jedoch alle nicht weiter untersucht wurden.

b) In offenem Gefäss wurden 10,0 g XI mit 120 cm³ 10-proz. HBr in Eisessig (enthielt ca. 1% Wasser) im Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler 2 Stunden auf 100° erhitzt¹⁾. Nach Abkühlen wurden die abgeschiedenen farblosen Kristalle abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus Methanol-Äther bei 0° umkristallisiert. Die farblosen Prismen (13,85 g) schmolzen bei 194—200°, Mischprobe ebenso.

Neo-pyrithiamin-hydrobromid (IX).

Die Kondensation von VIII und IX in Isopropanol nach den Angaben von *Wilson & Harris* (loc. cit.) lieferte zu Drusen vereinigte kleine Prismen vom Smp. 202—210° (Zers.). Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,576 mg Subst. gaben 0,076 mg Gew.-Verlust
3,500 mg Subst. gaben 5,151 mg CO ₂ und 1,472 mg H ₂ O (ETH.)
3,480 mg Subst. gaben 416 mm ³ N ₂ (738 mm, 22°) (OAB.)
7,13 mg Subst. verbr. 4,54 cm ³ 0,02-n. AgNO ₃ (OAB.)
C ₁₄ H ₂₀ ON ₄ Br ₂ Ber. C 40,02 H 4,80 N 13,34 Br 38,04%
(420,16) Gef. ,, 40,16 .. 4,71 .. 13,43 .. 36,16%

Das Ultraviolettabsorptionsspektrum des in Wasser gelösten Neo-pyrithiamin-hydrobromids zeigte zwei Maxima, und zwar bei 235 m μ (log ϵ = 3,94) und 270 m μ (log ϵ = 4,10). Das Minimum dazwischen lag bei 247 m μ (log ϵ = 3,80).

Ein analoger Versuch, in n-Butylalkohol durchgeführt, lieferte eine etwas kleinere Ausbeute von Kristallen, Smp. 210—220° (Zers.).

Die im Überschuss angewandte Pyridin-Komponente VIII konnte grösstenteils regeneriert werden. Zu diesem Zwecke wurden die Mutterlaugen von IX im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das 2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VIII) liess sich wieder aus Äther-Petroläther bei 0° kristallisieren.

Zusammenfassung.

Einige Verbesserungen für die Synthese von Zwischenprodukten zur Herstellung des Neo-pyrithiamins werden beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *Cline, Williams & Finkelstein*, loc. cit.

18. Peptide der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren.

18. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, A. Hofmann, E. Jucker, Th. Petrzilka, J. Rutschmann und F. Troxler.

(21. XII. 49.)

In der 6. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über die Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins berichtet. Darunter verstehen wir Säureamide der Lysergsäure mit verhältnismässig einfachen Aminem; das Ergobasin ist bekanntlich das D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2). Vom Ergobasin unterscheiden sich alle übrigen natürlichen Mutterkornalkaloide durch ihren peptidartigen Aufbau. Die Carboxylgruppe der Lysergsäure ist bei ihnen, wie W. A. Jacobs und Mitarbeiter zuerst gezeigt haben³⁾, mit einem Tripeptid verknüpft, über dessen Struktur in der 16. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ neue experimentell begründete Angaben gemacht werden konnten.

Als Vorstudien für die Partialsynthese der natürlichen peptidartig aufgebauten Mutterkornalkaloide und um einen ersten Einblick in den Zusammenhang zwischen der Struktur der Peptidseitenkette und der pharmakologischen Wirkung zu gewinnen, haben wir eine grössere Anzahl von Peptiden der Lysergsäure, der Isolysergsäure und der isomeren Dihydro-lysergsäuren dargestellt. Sie unterscheiden sich von den natürlichen Mutterkornalkaloiden von Peptidnatur prinzipiell dadurch, dass sie eine offene Seitenkette besitzen, während die Carboxylgruppe des Prolins bei natürlichen Alkaloiden lactonartig und daher unter Ringbildung gebunden sein muss.

Die Herstellung der neuen Peptide wurde nach demselben Prinzip durchgeführt wie die Partialsynthese des Ergobasins und verwandter Verbindungen. Als Ausgangsmaterial für die Lysergsäure- bzw. Dihydro-lysergsäure-Komponente dienten deren optisch aktive Säurehydrazide⁵⁾, die mit salpetriger Säure in die reaktionsfähigen Azide übergeführt wurden. Die Azide reagieren leicht mit der freien Aminogruppe sowohl von Aminosäuren, Aminosäureestern oder -amiden als auch von Di- und Tripeptiden unter Säureamidbildung⁶⁾.

Erwartungsgemäss lagern sich die neuen Lysergsäure- und Iso-lysergsäure-Derivate in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln leicht und reversibel ineinander um, während die Dihydro-lysergsäure-peptide,

¹⁾ 17. Mitteilung, Helv. **33**, 67 (1950).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).

³⁾ J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935).

⁴⁾ Helv. **33**, 57 (1950).

⁵⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922, 2070 (1943); A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

⁶⁾ Schweiz. Patentgesuch Nr. 37 920 vom 17. September 1948.

Tabelle I.

Peptide der Lysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CO \cdot R$

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristalli- sation und Smp. ¹⁾
		Ber. %	Gef. %		
Glycinamid	$C_{18}H_{20}O_2N_4$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,25 6,05 16,85	- 6° (Pyridin)	Aus Aceton beim Verdün- nen mit Benzol in runden Kristallaggregaten vom Smp. 152° (Zers.)
Glycin- diäthylamid	$C_{22}H_{28}O_2N_4$	C 69,44 H 7,42 N 14,73	69,91 7,10 14,59	- 8° (Pyridin)	Base amorph. Das saure Maleinat kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Smp. 193° (Zers.)
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,43 5,69 9,46	- 63° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Methanol in langen Na- deln vom Smp. 188–194° (Zers.)
α-Amino- buttersäure- äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	60,86 6,42 9,11	- 45° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Phenyl- alanin-amid	$C_{26}H_{29}O_2N_4$, HCl	C 66,56 H 6,04 N 12,43	67,10 6,34 12,57	- 60° (CHCl ₃)	Das Hydrochlorid kri- stallisiert aus Alkohol in Rosetten. Smp. über 250° unscharf. Die Base ist amorph.
L-Leucin- äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,23 6,78 8,34	- 71° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 185–188°.
L-Trypto- phan- methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	71,23 6,63 11,87	- 23° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Hy- drochlorid kristallisiert in Nadeln vom Smp. 190–193°.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,95 6,49 10,56	- 68° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat wird aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180–185° erhalten.

¹⁾ Alle in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen schmelzen unter Zersetzung. Die Smp. sind korrigiert.

Tabelle II.

Peptide der Isolysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{18}H_{20}O_2N_1$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,72 6,44 17,43	+ 273° (Pyridin)	Aus Chloroform in Nadelbüscheln vom Smp. 120–130°.
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,84 5,75 9,12	+ 310° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bioxalat kristallisiert aus Aceton in kugeligen Aggregaten vom Smp. 164 bis 169°.
α-Amino- buttersäure- äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	61,88 6,94 8,37	+ 296° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bioxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Leucin- äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,46 6,77 8,30	+ 309° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Bioxalat schmilzt bei 160 bis 162°.
L-Leucin- diäthylamid	$C_{26}H_{36}O_2N_4$, (COOH) ₂	C 63,84 H 7,28 N 10,65	64,66 7,75 10,87	+ 222° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Bioxalat schmilzt bei 156 bis 159°.
L-Phenyl- alanin- methylester	$C_{26}H_{27}O_3N_3$	C 72,69 H 6,34 N 9,79	72,53 6,74 9,65	+ 278° (CHCl ₃)	Aus Benzol in massiven zugespitzten Prismen vom Smp. 140–160°.
L-Trypto- phan- methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	72,06 6,04 11,86	+ 197° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Benzol mässig löslich. Kristallisierte nicht.
L-Histidin- methylester	$C_{23}H_{25}O_3N_5$	C 65,84 H 6,01 N 16,71	65,90 6,15 16,41	+ 224° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Äther schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,77 6,46 10,37	+ 266° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Bioxalat schmilzt bei 140 bis 144°.

Tabelle III.

Peptide der Dihydro-lysergsäure, $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Alanin	$C_{19}H_{23}O_3N_3$	C 66,82 H 6,81 N 12,31	66,51 7,18 12,71	- 65° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in Na- deln vom Smp. 356°.
L-Prolin	$C_{21}H_{25}O_3N_3$	C 68,63 H 6,86 N 11,47	69,07 7,57 11,46	- 122° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Einengen im Vaku- um in Nadeln vom Smp. 321°.
Glycyl- glycin	$C_{20}H_{24}O_4N_4$	N 14,57	14,75	- 50° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in kur- zen Nadeln vom Smp. 239°.
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	65,86 7,19 17,12	- 123° (Pyridin)	Aus Methanol beim Ver- dünnen mit Aceton in feinen Nadeln vom Smp. 220°.
Glycin- diäthyl-amid	$C_{22}H_{30}O_2N_4$	C 69,08 H 7,91 N 14,65	69,44 7,78 14,59	- 110° (Pyridin)	Aus Aceton in klaren 5-eckigen Platten vom Smp. 187-188°.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,28 6,98 12,15	- 114° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in glitzernden Kristallen vom Smp. 200°.
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,83 7,38 11,63	- 150° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 230°.
β -Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,37 6,88 11,78	- 117° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 173-175°.
L-Leucin- methylester	$C_{23}H_{31}O_3N_3$	C 69,48 H 7,86 N 10,57	69,41 7,65 10,68	- 139° (Pyridin)	Aus Essigester in Kri- stallen vom Smp. 206 bis 207°.
L-Serin- methylester	$C_{20}H_{25}O_4N_3$	C 64,67 H 6,78 N 11,32	64,61 6,98 11,17	- 110° (Pyridin)	Aus Essigester in langen Prismen vom Smp. 197 bis 198°.
L-Prolin- äthylester	$C_{23}H_{29}O_3N_3$	C 69,85 H 7,39 N 10,63	70,15 7,62 10,71	- 104° (Pyridin)	Aus Benzol in Kristallen vom Smp. 183-185°.
L-Phenyl- alanin- methylester	$C_{26}H_{29}O_3N_3$	C 72,36 H 6,77 N 9,74	72,13 6,87 9,94	- 104° (Pyridin)	Aus Aceton/Benzol in Kristallen vom Smp. 192-194°.

Tabelle III (Fortsetzung).

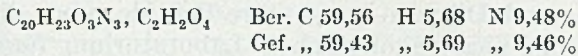
Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Tryptophan- äthylester	$C_{20}H_{32}O_3N_4$	C 71,87 H 6,66 N 11,56	71,65 7,05 11,56	- 72° (Pyridin)	Aus Essigester Kristalle vom Smp. 204-206°.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{34}O_4N_4$	C 66,04 H 7,55 N 12,31	65,91 7,65 11,97	- 97° (Pyridin)	Aus Aceton oder Chloro- form beim Verdünnen mit Äther Kristalle vom Smp. 120°.
Diglycyl- glycin- methylester	$C_{23}H_{20}O_5N_5$	C 60,63 H 6,41 N 15,74	60,81 6,34 15,73	- 85° (Pyridin)	Aus Methanol/Aceton Kristalle vom Smp. 208°.

Tabelle IV.

Peptide der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(II),
 $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

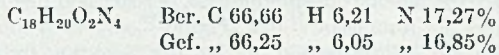
Dihydro- isolyserg- säure(I)	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,32 7,16 17,07	+ 16° (Pyridin)	Aus Aceton feine Na- deln, die bei 225° schmel- zen.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,57 7,30 11,80	+ 23° (Pyridin)	Aus Äther lange, schön ausgebildete Prismen v. Smp. 92°.
Dihydro- isolyserg- säure(II)					
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,12 7,09 17,19	+ 41° (Pyridin)	In Alkohol oder Aceton leicht, in Benzol schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,89 7,56 11,98	+ 34° (Pyridin)	Aus Alkohol oder aus Aceton in lancettenfö- rmigen Blättchen vom Smp. 175°.

Aus dem Chromatogramm wurde mit Chloroform, dem 2% Alkohol zugesetzt worden waren, die fester haftende Zone eluiert. Man erhielt so 0,3 g D-Lysergyl-L-alanin-methylester, der aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte. Er zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform). Dagegen kristallisierte das D-Lysergyl-L-alanin-methylester-bioxalat aus Methanol in langen Nadeln, die bei 188—194° unter Zersetzung schmelzen.



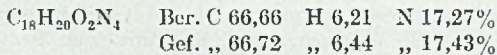
$$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

3. D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid. Eine Lösung von 1,0 g D-Lysergsäure-azid in 130 cm³ Äther wurde mit 0,22 g Glycinamid in 50 cm³ Isopropylalkohol bei 0° gemischt. Nach Zusatz von 10 g fein pulverisiertem trockenem Kaliumcarbonat wurde der Ansatz 10 Stunden bei 0° geschüttelt. Der Eindampfrückstand des hellgelben Filtrates, der aus einem Gemisch von D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid bestand, wurde in wenig Chloroform, das 4% Alkohol enthielt, gelöst und auf eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Beim Entwickeln mit demselben Lösungsmittel wurde die Iso-Verbindung zuerst eluiert (0,3 g). Ein Gemisch von 4 Teilen Chloroform und 1 Teil Alkohol löste die fester haftende Lysergsäure-Verbindung heraus. Der Eindampfrückstand (0,6 g) liess sich durch Auflösen in wenig Aceton und Verdünnen mit Benzol umkristallisieren, wobei sich das D-Lysergyl-glycinamid in rundlichen Kristallaggregaten, die bei 152° unter Zersetzung schmolzen, abschied. Es ist in Äthanol und Methanol sehr leicht, in Aceton mässig, in Chloroform oder Benzol schwer löslich.



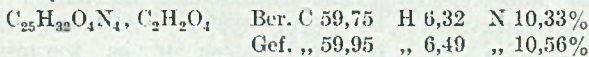
$$[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

Das D-Isolysergyl-glycinamid kristallisierte aus Chloroform, das 2% Alkohol enthielt, in zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 120—130° unter Zersetzung schmolzen. Die Verbindung ist in Methanol und Äthanol sehr leicht, in Chloroform mässig, in Benzol schwer löslich.



$$[\alpha]_D^{20} = +273^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

4. D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester. Eine Mischung von 1,0 g frisch bereitetem D-Lysergsäure-azid in 250 cm³ trockenem Äther und 1,1 g Glycyl-L-leucin-methylester (bezogen auf das Azid 1,5 Äquivalent) in 50 cm³ Äther blieb 1 Tag bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Dann wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und der chromatographischen Trennung an 100 g Aluminiumoxyd unterworfen. Bei der Entwicklung des Chromatogramms mit absolutem Chloroform lief das durch Umlagerung entstandene Isolysergsäurederivat zuerst ab, während der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester aus dem oberen Teil der Säule mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, eluiert werden konnte. Der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester (0,4 g) konnte als freie Base aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (Chloroform). Dagegen schied sich das D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester-bioxalat aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180—185° aus.



$$[\alpha]_D^{20} = -11^\circ \quad (\text{Pyridin})$$

5. Dihydro-D-lysergyl-L-alanin-methylester. 1,0 g Dihydro-D-lysergsäure-azid¹⁾ und 0,59 g L-Alanin-methylester (bezogen auf das Azid 1,9 Äquivalent) wurden bei

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petzlika, Helv. 29, 635 (1946).

miniumoxydsäule mit Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Der so gereinigte Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester liess sich aus Alkohol oder Aceton kristallisieren. Die lanzettförmigen Blättchen (0,85 g) schmolzen bei 175°.

$C_{20}H_{25}O_3N_3$	Ber. C 67,58	H 7,09	N 11,82%
	Gef. „ 67,89	„ 7,56	„ 11,98%
[α] _D ²⁰ = + 34° (c = 0,4 in Pyridin)			

Zusammenfassung.

Als Modellversuche für die Partialsynthese der natürlichen Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus und zum Studium des Zusammenhanges zwischen Struktur der Peptidseitenkette und pharmakologischer Wirkung wurde eine grössere Anzahl von Peptiden der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren hergestellt, analysiert und charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

19. Zur Darstellung der α -Ketosäuren, bzw. ihrer Ester und über die entsprechenden Ketale

von E. Vogel¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung.

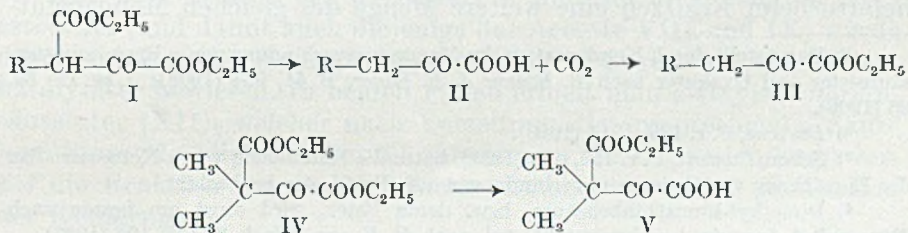
Für die Herstellung von α -Ketosäuren und ihrer Ester kennt man eine Reihe von Methoden²⁾. Diese sind zum Teil mühsam, ergeben schlechte Ausbeuten oder sind nicht allgemein anwendbar. Die älteste und einfachste stammt im Prinzip von *Wislicenus & Arnold*²⁾,

¹⁾ Vgl. die demnächst im Druck erscheinende Diss. von E. Vogel.

²⁾ *Wislicenus & Arnold*, A. 246, 333 (1888), sowie *Adickes & Andresen*, A. 555, 48 (1944), durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester. *J. Schreiber*, C. r. 218, 464 (1944), sowie *H. Schinz & M. Hinder*, Helv. 30, 1349 (1947), durch Hydrolyse bzw. Alkoholyse der α -Ketobernsteinsäure-anhydride; da die letzteren aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern erhalten werden, ist diese Methode als Variante des Verfahrens von *Wislicenus & Arnold*, bzw. von *Adickes & Andresen* zu betrachten. *W. Tschelinzew & W. Schmidt*, B. 62, 2213 (1929), Umsetzung der Säurebromide zu den Cyaniden und Verseifung der letztern mit konz. Salzsäure; diese Methode versagt, wie die Autoren selbst angeben, bei Verbindungen mit mehr als 4 C-Atomen. *Bouveault & Locquin*, Bl. [3] 31, 1061, 1072, 1142 (1904), durch Behandlung von α -alkylierten Acetessigestern mit Nitrosylschwefelsäure und oxydative Aufspaltung der erhaltenen Oximinoester. *K. Pfister*, Am. Soc. 67, 2269 (1945), Überführung von α, β -Dibromsäuren mit alkoholischer Kalilauge in die Enoläther der α -Ketosäuren; vgl. Variante von *H. Mourcu* und Mitarbeitern, C. r. 221, 410 (1945); 222, 445 (1946). *C. Glücksmann*, M. 10, 771 (1889), Oxydation von α -Oxysäuren. *T. Wieland*, B. 81, 314 (1948), durch Einwirkung von Oxalester auf Alkylmagnesiumhalogenide.

welche beim Kochen von Oxalessigester mit Mineralsäure (Verseifung und Ketonspaltung) Brenztraubensäure erhielten. Diese Reaktion wurde in der Folge als allgemeine Darstellungsmethode in die Literatur aufgenommen, jedoch erst viel später von *Adickes & Andresen*¹⁾ zu einem brauchbaren Verfahren ausgearbeitet. Nach diesen Autoren wird das durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester (I)²⁾ mit Salzsäure erhaltene Reaktionsprodukt mit Lauge neutralisiert, durch Ausziehen mit Äther von Neutralsubstanzen befreit und die Säuren als Natrium-, Calcium- oder Bariumsalze gefällt. Letztere werden zur Reinigung umkristallisiert und daraus die α -Ketosäure II in Freiheit gesetzt. Wir fanden, dass wenigstens bei den tiefen Gliedern die umständliche Salztrennung nicht nötig ist, und dass eine einfache Modifikation der Arbeitsweise von *Wislicenus & Arnold* leicht zum Ziel führt.

Die niederen α -Ketosäuren sind sehr leicht wasserlöslich. Das beim Kochen der α -Äthoxalyl-fettsäureester mit 10-proz. Salzsäure oder Schwefelsäure erhaltene Reaktionsgemisch muss deshalb der wässrig-sauren Lösung durch kontinuierliche Extraktion mit Äther entzogen werden. Die extrahierte Ketosäure wird infolge ihrer grossen Reaktionsfähigkeit durch den bei der Verseifung freigewordenen und mitausgezogenen Alkohol im Extraktionskolben zum Teil verestert. Der Extrakt besteht deshalb aus einem uneinheitlich siedenden Gemisch der α -Ketosäure II und ihres Esters III. Er enthält überdies geringe Mengen von Fettsäure und Oxalsäure, die durch Säurespaltung entstanden sind. Um die Veresterung zu verhindern, haben wir das bei der Verseifung der Äthoxalyl-fettsäureester erhaltene Reaktionsgemisch vorerst durch längeres Erhitzen in einer offenen Schale am Wasserbad vom Alkohol befreit und erst hernach mit Äther extrahiert. Durch 2 malige Destillation des auf diese Weise gewonnenen Produktes werden die niederen Glieder der α -Ketosäuren in einer für die meisten Zwecke genügend reinen Form erhalten³⁾.



1) Vgl. Anm. 2, S. 116.

2) Über die ersten Glieder der α -Äthoxalyl-fettsäureester vgl. *Wislicenus & Arnold*, l. c., sowie *Mebus*, M. 26, 484 (1905), für die höhern Homologen siehe *Adickes & Andresen*, l. c., sowie *Schinz & Hinder*, l. c.

3) Die geringe Menge Fettsäure wird als Vorlauf abgetrennt, die Oxalsäure bleibt im Destillationsrückstand. Bei der Destillation höherer α -Ketosäuren könnte die Oxalsäure störend wirken.

Zur Gewinnung der α -Ketosäureester III wird das Verseifungsprodukt dagegen direkt extrahiert und der aus einem Gemisch von Säure und Ester bestehende Ätherextrakt hierauf mit Alkohol in Benzollösung vollständig verestert, wobei das gebildete Wasser durch azeotrope Destillation entfernt wird.

Auf diese Weise lassen sich nur die in β -Stellung nicht substituierten α -Ketosäuren bzw. ihre Ester herstellen. Bei den α -Äthoxalylfettsäureestern, welche an dem zur Ketogruppe benachbarten C-Atom substituiert sind, z. B. beim α -Äthoxalyl-isobuttersäureester (IV)¹⁾, wird unter den oben angegebenen Bedingungen die quaternäre Carboxäthylgruppe nicht angegriffen und es bildet sich die Estersäure V. Zur Verseifung der resistenten Estergruppe konnten keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden, ohne dass nicht gleichzeitig Zersetzung der Substanz eintrat.

B. Einwirkung von Acetanhydrid auf Glycidssäureester.

Da die in β -Stellung verzweigten α -Ketosäuren, bzw. ihre Ester, nach dem bei A beschriebenen Verfahren nicht hergestellt werden können, versuchten wir, diese aus den isomeren Glycidssäureestern²⁾ zu gewinnen³⁾. Eine direkte Umlagerung des Dimethylglycidssäureesters (VI) in Dimethylbrenztraubensäureester (X)⁴⁾ durch Einwirkung von Schwefelsäure⁵⁾ gelang nur in Spuren. Auch der nachstehend beschriebene Umweg ergab nur eine geringe Ausbeute an Ketoester.

Acetanhydrid lagert sich in Gegenwart von wenig Schwefelsäure an den Glycidester VI unter Aufspaltung des Oxydringes und Bildung des Diacetates VII an⁶⁾. Als Hauptprodukt erhielt man indessen bei dieser Reaktion ein aus VII durch Abspaltung von Essigsäure entstandenes Monoacetat, das sich als Gemisch der beiden Isomeren VIII (Enolacetat) und IX erwies. Das als Nachlauf erhaltene Diacetat lieferte beim Erhitzen eine weitere Menge des gleichen Monoacetat-

¹⁾ Dargestellt durch Kondensation der Magnesiumverbindung von α -Bromisobuttersäureester und Oxalester nach B. Rassow & R. Bauer, B. 41, 964 (1908); J. pr. [2] 80, 95 (1909).

²⁾ Darzens, C. r. 139, 1214 (1905).

³⁾ Schon Darzens, C. r. 152, 445 (1911), hatte die Entstehung von α -Ketoestern bei der Einwirkung von Organozinkverbindungen auf Glycidester beobachtet.

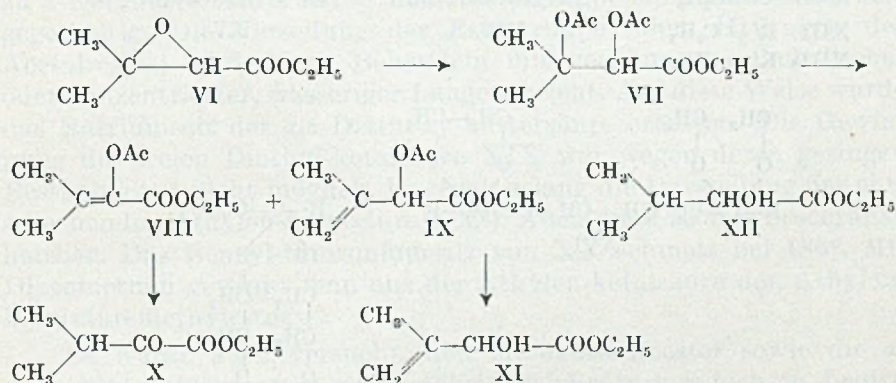
⁴⁾ Dimethylbrenztraubensäure, bzw. deren Ester, wird sonst am besten nach Bouveault & Locquin, l.c., hergestellt; vgl. auch H. K. Sen, Bioch. Z. 143, 195 (1923).

⁵⁾ Der Diphenylglycidssäureester kann nach S. E Cary, Ann. chim. [12] 3, 451 (1948), bei Behandlung mit verdünnter Säure fast quantitativ in Diphenylbrenztraubensäureester übergeführt werden. Diese Substanz stellt aber einen Sonderfall dar.

⁶⁾ Darzens, C. r. 141, 766 (1906), berichtet, dass bei Einwirkung von Acetanhydrid auf α -methylierte Glycidester die Diacetylderivate der entsprechenden Glycerinsäureester entstehen. Der Äthlenoxydring der Glycidester wird in ähnlicher Weise auch durch wasserfreien Halogenwasserstoff aufgespalten, z. B. entsteht aus VI mit HBr 1-Oxy-2-brom-isovaleriansäureester, Darzens, C. r. 150, 1243 (1910).

gemisches. Destilliert man das bei der Reaktion entstehende Rohprodukt statt im Vakuum unter Atmosphärendruck, so erhält man nur Mono- und kein Diacetat. Die beiden isomeren Monoacetate können durch fraktionierte Destillation nur unvollständig voneinander getrennt werden. Nach Umesterung der Acetatgruppe mit chlorwasserstoffhaltigem Alkohol wurde in schlechter Ausbeute Dimethylbrenztraubensäureester (X) als 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 170–171° isoliert. Die Oximierung zeigte die Anwesenheit von 13–14% Ketoester an.

Eine quantitative Trennung der beiden isomeren Substanzen wurde, nach vorangegangener Alkohololyse, durch Behandlung mit *Girard*-Reagens P erzielt. Dabei erhielt man ca. 1 Teil Ketoester X und ca. 9 Teile α -Oxy- β -methylen-buttersäureester (XI). Die letztere der beiden Substanzen war gegenüber Brom sowie Tetranitromethan stark ungesättigt, besass 1 aktives „H“ und lieferte ein Allophanat vom Smp. 121°.



Die Konstitution des Ketoesters X und des ungesättigten Oxyesters XI (und damit auch diejenige der Acetate VIII und IX) wurde durch katalytische Hydrierung in Alkohol in Gegenwart von Platin-katalysator bewiesen. In beiden Fällen erhielt man α -Oxyisovaleriansäureester (XII), welcher nach Verseifung die entsprechende Säure vom Smp. 82,5° lieferte. Bei XI (Absättigen der Doppelbindung) verlief die Reaktion um das Mehrfache schneller als bei X (Reduktion der Ketogruppe).

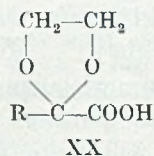
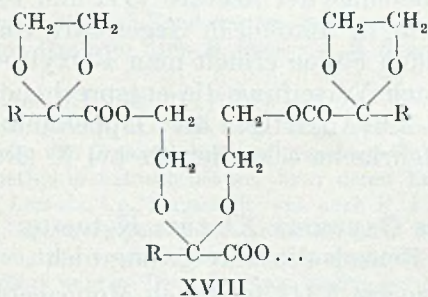
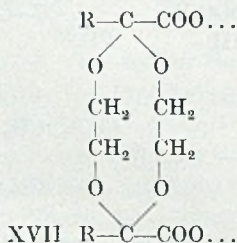
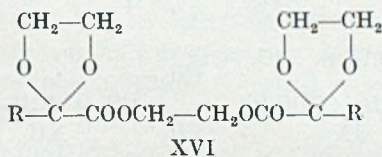
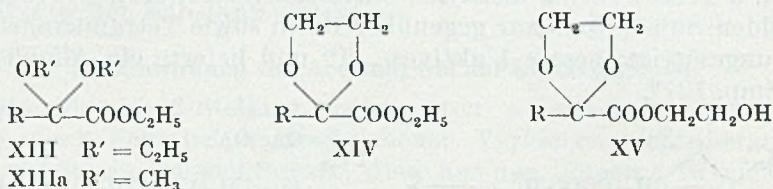
Eine Isomerisierung des Oxyesters XI zum Ketoester X durch Erhitzen in Gegenwart von Benzolsulfosäure gelang nicht.

Da der Anteil an Enolacetat VIII im rohen Monoacetat gering ist, kommt die hier beschriebene Reaktion, welche allgemeiner Anwendung fähig ist, zur Darstellung von α -Ketoestern nicht in Betracht. Dagegen dürfte sie zur Bereitung von β, γ -ungesättigten α -Oxyestern von Interesse sein.

C. Darstellung der α -Ketalester und α -Ketalsäuren.

Die Acetale der α -Ketoester lassen sich nach der Methode von *Claisen*¹⁾ mit Orthoameisensäureester und Alkohol unter Verwendung eines sauren Katalysators herstellen. Wir erhielten auf diese Weise α,α -Diäthoxy-buttersäureester, α,α -Diäthoxy-valeriansäureester und α,α -Diäthoxy-isovaleriansäureester.

*M. Kühn*²⁾ führte Brenztraubensäureester durch Erhitzen mit Glykol in Benzollösung in das Äthylenketal über. Diese Methode versagt nach unsern Erfahrungen bei den höhern α -Ketoestern. Die Dimethyl- und Diäthylketale XIIIa und XIII können aber durch Erhitzen mit Glykol in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure in die entsprechenden Äthylenketale XIV verwandelt werden³⁾, wobei



¹⁾ B. 29, 1005 (1896); 40, 3903 (1907).

²⁾ J. pr. [2] 156, 143 (1940); für die Methode im allgemeinen vgl. auch *E. Salmi*, B. 71, 1803 (1938).

³⁾ *M. Delépine*, Bl. [3] 25, 580 (1901); Ann. chim. [7] 23, 482 (1901).

man den freigesetzten Methyl- bzw. Äthylalkohol durch kontinuierliches Abdestillieren entfernt. Allerdings tritt bei dieser Reaktion gleichzeitig auch weitgehend Austausch des Alkylrestes an der Estergruppe ein, wobei die Verbindungen XV und XVI entstehen. Ausserdem bilden sich wahrscheinlich gekuppelte Verbindungen in der Art von XVII und XVIII. Von diesen Produkten ist ein Teil im Hochvakuum destillierbar, ein Teil bleibt im Rückstand. Wir fanden, dass das gleiche Gemisch von Ketalestern entsteht, wenn man beim Acetalisieren nach der *Claisen'schen* Methode mit Ortho-ameisensäureäthylester und Alkohol an Stelle von Methanol oder Äthanol Glykol verwendet. Dies beweist, dass der Ortho-ameisensäureester nur als Katalysator wirkt.

Während α -Ketobuttersäureester spielend leicht verseifbar ist¹⁾, werden die entsprechenden Ketale von verdünnter, wässriger Lauge sogar beim Erwärmen praktisch nicht angegriffen. Andererseits tritt mit 10-proz. Salzsäure auch bei stundenlangem Schütteln keine Hydrolyse des Acetalrestes ein; erst längeres Kochen bewirkt Verseifung zu α -Ketobuttersäure. Ester- und Acetalgruppe stabilisieren sich also gegenseitig. Die Verseifung der Estergruppe (ohne Hydrolyse des Acetalrestes) wird durch Behandeln mit verdünnter, alkoholischer oder konzentrierter, wässriger Lauge erreicht. Auf diese Weise wurde das Natriumsalz der α, α -Diäthoxy-buttersäure erhalten. Die Gewinnung der freien Diäthyl-ketalsäure XIX war wegen deren geringen Beständigkeit nicht möglich. Dagegen gelang die Darstellung der entsprechenden Äthylen-ketalsäure XX²⁾. Auch diese ist nur beschränkt haltbar. Das Benzyl-thiuroniumsalz von XX schmolz bei 186°. Mit Diazomethan gewinnt man aus der Äthylen-ketalsäure den Äthylen-ketalsäuremethylester.

Es wurde auch versucht, den Mesoxalsäureester sowie die α -Äthoxalyl-fettsäureester zu acetalisieren. Es trat jedoch in beiden Fällen weder mit Ortho-ameisensäureester und Alkohol³⁾, noch mit Formiminoäther-hydrochlorid⁴⁾, noch nach der Methode von *Salmi*⁵⁾ bzw. *Kühn*⁶⁾ Reaktion ein.

D. Einwirkung von Thionylechlorid auf α -Ketalsäuren.

Nach *P. Carré & P. Jullien*⁷⁾ entsteht bei der Einwirkung von Thionylechlorid auf Brenztraubensäure ein Gemisch von Acetylchlorid, Acetanhydrid, Äthylidenchlorid, sowie wahrscheinlich auch Trichloräthan und Dichlor-propionsäurechlorid, aber kein Brenz-

1) Die α -Ketobuttersäure ist ebenso leicht veresterbar, vgl. unter A.

2) Verbindung XVII gibt bei der Verseifung keine, Verbindung XVIII nur teilweise Ketalsäure XX.

3) *Claisen*, l. c.

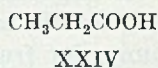
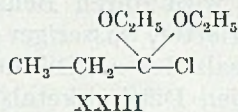
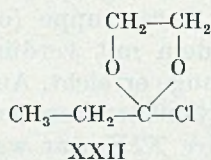
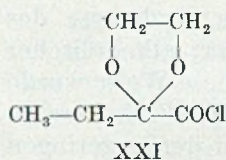
4) *Pinner*, B. 16, 354 (1883); *Houben*, B. 59, 2394 (1926).

5) L. c. 6) L. c.

7) C. r. 202, 1521 (1936).

traubensäurechlorid. Nach unserm Befund gibt α -Ketobuttersäure, sowie deren Natriumsalz mit Thionylchlorid ein analoges Gemisch von Reaktionsprodukten. Eine direkte Überführung der α -Ketosäuren in die entsprechenden Säurechloride ist also unmöglich¹⁾.

Die Behandlung von α -Ketobuttersäure-äthylenketal (XX) oder dessen Natriumsalz mit Thionylchlorid lieferte in guter Ausbeute ein einheitliches, chlorhaltiges Reaktionsprodukt. Dieses zeigte aber nicht die Eigenschaften des erwarteten Säurechlorids XXI. Der Siedepunkt lag zu tief, ferner war das Produkt gegen Wasser und wässriges Alkali in der Kälte weitgehend beständig und ergab bei Behandlung mit Alkohol nicht den Ketalester XIV ($R = C_2H_5$). Die Elementaranalyse stimmte auf die Formel $C_5H_9O_2Cl$. Bei der Verseifung mit Lauge entstand eine Verbindung, die ein Benzyl-thiuroniumsalz vom Smp. 163° und der Zusammensetzung $C_{13}H_{20}O_3N_2S$ lieferte, während das entsprechende Derivat des α -Ketobuttersäure-äthylenketals bei 186° schmilzt²⁾ und die Formel $C_{14}H_{20}O_4N_2S$ besitzt.



Das Einwirkungsprodukt von Thionylchlorid auf die Ketalensäure XX unterscheidet sich also vom erwarteten Säurechlorid XXI durch den Mindergehalt von CO. Beim Erhitzen mit Wasser auf 100° trat Umwandlung in Propionsäure (XXIV) ein. Diese wurde durch das Benzyl-thiuroniumsalz vom Smp. $148,5^\circ$ identifiziert. Die Chlorverbindung besitzt deshalb wahrscheinlich die Konstitution XXII. Sie kann als das Diester-mono-chlorid einer Orthosäure aufgefasst werden. Damit erklärt sich ihre eigenartige Stellung zwischen Säurechlorid und neutralem, chlorhaltigem Stoff.

Auch aus dem Natriumsalz des α -Keto-buttersäure-diäthylketals XIX wurde ein ähnliches Chlorid, jedoch in geringerer Ausbeute, erhalten, dem wohl, in Analogie zu XXII, Formel XXIII zukommt. Es ist allerdings nicht ausser acht zu lassen, dass bei offenen Acetalen teilweise Substitution des Alkylrestes durch Halogen eintreten kann³⁾.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Secrs, Genf*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Die Bemerkung von *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsaufklärung, 4. Aufl. 867 (1922), Brenztraubensäure sei gegen Thionylchlorid „indifferent“, ist nicht verständlich.

²⁾ Vgl. Abschnitt C.

³⁾ *B. Mylo*, B. 44, 3212 (1911); *F. Straus & H. Blankenhorn*, A. 415, 233 (1917).

Experimenteller Teil¹⁾.A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung²⁾. α -Ketobuttersäureester (III; R = CH₃).

100 g α -Äthoxalyl-propionsäureäthylester wurden mit 400 cm³ Wasser und 200 cm³ konz. Salzsäure 2–3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man die homogene Lösung mit Kochsalz bis zur Sättigung und unterwarf sie darauf der kontinuierlichen Extraktion mit Äther. Die erhaltene Ätherlösung schüttelte man zur Entfernung der Hauptmenge Wasser mit viel Na₂SO₄. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde bei 60 mm im *Vigreux*-Kolben destilliert. Ein wasserhaltiger Vorlauf von ca. 20 g wurde mit Äther ausgezogen und der Ätherrückstand in den Kolben zurückgespült. Beim weitem Destillieren betrug der Vorlauf noch 2–3 g. Die Fraktion vom Sdp. 88–102° (ca. 50 g) wurde rasch überdestilliert, um Erstarrung der α -Ketobuttersäure im gekühlten Rohr zu vermeiden. Rückstand ca. 15 g.

Der α -Ketobuttersäureester wird bei Berührung mit Alkalien wegen seiner Wasserlöslichkeit fast momentan verseift. Das Verteilungsverhältnis von Säure und Ester im Gemisch ergibt sich durch Titration, unter Benutzung der Molekulargewichte der beiden Substanzen.

130 mg Subst. verbr. 11,25 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein)

C₇H₆O₃ (Ketosäure) Molgew. Ber. 102; C₆H₁₀O₃ (Ketoester) Ber. 130; Gef. 114

Da das gef. Molgewicht ungefähr in der Mitte zwischen den beiden berechneten Werten liegt, besteht das Gemisch aus etwa gleichen Teilen Säure und Ester. Bei verschiedenen Versuchen wurden Schwankungen von $\pm 20\%$ beobachtet.

Zur vollständigen Veresterung wurde das Destillationsprodukt (50 g) mit 60 cm³ Benzol, 50 cm³ absolutem Alkohol und 2 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol 1 ½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde hierauf der Destillation (*Widmer*-Kolonne) unterworfen. Bei 65° destillierte ein azeotropes Gemisch von Benzol, Alkohol und Wasser ab. Der Rückstand wurde bei 60 mm weiter destilliert und ergab: 1. 91–94° 48 g, entspr. 75% Ketobuttersäureester; 2. 94–98° 8 g, etwas säurehaltiger Ester.

Fraktion 1 wurde nochmals destilliert und zeigte dann Sdp. 59° (11 mm); $d_4^{18} = 1,0223$; $n_D^{18} = 1,4118$; M_D ber. für C₆H₁₀O₃ 31,57; gef. 31,66.

3,917 mg Subst. gaben 7,939 mg CO₂ und 2,750 mg H₂O

C₆H₁₀O₃ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,31 H 7,86%

Das 2,4 Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äthanol bei 141–142°.

3,816 mg Subst. gaben 6,470 mg CO₂ und 1,488 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₆N₄ Ber. C 46,45 H 4,55% Gef. 46,27 H 4,36%

 α -Ketobuttersäure (II; R = CH₃).

Das durch Verseifung von 100 g α -Äthoxalyl-propionsäureester erhaltene Reaktionsgemisch wurde in einer Porzellanschale am Dampfbad auf das halbe Volumen eingengt. Nach Sättigen mit Kochsalz extrahierte man die Lösung während 12 Stunden. Die Ätherlösung wurde mit viel Na₂SO₄ getrocknet und der Rückstand der Lösung bei 60 mm destilliert. Dabei erhielt man etwas Vorlauf (Propionsäure-haltig). Die Hauptmenge vom Sdp. 96–102° wurde rasch übergetrieben. Zur Reinigung destillierte man das Produkt ein zweites Mal. Ausbeute 33 g, entspricht 65% kristallisierter α -Ketobuttersäure. Sehr hygroskopisch. Smp. des trockenen Produktes 30–31°³⁾.

¹⁾ Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

²⁾ Mitbearbeitet von K. Grob, cand. sc. nat. (Diplomarbeit 1949) und P. Seifert, dipl. sc. nat.

³⁾ Nach Barré, C. r. 184, 826 (1927), Smp. 31–32°.

Das p-Nitrophenylhydrazon schmolz bei 192—194° (aus Dioxan).

3,817 mg Subst. gaben 7,113 mg CO₂ und 1,658 mg H₂O

C₁₀H₁₁O₄N₃ Ber. C 50,63 H 4,67% Gef. C 50,86 H 4,86%

α-Ketovaleriansäureester (III; R = C₂H₅).

Analog wurden 30 g α-Äthoxalyl-buttersäureäthylester mit 60 g konz. Salzsäure und 120 g Wasser durch mehrstündiges Kochen verseift und decarboxyliert. Der Rückstand des getrockneten Ätherauszuges wurde ohne vorherige Destillation direkt zum Äthylester verarbeitet, indem das erhaltene Gemisch von Ketoester und Ketosäure (20 g) mit 20 cm³ absolutem Alkohol, 20 cm³ Benzol und 2 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol unter Verwendung eines Wasserabscheiders kontinuierlich verestert wurde. Bei der Destillation im *Vigreux*-Kolben erhielt man 17,6 g, entspr. 88% α-Ketovalerian-säureester vom Sdp. 70,5—72° (11 mm). Bei grössern Ansätzen dauerte die Verseifung wie auch die Veresterung bedeutend länger. Eine Analysenfraktion zeigte: d₄¹⁸ = 0,9965; n_D¹⁸ = 1,4170; M_D ber. für C₇H₁₂O₃ 36,19; gef. 36,38.

3,780 mg Subst. gaben 8,053 mg CO₂ und 2,841 mg H₂O

C₇H₁₂O₃ Ber. C 58,31 H 8,31% Gef. C 58,14 H 8,41%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 116—116,5°¹⁾.

3,678 mg Subst. gaben 6,486 mg CO₂ und 1,622 mg H₂O

2,488 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N₂ (19°, 725 mm)

C₁₃H₁₆O₆N₄ Ber. C 48,15 H 4,97 N 17,28% Gef. C 48,13 H 4,93 N 17,16%

Verseifungsversuch mit α-Äthoxalyl-isobuttersäureester (IV).

α-Äthoxalyl-isobuttersäureester. Die Darstellung erfolgte nach *B. Rasso* & *R. Bauer*²⁾. Durch Verwendung von mehr als der angegebenen Menge Lösungsmittel konnte die Ausbeute erhöht werden. Wir fanden folgende Ausführungsform vorteilhaft:

Ansatz 25 g α-Brom-isobuttersäureäthylester, 18,7 g Oxalsäurediäthylester, 3,25 g Magnesium und 40 cm³ absoluter Äther. Alles Magnesium, sowie 3 g Bromester, 9 cm³ absoluter Äther und einige Körnchen Jod wurden in den Kolben vorgelegt. Die Reaktion wurde durch Erhitzen über freier Flamme eingeleitet und hierauf das Gemisch des gesamten Oxalesters, sowie der restlichen Teile Bromester und Lösungsmittel langsam eingetropfelt. Die Reaktion flaute ab, sobald genügend Oxalester vorhanden war, der die Umsetzung des Bromesters mit dem Metall hindert. Nachdem alles eingetragen war, wurde das Gemisch bis abends am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Am andern Morgen wurde es durch eine geringe Menge Bromester und Magnesium, die in einem Reagensglas zur Reaktion gebracht wurden, aktiviert und den ganzen Tag erhitzt. Am Abend des zweiten Tages war noch der grösste Teil des Magnesiums ungelöst. Erst im Verlauf des dritten Tages trat plötzlich heftige Reaktion ein. Dabei schlug die Farbe von braun nach grün-grau um. Da die Lösung jetzt dick war, wurden weitere 15 cm³ absoluter Äther zugesetzt. Verwendung von noch mehr Lösungsmittel ist zu vermeiden, da sich sonst zwei Schichten bilden. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser, das 8 cm³ konz. Schwefelsäure enthielt, zersetzt, das Öl in Äther aufgenommen, die Lösung gewaschen und der Äther entfernt. Nach 1maliger Destillation im *Claisen*-Kolben erhielt man 5 g Vorlauf vom Sdp. bis 105° (12 mm), 17,5 g Hauptfraktion vom Sdp. 105—120°, 0,5 g Nachlauf und 1 g Rückstand. Eine weitere fraktionierte Destillation im *Vigreux*-Kolben lieferte 15 g entspr. 54% α-Äthoxalyl-isobuttersäureester. Sdp. 62—68° (0,07 mm); d₄^{14,5} = 1,0678; n_D^{14,5} = 1,4344; M_D ber. für C₁₀H₁₆O₅ \sqrt{I} (Enolform) 52,74; gef. 52,77; EM_D = +1,0.

4,252 mg Subst. gaben 8,647 mg CO₂ und 2,900 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₅ Ber. C 55,54 H 7,46% Gef. C 55,50 H 7,63%

¹⁾ In Übereinstimmung mit *Adickes & Andresen*, A. 555, 48 (1944).

²⁾ B. 41, 964 (1908); J. pr. [2] 80, 95 (1909).

Das durch Kochen am Rückfluss in essigsaurer Lösung hergestellte Phenylhydrazon schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 88–89°¹⁾.

3,793 mg Subst. gaben 8,726 mg CO₂ und 2,469 mg H₂O
 C₁₆H₂₂O₄N₂ Ber. C 62,73 H 7,24% Gef. C 62,78 H 7,29

Verseifung. Vollständige Verseifung mit Säure trat erst unter energischen Bedingungen (30-proz. Schwefelsäure, 130°) ein. Dabei bildete sich neben andern Produkten hauptsächlich Isobuttersäure. Bildung von Dimethyl-brenztraubensäure konnte bei keinem Versuch beobachtet werden. Bei der alkalischen Verseifung bildeten sich infolge Säurespaltung Oxalsäure und Isobuttersäure.

B. Einwirkung von Acetanhydrid auf Glycidsäureester²⁾.

Behandlung von Dimethyl-glycidsäureester (VI) mit Schwefelsäure.

5 g Dimethyl-glycidsäureester vom Sdp. 65–70° (12 mm) wurden mit 0,2 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt, wobei unter Wärmeentwicklung und Braunrotfärbung Reaktion eintrat. Nach dem Abflauen wurde das Gemisch 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei der Destillation (11 mm) 1. 64–68° 650 mg; 2. 145–159° 135 mg; 3. Rückstand 1 g. In der ersten Fraktion wurde Dimethylbrenztraubensäure durch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Citronengelbe Nadelchen vom Smp. 170°. Die Mischprobe mit einem Kontrollpräparat vom Smp. 171–171,5°³⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Behandlung von Dimethyl-glycidsäureester (V) mit Acetanhydrid.

Zu einem Gemisch von 60 g Dimethyl-glycidsäureester und 60 g Acetanhydrid wurden unter Wasserkühlung 0,5 cm³ konz. Schwefelsäure zugefügt. Nach 10 Minuten versetzte man das Ganze nochmals mit 0,5 cm³ Schwefelsäure, liess es darauf 1 Stunde stehen und erwärmte es schliesslich ½ Stunde am Wasserbad. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von Acetanhydrid erhielt man folgende Fraktionen: 1. 90–99° (12 mm) 21,4 g; 2. 100–112° 6,5 g; 3. 113–126° 24,8 g. Nochmalige fraktionierte Destillation lieferte 36 g Monoacetat vom Sdp. 90–93° (10 mm) und 12,6 g einer höhern Fraktion vom Sdp. 82–85° (0,2 mm).

Eine Analysenfraktion des Monoacetats vom Sdp. 91–92° (12 mm) zeigte:
 $d_4^{17,5} = 1,0321$; $n_D^{17,5} = 1,4358$; M_D ber. für C₉H₁₄O₁ 46,60 gef. 47,15; $EM_D = + 0,55$.

3,416 mg Subst. gaben 7,263 mg CO₂ und 2,310 mg H₂O
 C₉H₁₄O₁ Ber. C 58,05 H 7,58% Gef. C 58,03 H 7,57%

Die höhere Fraktion bestand aus unreinem Diacetat VI (C₁₁H₁₈O₈ Ber. C 53,65 H 7,37%; Gef. C 52,80 H 7,34%). Sie liess sich durch rasche Destillation mit freier Flamme und bei Atmosphärendruck fast vollständig in Monoacetat und Essigsäure spalten. Schon bei der Destillation unter 12 mm tritt bereits partielle Zersetzung ein.

Umesterung des Monoacetatgemisches VIII und IX mit alkoholischer Salzsäure.

Da bei der Verseifung des Monoacetats durch Kochen mit wässriger 15–20-proz. Salzsäure zum grössten Teil Verharzung eintrat, wurde der Ersatz des Acetatrestes durch Hydroxyl mittels Umesterung bewirkt. 53 g Monoacetat wurden mit 100 g 4-proz. absoluter alkoholischer Salzsäure 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernung

¹⁾ Nach *Rassow & Bauer*, l. c., 89°.

²⁾ Mitbearbeitet von *W. Keller*, cand. sc. nat., Diplomarbeit 1947, und *A. Caliezi*, cand. sc. nat., Diplomarbeit 1948.

³⁾ Bei schnellerem Erhitzen wurde ein wesentlich höherer Schmelzpunkt beobachtet. *Simonsen*, Soc. 1936, 828, gibt 194–195° an.

des überschüssigen Alkohols und des entstandenen Essigesters erhielt man bei der Destillation 34,3 g entspr. 83% Reaktionsprodukt vom Sdp. 71—74° (12 mm).

Zur Bestimmung des Gehaltes an Dimethylbrenztraubensäureester wurde eine abgewogene Menge mit alkoholischer Hydroxylamin-hydrochloridlösung versetzt und die freigesetzte Salzsäure nach 12 Stunden titriert.

0,485 mg Subst. verbrauchten 4,65 cm³ 0,1-n. NaOH, entspr. 13,8% Ketoester IX.

Zum Nachweis des Dimethylbrenztraubensäureesters wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt. Citronengelbe Nadeln vom Smp. 171—171,5°.

3,900 mg Subst. gaben 6,921 mg CO₂ und 1,735 mg H₂O

3,164 mg Subst. gaben 0,490 cm³ N₂ (22°, 730 mm)

C₁₃H₁₆O₆N₄ Ber. C 48,15 H 4,97 N 17,27% Gef. C 48,43 H 4,98 N 17,20%

Trennung des Ketoesters X und des Oxyesters XI mit *Girard*-Reagens P.

10 g Umesterungsprodukt wurden mit 5 g *Girard*-Reagens P in essigsaurer Methanolösung behandelt.

Nichtketonische Teile. Diese wurden durch 6maliges Ausschütteln mit Äther gewonnen. Die Destillation bei 12 mm ergab: 1. unter 70° 0,55 g; 2. 71—74° 2,30 g; 3. 74—76° 5,75 g. Fraktionen 2 und 3 entfärbten Brom in CCl₄ momentan und gaben mit C(NO₂)₄ starke Gelbfärbung¹.

3,448 mg Subst. gaben 7,374 mg CO₂ und 2,614 mg H₂O

5,958 mg Subst. gaben 0,938 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₇H₁₂O₃ Ber. C 58,31 H 8,39 akt. „H“ 0,70% Gef. C 58,36 H 8,49 akt. „H“ 0,71%

Das Allophanat schmolz nach 6maligem Umkristallisieren aus Benzol-Essigester bei 121°.

3,748 mg Subst. gaben 6,445 mg CO₂ und 2,056 mg H₂O

C₉H₁₄O₅N₂ Ber. C 46,95 H 6,13% Gef. C 46,92 H 6,14%

Ketonische Teile. Die Hauptmenge der ketonischen Teile wurde durch 5maliges Ausschütteln der angesäuerten und mit NaCl gesättigten *Girard*-Lösung und der Rest durch darauffolgende kontinuierliche Extraktion mit Äther gewonnen. Beim Versetzen des Extraktes mit Petroläther schied sich eine unlösliche, aus Essigsäure bestehende Schicht ab. Der Ketoester befand sich in der Petrolätherlösung. Sdp. 60—68° (12 mm). Ausbeute 1,0 g. Gegen Brom und C(NO₂)₄ gesättigt. Gibt quantitativ das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 171—171,5°.

Überführung des Ketoesters X und des Oxyesters XI in α -Oxy-isovaleriansäureester (XII).

Hydrierung des Oxyesters XI. 1,55 g Oxyester wurden in Gegenwart von 55 mg Platinoxid (vorhydriert) in Feinspritlösung hydriert. In 1 Stunde wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Der erhaltene gesättigte Ester XII wurde mit 10 cm³ 20-proz. methanolischer KOH verseift. Nach Entfernung des Alkohols und Versetzen des Rückstandes mit wenig Wasser wurde die Natriumsalzlösung von Spuren Unverseiftem durch Ausziehen mit Äther befreit und nach Ansäuern die wasserlösliche Oxysäure durch kontinuierliche Extraktion mit Äther isoliert. Man erhielt 1,20 g α -Oxy-isovaleriansäure vom Sdp. 126—127° (14 mm). Sie kristallisierte sehr langsam aus. Schmelzpunkt nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol 82,5°²).

3,748 mg Subst. gaben 6,995 mg CO₂ und 2,880 mg H₂O

C₅H₁₀O₃ Ber. C 50,83 H 8,53% Gef. C 50,93 H 8,60%

Reduktion des Ketoesters X. 0,84 g Ketoester wurden in Gegenwart von 44 mg Platinoxid (vorhydriert) in Feinspritlösung katalytisch reduziert. Das Reduktionsprodukt XII wurde wie oben verseift und destilliert. Man erhielt 0,63 g Säure vom Sdp. 126—127°

¹) Das Acetat ist gegenüber C(NO₂)₄ indifferent.

²) Nach *E. Schmidt & R. Sachleben*, A. 193, 106 (1878), Smp. 83°.

(14 mm). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol lag der Schmelzpunkt ebenfalls bei 82,5°. Die Mischprobe mit der oben beschriebenen, gleichschmelzenden Säure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

C. α -Ketalester und α -Ketalsäuren¹⁾.

Diäthylketal des α -Ketobuttersäureesters (XIII; R = C₂H₅).

20 g α -Ketobuttersäureester wurden mit 32 g Orthoameisensäureester, 20 g absolutem Alkohol und 5 cm³ 30-proz., absolut-alkoholischer Salzsäure über Nacht verschlossen stehen gelassen. Dann wurden überschüssiger Alkohol und HCl abgesaugt. Die Verdunstungskälte verhinderte Verluste an Ketal. Bei der Destillation des Rückstandes erhielt man 28 g, entspr. 89%, α -Diäthoxy-buttersäureester vom Sdp. 85–87° (11 mm). Eine Mittelfraktion zeigte: $d_4^{18} = 0,9699$; $n_D^{18} = 1,4200$; M_D ber. für C₁₀H₂₀O₄ 53,32; gef. 53,29.

3,970 mg Subst. gaben 8,572 mg CO₂ und 3,495 mg H₂O
C₁₀H₂₀O₄ Ber. C 58,80 H 9,87% Gef. C 58,92 H 9,85%

Diäthylketal des Valeriansäureesters (XIII; R = C₃H₇).

Aus 144 g α -Ketovaleriansäureester, 163 g Orthoameisensäureester und 250 g 10% HCl enthaltendem Alkohol wurden nach Stehenlassen über Nacht 156 g Ketal ester gewonnen. Bei nochmaliger Behandlung der nicht in Reaktion getretenen Anteile konnten weitere 58 g Ketal ester erhalten werden. Gesamtausbeute 189 g, entspr. 95%, vom Sdp. 95–98° (11 mm).

Diäthylketal des Isovaleriansäureesters (XIII; R = i-C₃H₇).

Analog wurden 28,8 g Dimethyl-brenztraubensäureester²⁾ mit 36 g Orthoameisensäureester, 27,5 g absolutem Alkohol und 100 cm³ mit HCl gesättigtem Alkohol nach kurzem Erwärmen am Wasserbad 12 Stunden stehen gelassen, der Alkohol in der Kälte am Vakuum abgesogen und der Rückstand fraktioniert destilliert. Nach einem Vorlauf von 13 g vom Sdp. 75–85° (25 mm) wurden 17,5 g α -Diäthoxyisovaleriansäureester gewonnen. Eine Mittelfraktion vom Sdp. 90–95° (11 mm) wurde analysiert.

3,648 mg Subst. gaben 8,039 mg CO₂ und 3,258 mg H₂O
C₁₁H₂₂O₄ Ber. C 60,52 H 10,16% Gef. C 60,14 H 9,99%

Natriumsalz des α -Ketobuttersäure-diäthylketals (XIX).

Verseifung des Ketal esters XII (R = C₂H₅). 3 g Ketal ester wurden mit der 1 Mol entsprechenden Menge 11-proz. alkoholischer Natronlauge versetzt und die Verseifung titrimetrisch verfolgt. Nach 10 Minuten waren bereits 60% der Natronlauge verbraucht, nach 45 Minuten 80%, nach 2 Stunden war die Verseifung fast vollständig. Nach Absaugen des Alkohols wurde der Rückstand mit etwas weniger als der berechneten Menge Salzsäure vorsichtig unter Eiskühlung angesäuert und das ausgefällte Öl in Äther aufgenommen. Man erhielt daraus bei der Destillation 0,2 g Ketobuttersäure vom Sdp. 60–65° (12 mm). Eine höhere Fraktion vom Sdp. 105–108°, die wahrscheinlich aus Ketal säure bestand, zersetzte sich zum grossen Teil während der Destillation, wobei sich Harz bildete.

Natriumsalz der Ketal säure. 28,7 g Diäthylketal des α -Ketobuttersäureesters vermischt man mit einer Lauge, die aus 3,24 g Natrium (theoretische Menge) und 50 cm³ 92-proz. Alkohol bereitet war. Bald setzte Erwärmung um ca. 10° und Gelbgrünfärbung ein. Nach einer Stunde wurde das Gemisch kurz am Wasserbad erwärmt und dann die nicht verbrauchte Lauge neutralisiert. Der Neutralpunkt wird durch den Farbumschlag von gelb-grün nach farblos scharf angezeigt. Verbraucht 2,5 cm³ 4-n. alkoholische HCl,

¹⁾ Mitbearbeitet von K. Grob, cand. sc. nat.

²⁾ Dargestellt nach *Bouveault & Locquin*, Bl. [3] 31, 1061, 1072, 1142 (1904).

unter Bildung von 0,62 g NaCl. Nach Absaugen des Alkohols wurde das Gemisch mit Äther aufgeschlemmt und mit möglichst wenig Wasser ausgezogen. Die Ätherlösung enthielt 1,6 g Unverseiftes. Die wässrige Schicht wurde über konz. Schwefelsäure im Vakuumexsikkator zur Trockne eingedunstet und zum Schluss bei 100° im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 25,6 g Salz (0,62 g = 2,5% NaCl enthaltend), entspr. 92%.

2,235 mg Subst. verbr. 6,483 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₈H₁₅O₁Na (abzüglich 2,5%) 2 OC₂H₅ Ber. 44,35%¹⁾ Gef. 43,55%

α-Ketobuttersäure-äthylenketal (XX; R = C₂H₅).

Das Verfahren von *Delépine*²⁾ gab weniger gute Ausbeuten als die von uns gefundene direkte Methode. Wir beschreiben deshalb nur diese letztere.

17 g α-Ketobuttersäureester, 20 g Orthoameisensäureester und 16 g Äthylenglykol wurden unter Zusatz von 10 Tropfen konz. Schwefelsäure in einen Fraktionierkolben eingefüllt und langsam erwärmt. Bei 100° Badtemperatur setzte die Reaktion ein, worauf ein Gemisch von Ameisensäureester und wässrigem Alkohol abdestillierte. Das Bad wurde allmählich auf 150° erhitzt, bis kein Destillat mehr überging. Nach Entfernung von noch vorhandenem Orthoameisensäureester und Ketoester im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Der ca. 20 g betragende Ätherrückstand wurde bei 0,1 mm destilliert und 15 g eines viskosen Produktes (XIV, XV, vielleicht auch XVI und XVII) mit dem Siedintervall 100—200° erhalten. Es war nicht möglich, durch weitere fraktionierte Destillation daraus einheitliche Anteile zu gewinnen.

Das Destillat wurde mit einer Lösung von 7,8 g KOH in 10 cm³ Wasser versetzt. Die Reaktion war so heftig, dass Kühlung nötig war. Die homogene Reaktionslösung wurde mit 13,5 g konz. Salzsäure unter Kühlung angesäuert und darauf mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Extrakt (18 g) lieferte neben wenig Vorlauf und etwas Harz 13 g, entspr. 68% Ketobuttersäure-äthylenketal vom Sdp. 125—135° (12 mm).

262 mg Subst. verbrauchten bei der Titration 17,81 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein).

C₈H₁₀O₄ Äquiv.-Gew. Ber. 146,0 Gef. 147,0.

Eine Mittelfraktion wurde analysiert.

3,734 mg Subst. gaben 6,755 mg CO₂ und 2,331 mg H₂O

C₆H₁₀O₄ Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,37 H 6,99%

Das Benzyl-thiuroniumsalz schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 186°.

3,708 mg Subst. gaben 7,310 mg CO₂ und 2,141 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₄N₂S Ber. C 53,83 H 6,45% Gef. C 53,80 H 6,46%

Aus dem Ketobuttersäure-äthylenketal lässt sich mit Diazomethan leicht der Methylester gewinnen. Dieser wurde bereits in einer früheren Abhandlung beschrieben³⁾.

Die Ketsäure zersetzt sich beim Stehen. Nach einem Tag waren bei erneuter Destillation schon wägbare Mengen α-Ketobuttersäure und Glykol nachweisbar.

D. Einwirkung von Thionylechlorid auf α-Ketalsäuren⁴⁾.

Umsetzung des Natriumsalzes von α-Ketobuttersäure-diäthylketal (XIX; R = C₂H₅) mit Thionylechlorid.

3 g Natriumsalz der α-Diäthoxybuttersäure wurden in 20 cm³ absolutem Äther suspendiert und unter Kühlung 2,8 g Thionylechlorid zugetropft. Die Temperatur wurde 1 Stunde bei -20° und 48 Stunden bei 0° gehalten. Darauf wurde das Gemisch noch 24

¹⁾ C₈H₁₅O₄Na rein 2 OC₂H₅ Ber. 45,48%.

²⁾ Bl. [3] 25, 580 (1901).

³⁾ L. Willmann & H. Schinz, Helv. 32, 2158 (1949).

⁴⁾ Mitbearbeitet von K. Grob.

Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Abnutschen des Salzes und Nachwaschen mit Äther erhielt man aus dem Filtrat ein nicht einheitliches Produkt, von dem 1 g unscharf bei 85–87° (60 mm) siedete (XXII).

Bei einigen weiteren Ansätzen, bei denen die Temperatur höher stieg, wurden kontinuierlich siedende Gemische gewonnen, die z. T. Propionsäure enthielten.

Umsetzung des α -Ketobuttersäure-äthylenketals
(XX; R = C₂H₅) mit Thionylchlorid.

6,3 g frisch destilliertes α -Ketobuttersäure-äthylenketal wurden mit 6,5 g Thionylchlorid vermischt, wobei Gasentwicklung einsetzte, die nach 2 Stunden nachliess. Nach 12stündigem Stehen wurde das Gemisch kurze Zeit auf 80° erwärmt und darauf destilliert. Es wurden 4,7 g, entspr. 82% Ausbeute des bei 86–88° (60 mm) siedenden Chlorids XXI erhalten. Zur Analyse wurde es nochmals destilliert.

4,430 mg Subst. gaben 7,126 mg CO₂ und 2,658 mg H₂O

5,785 mg Subst. gaben 6,120 mg AgCl

C₅H₉O₂Cl Ber. C 43,89 H 6,67 Cl 25,99% Gef. C 43,90 H 6,71 Cl 26,17%

Ansätze mit Äther als Lösungsmittel, sowie solche mit energiereichern Reaktionsbedingungen gaben etwas geringere Ausbeuten. Die Chlorierung des Natriumsalzes lieferte das gleiche Produkt.

Benzyl-thiuroniumsalz. 0,3 g der Chlorverbindung XXII wurden mit 2 cm³ 10-proz. Natronlauge unter Erwärmen auf 60–70° bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Die warme Lösung wurde mit 0,45 g S-Benzyl-iso-thioharnstoff-hydrochlorid in 4 cm³ Alkohol versetzt. Beim Abdunsten des Alkohols setzte nach wenigen Minuten Kristallisation ein. Nach Umkristallisieren aus Alkohol zeigte die Substanz den Smp. 163°.

3,747 mg Subst. gaben 7,558 mg CO₂ und 2,294 mg H₂O

C₁₃H₂₀O₃N₂S Ber. C 54,88 H 7,08% Gef. C 55,05 H 6,85%

Überführung in Propionsäure. 0,07 g der Chlorverbindung (XXII) wurden mit 0,2 g Wasser in ein Präparatenglas eingeschmolzen und dieses 5 Stunden in kochendes Wasser eingelegt, wobei vollständige Lösung des Rohrinhalts eintrat. Die nach Propionsäure riechende Lösung wurde mit 2-n. NaOH neutralisiert und aus der so erhaltenen Natriumverbindung das Benzyl-thiuroniumsalz hergestellt. Dieses schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 148,5° und war nach Mischprobe mit einem Kontrollpräparat aus Propionsäure (XXIV) identisch.

Titration. Die Chlorverbindung XXI wurde mit Wasser bis zur vollständigen Lösung erhitzt und mit NaOH titriert.

104 mg Subst. verbr. 15,1 cm³ 0,1-n. NaOH

C₅H₉O₂Cl Äquiv.-Gew. Ber. = 68,2 Gef. 68,3

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

A. Es wird ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von in β -Stellung nicht verzweigten α -Ketosäuren, sowie der entsprechenden Ester aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern angegeben.

B. Bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf Dimethyl-glycid-säureester entsteht primär α, β -Diacetoxy-isovaleriansäureester, der unter Verlust von Essigsäure ein Gemisch von zwei Monoacetaten liefert. Dieses ergibt bei der Hydrolyse ca. 10% Dimethyl-brenztraubensäureester und ca. 90% α -Oxy- β -methylenebuttersäureester.

C. Von einigen α -Ketosäureestern wurden mit Orthoameisensäureäthylester und Äthanol die Diäthylketale hergestellt. Bei Verwendung von Äthylenglykol an Stelle von Äthanol erhält man die Äthylenketale; dabei tritt aber gleichzeitig Austausch des Alkylrestes an der Estergruppe statt und man erhält ein uneinheitliches Produkt. Die Verseifung desselben liefert einheitlich siedende Äthylenketal-säuren.

D. Bei der Einwirkung von Thionylechlorid auf α -Ketalsäuren oder ihre Salze entstehen Chlorverbindungen, welche CO weniger enthalten als die erwarteten Ketalsäurechloride.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

20. Die katalytische Hydrierung der enolisierbaren α -Keto- γ -lactone

von F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder und H. Schinz¹⁾.

(21. XII. 49.)

Die α -Keto- γ -lactone der allgemeinen Formel I (R = Alkyl) bzw. ihre Enolform I bis²⁾ können, wie wir in einer früheren Mitteilung bemerkten³⁾, quantitativ zu den entsprechenden α -Oxy- γ -lactonen II hydriert werden. Als Katalysatoren eignen sich Palladium-Calciumcarbonat sowie *Raney*-Nickel. Mit Platin⁴⁾ erfolgt dagegen schon in Essigesterlösung Weiterhydrierung, wobei zum Teil Lacton III und daneben wahrscheinlich auch β -substituierte Buttersäuren und evtl. Tetrahydrofurane entstehen⁵⁾. Zur Hydrierung werden an Stelle der leicht zersetzlichen freien $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy-butenolide (I bis) mit Vorteil die entsprechenden Acetate IV verwendet. Die gesättigten α -Acetoxy-lactone V werden mit verdünnten Alkalien leicht zu den freien Oxyverbindungen II verseift. Die Hydrierungen lassen sich auch mit den freien Enolen I bis ausführen, wenn man diese mit Hydrochinon stabilisiert.

¹⁾ Vgl. die Diss. ETH. von M. Hinder (1947), F. Fleck (1949) und A. Rossi (erscheint demnächst im Druck).

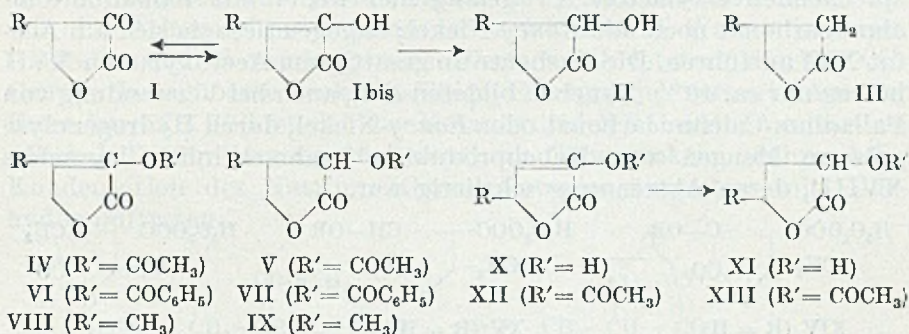
²⁾ Über die Darstellung der α -Keto- γ -lactone siehe H. Schinz & M. Hinder, Helv. 30, 1349 (1947); A. Rossi & H. Schinz, Helv. 31, 473, 1954 (1948); 32, 1967 (1949).

³⁾ H. Schinz & M. Hinder, Helv. 30, 1354 (1947).

⁴⁾ Aus dem nicht enolisierbaren α -Keto- β , β -dimethyl- γ -lacton entsteht dagegen bei der Hydrierung in Gegenwart von Platinkatalysator ausschliesslich das entsprechende Oxy-lacton, R. Kuhn & T. Wieland, B. 75, 121 (1942).

⁵⁾ Vgl. Ch. K. Ingold, Soc. 121, 2676 (1922); J. Cason, P. B. Brewer & E. L. Phippen, J. org. Chem. 13, 239 (1948).

Diese Reaktionen wurden am α -Keto- β -methyl- γ -lacton (I bzw. Ibis; R = CH₃), am α -Keto- β -n-amyl- γ -lacton (I bzw. Ibis; R = n-C₅H₁₁) und am α -Keto- γ -methyl- γ -lacton (X; R = CH₃) ausgeführt. Das erste der drei Produkte wurde besonders eingehend studiert und u. a. auch der Enol-methyläther VIII reduziert.



Von einem α -Oxylacton mit einem Substituenten in β -Stellung (II) oder einem solchen mit einem Substituenten in γ -Stellung (XI) sind je eine *cis*- und eine *trans-d, l*-Form möglich. Wir versuchten, zu den verschiedenen Diastereomeren zu gelangen, indem wir die Hydrierung in verschiedenen Lösungsmitteln ausführten. Nach dem bekannten Erfahrungssatz von *Auwers-Shita*¹⁾ wäre in saurer Lösung vorwiegend Entstehung des *cis*-Oxylactons, in alkalischer Lösung diejenige der *trans*-Verbindung²⁾ zu erwarten gewesen. Die erhaltenen Produkte zeigten aber immer praktisch die gleichen Konstanten. Aus dem besonders gut untersuchten α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (II; R = CH₃) entstand immer das gleiche Benzoat (VII; R = CH₃) vom Smp. 82°, welches ebenfalls bei der Hydrierung des Enolbenzoats VI (R = CH₃) gebildet wurde. Da dieses Benzoat, wie auch das Tosylat³⁾ in quantitativer Ausbeute entstehen, muss das erhaltene Oxylacton sterisch einheitlich sein.

Die α -Oxylactone sind dickflüssige, hygroskopische Substanzen. Die Acetate sind ebenfalls flüssig.

Da die α -Keto- γ -lactone leicht herstellbar sind, liegt hier ein bequemer Weg zur Darstellung der β - oder γ -monoalkylierten α -Oxy- γ -lactone⁴⁾ in der einen der beiden möglichen stereoisomeren Formen vor⁵⁾. Mit naszierendem Wasserstoff (Aluminiumamalgam, Natrium-

¹⁾ Z. B. B. 53, 1792 (1920); A. 427, 225 (1922); 431, 1 (1923).

²⁾ Wobei sich die Bezeichnungen „*cis*“ und „*trans*“ auf die gegenseitige Lage von R und OH beziehen.

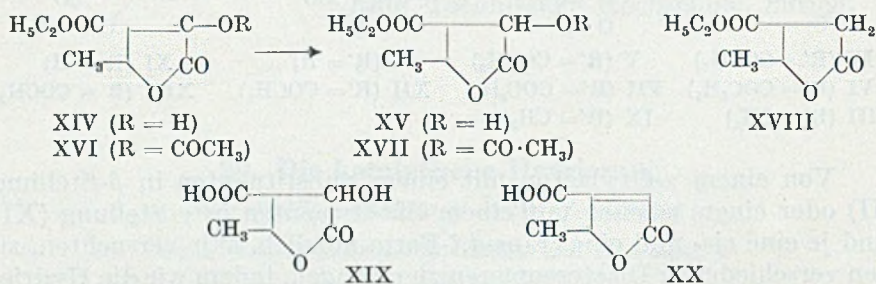
³⁾ Vgl. die nächste Mitteilung.

⁴⁾ Gewöhnliche Darstellungsart durch Cyanhydrinsynthese aus β -Oxy-aldehyden oder durch Hydrolyse von α -Halogenlactonen.

⁵⁾ Über die Gewinnung des andern Stereoisomeren siehe die folgende Abhandlung.

amalgam, Zink und Salzsäure) gelang die Reduktion der α -Keto- β (bzw. γ)-alkyl- γ -lactone nicht¹).

Es wurde auch die Hydrierung eines α -Keto- γ -lactons mit einer Estergruppe in β -Stellung, nämlich des α -Keto- β -carboxäthyl- γ -methyl- γ -lactons, untersucht. Die Hydrierung des freien Enols XIV zum entsprechenden Oxlacton XV gelang hier weder mit Palladium-Calcium-carbonat noch mit *Raney*-Nickel; dagegen liess sie sich am Acetat XVI ausführen. Die Ausbeute an gesättigtem Acetoxylacton XVII betrug nur ca. 40%. Daneben bildeten sich, auch bei Verwendung von Palladium-Calciumcarbonat oder *Raney*-Nickel, durch Hydrogenolyse grössere Mengen von Nebenprodukten (wahrscheinlich besonders XVIII), deren Abtrennung schwierig war.



Eine Verbindung der Formel XV kann in 4 verschiedenen *d,l*-Formen auftreten. Das gesättigte Acetat XVII wurde im allgemeinen flüssig erhalten und kristallisierte beim Stehen (Smp. 57—58°). Durch sauer katalysierte Alkohololyse entstand daraus die entsprechende freie Oxyverbindung XV vom Smp. 44°, durch Verseifung mit Alkali in der Kälte α -Oxy- γ -methyl-paraconsäure (XIX), welche beim Erhitzen in die ungesättigte Säure XX vom Smp. 154—155° überging. Letztere wurde auch durch thermische Zersetzung des Acetats XVII und nachfolgende Verseifung des erhaltenen ungesättigten Esters gewonnen.

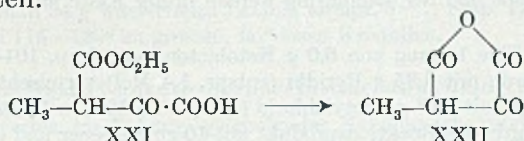
Die Hydrierung der $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -carboxäthyl-butenolide eignet sich also nicht zur Darstellung der entsprechenden gesättigten Oxlactone, da die Ausbeuten zu gering und die Abtrennung der Nebenprodukte zu mühsam ist.

Das für unsere Versuche nötige α -Keto- β -methyl- γ -lacton haben wir nach einem vereinfachten Verfahren gewonnen, bei dem die Zwischenstufen nicht isoliert werden. Die gleiche Arbeitsweise liess sich auch auf die Darstellung von α -Keto- β -carboxäthyl- γ -lacton²) übertragen. Im experimentellen Teil sind ferner einige noch unbekannte Derivate dieser Lactone beschrieben.

¹) *N. Hall, J. E. Hynes & A. Lapworth, Soc. 107, 141 (1915)* fanden dagegen beim β -Phenylhomologen umgekehrte Verhältnisse: die Hydrierung verlief glatt mit *H nascentis*, gelang aber nicht auf katalytischem Weg.

²) Diese beiden Lactone wurden ebenfalls früher schon beschrieben, *Schinz & Hinder, l. c.*, vgl. daselbst die Angaben anderer Autoren.

Beim Studium der zur Darstellung der genannten Verbindungen nötigen Reaktionen wurden noch einige bemerkenswerte Beobachtungen gemacht. Erhitzt man die wässrige Lösung des Natrium-äthoxalyl-propionsäureesters einige Minuten am Wasserbad, so destilliert Alkohol ab. Nach dem Ansäuern erhält man das α' -Methyl- α -keto-bernsteinsäureanhydrid¹⁾ in ca. 60% Ausbeute. Das Natriumsalz des Äthoxalyl-propionsäureesters ist also in Wasser in freien Enolester und Natronlauge dissoziiert, welche letztere die der CO-Gruppe benachbarte reaktionsfähige Estergruppe verseift. Aus der Estersäure XXI bildet sich das Ketanhydrid XXII unter Verlust von Alkohol. Dieser Vorgang dürfte evtl. als Nebenreaktion während der Kondensation des Natrium-äthoxalyl-propionsäureesters mit Aldehyden auftreten.



Ferner konnte gezeigt werden, dass die Kondensation des α -Äthoxalyl-propionsäureesters mit Formaldehyd nur beim freien Enolat, nicht aber bei Derivaten mit fixierter Doppelbindung, wie z. B. beim entsprechenden Enol-methyläther, gelingt.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾3).

A. Vereinfachte Darstellung einiger α -Keto- γ -lactone.

α -Keto- β -methyl- γ -lacton).

Zu einer Suspension von Natriumäthylat (aus 23 g Natrium) in 300 cm³ absolutem Äther wurden 150 g Oxalsäurediäthylester und hernach 105 g Propionsäureäthylester (je 1,03 Mol) zugetropft. Nach dreistündigem Kochen am Rückfluss wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in 160 cm³ Wasser gelöst und unter Kühlen mit Wasser 86 g 35-proz. Formalinlösung (1 Mol) portionsweise zugefügt. Darauf erwärmte man das Ganze 1 Stunde auf 50° und sog den entstandenen Alkohol im Vakuum ab. Die Lösung wurde dann mit 200 cm³ konz. HCl (2 Mol) angesäuert und nach Zugabe von 60 cm³ Wasser und 100 mg Hydrochinon 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Durch 5 maliges Ausschütteln mit je 100 cm³ Essigester wurde der erkalteten Lösung die Hauptmenge des Lactons entzogen. Der Rest wurde durch kontinuierliche Extraktion mit Äther (14 Stunden) gewonnen. Gesamtausbeute 93,8 g Ketolacton vom Sdp.₁₂ 128–130°, entspr. 82,5% (über die 3 Stufen). Für die Weiterverarbeitung ist das Produkt rein genug. Smp. 86–90°⁵⁾. Das Destillat wurde zur Stabilisierung mit 1/4% Hydrochinon verschmolzen.

¹⁾ *J. Schreiber*, C. r. 218, 464 (1944), erhielt diese Verbindung aus Äthoxalyl-propionsäureester durch Einwirkung von Schwefelsäure, *Schinz & Hinder*, l. c., mit Kaliumcarbonat.

²⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

³⁾ Mitbearbeitet von *G. Stöhr, L. Montón, H. Zeller & W. Meier*; Diplomarbeiten 1947 und 1948.

⁴⁾ Vgl. *Helv.* 30, 1359 (1947).

⁵⁾ Analysenrein Smp. 90–92°.

α -Keto- β -carboxäthyl- γ -lacton¹⁾.

Zu einer ätherischen Suspension von Natriumäthylat aus 15,4 g Natrium wurden 100 g Oxalsäurediäthylester und darauf 67 g Essigsäureäthylester zugetropft. Nach 1-stündigem Erwärmen auf 50° und Stehenlassen über Nacht destillierte man das Lösungsmittel am Wasserbad, zuletzt unter Verwendung des Vakuums, ab. Der Rückstand wurde in 300 cm³ Wasser aufgeschlemmt, mit 57 g 35-proz. Formalinlösung versetzt und das Kondensationsprodukt nach 2 Stunden mit 59,7 cm³ konz. HCl angesäuert. Dabei kristallisierten 74,4 g Ketolacton vom Smp. 102—105° aus. Weitere 20,9 g wurden aus der Mutterlauge durch erschöpfende Extraktion mit Essigester gewonnen. Bei der Destillation erhielt man 87,1 g, entspr. 75,5%, Lacton vom Sdp._{0,25} 100—118°, Smp. 104—105°²⁾. Das Produkt wurde durch Verschmelzen mit 0,5% Hydrochinon stabilisiert.

151,6 mg Subst. verbr. 9,00 cm³ 0,1-n. NaOH (Phenolphthalein) Äquiv.-Gew. ber. für C₇H₈O₅ 172,1; gef. 168,5.

Bei der Titration wird also 1 Mol Alkali zur Neutralisation des Enols verbraucht. Die Carboxäthylgruppe und der Lactonring werden in der Kälte mit 0,1-n. NaOH nicht verseift.

Enolacetat. Eine Lösung von 6,0 g Ketolacton vom Smp. 104—105° in 10 cm³ absolutem Äther wurde mit 3,85 g Pyridin (entspr. 1,4 Mol) vermischt und dann unter Kühlen und Schütteln mit 3,85 g Acetylchlorid (entspr. 1,4 Mol) in 10 cm³ Äther versetzt. Nach 12 Stunden wurde das Reaktionsprodukt mit 10 cm³ Wasser und ca. 100 cm³ Äther durchgeschüttelt, bis alles in Lösung ging, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung schwach alkalisch gemacht und mit Wasser ausgewaschen. Von dem aus dem Äther gewonnenen Rohacetat vom Smp. 65—68° wurde 1,0 g in Benzol durch eine Säule aus 10 g Al₂O₃ (Aktivität III) durchlaufen gelassen und das so gereinigte Produkt 3 mal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Weisse Blättchen, Smp. 69—70°. Keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid.

3,966 mg Subst. gaben 7,324 mg CO₂ und 1,634 mg H₂O
C₉H₁₀O₆ Ber. C 50,47 H 4,71 Gef. C 50,40 H 4,61%

Das Enolacetat ist in heissem Äther nur zu ca. 10% löslich. Mit Acetanhydrid in Pyridin konnte das Acetat nicht erhalten werden.

Enolbenzoat. Die Darstellung erfolgte durch Kochen mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Ätherlösung. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther, verdünnter HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser aufgearbeitet. Der feste Ätherrückstand zeigte nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther den Smp. 82,5—83°. Nach Passieren durch eine Säule von Al₂O₃ erhielt man das Produkt farblos. Schmelzpunkt unverändert.

3,734 mg Subst. gaben 8,349 mg CO₂ und 1,403 mg H₂O
C₁₄H₁₂O₆ Ber. C 60,87 H 4,38; Gef. 61,02 H 4,20%

Anilidoverbindung. 800 mg Ketolacton in 12 cm³ Äther wurden mit 400 mg Anilin (5% Übersch.) versetzt. Das Derivat fiel sofort in voluminösen, weissen Flocken aus. Schmelzpunkt roh, nach Waschen mit Petroläther, 124—126°, nach 3maligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther 126—127°. Das Produkt wurde durch Zusatz von wenig Hydrochinon stabilisiert, da es sich sonst schon nach wenigen Stunden an der Oberfläche verfärbt.

3,522 mg Subst. gaben 7,572 mg CO₂ und 1,771 mg H₂O
3,382 mg Subst. gaben 0,164 cm³ N₂ (20°; 720 mm)
C₁₃H₁₅O₅N Ber. C 58,86 H 5,70 N 5,47% Gef. C 58,67 H 5,62 N 5,35

¹⁾ Vgl. Helv. 30, 1366 (1947); *H. Gault & R. Durant*, C. r. 216, 848 (1943); *C. H. Nield*, Am. Soc. 67, 1145 (1945).

²⁾ Analysenrein Smp. 106—106,5°.

³⁾ Vgl. das Verhalten der Anilidoverbindung des β -methylierten Homologen, Helv. 30, 1359 (1947).

α -Keto- β -acetyl- γ -lacton¹⁾.

In eine Lösung von 7,9 g Natrium in 150 g absolutem Alkohol wurden unter Rühren zuerst 50 g Oxalester und hernach 20 g absolutes Aceton innert 45 Minuten eingetragen. Das Gemisch, aus dem bald ein gelblicher Niederschlag ausfiel, wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde bei 45° weitergerührt. Zu der gut durchmischten Suspension tropfte man nach Abkühlen 29 g 35-proz. Formalinlösung (entspr. 0,985 Mol), wobei sich der Niederschlag löste, die Temperatur auf 50° stieg und allmählich das orangefarbene Natriumenolat des Ketolactons auskristallisierte. Das Rühren wurde 1½ Stunden bei Zimmertemperatur und ½ Stunde bei 40° fortgesetzt und nach 12stündigem Stehenlassen der Alkohol im Vakuum bei 50° abgesaugt. Aus der in 100 cm³ Wasser suspendierten Natriumverbindung wurde durch Ansäuern mit 68 cm³ HCl 1:1 (entspr. 0,99 Mol) das Ketolacton in Freiheit gesetzt. Die körnigen Kristalle wurden abfiltriert und das Filtrat mit Äther kontinuierlich extrahiert. Ausbeute 53,6 g mit 1 Mol H₂O kristallisierendes Ketolacton. Smp. 80–84°, unscharf. Löslichkeit in Äther ca. 13 g in 100 cm³. Nach 1maligem Umkristallisieren aus Wasser und mehrstündigem Erhitzen im Vakuum auf 100° erhielt man 34 g wasserfreies Lacton, entspr. 71%. Smp. 129°. Es sublimiert im Hochvakuum bei 115–120° zu grossen, farblosen Kristallen.

 α -Methyl- α -keto-bernsteinsäureanhydrid (XXII).

10 g gepulverter, im Vakuum getrockneter Natrium-äthoxalylpropionester wurden in 50 cm³ Wasser gelöst und am Wasserbad ½ Stunde erwärmt. Es destillierte Alkohol ab. Nach dem Abkühlen wurde die alkalische Lösung zur Entfernung von Alkohol und andern Neutralprodukten einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Nach Ansäuern mit HCl 1:1 extrahierte man die Lösung erneut mit Äther. Bei der Destillation gewann man nach einem grössern Vorlauf vom Sdp.₁₁ 120–125° 3,5 g kristallines Ketosäureanhydrid vom Sdp.₁₁ 125–127° und Smp. 111°²⁾.

B. Darstellung von α -Oxy- γ -lactonen.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -methyl-butenolid (IV; R = CH₃)³⁾.

a) Mit Pd-CaCO₃ in Alkohol.

Hydrierung. 4,76 g Enolacetat IV (R = CH₃) wurden in Feinspritlösung in Gegenwart von 2,3 g 2-proz. Pd (OH)₂-CaCO₃ (nicht vorhydriert) mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Reduktion des Katalysators dauerte die Hydrierung 1 Stunde. Aufnahme 1 Mol. Erhalten 4,65 g Reduktionsprodukt vom Sdp._{0,2} 98–100°; $d_4^{14,5} = 1,1868$; $n_D^{14,5} = 1,4480$; M_D ber. für C₇H₁₀O₄ 35,63; gef. 35,66.

Verseifung des Acetats. 2,2 g Acetat V (R = CH₃) wurden mit 14,60 cm³ 2-n. NaOH (entspr. 2,1 Mol) geschüttelt, wobei das Öl im Laufe von 10 Minuten in Lösung ging. Nach 3stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur säuerte man die Lösung mit der äquivalenten Menge 20-proz. HCl an und extrahierte das Oxy lacton mit Äther im Apparat von *Kutscher-Stuedel*. Man erhielt 1,4 g Oxy lacton II (R = CH₃) vom Sdp._{0,1} 80–83°. Farbloses, dickflüssiges, hygroskopisches Öl, löst sich besser in Wasser als in Äther. $d_4^{20} = 1,2229$; $n_D^{20} = 1,4620$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,19.

4,008 mg Subst. gaben 7,598 mg CO₂ und 2,465 mg H₂O
 C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,74 H 6,89%

Mit Cyansäure konnte kein Allophanat erhalten werden.

¹⁾ Vgl. *K. Vogel* von *Falckenstein*, Diss. Kiel 1901; *E. T. Borrows & B. A. Hems*, Soc. 1945, 577; *B. Puetzer, C. H. Nield & R. H. Barry*, Am. Soc. 67, 832 (1945); *Z. Földi, G. Fodor & J. Demjén*, Soc. 1948, 1295.

²⁾ Analysenrein Smp. 112–114°. Helv. 30, 1372 (1947).

³⁾ Helv. 30, 1360 (1947).

Benzoat. Die Benzoylierung wurde in Gegenwart von Pyridin in Ätherlösung ausgeführt. Bei der Aufarbeitung wurde kein Alkali verwendet, da sich der Lactonring leicht öffnet. Das Derivat kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther, wobei die schwerstlöslichen Teile (evtl. benzoessäurehaltig) verworfen wurden, erhielt man das Benzoat in feinen Nadeln vom Smp. 81—82° (83° klar).

3,835 mg Subst. gaben 9,220 mg CO₂ und 1,938 mg H₂O
 C₁₂H₁₂O₄ Ber. C 65,44 H 5,49% Gef. C 65,61 H 5,65%

b) Mit PtO₂ in Essigester.

1,56 g Enolacetat in 12 cm³ Essigester nahmen in Gegenwart von 0,1 g PtO₂ (nicht vorhydriert) im Verlauf von 5 Stunden, ohne deutlichen Knick in der Absorptionskurve, ca. 2 Mol Wasserstoff auf. Das Reduktionsprodukt reagierte stark sauer und roch nach Essigsäure und Buttersäure. Die Destillation bei 11 mm lieferte 1. 60—80° 0,75 g; 2. hauptsächlich 120° (Oxylacton) 0,4 g. Durch weitere fraktionierte Destillation wurden 0,3 g vom Sdp. 77—79° abgetrennt, die aus β-Methyl-γ-lacton (III; R = CH₃)¹⁾ bestanden.

Hydrazid der γ-Oxysäure (aus III). Feine, seidenglanzende Nadeln, nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 91—92°.

3,890 mg Subst. gaben 6,480 mg CO₂ und 3,161 mg H₂O
 C₅H₁₂O₂N₂ Ber. C 45,44 H 9,15% Gef. C 45,46 H 9,09%

Es liegt das Hydrazid der β-Oxymethyl-buttersäure vor.

c) Mit Pd-CaCO₃ in Eisessig.

Hydrierung. 5,11 g Enolacetat wurden in 50 cm³ Eisessig und in Gegenwart von 2,5 g 2-proz. Pd(OH)₂-CaCO₃ hydriert. Aufnahme 1 Mol. Man erhielt 4,92 g gesättigtes Acetat.

Freies Oxylacton. Bei der Verseifung mit 2,1 Mol NaOH in der Kälte wurden 3,04 g Oxylacton erhalten; Sdp._{0,1} 80—81°; n_D²⁰ = 1,4641.

Benzoat. Ausbeute 96%, Smp. 81—82°. Das Rohprodukt kann gut durch Chromatographie an Al₂O₃ (Aktivität II) gereinigt werden. Es wird mit Petroläther-Benzol 1:1 zum Teil, mit Benzol allein vollständig eluiert. Das Benzoat lässt sich bei gewöhnlichem Druck bei ca. 300° unzersetzt destillieren.

Hydrierung von Δ^{α,β}-α-Oxy-β-methyl-butenolid (I bis; R = CH₃).

1,5 g Enolacetat IV (R = CH₃) wurden in 10,2 cm³ 2-n. NaOH (2,1 Mol) gelöst, wobei Verseifung zum Natriumenolat eintritt. In Gegenwart von Raney-Nickel (aus 1,5 g 60-proz. Nickel-Aluminium-Legierung) und nach Zusatz von etwas Hydrochinon wurde in 14 Stunden 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Man erhielt 0,8 g destilliertes Oxylacton: d_D²⁰ = 1,2224; n_D²⁰ = 1,4638; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,19. Das Benzoat schmolz bei 81—82° und war mit den weiter oben beschriebenen Präparaten identisch.

Weitere Hydrierungen wurden mit dem freien Δ^{α,β}-α-Oxy-β-methylbutenolid (mit Hydrochinon stabilisiert) ausgeführt. Als Katalysatoren fanden Pd-CaCO₃ und Raney-Nickel Verwendung, als Lösungsmittel dienten Alkohol, Wasser und Natronlauge. Immer entstand das gleiche Oxylacton, die Daten stimmten mit den oben angegebenen praktisch überein und das in 80—95% Ausbeute erhaltene Benzoat schmolz bei 81—82°.

Hydrierung von Δ^{α,β}-α-Methoxy-β-methyl-butenolid (VIII; R = CH₃)²⁾.

5,0 g Δ^{α,β}-α-Methoxy-β-methyl-butenolid (VIII; R = CH₃) wurden in Gegenwart von 1,5 g 3-proz. Pd-CaCO₃ in 30 cm³ Feinsprit hydriert. Nach 24 Stunden war 1 Mol

¹⁾ Dieses Lacton wurde auf anderem Wege von Sarbani Sahay & Guha Sirca, Soc. 1928, 898, erhalten.

²⁾ Helv. 30, 1361 (1947); 32, 1006 (1949).

Wasserstoff aufgenommen. Das α -Methoxy- β -methyl- γ -lacton (IX; R = CH₃) siedete bei 93° (11 mm). Ausbeute 89%. Farbloses, ziemlich dickflüssiges Öl.

3,720 mg Subst. gaben 7,557 mg CO₂ und 2,586 mg H₂O
C₆H₁₀O₃ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 55,44 H 7,78%

Durch Destillation bei gewöhnlichem Druck in Gegenwart von Naphtalin- β -sulfosäure gelang es nicht, Alkohol abzuspalten.

Hydrierung des Benzoats (VI; R = CH₃) von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid¹⁾.

1,15 g Enolbenzoat VI (R = CH₃) vom Smp. 71—72° wurden in 30 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 0,5 g 2-proz. Pd-CaCO₃ hydriert. Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in 6 Stunden. Erhalten 1,0 g Hydrierungsprodukt vom Smp. 79—80°. Nach 1maligem Umkristallisieren aus Benzol-Cyclohexan Smp. 81—82°. Das Präparat gab bei der Mischprobe mit dem Benzoat des weiter oben beschriebenen α -Oxy- β -methyl- γ -lactons keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -n-amyl-butenolid (IV; R = n-C₅H₁₁)²⁾.

In neutralem Medium. Ansatz 6,4 g Enolacetat IV (R = C₅H₁₁) in 60 cm³ Feinsprit, 2 g 1,7-proz. Pd-CaCO₃ (vorhydriert). Aufnahme von 1 Mol nach 20 Stunden. Erhalten 6,13 g gesättigtes Acetat V (R = C₅H₁₁) vom Sdp._{0,05} 101—103°; d₄^{16,5} = 1,0707; n_D^{16,5} = 1,4561; M_D ber. für C₁₁H₁₈O₄ 54,10; gef. 54,41.

3,572 mg Subst. gaben 8,067 mg CO₂ und 2,710 mg H₂O
C₁₁H₁₈O₄ Ber. C 61,66 H 8,47% Gef. C 61,63 H 8,49

Die Verseifung wurde durch Schütteln mit 2-n. NaOH ausgeführt. Unter Selbsterwärmung auf 40° trat nach wenigen Minuten Lösung ein. Beim Ansäuern erhielt man das Oxy lacton. Ausbeute 0,79 g vom Sdp._{0,08} 65—66°.

d₄¹⁸ = 1,0661; n_D¹⁸ = 1,4658; M_D ber. für C₉H₁₆O₃ 44,74; gef. 44,72.

4,012 mg Subst. gaben 9,229 mg CO₂ und 3,314 mg H₂O
C₉H₁₆O₃ Ber. C 62,76 H 9,36% Gef. C 62,78 H 9,24%

Sein Benzoat konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Beim Erhitzen des Oxy lactons mit dem gleichen Gewicht Hydrazinhydrat am Wasserbad fiel das Umsetzungsprodukt sofort aus. Die Reaktion wurde durch 5 Minuten langes Erwärmen beendet. Schmelzpunkt nach 3maligem Umkristallisieren aus Essigester 123,5—125°.

3,753 mg Subst. gaben 7,306 mg CO₂ und 3,242 mg H₂O
2,300 mg Subst. gaben 0,289 cm³ N₂ (20°; 724 mm)

C₉H₂₀O₃N₂ Ber. C 52,92 H 9,84 N 13,72%
Gef. „ 53,13 „ 9,67 „ 13,95%

In saurem Medium. 6,4 g Enolacetat wurden in einem Gemisch von 2 cm³ Eisessig und 10 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 2 g des gleichen Katalysators mit Wasserstoff geschüttelt. Der Verlauf der Operation war gleich wie in Essigester. Das gesättigte Acetat zeigte d₄^{16,5} = 1,0692; n_D^{16,5} = 1,4561; M_D ber. für C₁₁H₁₈O₄ 54,10; gef. 54,48.

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- γ -methyl-butenolid (XII; R = CH₃)³⁾.

4,2 g Enolacetat XII (R = CH₃) wurden in Feinspritleösung in Gegenwart von Pd-CaCO₃ wie oben hydriert. Das gesättigte Acetat XIII (R = CH₃) zeigte: Sdp._{0,1} 80—81°; d₄¹⁹ = 1,1867; n_D¹⁹ = 1,4450; M_D ber. für C₇H₁₀O₄ 35,63; gef. 35,47.

3,966 mg Subst. gaben 7,710 mg CO₂ und 2,275 mg H₂O
C₇H₁₀O₄ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,41%

¹⁾ Helv. 30, 1361 (1947).

²⁾ Helv. 30, 1364 (1947).

³⁾ Helv. 31, 484 (1948).

Hydrierung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Acetoxy- β -carboxäthyl- γ -methyl-butenolid (XVI)¹).

Bei einem Hydrierversuch mit dem freien Enol XIV in Gegenwart von *Raney*-Nickel in Feinsprit bildete sich Nickelsalz. Nach Einengen fielen beim Stehenlassen grüne Kristalle aus der Lösung aus, die sich bei 142° zersetzten. Mit Pd-CaCO₃ liess sich das freie Enol ebenfalls nicht hydrieren.

Hydrierung des Acetats mit *Raney*-Nickel. 10 g Enolacetat XVI wurden in 20 cm³ Feinsprit in Gegenwart von *Raney*-Nickel (aus 4 g Legierung) hydriert. Die ersten 0,8 Mol Wasserstoff wurden schnell aufgenommen. Die Operation wurde nach 22 Stunden abgebrochen. Aufnahme 1,2 Mol. Das Reaktionsprodukt enthielt Essigsäure. Die Destillation lieferte Fraktionen mit Sdp._{0,07} zwischen 88° und 120°. Erhalten im ganzen 7,9 g, wovon 3,05 g vom Sdp. 110—120°, ferner 0,9 g Rückstand.

Aus der Fraktion vom Sdp._{0,07} 110—120° von 3 Hydrierungen à 10 g Enolacetat wurde durch 3malige fraktionierte Destillation eine aus α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureester (XVII) bestehende Mittelfraktion vom Sdp._{0,07} 117—119° abgetrennt. Farbloses, zähes Öl; $n_D^{17} = 1,4538$.

3,532 mg Subst. gaben 6,766 mg CO₂ und 1,937 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,27 H 6,14

Ein weiterer Ansatz von 20 g Enolacetat wurde bis zur Absorption von 1,45 Mol Wasserstoff hydriert. Dauer 140 Stunden. Bei der Destillation kristallisierte die letzte, 8,5 g betragende Fraktion vom Sdp._{0,13} = ca. 120°. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhielt man weisse Nadeln vom Smp. 57—58°.

3,742 mg Subst. gaben 7,119 mg CO₂ und 2,105 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 51,92 H 6,29%

Durch fraktionierte Destillation der vorangehenden Fraktionen gewann man noch 0,8 g der gleichen Substanz. Ausbeute total 39%.

Die tieferen Fraktionen enthielten wahrscheinlich γ -Methyl-paraconsäureester (XVIII), der aber nicht rein erhalten werden konnte. Eine Fraktion vom Sdp._{0,1} = 90°; $d_4^{17} = 1,1342$; $n_D^{17} = 1,4485$; wurde analysiert. C₈H₁₂O₄ Ber. C 55,80 H 7,03%; Gef. C 54,74 H 6,98%. Bei der Verseifung entstand eine Säure vom Smp. 101—103° (aus Essigester-Benzol-Petroläther)²).

3,788 mg Subst. gaben 6,912 mg CO₂ und 1,926 mg H₂O

C₈H₈O₄ Ber. C 50,00 H 5,60% Gef. C 49,81 H 5,69%

Hydrierung des Acetats mit Pd-CaCO₃. Der Verlauf der Hydrierung war ähnlich wie mit *Raney*-Nickel. Aus 20 g Enolacetat XVI in 40 cm³ Feinsprit und in Gegenwart von 2 g 5-proz. Pd-CaCO₃ (vorhydriert) erhielt man nach 36stündiger Hydrierung (1,5 Mol Wasserstoff) und 3maliger fraktionierter Destillation des gesättigten Produktes ca. 4 g vom Sdp._{0,03} = 112—114°; $n_D^{17} = 1,4498$. Farbloses, zähes Öl.

3,485 mg Subst. gaben 6,669 mg CO₂ und 1,896 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,22 H 6,09%

Bei längerem Stehenlassen kristallisierte das Produkt in weissen Nadeln. Schmelzpunkt nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 57—58°.

Verseifung des α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureesters (XVII).

Alkoholyse zum Oxyester XV. 5 g gesättigtes Acetat XVII wurden in 20 cm³ Alkohol, welcher 1% HCl enthält, 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf neutralisierte man die HCl mit etwas festem NaHCO₃ und destillierte den Alkohol und den gebildeten Essigester ab. Bei der Destillation des Produktes erhielt man neben wenig flüssi-

¹) Ibid. S. 481.

²) Die γ -Methyl-paraconsäure schmilzt nach *J. Fränkel*, A. 255, 18 (1889) bei 78—79°, nach *Barbier & Loquin*, Bl. [4] 13, 223 (1913) bei 79—81°. Evtl. liegt bei unserer Säure die andere diastereomere Form vor.

gem Vorlauf 4,5 g α -Oxy- γ -methyl-paraconsäureester (XV) vom Sdp._{0,1} = 118—123°, welcher in der Vorlage erstarrte. Nach 3maliger Umkristallisation aus Äther-Petroläther wurden 3,9 g farblose Nadeln vom Smp. 44° erhalten.

3,800 mg Subst. gaben 7,099 mg CO₂ und 2,205 mg H₂O

C₈H₁₂O₅ Ber. C 51,06 H 6,43% Gef. C 50,98 H 6,49%

Verseifung mit Alkali. 5 g Acetat XVII wurden mit 2 cm³ Methanol und 27 cm³ 10-proz. NaOH 48 Stunden bei Zimmertemperatur offen stehengelassen, wobei das Methanol verdunstete. Die Lauge war nach dieser Zeit grösstenteils verbraucht (Titration). Nach Ansäuern erhielt man durch Extraktion im Apparat von *Kutscher-Stuedel* eine zähe Masse. Bei der Destillation im Hochvakuum gewann man daraus neben 0,3 g flüssigem Vorlauf vom Sdp. 80—90° 1,22 g vom Sdp. 105—125°, die grösstenteils erstarrten. Die Hauptmenge der Substanz blieb als Harz im Rückstand. Das festgewordene Destillat wurde 4mal aus Essigester-Benzol umkristallisiert. Smp. 153—155°.

3,898 mg Subst. gaben 7,218 mg CO₂ und 1,518 mg H₂O

C₈H₆O₄ Ber. C 50,71 H 4,26% Gef. C 50,53 H 4,35

Die Oxysäure XIX war also beim Erhitzen unter Dehydratation in das 1 α , β -carboxy- γ -methyl-butenolid¹⁾ (XX) übergegangen.

Abspaltung von Essigsäure aus α -Acetoxy- γ -methyl-paraconsäureester (XVII).

3 g gesättigtes Acetat XVII wurden unter Zusatz von wenig Kupferpulver auf 300° erhitzt. Von 200° an stellte man Abspaltung von Essigsäure fest. Zwischen 180 und 210° destillierte ein gelbes Öl über. Es hinterblieb ein harziger Rückstand. Das Destillat zeigte bei erneuter Destillation Sdp._{0,1} = 71—74°. Ausbeute 0,95 g. Die Substanz bestand aus dem der Säure XX entsprechenden Ester in unreiner Form. Analysenwerte einer Mittelfraktion: C₈H₁₀O₄ ber. C 56,46 H 5,92%; gef. C 55,85 H 5,66%. Wurde als Katalysator Jod an Stelle von Kupfer verwendet, trat die Abspaltung der Essigsäure erst bei 250° ein.

Der ungesättigte Ester wurde mit der 2 Äquivalent entsprechenden Menge 10-proz. wässriger NaOH 20 Minuten am Wasserbad erwärmt. Durch Ansäuern und Ausziehen mit Äther gewann man ein zähes, braunes Öl, aus dem sich nach 4 Tagen Kristalle abschieden. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzol 154—155°. Ausbeute 0,44 g. Die Säure erwies sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit der schon beschriebenen Verbindung XX.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Bei der Hydrierung der in β -oder γ -Stellung alkylierten, enolisierbaren α -Keto- γ -lactone bzw. ihrer Enolacetate in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat oder *Raney*-Nickel entstehen quantitativ die entsprechenden α -Oxy- γ -lactone bzw. ihre Acetate. In neutralem, saurem und alkalischem Milieu wird immer nur das eine der beiden möglichen Diastereomeren erhalten.

Die Hydrierung des Enolacetats von α -Keto- β -carboxäthyl- γ -methyl- γ -lacton verlief uneinheitlich, so dass die Darstellung der entsprechenden gesättigten Acetoxyverbindung auf diese Weise praktisch nicht in Frage kommt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Die Verbindung ist in der Literatur nicht beschrieben.

21. Zur Stereoisomerie der α -Oxy- β -alkyl- γ -lactonevon F. Fleck¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

In der vorhergehenden Mitteilung²⁾ wurde gezeigt, dass bei der Hydrierung des α -Keto- β -methyl- γ -lactons, bzw. seiner Enolform $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid (I), in neutraler, saurer und alkalischer Lösung, entgegen dem Erfahrungssatz von *Auwers-Skita*, immer das gleiche, einheitliche α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (II) entsteht. Dieses besitzt die Daten $d_4^{20} = 1,223$ und $n_D^{20} = 1,463$. Das Benzoat schmilzt bei 82° , das Tosylat bei 130 — 131° .



Da das zweite der beiden möglichen racemischen α -Oxy- β -methyl- γ -lactone durch Hydrierung von I nicht erhalten werden kann, musste man zu dessen Darstellung einen andern Weg suchen. *G. Vavon* und Mitarbeiter³⁾ epimerisierten eine Anzahl von cyclischen Alkoholen durch mehrstündiges Erhitzen der Natriumverbindung in Wasserstoffatmosphäre auf 170 — 200° . Nach *W. Hückel & H. Naab*⁴⁾ ist diese Reaktion reversibel und führt deshalb zu einem Gleichgewicht, das unter Umständen aber vollständig zugunsten des einen Isomeren verschoben sein kann. Bei 14stündigem Erhitzen der Natriumverbindung unseres Oxylactons auf 144 — 148° erhielten wir in 30% Ausbeute ein isomeres Oxylacton mit den Daten $d_4^{20} = 1,194$ und $n_D^{20} = 1,459$. Das Produkt gibt mit Benzoylchlorid kein Benzoat, sondern das Reagens wird zum grössten Teil unverändert zurückgewonnen. Diese Reaktionsträgheit lässt nach *Vavon*⁵⁾ auf cis-Lage des Hydroxyls und der raumerfüllenden Gruppe (Methyl) schliessen (IIb). Daraus würde folgen, dass im ursprünglichen, bei der Hydrierung erhaltenen Oxylacton die trans-Form (IIa) vorliegt. Dieser Befund spricht zwar gegen die Regel von *Auwers & Skita*⁶⁾, nach welcher cis-Diastereoisomere eine grössere Dichte und höhern Brechungsindex, aber kleinere Molekularrefraktion als die entsprechenden trans-Formen auf-

¹⁾ Vgl. Diss. *F. Fleck*, ETH, erschienen 1949.

²⁾ *F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 130 (1950).

³⁾ *Bl.* [4] **39**, 671 (1926); **41**, 357, 681, 1643 (1927); **45**, 961 (1929); **49**, 572 (1931).

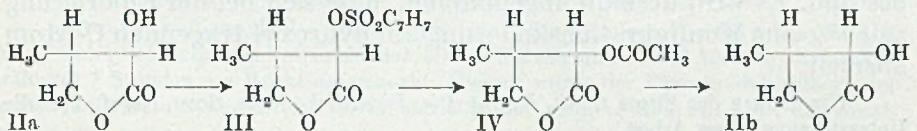
⁴⁾ *B.* **64**, 2137 (1931).

⁵⁾ *L. c.*

⁶⁾ *Z. B. Skita*, *B.* **53**, 1792 (1920); *A.* **431**, 1 (1923).

weisen. Es sind aber auch zahlreiche andere Beispiele bekannt, bei denen diese Regel nicht zutrifft¹⁾.

Die gleiche Umwandlung konnte ferner über das p-Toluolsulfonat durch Umsetzung mit Natriumacetat in Eisessig bewirkt werden. Diese Methode wurde schon von verschiedenen Autoren zur Epimerisierung von Diastereoisomeren angewandt²⁾. Der Tosylester besitzt die gleiche diastereomere Form III wie das Ausgangsmaterial (trans). Lässt man Kaliumacetat in Eisessig darauf einwirken, so entsteht unter Umkehrung am α -C-Atom das cis-Acetat IV. Bei der Verseifung des letztern mit wässriger Natronlauge erhält man aber nicht das erwartete reine cis-Oxylacton, sondern, wie aus den Daten hervorgeht, ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen der cis- und der trans-Form³⁾. Mit Benzoylchlorid wurden aus diesem Produkt 35% Benzooat vom Smp. 82° erhalten. Reines cis-Lacton IIb entstand dagegen, als man das Acetat durch Alkoholyse verseifte. Die physikalischen Konstanten des so dargestellten Produktes stimmten mit denen des nach *Varon* hergestellten Oxylactons annähernd überein.



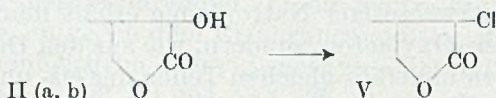
Die beiden stereoisomeren α -Oxy- β -methyl- γ -lactone IIa und IIb zeigen also im Verhalten gegenüber Benzoylchlorid und p-Toluolsulfochlorid einen ungewöhnlich grossen Unterschied: das trans-Isomere reagiert leicht und liefert den entsprechenden Ester in 95% Ausbeute, während beim cis-Lacton überhaupt keine Reaktion stattfindet. Ein Unterschied im gleichen Sinn, wenn auch viel weniger ausgeprägt, zeigte sich auch bei der Verseifung der Acetate durch sauer katalysierte Alkoholyse. Nach Entfernung des gebildeten Essigesters verseifte man das nicht umgesetzte Acetoxylacton durch Kochen mit überschüssigem Alkali und bestimmte die verbrauchte Menge des letztern durch Rücktitration. Dabei zeigte sich, dass das Reaktionsgemisch aus dem trans-Acetat weniger Alkali verbrauchte, da es mehr alkoholytisch war als der Ansatz aus dem cis-Acetat. Nach $\frac{1}{2}$ stündiger Alkoholyse bei 75—78° waren z. B. ca. 20% trans- und 15% cis-Acetat umgesetzt.

¹⁾ K. v. Auwers, B. 68, 1346 (1935); A. Skita & R. Rössler, B. 72, 268 (1939); W. Hüchel & W. Gelmroth, A. 514, 240 (1934).

²⁾ Z. B. G. Gough, H. Hunter & J. Kenyon, Soc. 128, 2052 (1926), sowie W. Hüchel, B. 64, 2892 (1931) am o-Methyl-cyclohexanol; Pl. Plattner & A. Fürst, Helv. 26, 2266 (1943) bei Oxysteroiden; E. Hardegger, H. Heusser & F. Blank, Helv. 29, 477 (1946). Die Methode wurde auch für Walden'sche Umkehrungen bei optisch aktiven Substanzen angewandt, H. Phillips, Soc. 1923, 44; J. Kenyon, H. G. Turley & H. Phillips, Soc. 1925, 399.

³⁾ Vgl. die Umlagerungen bei der Verseifung von Estern, Phillips, Soc. 123, 44 (1923); W. Hüchel und Mitarbeiter, A. 477, 140 (1920).

Es wurde noch eine dritte Methode der Epimerisierung versucht: Aus dem trans-Racemat IIa lässt sich mit Thionylchlorid und Pyridin mit über 90% Ausbeute ein α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (V) bereiten. Die Verseifung der Halogenverbindung sowohl mit Natronlauge als auch mit Silberoxyd lieferte ein Oxylacton mit stark veränderten Daten: $d_4^{20} = 1,209$ und $n_D^{20} = 1,460$; dieses bestand, wie das Produkt von der alkalischen Verseifung, aus einem ungefähr hälftigen Gemisch der beiden stereoisomeren α -Oxylactone. Das Chlorid reagiert nicht mit Silberbenzoat.



Das cis-Racemat IIb ergab ein Chlorid mit ähnlichen Daten wie dasjenige aus dem trans-Lacton. Die alkalische Verseifung (Natronlauge oder Silberoxyd) lieferte ebenfalls ein Oxylacton, welches nach den Daten aus ungefähr gleichen Teilen der beiden Diastereomeren bestand. Es wird deshalb angenommen, dass sich bei der Chlorierung zu 50% eine Konfigurationsänderung am hydroxyl-tragenden C-Atom abspielt.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Secrs*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Epimerisierung des trans- α -Oxy- β -methyl- γ -lactons (IIa) zum cis-Isomeren (IIb) nach *Vavon*²⁾.

In eine Natriumäthylat-Lösung aus 0,86 g Natrium und 12,5 cm³ absolutem Alkohol trug man auf einmal 4,33 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (trans) ein, destillierte das überschüssige Äthanol ab und erhielt nach Trocknen im Vakuum bei 70° 5,0 g amorphe, stark hygroskopische Natriumverbindung des Oxylactons, entspr. 97%. Diese wurde möglichst rasch pulverisiert, in 25 cm³ absolutem Xylol suspendiert und in trockener Stickstoffatmosphäre während 14 Stunden auf 144—148° (Aussentemperatur) erhitzt. Nach Verdampfen des Xylols säuerte man die Masse mit 7,2 cm³ HCl 1:1 an, erwärmte das Ganze bis zur vollständigen Auflösung der Natriumverbindung am Wasserbad und unterwarf es hierauf der kontinuierlichen Extraktion mit Äther während 4 Stunden. Die Destillation des Ätherauszugs ergab neben 0,8 g Rückstand 1,60 g, entspr. 37% Oxylacton vom Sdp._{0,05} = 68—70°, $d_4^{20} = 1,1940$; $n_D^{20} = 1,4593$; M_D Ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,59.

3,930 mg Subst. gaben 7,438 mg CO₂ und 2,490 mg H₂O

6,989 mg Subst. gaben 1,373 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94 akt. „ H¹⁴ 0,87%

Gef. „ 51,65 „ 7,08 „ „ 0,88%

Das cis-Oxylacton IIb gibt mit Benzoylchlorid und Pyridin in absolutem Äther kein Benzoat. Das rohe Reaktionsprodukt wurde zuerst durch Waschen mit Wasser von Pyridin und unverändertem Oxylacton befreit. Der Rückstand bestand aus Benzoylchlorid und Benzoesäure, welche beim Chromatographieren über der 30fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität II, quantitativ adsorbiert wurden.

¹⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

²⁾ Bl. [4] 41, 357 (1927); 45, 961 (1929).

Auch ein Tosylat liess sich nicht herstellen.

Geschieht die oben beschriebene Behandlung des Natriumsalzes ohne Verwendung von Stickstoff und wird dabei das Xylol zum Sieden erhitzt, tritt weitgehend Verharzung ein. Man erhielt bei einem Versuch (Erhitzungsdauer 23 Stunden) 60% Rückstand und neben sehr wenig des erwarteten Epimerisierungsproduktes ca. 10% einer festen Säure. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan-Petroläther weisse Nadeln vom Smp. 79–81°.

3,810 mg Subst. gaben 7,137 mg CO₂ und 2,986 mg H₂O
 C₅H₁₀O₃ Ber. C 50,83 H 8,53% Gef. C 51,12 H 8,77%

Das Produkt zeigte bei der Mischprobe mit einem authentischen Präparat von α -Oxy-isovaleriansäure¹⁾ keine Schmelzpunktniedrigung.

Epimerisierung des Oxylactons IIa zu IIb über den Tosylester III²⁾.

p-Toluolsulfonat III (trans). 6,1 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton (trans) wurden in 10,0 g absolutem Pyridin (entspr. 2,4 Mol) gelöst, mit 10,0 g p-Toluolsulfonsäurechlorid (entspr. 1 Mol) versetzt und das Ganze 21 Stunden sich selbst überlassen. Danach wurde Eiswasser zugesetzt, vom Niederschlag abfiltriert, letzterer mit viel Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Rohausbeute 95%. Das Tosylat schmolz nach 5maligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton bei 130–131°. Weisse Blättchen.

3,702 mg Subst. gaben 7,204 mg CO₂ und 1,724 mg H₂O
 C₁₂H₁₄O₅S Ber. C 53,32 H 5,22% Gef. C 53,10 H 5,21%

α -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton IV (cis). Ein Gemisch von 9,5 g Tosylat III, 9,5 g frisch geschmolzenem Natriumacetat, 50 cm³ Eisessig und 10 cm³ Acetanhydrid wurde während 7 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde der Eisessig abdestilliert, der grösstenteils feste Rückstand im Mörser zerrieben und mehrere Male mit Äther extrahiert. Man erhielt aus dem Ätherauszug 3,90 g, entspr. 70% cis-Acetat IV. $d_4^{20} = 1,1773$; $n_D^{20} = 1,4456$; M_D ber. für C₇H₁₀O₄ 35,63; gef. 35,76.

4,058 mg Subst. gaben 7,888 mg CO₂ und 2,281 mg H₂O
 C₇H₁₀O₄ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,29%

Alkalische Verseifung des cis-Acetats IV. 1,11 g Acetoxy-lacton IV wurden mit 7,40 cm³ 2-n. NaOH (entspr. 2,1 Mol) geschüttelt. Das Acetat ging unter Erwärkung in Lösung. Nach 1 Stunde wurde mit HCl angesäuert und die Lösung 5 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Man erhielt 0,48 g, entspr. 59% Verseifungsprodukt vom Sdp._{0,01} 71–72°; $d_4^{20} = 1,2095$; $n_D^{20} = 1,4609$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,27; gef. 26,33. Es lag ein Gemisch von je ca. 50% cis- und trans-Oxylacton vor. Aus 100 mg Oxylacton erhielt man 80 mg rohes Benzoat und daraus nach Filtration über 2 g Al₂O₃ Aktivität II. in Benzollösung, 65 mg reines Benzoat vom Smp. 82°, entspr. 34% der Theorie. Mit p-Toluolsulfchlorid und Pyridin gewann man aus 100 mg Oxylacton nach Chromatographieren 100 mg rohes Tosylat, entspr. 43%.

Alkoholyse des cis-Acetats IV. 2,87 g frisch destilliertes cis-Acetat IV und 100 mg Benzolsulfosäure wurden in 29 cm³ absolutem Äthanol gelöst und das Ganze 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Die mit Natriumäthylatlösung neutralisierte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt, in Äther aufgenommen und vom Salzniederschlag abfiltriert. Aus der Ätherlösung gewann man nach 2maliger fraktionierter Destillation 1,65 g, entspr. 66% cis-Oxylacton IIb vom Sdp._{0,03} 65–66°; $d_4^{20} = 1,1942$; $n_D^{20} = 1,4597$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,60.

3,648 mg Subst. gaben 6,932 mg CO₂ und 2,265 mg H₂O
 C₅H₈O₃ Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,86 H 6,95%

¹⁾ Durch Reduktion von Dimethyl-brenztraubensäure mit Natriumamalgam dargestellt.

²⁾ Mitbearbeitet von L. Montón, Diplomarbeit 1947.

Die Konstanten des so erhaltenen cis-Lactons stimmen mit denjenigen des nach *Vavon* hergestellten Produktes überein. Zur Erreichung eines einheitlichen Produktes ist es nötig, von reinem Acetat auszugehen, da namentlich die tiefsiedenden Anteile des Rohacetats nach der Alkoholyse schwer abzutrennende Nebenprodukte liefern.

Eigenschaften des cis-Oxylactons IIb. Ebenso wie das cis-Oxylacton, das nach *Vavon* hergestellt war, gab auch das vorliegende Produkt mit Benzoylchlorid und Pyridin in Äther keinen Ester. Bei Wasserabspaltungsversuchen mit KHSO_4 , sowie mit wasserfreiem CuSO_4 bei 200° wurden nur Spuren Butenolid gebildet¹⁾. Beim Chromatographieren an Al_2O_3 (Aktivität II) verhielt sich das cis-Lacton wie das trans-Isomere. Eine Trennung der beiden Formen auf diese Weise war nicht möglich.

Chlorierung des trans-Oxylactons IIa mit Thionylchlorid zum α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (V).

Zu einem Gemisch von 1,16 g α -Oxy- β -methyl- γ -lacton IIa (trans) und 0,87 g absolutem Pyridin (entspr. 1,1 Mol) tropfte man unter Kühlung 1,30 g Thionylchlorid (entspr. 1,1 Mol). Dann erhitze man das Gemisch innert 30 Minuten von 80 auf 115° , wobei SO_2 entwich. Nach Zersetzen mit wenig Wasser wurde das Chlorlacton durch kontinuierliche Extraktion gewonnen. Ausbeute 1,20 g, entspr. 91%; farbloses, dickflüssiges Öl vom $\text{Sdp}_{0,01} = 63\text{--}64^\circ$. In Wasser weniger, in Äther dagegen besser löslich als das Oxylacton. $d_4^{21} = 1,2420$; $n_D^{21} = 1,4650$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ 29,61; gef. 29,95.

4,560 mg Subst. gaben 7,494 mg CO_2 und 2,170 mg H_2O
 $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ Ber. C 44,63 H 5,24% Gef. C 44,85 H 5,33%

Mit Silberbenzoat in siedendem Xylol setzt sich das Chlorid nicht um.

Hydrolyse des α -Chlor- β -methyl- γ -lactons (V).

Mit Alkali. 2,0 g Chlorlacton V wurden mit $29,5 \text{ cm}^3$ 2-n. NaOH (entspr. 4 Mol) 6 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach Ansäuern mit 20-proz. HCl wurde das Hydrolysenprodukt 8 Stunden im Apparat von *Kutscher-Steudel* extrahiert und hierauf durch Destillation gereinigt. Bei $45^\circ_{0,1}$ sublimierten 0,1 g einer Säure vom Smp. $70\text{--}72^\circ$, die nicht identifiziert wurde (Gef. C 54,84 H 6,55%). Die Hauptfraktion zeigte $\text{Sdp}_{0,1} 67\text{--}68^\circ$. Ausbeute 0,80 g, entspr. 46%. Nach weiterer 2maliger Reinigung zeigte das farblose Öl: $d_4^{20} = 1,2090$; $n_D^{20} = 1,4604$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ 26,19; gef. 26,31.

3,582 mg Subst. gaben 6,768 mg CO_2 und 2,232 mg H_2O

4,729 mg Subst. gaben $0,915 \text{ cm}^3 \text{ CH}_4$ ($0^\circ, 760 \text{ mm}$)

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ Ber. C 51,72 H 6,94 akt. „H“ 0,87%
 Gef. „ 51,56 „ 6,97 „ „ 0,87%

Es lag ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen cis- und trans-Oxylacton vor.

Mit Silberoxyd. 2,68 g Chlorid wurden in 12 cm^3 Wasser gelöst und mit 2,55 g (entspr. 1,1 Mol) frisch bereitetem Silberoxyd 9 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach 8stündiger Extraktion mit Äther und Destillation erhielt man neben 0,3 g Vorlauf 1,06 g halogenfreies Oxylacton mit folgenden Daten: $d_4^{20} = 1,2090$; $n_D^{20} = 1,4615$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ 26,19; gef. 26,36. Es entstand also ein ähnliches Isomergemisch wie bei der Hydrolyse mit Alkali.

Chlorierung des cis-Oxylactons IIb.

Chlorierung. 0,58 g cis-Oxylacton wurden in Pyridin mit Thionylchlorid chloriert, wie beim trans-Oxylacton angegeben. Man erhielt 0,53 g α -Chlor- β -methyl- γ -lacton vom $\text{Sdp}_{12} = 101\text{--}105^\circ$. $d_4^{20} = 1,2397$; $n_D^{20} = 1,4641$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$ 29,61; gef. 29,95. Das Chlorid besitzt ähnliche Daten wie dasjenige aus dem trans-Oxylacton.

¹⁾ Das trans-Oxylacton IIa verhält sich bei dieser Behandlung vollständig indifferent.

Hydrolyse des Chlorlactons. 300 mg Chlorid wurden mit 360 mg Silberoxyd (10% Überschuss) in 2 cm³ Wasser 8 Stunden am Wasserbad erhitzt. Das der wässrigen Lösung durch Extraktion im Apparat von *Kutscher-Steudel* entzogene Verseifungsprodukt (180 mg) besitzt nach der Destillation die Daten: $d_4^{20} = 1,2051$; $n_D^{20} = 1,4610$; M_D ber. für C₅H₈O₃ 26,19; gef. 26,43. Das Hydrolysenprodukt bestand also aus einem Gemisch von ca. 55% cis- und 45% trans-Oxylacton.

Vergleich der Alkoholyse-Geschwindigkeiten von trans- und cis- α -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton.

Es wurden das durch Hydrierung des Enolacetats entstandene Acetoxy-lacton (trans) und das aus dem p-Toluolsulfonat durch Umesterung mit Natriumacetat in Eisessig erhaltene Isomere (cis) verglichen. Je 319,2 mg Acetat (2 mMol) wurden in 5 cm³ einer 0,263-proz. Lösung von Benzolsulfosäure in absolutem Alkohol nebeneinander, bei genau gleichen Bedingungen, während 30 Minuten auf 75–78° erhitzt. Darauf sog man den Alkohol und den entstandenen Essigester im Vakuum in der Kälte ab. Die beiden Rückstände wurden mit je einem Überschuss von 0,1-n. NaOH $\frac{1}{2}$ Stunde am Wasserbad gekocht und mit 0,1-n. HCl zurücktitriert (Phenolphthalein). Das trans-Acetat verbrauchte, nach Abrechnung der zur Neutralisation der Benzolsulfosäure benötigten Lauge, 35,95 cm³ 0,1-n. NaOH, das cis-Acetat 36,90 cm³. Da 2 mMol reines Acetoxy-lacton 40 cm³ 0,1-n. NaOH verbrauchen (je 20 cm³ zur Öffnung des Lactonrings und zur Verseifung des Acetatrestes), betrug die Alkoholyse bei der trans-Verbindung entspr. 4,05 cm³, bei der cis-Verbindung entspr. 3,10 cm³ 0,1-n. NaOH. Daraus ergibt sich für die erste eine Umsetzung von 20,2%, für die zweite eine solche von 15,05%.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das bei der katalytischen Hydrierung von α -Keto- β -methyl- γ -lacton erhaltene α -Oxy- β -methyl- γ -lacton wurde durch mehrstündiges Erhitzen der Natriumverbindung auf 144–148° epimerisiert. Die gleiche Umwandlung wurde auch über das p-Toluolsulfonat durch Umsetzen mit Natriumacetat in Eisessig und Alkoholyse der entstandenen Acetoxyverbindung ausgeführt. Das so gewonnene isomere Oxylacton, welches niedrigere Dichte, kleinern Brechungsindex und höhere Molekularrefraktion aufweist, ist reaktionsträger als das Ausgangslacton. Es wird deshalb angenommen, dass in der durch Epimerisieren gewonnenen Verbindung die Oxy- und die Methylgruppe zueinander in cis-, in dem bei der katalytischen Hydrierung gewonnenen dagegen in trans-Stellung stehen. Dieser Befund steht im Widerspruch zur Regel von *Auwers-Skita*.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

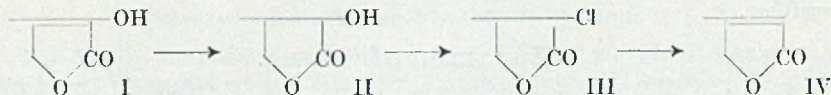
22. Gegenseitige Überführung von α -Keto- γ -lactonen und $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden

von F. Fleck¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

A. $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolide aus α -Keto- γ -lactonen.

Aus den beiden stereoisomeren α -Oxy- β -methyl- γ -lactonen (II), deren Darstellung aus dem α -Keto- β -methyl- γ -lacton bzw. dessen Enolform I in den vorhergehenden Abhandlungen²⁾ beschrieben wurde, liess sich auf direktem Weg kein Wasser abspalten³⁾. Dagegen gelang es, aus dem mit Thionylchlorid und Pyridin aus II erhaltenen Chlorid III, das aus einem Gemisch von cis- und trans-Form bestand⁴⁾, mittels Kollidin leicht Chlorwasserstoff zu eliminieren⁵⁾, wobei man das ungesättigte Lacton IV⁶⁾ erhielt. Alle Stufen verliefen mit Ausbeuten um 90%. Damit ist ein gangbarer Weg zur Bereitung von $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden aus α -Keto- γ -lactonen gegeben.



B. Enolbromide von α -Keto- γ -lactonen aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenoliden.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid. Wir prüften nun, ob sich auch α , β -ungesättigte γ -Lactone in α -Keto- γ -lactone umwandeln lassen. Das zu diesem Zweck nötige $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid (IV) stellten wir durch Kondensation von Acetolacetat (V) und Bromessigester in Gegenwart von Zink nach *Reformatszky* dar. Bei dieser Reaktion machten wir eine eigenartige Beobachtung: Neben dem Butenolid IV wurde bei einem Ansatz in 27% Ausbeute eine Acetoxyverbindung $C_7H_{10}O_4$ gefasst, für die nur die Formel VI des β -Acetoxy- β -methyl- γ -lactons in Frage kommt, da sie beim Erhitzen unter Verlust von Essigsäure das Butenolid IV lieferte. Dieses Acetat musste aus dem beim Lacton-Ringschluss sich bildenden Essigester entstanden sein. Wenn man das rohe Reaktionsprodukt mit Acetanhydrid behandelt,

¹⁾ Vgl. Diss. F. Fleck, ETH, erschienen 1949.

²⁾ F. Fleck, A. Rossi, M. Hinder & H. Schinz, *Helv.* **33**, 130 (1950); F. Fleck & H. Schinz, *Helv.* **33**, 140 (1950).

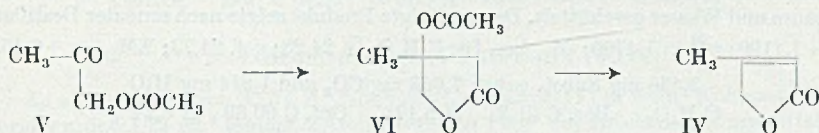
³⁾ Auch die Abspaltung von Methanol aus dem Methoxy-lacton gelang nicht.

⁴⁾ F. Fleck & H. Schinz, l. c.

⁵⁾ Mit Natriumacetat in Eisessig konnten wir dagegen keine Abspaltung erreichen.

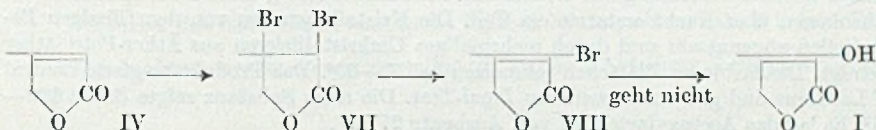
⁶⁾ In der Literatur noch nicht beschrieben.

so erhält man bei der Destillation ausschliesslich Butenolid. Das $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid¹⁾ zeigt stark positiven *Legal*-Test. Es ist stark hygroskopisch, weshalb die Analysen stets zu tiefe C-Werte ergeben.



$\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid. *K. Pfister*²⁾ erhielt durch Bromierung von Crotonsäure und Behandlung des Dibromids mit methanolischer Kalilauge in 87% Ausbeute den Methyl-enoläther der α -Ketobuttersäure. Dieser kann mit Mineralsäure leicht zur freien Carbonylverbindung verseift werden³⁾. Wir versuchten, diese Reaktion auf die Lactone zu übertragen.

Das α,β -ungesättigte Lacton IV liess sich in Kohlenstofftetrachloridlösung bei geringem Erwärmen leicht bromieren. Dabei entwickelte sich jedoch Bromwasserstoff, und man erhielt nicht das erwartete Dibromlacton VII, sondern eine Monobromverbindung, der die Konstitution des Enolbromids VIII zukommen muss. Diese Substanz, welche übrigens auf direktem Weg aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid (I) nicht erhalten werden kann, nimmt kein Brom mehr auf.



Die Hydrolyse zum freien Enol I gelang weder mit Säuren noch mit Alkalien.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid (IV) aus α -Chlor- β -methyl- γ -lacton (III)⁵⁾.

1,5 g α -Chlor- β -methyl- γ -lacton⁶⁾ wurden zusammen mit 2,7 g Kollidin (entspr. 2 Mol) während einer Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde darauf mit 50 cm³

¹⁾ Die α,β -Lage der Doppelbindung wurde bei analog hergestellten Butenoliden verschiedentlich bewiesen, vgl. *W. D. Paist, E. R. Blout, C. Uhle & R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **6**, 273 (1941); bestätigt für den Butenolidring der Aglycone durch *L. Ruzicka, Pl. Plattner & A. Fürst, Helv.* **24**, 716 (1941); **25**, 79 (1942).

²⁾ *Am. Soc.* **67**, 2269 (1945); vgl. *N. Owen, Soc.* **1945**, 385.

³⁾ *H. Moureu, P. Chovin & M. Garein, C. r.* **221**, 410 (1945), setzten α,β -Dibromzimtsäureester, *H. Moureu, P. Chovin & J. Ventrillard, C. r.* **222**, 445 (1946), α,β -Dibrombutter-säureester mit 4 Mol Piperidin um und bekamen bei der sauren Hydrolyse des entstandenen Dipiperidin-additionsproduktes 40–50% der entsprechenden α -Ketosäuren.

⁴⁾ Bei den Angaben der Schmelzpunkte ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

⁵⁾ Mitbearbeitet von *L. Montón*.

⁶⁾ *F. Fleck & H. Schinz, Helv.* **33**, 140 (1950).

Äther versetzt, vom ungelösten Kollidin-hydrochlorid abfiltriert und mit dem gleichen Lösungsmittel nachgewaschen. Aus der Ätherlösung gewann man nach einem Vorlauf von Kollidin 1,0 g, entspr. 90% ungesättigtes Lacton vom Sdp.₁₁ = 105–107°. Es enthält noch Spuren Kollidin und wurde deshalb in ätherischer Lösung nochmals mit wenig Salzsäure und Wasser geschüttelt. Das gereinigte Produkt zeigte nach erneuter Destillation $d_4^{20} = 1,1190$; $n_D^{20} = 1,4760$; M_D ber. für $C_5H_6O_2$ \bar{M} 24,28; gef. 24,73; $EM_D = +0,45$.

3,430 mg Subst. gaben 7,653 mg CO_2 und 1,914 mg H_2O
 $C_5H_6O_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 60,89 H 6,24%

Es empfiehlt sich, möglichst tiefsiedendes Kollidin zu verwenden, damit eine Abtrennung vom Butenolid durch Destillation möglich ist, denn beim Ausschütteln mit Salzsäure ergeben sich wegen der Löslichkeit des Lactons grosse Verluste.

Bei Behandlung des Chlorlactons mit Natriumacetat in Eisessig tritt selbst bei 175° keine Abspaltung von Chlorwasserstoff ein.

α,β -Methyl-butenolid (IV) aus Acetolacetat (V) und Bromessigester nach *Reformatzky*.

β -Acetoxy- β -methyl- γ -lacton (VI). Zu 7,1 g mit Jod angeätzten Zinkspänen wurde eine Lösung von 11,6 g Acetolacetat und 11 cm³ Bromessigester (entspr. je 1 Mol) in 20 cm³ absolutem Benzol gefügt. Zur Einleitung der Reaktion war kurzes Erwärmen über freier Flamme nötig. Das Eintropfen des Estergemisches wurde so reguliert, dass das Benzol ständig leicht siedete. Dauer 15 Minuten. Nach Abflauen der Reaktion wurde das Ganze 20 Minuten gekocht und nach Abkühlen in eine Mischung von 22,5 cm³ konz. Salzsäure und gleich viel Eis gegossen. Man zog hierauf das Produkt 5mal mit je 50 cm³ Äther aus und wusch diese Lösung mit Wasser aus. Man erhielt 4,37 g eines farblosen Öls. Beim Stehenlassen über Nacht erstarrte ein Teil. Die Kristalle wurden von den flüssigen Bestandteilen abgenutscht und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt. Die farblosen Blättchen schmolzen bei 59–60°. Das Produkt reagierte neutral auf Lackmus und gab einen positiven *Legal*-Test. Die reine Substanz zeigte Sdp.₁₁ 122–125°. Es lag das Acetoxylacton VI vor. Ausbeute 27%.

3,752 mg Subst. gaben 7,293 mg CO_2 und 2,113 mg H_2O
 $C_7H_{10}O_4$ Ber. C 53,16 H 6,37% Gef. C 53,05 H 6,30%

Abspaltung von Essigsäure aus Acetat VI. 400 mg der Verbindung VI wurden mit 800 mg geschmolzenem Kaliumhydrogensulfat 1½ Stunden auf 150° erhitzt, wobei Essigsäure abdestillierte. Nach dem Abkühlen versetzte man das Produkt mit Äther und filtrierte die Salze ab. Man gewann aus dem Rückstand der Ätherlösung 200 mg, entspr. 82%, Butenolid vom Sdp.₁₂ 106–107°. Bewegliche, farblose, hygroskopische Flüssigkeit mit stark positivem *Legal*-Test. $n_D^{20} = 1,4755$. Das Hydrazid konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

3,682 mg Subst. gaben 8,192 mg CO_2 und 2,003 mg H_2O
 $C_5H_6O_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. 60,71 H 6,09%

Die Abspaltung von Essigsäure gelingt auch durch Destillation in Gegenwart von Jod. Da das Butenolid hygroskopisch ist, fallen die Analysenresultate ungenau aus.

Direkte Darstellung des Butenolids IV. Ansatz: 11,25 g Acetolacetat, 21 g Bromessigester, 13 g Zink. Lösungsmittel: 10 cm³ absolutes Benzol + 10 cm³ absoluter Äther. Nach beendiger Reaktion und Zersetzung mit Mineralsäure wurde die Hauptmenge des Produktes durch Ausschütteln mit Äther und der Rest durch kontinuierliche Extraktion gewonnen. Der Rückstand der Ätherlösungen wurde mit dem gleichen Volumen Acetanhydrid 2 Stunden am Wasserbad erhitzt. Man erhielt darauf bei der Destillation 4,24 g, entspr. 45% rohes Lacton vom Sdp.₁₁ 106–108°. 2,13 g davon wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Petroläther-Benzol eluierte 1,85 g Butenolid,

das nach 3maliger Destillation folgende Daten zeigte: Sdp_{11} 104–105°; $d_4^{20} = 1,1190$; $n_D^{20} = 1,4761$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$ $\bar{1}$ 24,28; gef. 24,73; $\text{EM}_D = +0,45$.

3,338 mg Subst. gaben 7,433 mg CO_2 und 1,792 mg H_2O
 $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 60,77 H 6,00%

$\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid (VIII).

Zu einer Lösung von 2,15 g $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid (IV) in 2 cm³ Kohlenstofftetrachlorid wurden 1,25 cm³ (entspr. 2 Atom) Brom in 1 cm³ des gleichen Lösungsmittels zutropft. Trotzdem sich das Gemisch erwärmte, erfolgte die Aufnahme des Broms langsam. Sie wurde durch leichtes Erhitzen auf dem Dampfbad beschleunigt. Das Dibromid schied sich am Boden als Öl ab. Das Gemisch wurde noch 10 Minuten zum Kochen des Lösungsmittels erhitzt, wobei Bromwasserstoff entwich und nach und nach eine homogene gelbe Lösung entstand. Das Bromierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt, das nach Entfernung des Äthers wieder kongosauer war, lieferte 3,07 g, entspr. 79% Monobromid VIII vom $\text{Sdp}_{0,12}$ 59°. Stark lichtbrechende, leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit. Raucht an der Luft und ist hygroskopisch. *Legal*-Test stark positiv. $d_4^{20} = 1,6864$; $n_D^{20} = 1,5305$; M_D ber. für $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}$ $\bar{1}$ 32,04 gef. 32,45.

3,912 mg Subst. gaben 4,755 mg CO_2 und 1,054 mg H_2O
 4,351 mg Subst. gaben 4,530 mg AgBr
 $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}$ Ber. C 33,93 H 2,85 Br 45,15%
 Gef. „ 33,17 „ 3,01 „ 44,30%

Auch diese Substanz gibt keine genauen Analysenwerte. Die gefundenen CH-Werte würden z. B. für ein 2% Wasser enthaltendes Bromid stimmen.

Versuche, das Enolbromid zum freien Enol zu hydrolysieren, hatten keinen Erfolg.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

A. Das durch Hydrieren von α -Keto- β -methyl- γ -lacton erhaltliche α -Oxy- β -methyl- γ -lacton wurde über das α -Chlor- β -methyl- γ -lacton in $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Methyl-butenolid übergeführt.

B. Aus $\Delta^{\alpha,\beta}$ - β -Methyl-butenolid wurde durch Einwirkung von Brom $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Brom- β -methyl-butenolid dargestellt; das $\Delta^{\alpha,\beta}$ - α -Oxy- β -methyl-butenolid konnte aus letzterm nicht erhalten werden.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

23. Über China-Alkaloide.

7. Mitteilung¹⁾.

Über die Konstitution von Cinchonamin und Chinamin

von R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog und W. I. Taylor.

(21. XII. 49.)

Von den nicht aufgeklärten China-Alkaloiden besitzen das Cinchonamin $C_{19}H_{24}ON_2$ und das Chinamin $C_{19}H_{24}O_2N_2$ ein besonderes Interesse, weil sie nach bisherigen Untersuchungen²⁾ einen Indol-Kern enthalten sollen, während die gut erforschten Verbindungen dieser Reihe bekanntlich Chinolin-Derivate sind.

Das Chinamin aus *Cinchona Ledgeriana* und anderen amerikanischen *Cinchona*-Arten wurde in neuerer Zeit von *T. A. Henry*, *K. S. Kirby & G. E. Shaw*³⁾, *K. S. Kirby*⁴⁾ sowie *R. Robinson* und Mitarbeitern⁵⁾ untersucht. Besonders auffallend ist der Unterschied zwischen dem Chinamin und den anderen China-Alkaloiden bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd, wobei aus Chinamin als Hauptprodukt eine 3-Vinyl-chinucidin-carbonsäure entsteht, deren Konstitution durch Überführung in das bekannte 3-Äthyl-chinucidin⁶⁾ aufgeklärt werden konnte. Auf die Anwesenheit eines Indol-Kernes wurde aus der Bildung von 2,3-Dimethyl-indol bei der Destillation mit Zinkstaub und aus der Tatsache geschlossen, dass sowohl das Chinamin selbst, als auch gewisse Umwandlungsprodukte desselben die für die Indol-Derivate charakteristischen Farbenreaktionen geben. Hauptsächlich auf Grund dieser Tatsachen wurde für das Chinamin die Formel I vorgeschlagen. *Raymond-Hamet*⁷⁾ hat dagegen hervorgehoben, dass das Chinamin ein von Indol verschiedenes Absorptionsspektrum besitzt. In einer vor kurzem veröffentlichten Mitteilung hat *R. Robinson*⁸⁾ aus der Tatsache, dass das Chinamin mit Diazobenzol-sulfosäure einen Azofarbstoff gibt, geschlossen, dass es sich nicht um eine Verbindung mit einem aromatischen Indol-Kern handeln kann und in Erwägung gezogen, dass das Chinamin ein Dihydro-indol- oder Tetrahydro-chinolin-Derivat sein könnte. Da das Absorptionsspektrum im

¹⁾ 6. Mitt. Helv. 27, 545 (1944).

²⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung bei *T. A. Henry*, *The Plant Alkaloids*, 3rd Ed., London 1949, S. 463, 465.

³⁾ Soc. 1945, 524.

⁴⁾ Soc. 1945, 528; 1949, 725.

⁵⁾ Festschrift *Paul Karrer*, Zürich 1949, S. 40.

⁶⁾ Vgl. *V. Prelog*, *N. Šoštaric & E. Guštak*, A. 545, 247 (1940).

⁷⁾ C. r. 227, 1182 (1948).

⁸⁾ Festschrift *Paul Karrer*, Zürich 1949, S. 40.

I.R. die Anwesenheit eines Carbonyls ausschliesst, wurde arbeitshypothetisch die Formel II mit einem Epoxyd-Ring vorgeschlagen.

Viel weniger als das Chinamin war das Cinchonamin aus *Remijia Purdieana* untersucht worden. Auch dieses Alkaloid gibt die Farbenreaktionen der Indol-Derivate. Im Gegensatz zu Chinamin besitzt es aber nach *M.-M. Janot & A. Berton*¹⁾ das typische Indol-Absorptionsspektrum im UV. (vgl. Fig. 1, Kurve 1.

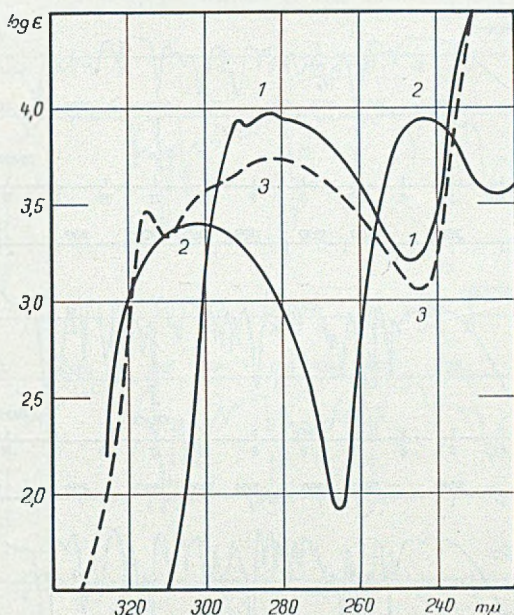


Fig. 1.

Kurve 3 stellt das unter gleichen Bedingungen aufgenommene Absorptionsspektrum des Cinchonins dar). Im I.R.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 2) sind unter anderen besonders die für die Oxy- und die $\text{CH}_2 = \text{C} <$ -Gruppe charakteristischen Banden erkennbar.

Das Cinchonamin besitzt ein basisches Stickstoffatom. Der von uns bestimmte pK' -Wert in 80-proz. Methylcellosolve beträgt 8,28 und ist demnach vergleichbar mit den bei anderen China-Alkaloiden unter gleichen Bedingungen gemessenen Werten (Cinchonin 8,20, Cinchonidin 7,83). Im Gegensatz zur Angabe im Buch von *Henry*, nach welcher das Cinchonamin eine zweisäurige Base sein sollte, ist das zweite Stickstoffatom nicht basisch, was mit der Anwesenheit eines Indol-Kernes im Einklang steht.

¹⁾ C. r. 216, 364 (1943).

Durch Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol geht das Cinchonamin in ein Dihydro-Derivat $C_{19}H_{26}ON_2$ über, welches ein praktisch gleiches Absorptionsspektrum im UV. besitzt, wie das Cinchonamin selbst. Im IR.-Absorptionsspektrum sind die für die $CH_2=C<$ -Gruppe charakteristischen Banden nicht mehr vorhanden (Fig. 2).

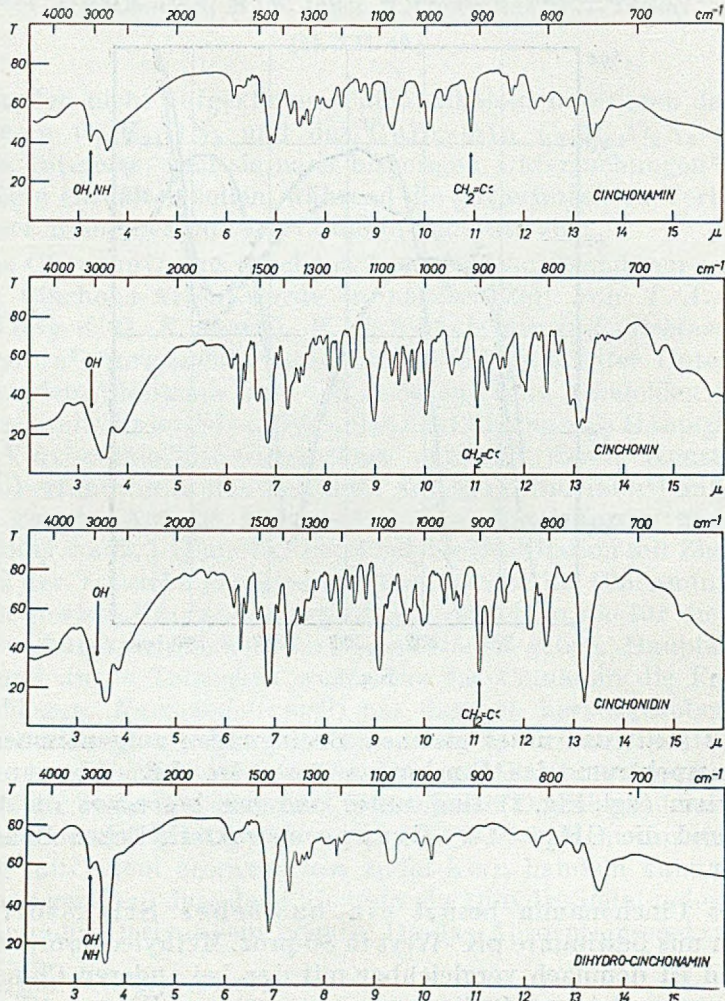


Fig. 2a.

Das Cinchonamin enthält weder Methoxy- noch N-Methyl-Gruppen. Bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* wurde keine Essigsäure gefunden. Von den beiden aktiven Wasserstoffatomen, welche nach *Tschugaeff-Zerewitinoff* nachgewiesen werden

konnten, gehört eines wohl dem Hydroxyl- und das andere dem Indol-Rest an.

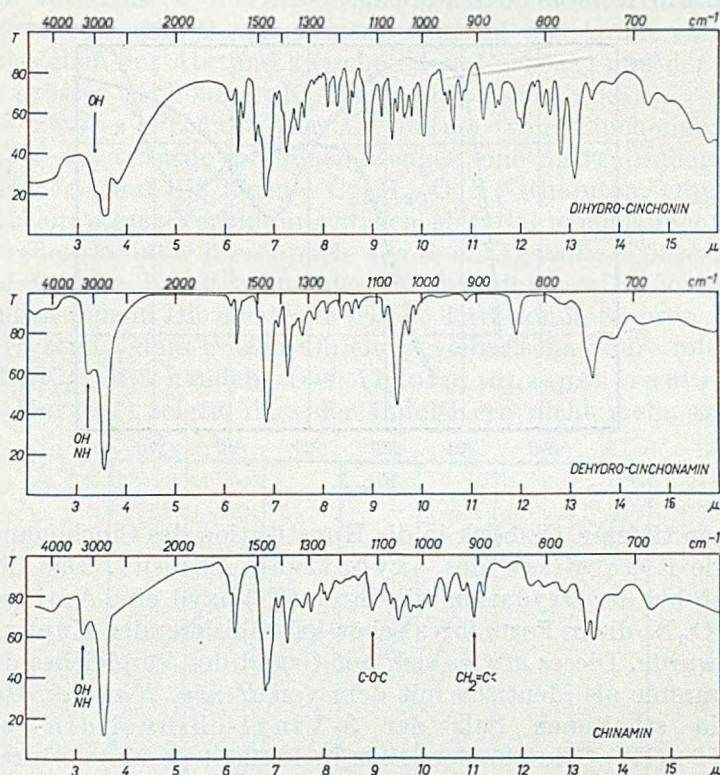


Fig. 2 b.

Eigentümlich ist das Verhalten des Cinchonamins beim Acetylieren. Wir erhielten unter den im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen nicht das in der Literatur erwähnte amorphe Monoacetyl-Derivat, sondern eine schön kristallisierende Verbindung $C_{23}H_{28}O_3N_2$, also ein Diacetyl-Derivat. Die elektrometrische Titration in 80-proz. Methyl-cellosolve zeigte, dass es sich um eine neutrale Verbindung handelt, in welcher der basische Stickstoff acyliert wurde. Durch alkalische Verseifung erhielten wir nicht das gut kristallisierende Cinchonamin zurück, sondern eine amorphe Base. Dass die Acetylierung mit einer tiefgehenden Veränderung des Cinchonamins verbunden ist, zeigt auch das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 3, Kurve 1), welches darauf hinweist, dass eine Doppelbindung in Konjugation zum Indol-Kern hinzugekommen ist. Im Einklang damit ist das Ergebnis der Hydrierung mit Palladiumoxyd-Katalysator in Eisessig, bei welcher das Diacetyl-Derivat im Gegensatz zu Cinchonamin zwei Mol Wasserstoff aufnimmt. Alle

diese Tatsachen sprechen dafür, dass sich das Diacetyl-Derivat von einem Isomeren des Cinchonamins ableitet, welches wir als Allo-cinchonamin bezeichnen wollen.

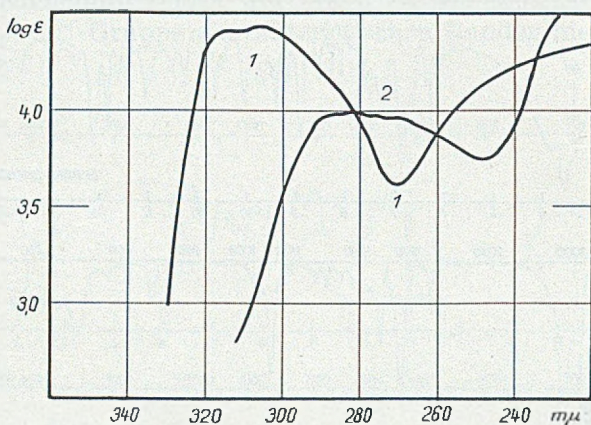


Fig. 3.

Einen tieferen Einblick in die Konstitution des Cinchonamins ergaben die Ergebnisse des oxydativen Abbaus. Das Cinchonamin gab bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd eine Aminosäure $C_{10}H_{15}O_2N$, die in Form ihres schön kristallisierenden Kupfer-Salzes isoliert wurde. Dieses erwies sich auf Grund des Vergleiches der Pulverdiagramme als identisch mit dem von *Henry, Kirby & Shaw* aus Chinamin erhaltenen Salz der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) (III). Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Säure zeigte jedoch im Gegensatz zu den Angaben der englischen Autoren ein negatives Drehungsvermögen. Beim Erwärmen in alkalischer Lösung konnte eine Mutarotation beobachtet werden und schliesslich erreichte das Drehungsvermögen ungefähr den in der Literatur angegebenen positiven Wert. Ein ähnliches Verhalten zeigte eine aus Chinamin hergestellte Säure. Es scheint demnach, dass es sich hier um eine Konfigurationsänderung an dem der Carboxyl-Gruppe benachbarten asymmetrischen Kohlenstoffatom handelt, wie sie in der China-Alkaloid-Reihe schon beobachtet wurde¹⁾.

Es sei noch erwähnt, dass die Lage des Carboxyls in der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure nicht bewiesen wurde. Man nahm aus Analogiegründen an, dass in Chinamin der Rest der Molekel in α' -Stellung des Chinuclidin-Teiles sitzt, wie bei anderen China-Alkaloiden, woraus für die Carboxyl-Gruppe eine α' -Stellung (Kohlenstoffatom 6) folgt. Wir konnten diese Annahme durch die elektrometrische

¹⁾ So ändert das durch Oxydation von Chinin erhaltene Keton die Konfiguration am Kohlenstoffatom 8; vgl. dazu *R. B. Woodward, N. L. Wendler & F. Y. Brutschy*, *Am. Soc.* **67**, 1425 (1945); *W. E. Doering, G. Cortes & L. H. Knox*, *Am. Soc.* **69**, 1700 (1947).

Mikrotitration der durch Abbau des Cinchonamins erhaltenen Säure stützen, die in wässriger Lösung ein $pK_1 < 2,7$ ergab. Dies spricht deutlich für eine α -Amino-carbonsäure, welche bekanntlich pK_1 -Werte von etwa 2—2,4 zeigen, während die Amino-carbonsäuren, in welchen der Abstand zwischen dem Carboxyl und der Amino-Gruppe grösser ist, höhere pK_1 -Werte aufweisen ($> 3,6$)¹⁾.

Als zweites Produkt der Oxydation von Cinchonamin mit Chrom(VI)-oxyd wurde in kleinen Mengen eine Säure isoliert, deren Analysenwerte auf die Formel $C_{16}H_{22}O_7N_2$ stimmten. Obwohl die Konstitution dieser Verbindung wegen Materialmangels nicht aufgeklärt werden konnte, liessen sich aus den Ergebnissen ihrer Untersuchung für die Konstitution des Cinchonamins wichtige Schlussfolgerungen ziehen. Die elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve zeigte, dass es sich um eine zweibasische Säure mit $pK_1' = 5,0$ und $pK_2' = 7,8$ handelt. Das Absorptionsspektrum im UV. (Fig. 4, Kurve 1) zeigte, dass der Indol-Kern nicht mehr anwesend

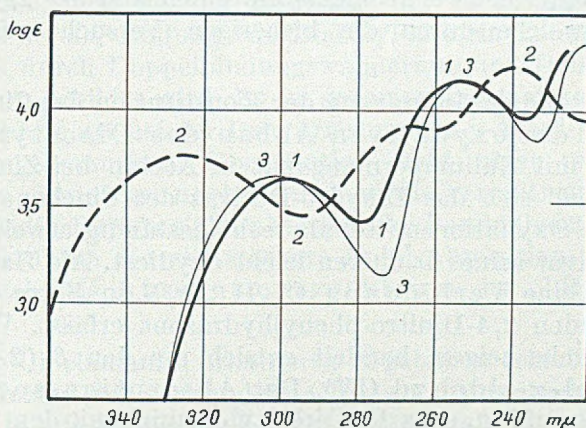
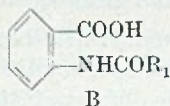
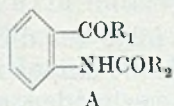


Fig. 4.

ist, und wir nehmen an, dass er oxydativ zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 aufgespalten wurde. Analoge oxydative Spaltungen des Indol-Kernes wurden in neuerer Zeit besonders von *B. Wilkop*²⁾ beschrieben. Je nach der Art der Substitution des Indols kann man bei einer solchen oxydativen Ringspaltung Produkte vom Typus A oder B erwarten.



¹⁾ Vgl. *E. J. Cohn & J. T. Edsall*, *Proteins, Amino Acids and Peptides*, New York 1943, S. 84.

²⁾ *A. 556*, 103 (1944); *558*, 91 (1947).

Wie der Vergleich der Eigenschaften von Modellverbindungen zeigte, lassen sich diese beiden Typen verhältnismässig leicht unterscheiden. Die Absorptionsspektren im UV. sind stark verschieden, wie eine Betrachtung der Absorptionsspektren von N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon (Typus A, $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, Fig. 4, Kurve 2) und N-Acetyl-anthranil-säure (Typus B, $R_1 = \text{CH}_3$, Fig. 4, Kurve 3) zeigt. Das letztere ist sehr ähnlich dem Absorptionsspektrum der aus dem Cinchonamin gewonnenen Verbindung, welche sich ebensowenig wie die N-Acetyl-anthranil-säure bei pH = 7,2 in 50-proz. alkoholischem *Britton-Robinson*-Puffer polarographisch reduzieren lässt, während das N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon zwei polarographische Reduktionsstufen gibt. Es folgt daraus, dass das aus dem Cinchonamin erhaltene Abbauprodukt sehr wahrscheinlich die Konstitution einer N-Acyl-anthranilsäure besitzt, woraus dann geschlossen werden konnte, dass der Chinuclidin-Teil im Cinchonamin in der α -Stellung des Indol-Kernes sitzt. Es blieb noch die Aufgabe übrig, die Lage von zwei Kohlenstoffatomen und des Hydroxyls zu bestimmen, welche durch die bisherigen Versuche nicht erfasst wurden.

Die vollständige Aufklärung der Konstitution des Cinchonamins gelang durch den oxydativen Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur. Während sich das Dihydro-Derivat des Cinchonamins gegen das erwähnte Oxydationsmittel als recht beständig erweist, wird das Diacetyl-Derivat seines Isomeren leicht oxydiert. Als Hauptprodukt wurde dabei eine Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ in Form ihres schön kristallisierenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazons erfasst. Wie die folgenden Versuche zeigen, handelt es sich um den β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyd (IV). Das Absorptionsspektrum im UV. weist darauf hin, dass die Carbonyl-Gruppe mit dem Indol-Kern konjugiert ist. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht daraus das bisher nicht beschriebene kristalline α -Oxymethyl- β -(2-oxy-äthyl)-indol (V), welches mit einem von *W. I. Taylor*¹⁾ synthetisch hergestellten Präparat identisch war. Aus diesem letzteren konnte schliesslich das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyds durch partielle Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton, Acetylierung und Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin hergestellt werden.

Für das Diacetyl-allo-cinchonamin folgt aus diesen Ergebnissen die Formel VI. Die Acetylierung des Cinchonamins ist demnach mit einer Spaltung des Chinuclidin-Systems verbunden, welche ihre Analogie in den Spaltungsreaktionen des Gramins findet²⁾. Für das Cin-

1) Vgl. die nachfolgende Mitteilung.

2) *J. Madinaveitia*, Soc. 1937, 1927.

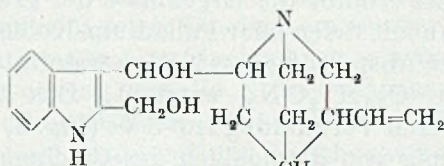
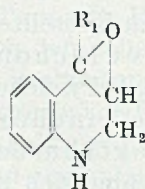
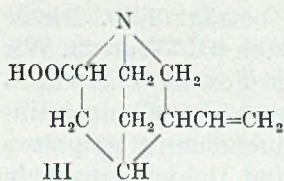
chonamin selbst lässt sich auf Grund der Konstitution der beiden wichtigsten Abbauprodukte — der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) und des β -(2-Acetoxyäthyl)-indol- α -aldehyds — die Formel VII eines α -[3'-Vinyl-chinuclidyl-(6')]- β -(2-oxy-äthyl)-indols ableiten.

Die aufgestellte Formel erlaubt die Ergebnisse der Dehydrierung des Cinchonamins mit Selen oder Palladium-Kohle zu interpretieren, bei welcher unter Abspaltung von 2 Wasserstoffatomen das Dehydro-cinchonamin $C_{19}H_{22}ON_2$ entsteht. Das Absorptionsspektrum der letzteren Verbindung im UV. (Fig. 3, Kurve 2) unterscheidet sich nur wenig von demjenigen des Cinchonamins; es besteht dagegen ein beträchtlicher Unterschied in der Basizität. Der durch elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve gemessene pK' -Wert für das Dehydrierungsprodukt beträgt 4,80. Dieser Wert entspricht den bei Pyridin-Basen beobachteten pK' -Werten. Wir schreiben deshalb dem Dehydro-cinchonamin die Formel VIII zu, in der Annahme, dass bei der Dehydrierung zuerst das Chinuclidin-System wie bei der Bildung von Diacetyl-allo-cinchonamin gespalten wird, wobei durch Doppelbindungswanderung und Dehydrierung ein Pyridin-Kern gebildet wird. Es sei daran erinnert, dass das Chinuclidin selbst sehr glatt bei der Dehydrierung das γ -Äthyl-pyridin gibt¹⁾. Mit der angenommenen Konstitution steht nicht nur das UV.-Absorptionsspektrum, bei welchem die verhältnismässig schwache, für Pyridin-Derivate charakteristische Bande (bei 250 bis 270 $m\mu$, $\log \epsilon \sim 3,5$) durch die viel stärkere Indol-Absorption überdeckt ist, sondern auch das Absorptionsspektrum im IR. (Fig. 2) im Einklang.

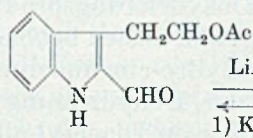
Die an Cinchonamin erhaltenen Ergebnisse erlaubten uns, auch die Konstitution des verwandten Chinamins weitgehend aufzuklären, indem es uns gelang, die beiden Alkaloide auf einfache Weise miteinander experimentell zu verknüpfen. Das Chinamin zeigt das UV.-Absorptionsspektrum eines Dihydro-indol-Derivates (Fig. 1, Kurve 2). Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2) schliesst die Möglichkeit eines wenig reaktiven Carbonyls aus, weist dagegen auf eine C—O—C-Gruppe hin (Absorptionsbande bei etwa 9 μ). In der Annahme, dass es sich um ein Epoxyd handle (vgl. die Formel II von *Robinson*), haben wir das Chinamin einer Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen. Die Sublimation des Reduktionsproduktes im Hochvakuum ergab das Cinchonamin. Offenbar bildet sich durch die Hydrogenolyse des Epoxyd-Ringes ein Alkohol, welcher durch Wasserabspaltung das Cinchonamin gibt. Von den in Frage kommenden Möglichkeiten ziehen wir für den Epoxyd-Ring besonders die in der Formel IX wiedergegebene Lage vor. Die For-

¹⁾ V. Prelog & K. Balenović, B. 74, 1508 (1941).

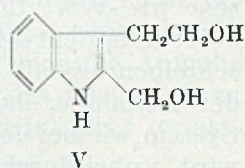
mel IX erlaubt die mannigfaltigen, teilweise ungewöhnlichen Reaktionen des Chinamins befriedigend zu interpretieren. Wir haben unsere Ergebnisse Sir *Robert Robinson* mitgeteilt, welcher in einer Mitteilung aus seinem Laboratorium über die Chemie des Chinamins berichtet wird¹⁾.

I Chinamin (*Kirby* 1945)II Chinamin (*Robinson* 1949)

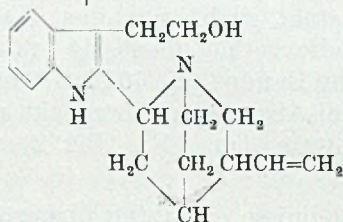
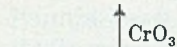
III



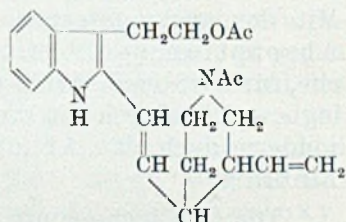
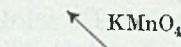
IV



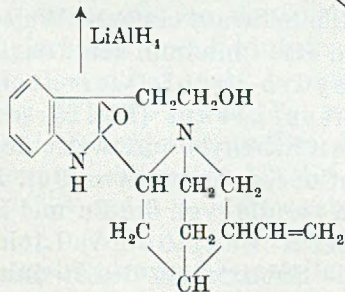
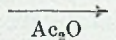
V



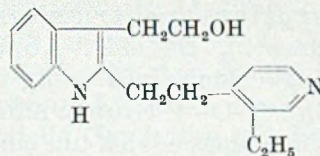
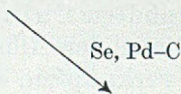
VII Cinchonamin



VI



IX Chinamin (?)



VIII

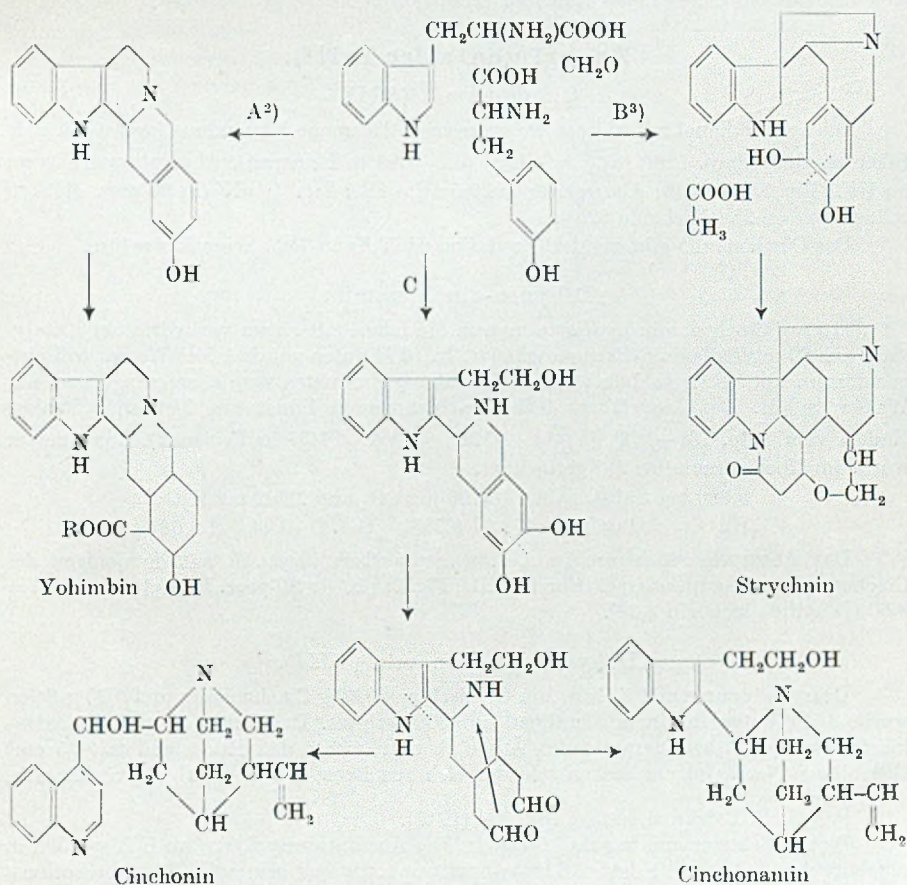
Die Konstitutionsaufklärung des Chinamins und Cinchonamins scheint uns vom Standpunkt der Biogenese der China-Alkaloide, deren

¹⁾ Wir danken Sir *Robert Robinson* für die Übersendung einer Kopie der Arbeit, die demnächst in Soc. erscheinen wird.

Entstehung aus Aminosäuren und deren Zusammenhang mit anderen Alkaloid-Gruppen nicht ersichtlich war, interessant zu sein.

Wir erinnern an die Hypothese von *R. B. Woodward*¹⁾, welcher zwei wichtige Alkaloid-Gruppen, die Yohimbé- und die Strychnos-Alkaloide, aus denselben Grundbausteinen Tryptophan, 3,4-Dioxyphenylalanin und Formaldehyd auf zwei verschiedenen Wegen A und B ableitet (vgl. die Formelübersicht). Wenn man nun einen dritten Kondensationsweg C annimmt und die für die *Woodward*'sche Hypothese wesentliche Spaltung des 3,4-Dioxyphenyl-Ringes durchführt, so kommt man unter Annahme plausibler Reaktionen zum Cinchonamin. Der Übergang zum Cinchonin durch Öffnung der Indol- und Schließung des Chinolin-Ringsystems wäre eine weitere Variante.

Biogenese der Yohimbé-, Strychnos- und China-Alkaloide.



¹⁾ Nature **162**, 155 (1948).

²⁾ *G. Hahn* und Mitarbeiter, B. **67**, 2031 (1934); **71**, 2192 (1938); A. **520**, 123 (1935).

³⁾ *R. B. Woodward*, Nature **162**, 155 (1948).

Wir möchten besonders den heuristischen Wert solcher Überlegungen betonen, welche erlauben, mehrere wichtige Alkaloid-Gruppen auf dieselben oder ähnliche Bausteine zurückzuführen und so bei der Konstitutionsaufklärung arbeitshypothetisch von mehreren Alternativen, die sich aus den experimentellen Resultaten ergeben, die richtige leichter zu wählen¹⁾. Dagegen scheint uns unsere Kenntnis der chemischen Vorgänge in vivo noch zu gering zu sein, um eine eingehendere Diskussion der Reaktionsmechanismen zu rechtfertigen.

Wir danken Hrn. Dr. *T. M. Sharp*, London, für ein Vergleichspräparat des Kupfersalzes der 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) und Hrn. Dr. *Raymond-Hamet*, Paris, für ein Muster des Chinamins. Die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Dr. *Hs. H. Günthard*, die Pulverdiagramme Hrn. *H. Auerswald* und die elektrometrischen und polarographischen Untersuchungen Hrn. *O. Häfliger*.

Der eine von uns (*W.I.T.*) dankt dem *Council for Scientific and Industrial Research*, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil²⁾.

Cinchonamin (VII).

Die aus Methanol in farblosen Prismen kristallisierende Verbindung besitzt folgende Eigenschaften: Smp. 186°, $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ ($c = 0,66$ in Feinsprit), Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 1; Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,28 (Cinchonin 8,20).

Das Cinchonamin gibt bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* keine Essigsäure.

Dihydro-cinchonamin.

110 mg Cinchonamin hydrierte man in Methanol mit einem vorhydrierten Katalysator aus 60 mg Palladium-Bariumcarbonat. In 10 Minuten wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Lösung des Hydrierungsproduktes wurde eingengt und mit Wasser gefällt. Das ausgefallene Dihydro-cinchonamin bildet aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 161—162°, $[\alpha]_D^{23} = +122^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,37$ in Feinsprit). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 10,700 mg CO₂ und 2,962 mg H₂O

C₁₉H₂₆ON₂ Ber. C 76,47 H 8,78% Gef. C 76,44 H 8,68%

Das Absorptionsspektrum im UV. war praktisch identisch mit demjenigen des Cinchonamins. Absorptionsspektrum im I.R.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,60 (Dihydro-cinchonin 8,24).

Dehydro-cinchonamin (VIII).

Dehydrierung mit Selen. Ein Gemisch aus 0,30 g Cinchonamin und 0,20 g Selen wurde 15 Minuten in einem Metallbad auf 300° erhitzt. Das Reaktionsprodukt extrahierte man mit Äther, dampfte den Äther ab und kochte den Rückstand mit 25 cm³ Benzol aus. Nach einigem Stehen schieden sich aus Benzol stark gefärbte Kristalle aus,

¹⁾ Vgl. *R. Robinson*, *Nature* **162**, 524 (1948).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit dem *Beckman*-Spektrophotometer gemessen. Die Absorptionsspektren im IR. sind mit dem *Baird*-Spektrographen in Nujol-Suspension aufgenommen. Über die angewandte Technik der elektrometrischen Titration vgl. *Helv.* **31**, 1329 (1948), und über die Versuchsbedingungen der polarographischen Untersuchungen vgl. *Helv.* **32**, 2099 (1949).

welche mit Benzol gewaschen und in 20 cm³ Alkohol aufgenommen wurden. Die alkoholische Lösung kochte man mit 0,1 g Aktivkohle, filtrierte und dampfte zur Trockne ein. Den Rückstand löste man aus 10 cm³ kochendem Benzol um, wobei 21 mg gelbliche Kristalle ausfielen, welche im Hochvakuum destilliert und aus Benzol umkristallisiert wurden; Smp. 203–204°.

3,658 mg Subst. gaben 10,433 mg CO₂ und 2,444 mg H₂O

C₁₉H₂₂ON₂ Ber. C 77,51 H 7,53% Gef. C 77,83 H 7,48%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 2; Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 2; pK' (in 80-proz. Methyl-cellosolve) = 4,80.

Dehydrierung mit Palladium-Kohle. 0,35 g Cinchonamin wurden mit 0,19 g Palladium-Kohle in einem Metallbad auf 225–240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch kochte man mehrmals mit heissem absolutem Alkohol aus und dampfte die alkoholischen Auszüge ein. Der Rückstand gab nach Umlösen aus Benzol Kristalle vom Smp. 193°, welche nach Sublimation im Hochvakuum und wiederholter Umkristallisation aus Benzol 25 mg weisse Nadeln vom Smp. 203–204° lieferten.

Oxydation des Cinchonamins mit Chrom(VI)-oxyd.

4 g Cinchonamin in 60 cm³ Wasser und 5 g konz. Schwefelsäure wurden bei 50° tropfenweise mit einer Lösung von 15 g Chrom(VI)-oxyd in 60 cm³ Wasser und 19 g konz. Schwefelsäure versetzt. Die Zugabe des Oxydationsmittels erforderte 2 1/2 Stunden; das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 Stunden gerührt.

Die wässrige Lösung filtrierte man vom Niederschlag ab, der mit Wasser gründlich gewaschen wurde. Die Schwefelsäure im Filtrat entfernte man durch Zugabe einer heissen Lösung von 75 g Bariumhydroxyd in 1 Liter Wasser. Nach dem Filtrieren wurde die wässrige Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 3 g Kupfersulfat in 10 cm³ Wasser versetzt. Das Gemisch dampfte man wieder zur Trockne ein und extrahierte erschöpfend mit Chloroform, in welchem sich 1,45 g des Rückstandes lösten.

Durch Fällung mit Schwefelwasserstoff in Chloroform-Lösung erhielt man daraus 1,19 g eines Öls, aus welchem durch Auflösen in wenig Methanol 30 mg der in Methanol schwerlöslichen, in farblosen Nadeln kristallisierenden Säure C₁₆H₂₂O₇N₂ erhalten werden konnten. Die Mutterlauge von dieser letzteren wurden eingedampft, in 10 cm³ heissem Wasser gelöst und mit 1 g Kupferacetat versetzt. Das Gemisch dampfte man im Vakuum zur Trockne ein und löste den Rückstand in Chloroform auf. Nach dem Einengen der Chloroform-Lösung kristallisierte in schönen blauen Nadeln das Kupfersalz der 3-Vinyl-chinuclidincarbonsäure-(6) aus.

Säure C₁₆H₂₂O₇N₂.

Die aus wässrigem Methanol umgelöste Substanz wurde zur Analyse 24 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 260°.

3,970 mg Subst. gaben 7,932 mg CO₂ und 2,198 mg H₂O

3,375 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (17°, 724 mm)

C₁₆H₂₂O₇N₂ Ber. C 54,23 H 6,26 N 7,91%

Gef. „ 54,53 „ 6,20 „ 7,54%

pK₁' ~ 4,8 pK₂' ~ 7,8 (in 80-proz. Methyl-cellosolve).

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 1. Vergleichsspektren: N-Äthoxalyl-o-amino-acetophenon Kurve 2; N-Acetyl-anthranilsäure Kurve 3.

3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) (III).

Das Kupfersalz der Säure konnte durch Chromatographieren in Chloroform-Lösung an Aluminiumoxyd gereinigt werden, wobei es mit Chloroform-Methanol 19:1 eluiert werden konnte, während eine grüne Verunreinigung in der Säule zurückblieb. Das aus Chloroform umgelöste Salz (0,5 g) zersetzte sich bei 295°. Zur Analyse wurde 35 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 7,602 mg CO₂ und 2,430 mg H₂O und 0,708 mg CuO

3,320 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₂₀H₃₀O₅N₂Cu Ber. C 54,34 H 6,84 N 6,34 Cu 14,38%

Gef. „ 53,94 „ 7,07 „ 6,33 „ 14,71%

Das Pulverdiagramm war vollständig identisch mit demjenigen des 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsauren Kupfers aus Chinamin.

0,295 g des Kupfersalzes wurden in 50 cm³ Chloroform mit Schwefelwasserstoff zersetzt, wobei 0,1 g Kupfersulfid erhalten wurde. Aus der farblosen Chloroform-Lösung kristallisierten beim Verdampfen farblose, in Methanol sehr leicht lösliche Nadeln, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 160–170° sublimiert wurden. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und musste vor der Einwaage im Schweinchen über Phosphorpentoxyd nachgetrocknet werden; Smp. 209–210; $[\alpha]_D^{23} = -29^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,989 in Chloroform; keine Änderung nach 3tägigem Stehen bei Zimmertemperatur).

3,436 mg Subst. gaben 8,313 mg CO₂ und 2,585 mg H₂O

C₁₀H₁₅O₂N Ber. C 66,27 H 8,34% Gef. C 66,03 H 8,41%

pK₁' < 2,7; pK₂' = 10,6 (in wässriger Lösung).

Mutarotation in alkalischer Lösung:

$[\alpha]_D^{23}$	0,1-n. H ₂ SO ₄ (c = 1,41)	1-n. NaOH (c = 0,98)
Sofort nach dem Auflösen	-31°	-10°
Nach 13stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad	-28°	+81° ¹⁾

Diacetyl-allo-cinchonamin (VI).

110 mg Cinchonamin und 30 mg Acetanhydrid wurden 3 Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsgemisch dampfte man im Vakuum ein, worauf der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert wurde. Die mit Wasser gewaschenen Chloroform-Auszüge hinterliessen beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, der aus Methanol in farblosen Nadeln kristallisierte und im Hochvakuum bei etwa 200° sublimierte; Smp. 159°; $[\alpha]_D^{17} = -7^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,03 in Chloroform). Zur Analyse wurde 14 Stunden im Hochvakuum bei 100–110° getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,779 mg CO₂ und 2,438 mg H₂O

3,486 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (18°, 724 mm)

5,122 mg Subst. verbr. 2,709 cm³ 0,01-n. KOH

C₂₃H₂₈O₃N₂ Ber. C 72,60 H 7,42 N 7,34 2 CH₃CO 22,62%

Gef. „ 72,44 „ 7,41 „ 7,32 „ 22,75%

Mikrohydrierung mit Palladiumoxyd-Katalysator in Eisessig: 10,102 mg Subst. verbr. 1,358 cm³ H₂ (21,2°, 718 mm) gef. D.Z. 2,00.

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 4, Kurve 1.

Oxydation des Diacetyl-allo-cinchonamins mit Kaliumpermanganat in Aceton.

Zu 200 mg Diacetyl-allo-cinchonamin in 20 cm³ Aceton wurde unter ständigem Schütteln 1,48 g Kaliumpermanganat in 40 cm³ Aceton während 8 Stunden langsam zugegeben. Das Gemisch liess man über Nacht stehen, worauf die Aceton-Lösung filtriert und eingedampft wurde. Den Rückstand destillierte man im Hochvakuum. Das Absorptionsspektrum des Destillates war praktisch identisch mit demjenigen von β-Methyl-

¹⁾ Nach dem Ansäuern wurde ein $[\alpha]_D^{23} = +42^\circ$ beobachtet.

indol- α -aldehyd (Absorptionsmaxima bei 238 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,00$) und 315 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$)); (vgl. Fig. 2, Kurve 2 der nachfolgenden Mitteilung von *W. I. Taylor*)¹).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon kristallisierte aus Pyridin-Methanol in roten Kristallkörnchen vom Smp. 266°, welche mit dem synthetisch hergestellten 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyds (IV) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,733 mg Subst. gaben 7,598 mg CO₂ und 1,407 mg H₂O
 C₁₉H₁₇O₆N₅ Ber. C 55,47 H 4,17% Gef. C 55,53 H 4,20%

Das Oxydationsprodukt, welches auf analoge Weise aus 150 mg Diacetyl-allo-cinchonamin gewonnen worden war, wurde 15 Minuten mit 50 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 cm³ Äther stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch zersetzte man mit einigen Tropfen Wasser und extrahierte sowohl die wässrige Lösung als auch den Niederschlag gut mit Äther aus. Nach dem Eindampfen des Äthers blieben 12 mg einer kristallinen Verbindung zurück, welche aus Benzol umgelöst bei 84–85° schmolz und mit dem synthetischen α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyläthyl)-indol (VI) keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 56° im Hochvakuum getrocknet.

3,656 mg Subst. gaben 9,237 mg CO₂ und 2,195 mg H₂O
 C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 68,95 H 6,72%

Das Absorptionsspektrum im UV. war identisch mit demjenigen des synthetisch hergestellten Präparates¹) (Absorptionsmaxima bei 224 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,55$) und 284 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,99$)).

Reduktion des Chinamins mit Lithiumaluminiumhydrid zu Cinchonamin.

58 mg Chinamin und 40 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 cm³ Äther wurden 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Zersetzen mit wenig Wasser wurde das Reduktionsprodukt gut mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers sublimierte man den Rückstand bei 170° im Hochvakuum. Die erhaltene Verbindung schmolz bei 181° und gab mit Cinchonamin keine Schmelzpunktserniedrigung. $[\alpha]_D^{20} = +113^{\circ} \pm 10^{\circ}$ ($c = 0,33$ in Chloroform).

3,750; 3,597 mg Subst. gaben 10,570; 10,140 mg CO₂ und 2,738; 2,630 mg H₂O
 C₁₉H₂₄ON₂ Ber. C 76,99 H 8,16% Gef. C 76,92; 76,93 H 8,17; 8,18%

Die Absorptionsspektren im UV. und im IR. waren praktisch identisch mit denjenigen von Cinchonamin.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Das Cinchonamin ist eine einsäurige Base C₁₉H₂₄ON₂, welche im UV. ein für Indol-Derivate charakteristisches Absorptionsspektrum aufweist und zusätzlich zum Indol-Ring eine leicht hydrierbare Doppelbindung besitzt. Der Sauerstoff ist in Form einer Hydroxyl-Gruppe anwesend.

2. Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd wurde aus Cinchonamin die 3-Vinyl-chinuclidin-carbonsäure-(6) erhalten. Die Acetylierung des Cinchonamins führt unter Sprengung des Chinuclidin-Systems zu einem neutralen Diacetyl-Derivat, in dem eine Doppelbindung in Konjugation zum Indol-Kern steht. Durch Oxydation dieses

¹) Vgl. die nachfolgende Mitteilung, Seite 164.

Diacetyl-Derivates mit Kaliumpermanganat in Aceton bildete sich der β -(2-Acetoxy-äthyl)-indol- α -aldehyd. Diese Abbauergebnisse führen zu der Formel VII für das Cinchonamin.

3. Chinamin gibt bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Sublimation des Reduktionsproduktes im Hochvakuum das Cinchonamin. Auf Grund dieser Überführung und der Absorptionsspektren von Chinamin im UV. und IR. wird für dieses letztere die Formel IX vorgeschlagen.

4. Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Cinchonamin und Chinamin werden Überlegungen über die Biosynthese der China-Alkaloide gemacht.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Paris,
und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

24. Über China-Alkaloide.

8. Mitteilung¹).

Über α -Oxymethyl-indole und Indol- α -aldehyde. Synthese des α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indols, eines Abbauproduktes des Cinchonamins

von W. I. Taylor.

(21. XII. 49.)

Indol-Derivate mit einer Oxymethyl-Gruppe in α -Stellung sind bisher wenig untersucht worden. *S. G. P. Plant & M. L. Tomlinson*²) stellten durch Bromierung von N-Acetyl-2,3-dimethyl-indol und nachfolgende Hydrolyse eine Verbindung her, der sie auf Grund theoretischer Überlegungen die Konstitution eines α -Oxymethyl- β -methyl-indols zuschrieben. Nachdem die vorliegende Arbeit beendet worden war, erschien eine Mitteilung von *W. J. Brehm*³), der die einfachste Verbindung dieser Reihe, das α -Oxymethyl-indol, durch Reduktion des Indol- α -carbonsäure-esters mit Lithiumaluminiumhydrid herstellte⁴).

¹) 7. Mitt. Helv. **33**, 150 (1950).

²) Soc. **1933**, 955.

³) Am. Soc. **71**, 3541 (1949).

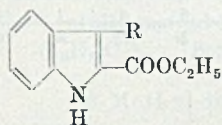
⁴) Im Gegensatz dazu sind mehrere β -Oxymethyl-indole bekannt, vgl. Soc. **1933**, 955; **1937**, 1927; G. **61**, 60 (1931); **62**, 844 (1932) Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **72**, 221 (1939).

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Konstitution des Cinchonamins und Chinamins, für welche Formeln mit einer Oxymethyl-Gruppe in α -Stellung des Indol-Kernes diskutiert worden sind¹⁾, stellte ich die Verbindungen IV, V und VI durch Reduktion der entsprechenden Indol- α -carbonsäure-ester I²⁾, II³⁾ und III⁴⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid her. Da diese letzteren aus α -Ketosäureestern leicht zugänglich sind, bildet ihre Reduktion einen allgemeinen Weg zur Herstellung von α -Oxymethyl-indol-Derivaten.

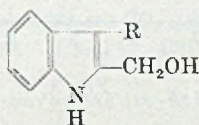
Das auf diese Weise hergestellte α -Oxymethyl- β -methylindol (V) war identisch mit der von *Plant & Tomlinson* beschriebenen Verbindung, womit bewiesen wurde, dass diese letztere wirklich die ihr zugeschriebene Konstitution besitzt.

Die α -Oxymethyl-indole sind beständig gegen Alkalien, dagegen recht unbeständig gegenüber Säuren. Besonders empfindlich sind die in β -Stellung substituierten α -Oxymethyl-indole, welche schon bei Zimmertemperatur mit verdünnten Mineralsäuren in harzartige Produkte übergehen. Sie erinnern in dieser Hinsicht an die o- und p-Oxymethyl-phenole und -aniline.

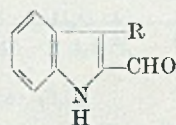
Mit Acetanhydrid und Pyridin gehen die α -Oxymethyl-indole in die entsprechenden O-Acyl-Derivate über. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur liessen sich aus den α -Oxymethyl-indolen in etwa 30 bis 40-proz. Ausbeute die bisher unbekanntenen Indol- α -aldehyde⁵⁾ VII, VIII und IX herstellen, welche in Alkoholen schwer lösliche 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone geben. Die Indol- α -aldehyde sind verhältnismässig beständig gegen weitere Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton, Silberoxyd oder *Fehling'scher* Lösung.



I R = H

II R = CH₃III R = CH₂COOC₂H₅

IV R = H

V R = CH₃VI R = CH₂CH₂OH

VII R = H

VIII R = CH₃IX R = CH₂CH₂OH

In Fig. 1 und 2 sind die UV.-Absorptionsspektren der α -Oxymethyl-indole (Kurven 1), Indol- α -aldehyde (Kurven 3) und Indol- α -

¹⁾ Vgl. Soc. 1945, 528.

²⁾ H. Fischer & K. Pistor, B. 56, 2317 (1923).

³⁾ W. Wislicenus & E. Arnold, B. 20, 3395 (1887); A. 246, 334 (1888).

⁴⁾ F. E. King & P. L'Ecuyer, Soc., 1934, 1903.

⁵⁾ Einfache Indol- α -aldehyde sind bisher nicht beschrieben worden. β -Hydroxy-indol- α -aldehyd: B. 43, 1973 (1910).

carbonsäure-ester (Kurven 2) in alkoholischer Lösung dargestellt. Die in β -Stellung mit einem Alkyl substituierten Verbindungen (Fig. 2) besitzen Absorptionsmaxima, welche deutlich nach längeren Wellenlängen verschoben sind gegenüber denjenigen der entsprechenden nicht substituierten Verbindungen (Fig. 1). Das IR.-Absorptionsspektrum des α -Oxymethyl- β -methyl-indols ist in Fig. 3 abgebildet.

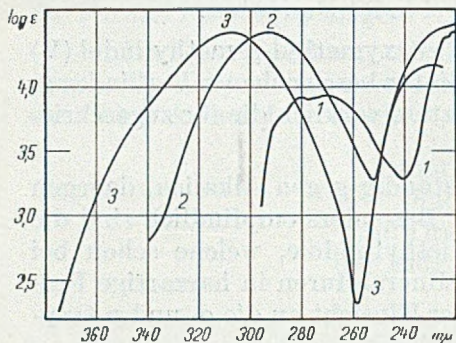


Fig. 1.

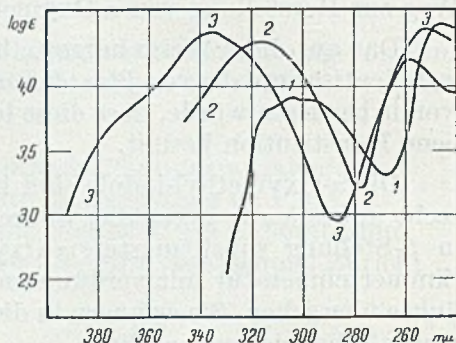


Fig. 2.

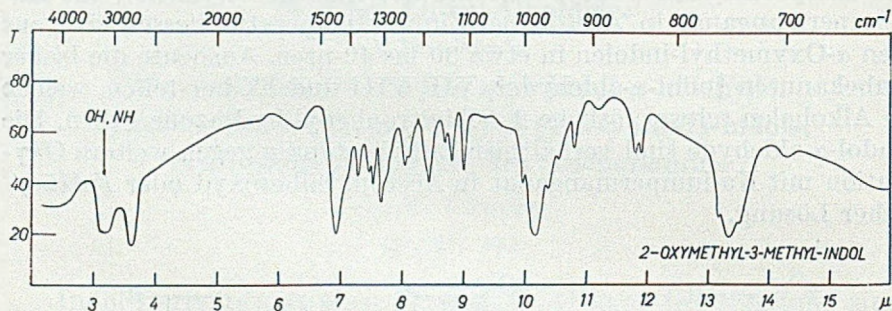


Fig. 3

Der Vergleich der Eigenschaften wies deutlich darauf hin, dass in Cinchonamin und Chinamin keine α -Oxymethyl-Derivate des Indols vorliegen können.

Die synthetisch hergestellten Verbindungen α -(Oxymethyl)- β -(2-oxyäthyl)-indol (VI) und β -(2-Acetoxyäthyl)-indol- α -aldehyd (X) liessen sich jedoch mit zwei Abbauprodukten des Diacetyl-*allo*-cinchonamins identifizieren. Dadurch gelang es, wie in der vorhergehenden Abhandlung dargelegt wurde, die Konstitution des Indol-Anteils von Cinchonamin und somit auch die Konstitution des Alkaloids selbst vollständig aufzuklären.

Ich danke Hrn. *Hs. H. Günthard* für das IR.-Absorptionsspektrum und dem *Council of Scientific and Industrial Research, New Zealand*, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil¹⁾.Indol- α -carbonsäure-äthylester (I).

Die aus dem Phenylhydrazon der Brenztraubensäure nach *H. Fischer* und *K. Pistor*²⁾ hergestellte Verbindung kristallisierte aus wässrigem Alkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 121—122°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

$C_{11}H_{11}O_2N$ Ber. C 69,82 H 5,86% Gef. C 69,94 H 5,72%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 2.

 α -Oxymethyl-indol (IV).

Die durch Reduktion von Indol- α -carbonsäure-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther erhaltene Verbindung³⁾ schmolz nach Umlösen aus Äthylacetat-Petroläther bei 75°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

3,768 mg Subst. gaben 10,137 mg CO_2 und 2,058 mg H_2O

C_9H_9ON Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,42 H 6,11%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 1.

Das Acetyl-Derivat des α -Oxymethyl-indols bildete aus Alkohol Täfelchen vom Smp. 110—112°, welche zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,750 mg Subst. gaben 9,594 mg CO_2 und 1,958 mg H_2O

$C_{11}H_{11}O_2N$ Ber. C 69,82 H 5,86% Gef. C 69,82 H 5,84%

Indol- α -aldehyd (VII).

55 mg α -Oxymethyl-indol und 150 mg gepulvertes Kaliumpermanganat wurden über Nacht in 20 cm³ Aceton geschüttelt. Den Überschuss an Oxydationsmittel entfernte man durch Zugabe von Alkohol. Das Reaktionsgemisch wurde darauf filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch Sublimation im Hochvakuum 21 mg (39% der Theorie) des kristallinen Aldehyds. Zur Analyse wurde aus wässrigem Alkohol umgelöst und im Hochvakuum resublimiert.

3,550 mg Subst. gaben 9,671 mg CO_2 und 1,546 mg H_2O

C_9H_7ON Ber. C 74,47 H 4,86% Gef. C 74,33 H 4,87%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 1, Kurve 3.

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des Aldehyds bildete aus Pyridin-Methanol rote Kriställchen vom Smp. 315—320° (Zers.).

1,816 mg Subst. gaben 3,688 mg CO_2 und 0,565 mg H_2O

$C_{15}H_{11}O_4N_5$ Ber. C 55,38 H 3,41% Gef. C 55,42 H 3,48%

 β -Methyl-indol- α -carbonsäure-äthylester (II).

Durch Einwirkung einer alkoholischen Chlorwasserstoff-Lösung auf Phenylhydrazon des α -Keto-buttersäure-äthylesters⁴⁾ erhielt man farblose Kristalle vom Smp. 133—134°⁵⁾, welche aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurden.

$C_{12}H_{13}O_2N$ Ber. C 70,91 H 6,45% Gef. C 70,83 H 6,30%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 2.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit dem *Beckman*-Spektrophotometer gemessen. Das Absorptionsspektrum im IR. ist in Nujol-Suspension mit dem *Baird*-Spektrographen aufgenommen.

²⁾ B. 56, 2317 (1923): Smp. 119°.

³⁾ Über die Einzelheiten vgl. *W. J. Brehm*, Am. Soc. 71, 3541 (1949).

⁴⁾ Für die Überlassung von α -Keto-buttersäure-äthylester danke ich Herrn Dr. *H. Schinz* bestens.

⁵⁾ *W. Wislicenus & E. Arnold*, B. 20, 3395 (1887); A. 246, 334 (1888) geben Smp. 133—134° an.

α -Oxymethyl- β -methyl-indol (V).

Zu 0,35 g Lithiumaluminiumhydrid, welche mit 10 cm³ absolutem Äther überdeckt waren, gab man in kleinen Portionen unter Schütteln 2,5 g gepulverten β -Methyl-indol-(2)-carbonsäure-äthylester hinzu, wobei eine heftige Reaktion beobachtet werden konnte. Nach kurzem Stehen wurde vorsichtig so viel Wasser zugefügt, dass sich eine dicke Paste bildete. Die Ätherschicht wurde abdekantiert und der Rückstand mit Äther gut gewaschen. Die ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen das kristalline Reduktionsprodukt, welches nach Umkristallisieren aus Benzol-Plättchen vom Smp. 123—124° bildete¹⁾. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° destilliert.

3,747 mg Subst. gaben 10,264 mg CO₂ und 2,354 mg H₂O
 C₁₀H₁₁ON Ber. C 74,51 H 6,88% Gef. C 74,75 H 7,03%

Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 1.

Absorptionsspektrum im IR.: Fig. 3.

Das Acetyl-Derivat liess sich nicht durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Natriumacetat erhalten. Es bildete sich dagegen leicht mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur und kristallisierte aus Petroläther in kleinen Prismen vom Smp. 92°.

3,718 mg Subst. gaben 9,676 mg CO₂ und 2,136 mg H₂O
 C₁₂H₁₃O₂N Ber. C 70,91 H 6,45% Gef. C 71,02 H 6,43%

 β -Methyl-indol- α -aldehyd (VIII).

Aus 90 mg α -Oxymethyl- β -methyl-indol erhielt man 28 mg (31% der Theorie) des Aldehyds, welcher nach Umlösen aus Benzol bei 139—140° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde.

3,700 mg Subst. gaben 10,215 mg CO₂ und 1,928 mg H₂O
 C₁₀H₉O₂N Ber. C 75,39 H 5,70% Gef. C 75,38 H 5,83%

Das Absorptionsspektrum im UV.: Fig. 2, Kurve 3.

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydrizon bildete aus Pyridin-Methanol rote Körnchen, welche bei 306—309° unter Zersetzung schmolzen.

3,692 mg Subst. gaben 7,673 mg CO₂ und 1,293 mg H₂O
 C₁₆H₁₃O₄N₅ Ber. C 56,63 H 3,86% Gef. C 56,72 H 3,92%

Diäthylester der Indol- α -carbonsäure- β -essigsäure (III).

α -Acetyl-glutarsäure-diäthylester wurde nach *Japp & Klingemann* mit Phenyl-diazoniumchlorid in schwach alkalischer Lösung umgesetzt und das gebildete Phenyl-hydrizon mit alkoholischer Schwefelsäure cyclisiert²⁾. Das Produkt bildete Plättchen vom Smp. 84°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 56° getrocknet wurden.

C₁₅H₁₇O₄N Ber. C 65,44 H 6,22% Gef. C 65,51 H 6,31%

 α -Oxymethyl- β -(2-oxy-äthyl)-indol, α -Oxymethyl-tryptophol (VI).

Aus 900 mg Diäthylester erhielt man 550 mg (90% der Theorie) des rohen Dialkohols, welcher aus Benzol umgelöst bei 83—84° schmolz. Zur Analyse trocknete man bei 56° im Hochvakuum.

3,770 mg Subst. gaben 9,580 mg CO₂ und 2,334 mg H₂O
 C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 69,35 H 6,93%

Das Absorptionsspektrum im UV. war praktisch identisch mit demjenigen des α -Oxymethyl- β -methyl-indols.

Die Verbindung war identisch mit dem durch Abbau des Diacetyl-allo-cinchonamins³⁾ erhaltenen Produkt.

¹⁾ *S. G. P. Plant & M. L. Tomlinson*, Soc. 1933, 955, geben Smp. 122° an.

²⁾ *F. E. King & P. L'Ecuyer*, Soc. 1934, 1903: Smp. 85°.

³⁾ Vgl. *Helv.* 33, 163 (1950).

β -(2-Oxyäthyl)-indol- α -aldehyd, Tryptophol- α -aldehyd (IX).

Zur Herstellung des 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons des Acetats wurden 50 mg α -Oxymethyl-tryptophol (VI) auf übliche Weise durch Schütteln mit 90 mg Kaliumpermanganat in 25 cm³ Aceton 5 Stunden bei Zimmertemperatur oxydiert. Der rohe Aldehyd, welcher durch Eindampfen der filtrierten Aceton-Lösung des Oxydationsproduktes zurückblieb, wurde über Nacht mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Den Überschuss an Reagenzien entfernte man im Vakuum und führte den Rückstand auf übliche Weise in das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon über. Das in roten Kristallkörnchen kristallisierende Derivat schmolz unter Zersetzung bei 266–269°. Ausbeute 33 mg (34% der Theorie). Zur Analyse wurde bei 96° im Hochvakuum getrocknet.

3,922 mg Subst. gaben 7,987 mg CO₂ und 1,527 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₆N₅ Ber. C 55,47 H 4,17% Gef. C 55,58 H 4,36%

Die Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem durch Oxydation des Diacetyl-*allo-cinchonamins* erhaltenen Präparat von demselben Schmelzpunkt.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. α -Oxymethyl-indole IV, V und VI lassen sich in guter Ausbeute durch Reduktion der entsprechenden Indol- α -carbonsäure-ester I, II und III mit Lithiumaluminiumhydrid gewinnen.

2. Die erwähnten α -Oxymethyl-indole geben bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton die Indol- α -aldehyde VII, VIII und IX.

3. Die Verbindungen VI und IX sind identisch mit zwei durch Abbau des Diacetyl-*allo-cinchonamins* erhaltenen Produkten.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

25. Etudes sur les matières végétales volatiles C¹).Sur l'huile essentielle des feuilles du *Myroxylon Pereirae Klotzsch.*,
arbre d'où l'on obtient le baume du Pérou

par Yves-René Naves et Pierre Ardizio.

(21 XII 49)

L'un de nous a décrit récemment²), après l'essence du bois, celle des fruits du *Myroxylon Pereirae Klotzsch.* (*M. balsamum* (L.), Harms., var. *Pereirae* (Royle) Baillon). Nous décrivons aujourd'hui l'essence des feuilles. Elle ne renferme ni nérolidol, ni farnésol, du moins en

¹) XCIXe communication: Helv. 32, 2552 (1949).

²) Helv. 32, 2174 (1949).

proportion apparente. La production de ces alcools¹⁾ nécessitera donc le traitement du bois, puisque l'essence des fruits n'en contient pas non plus, ce qui implique l'ébranchage ou l'abattage des arbres, pratiques qui doivent être subordonnées à la production du baume du Pérou.

En raison de l'absence de fractions renfermant du nérolidol ou du farnésol, dans l'essence des feuilles, l'étude de celle-ci n'a point été approfondie.

Partie expérimentale.

Les micro-analyses ont été effectuées par Mlle *D. Hohl*. Δn représente $(n_D - n_C) \times 10^4$.

Huile essentielle. Les feuilles, séchées à l'ombre et à l'air calme, provenaient du Salvador. Leur teneur en humidité (par distillation de xylène sur le matériau broyé avec du sable) était de 15%, contre 70 à 80% pour les feuilles fraîches. Les feuilles, prémacérées dans l'eau tiède durant 18 heures, ont été traitées immergées; les eaux de distillation ont été extraites par du benzène sans salaison. L'essence (0,129%) était un liquide mobile, à odeur boisée et légèrement camphrée. $d_4^{20} = 0,9558$; $n_D^{20} = 1,5028$; $\Delta n = 110$; $\alpha_D = -2,1^\circ$; indice d'acides = 6,73; i. d'esters = 21,0; i. de carbonyle (oximation à pH = 6,5–6,7 = 35,1 (13,7% $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile (*Zerevitinow-Soltys*) = 0,26% (57,2% en $C_{15}H_{24}O$).

L'essence (30 g) a été fractionnée par distillation et reprises, après saponification à reflux par une lessive alcoolique normale en hydroxyde de sodium.

Les deux fractions principales, succédant à des fractions riches en sesquiterpènes, en tout 43% de l'essence, sont constituées par des mélanges de cétones et d'alcools sesquiterpéniques ou hydro-sesquiterpéniques.

I. 4,0 g; $E_{0,8} = 103-107^\circ$; $d_4^{20} = 0,9733$; $n_D^{20} = 1,5043$; $\Delta n = 107$; $\alpha_D = -7,4^\circ$; i. de carbonyle (oximation) = 51,4 (20% en $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile = 0,292% (64,2% en $C_{15}H_{24}O$).

$C_{15}H_{22}O$ Calculé C 82,50 H 10,16%

$C_{15}H_{24}O$ Calculé „ 81,75 „ 10,99% Trouvé C 81,91; 81,82 H 10,96; 11,04%

II. 8,9 g; $E_{0,8} = 107-108^\circ$; $d_4^{20} = 0,9815$; $n_D^{20} = 1,5135$; $\Delta n = 115$; $\alpha_D = +7,3^\circ$; i. de carbonyle (oximation) = 39,6 (15,4% en $C_{15}H_{22}O$); i. d'hydrogène mobile = 0,365% (80,4% en $C_{15}H_{24}O$); alcools par phtalisation pyridinique = 38,8% (en $C_{15}H_{24}O$).

$C_{15}H_{24}O$ Calculé C 81,75 H 10,99%

$C_{15}H_{26}O$ Calculé „ 81,00 „ 11,80% Trouvé C 81,29; 81,28 H 10,61; 10,46%

Ce mélange renferme donc des alcools $C_{15}H_{24}O$ et $C_{15}H_{26}O$ dont l'un au moins est primaire ou secondaire.

Aucune fraction n'a présenté d'indice de la présence de nérolidol ou de farnésol, ni par ses caractères physiques, ni par des essais d'oxydation chromique.

RÉSUMÉ.

L'examen de l'huile essentielle de feuilles du *Myroxylon Pereirae Klotzsch.* n'a pas livré d'indice de la présence du nérolidol ou du farnésol. Ces alcools n'ayant pas été rencontrés dans les fruits au cours d'une étude précédente, devront être recherchés dans le traitement du bois.

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

¹⁾ Rappelons, ce qui est particulièrement opportun en raison de l'intérêt attribué à la production du farnésol par l'action de mélanges chromiques sur le nérolidol d'essences de sophorées (voyez *Stoll & Commarmont, Helv. 32, 1356 [1949]*), que l'isolement de cet alcool à partir de ces essences et son utilisation ont fait l'objet de mesures de protection légale au profit de *L. Givaudan & Cie, S. A.* et de *Givaudan-Delawanna, Inc.*

26. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

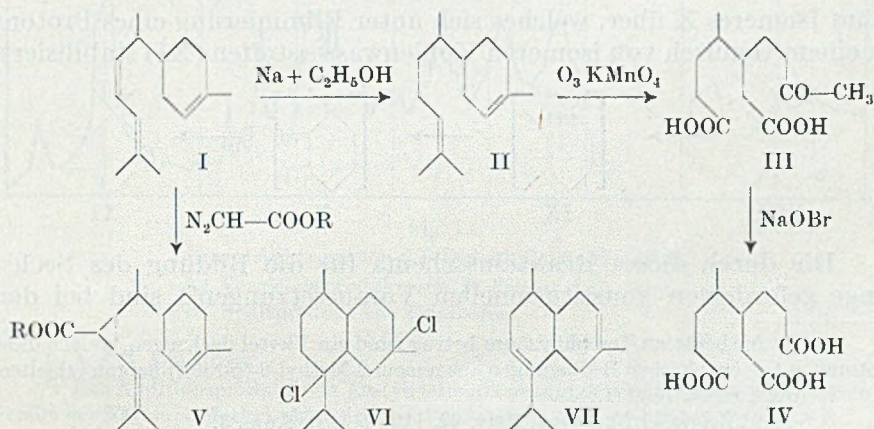
91. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution des Zingiberens

von A. Eschenmoser und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

L. Ruzicka & A. G. van Veen haben vor zwanzig Jahren für das Zingiberen die Formel I aufgestellt²⁾. Diese stützte sich einerseits auf die Dehydrierung des Zingiberens zu Cadalin und des Hexahydrozingiberens zu 2-Methyl-6-(p-tolyl)-heptan, andererseits auf den stufenweisen oxydativen Abbau des Dihydrozingiberens II über die Ketodicarbonsäure III zur Tricarbonsäure IV³⁾. Durch die Bildung von Aceton bei der Ozonisation des Zingiberens war die Lage der einen Doppelbindung festgelegt. Zwei der drei Äthylenbindungen mussten sich in Konjugation befinden, da man bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol Dihydrozingiberen (II) erhielt. Schon *F. W. Semmler & A. Becker*⁴⁾ hatten wegen der Leichtigkeit, mit der diese Reaktion eintritt, für die beiden konjugierten Doppelbindungen Lage in der Seitenkette angenommen⁵⁾. Zugunsten dieser Annahme sprach nach



¹⁾ 90. Mitteilung, *Helv.* **32**, 2556 (1949).

²⁾ *A.* **468**, 143 (1929).

³⁾ Über eine Synthese dieses Abbauproduktes vgl. *S. M. Mukherji*, *J. Indian Chem. Soc.* **24**, 449 (1947); *Chem. Abstr.* **42**, 8164 (1948).

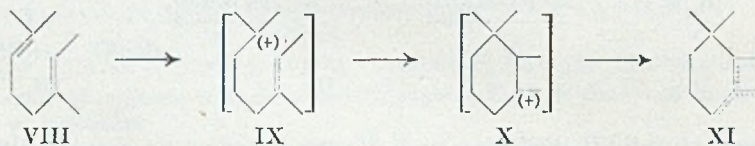
⁴⁾ *B.* **46**, 1814 (1913).

⁵⁾ Nach *F. W. Semmler* wird z. B. α -Phellandren, bei dem sich die konjugierten Doppelbindungen im Ringe befinden, durch Natrium und Äthylalkohol nicht reduziert, sondern erst durch Natrium in siedendem Amylalkohol. Vgl. *B.* **36**, 1033, 1749 (1903).

L. Ruzicka & A. G. van Veen auch das Verhalten des Anlagerungsproduktes von Diazoessigester an Zingiberen. Diese Verbindung lieferte bei der Ozonisation Aceton und wurde deshalb entsprechend V formuliert. Ihr Tetrahydroderivat ergab bei der Dehydrierung mit Selen ein Produkt, das bei der Oxydation mit Chromsäure eine kleine Menge Terephtalsäure lieferte¹⁾.

Nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.) entsteht bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Zingiberen kein Trihydrochlorid, sondern ein bicyclisches Dihydrochlorid (VI). Die Konstitution des daraus durch Abspaltung von Halogenwasserstoff entstehenden Isozingiberens VII wurde vor einigen Jahren von *M. D. Soffer, C. Steinhart, G. Turner & M. Stebbins* bewiesen²⁾. Das Zingiberen kann auch direkt mit Eisessig-Schwefelsäure in ein bicyclisches Isomeres übergeführt werden, dessen Dihydrochlorid mit VI identisch ist.

Wir beschäftigen uns seit einiger Zeit mit Cyclisationen in der Mono- und Sesquiterpenreihe³⁾. Nach unseren experimentellen Erfahrungen, sowie nach den heute gültigen theoretischen Anschauungen über den Mechanismus der säurekatalysierten Zyklisierung ist eine Verbindung der Konstitution I nicht ohne weiteres zu einem Ringschluss befähigt. Nach *G. A. Nesty & C. S. Marvel*⁴⁾, *G. F. Bloomfield*⁵⁾, sowie *Ph. G. Stevens & S. C. Spalding*⁶⁾ erfolgt zum Beispiel beim Dihydro-myreen (VIII) die Ringbildung folgendermassen: Durch Addition eines Protons der Katalysatorsäure an die eine Doppelbindung des Diens entsteht das Carbeniumkation IX. Dieses geht in sein cyclisches Isomeres X über, welches sich unter Eliminierung eines Protons zu einem Gemisch von isomeren Kohlenwasserstoffen (XI) stabilisiert.



Die durch dieses Reaktionsschema für die Bildung des Sechsrings geforderten konstitutionellen Voraussetzungen⁷⁾ sind bei den

¹⁾ Die Ausbeute an Terephtalsäure betrug rund ein Viertel derjenigen, welche diese Autoren unter den gleichen Bedingungen aus reinem 2-Methyl-6-(p-tolyl)-heptan erhielten.

²⁾ Am. Soc. **66**, 1520 (1944).

³⁾ Vgl. *F. Zobrist & H. Schinz*, Helv. **32**, 1193 (1949), Anm. 3.

⁴⁾ Am. Soc. **59**, 2662 (1937).

⁵⁾ Soc. **1943**, 289.

⁶⁾ Am. Soc. **71**, 1687 (1949).

⁷⁾ Darunter verstehen wir u. a. eine solche Lage der an der Ringbildung beteiligten Doppelbindungen, dass das Elektronendonator-Zentrum der einen und das Akzeptorzentrum der andern zueinander in 1,6-Stellung stehen. Es ist allerdings zu beachten, dass unter dem Einfluss der Säure ungeeignet liegende Doppelbindungen in solche Stellungen wandern können, dass obige Bedingung erfüllt ist; vgl. *D. C. Hibbit & R. P. Linstead*, Soc. **1936**, 470. Solche Isomerisierungen sind aber im allgemeinen an gewisse konstitutionelle Bedingungen geknüpft, die bei I nicht vorhanden sind.

bekannten, leicht cyclisierenden Terpenverbindungen durchwegs vorhanden. Beim Zingiberen der Formel I hingegen ist dies nicht der Fall. Wir vermuteten deshalb, dass die konjugierten Doppelbindungen nicht in der Seitenkette, sondern entsprechend XII im Ringe liegen.

Zur Konstitutionsermittlung von Cyclohexadienen eignet sich besonders der von *K. Alder & H. F. Rickert*¹⁾ gefundene thermische Zerfall der Additionsprodukte mit Acetylendicarbonsäureester in substituierte Phtalsäureester und niedere Kohlenwasserstoffe²⁾. Bei der Anwendung dieser Methode³⁾ auf Zingiberen⁴⁾ entstanden in einer Ausbeute von 40—50% folgende Spaltprodukte:

1. Ein Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$, Sdp.₇₃₀ = 153—154°; $\alpha_D^{22} = +8,68^\circ$; $d_4^{22} = 0,7566$; $n_D^{22} = 1,4370$. Bei der katalytischen Hydrierung wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Produkt war identisch mit 2,6-Dimethyl-octadien-(2,7) (XVII), das kürzlich

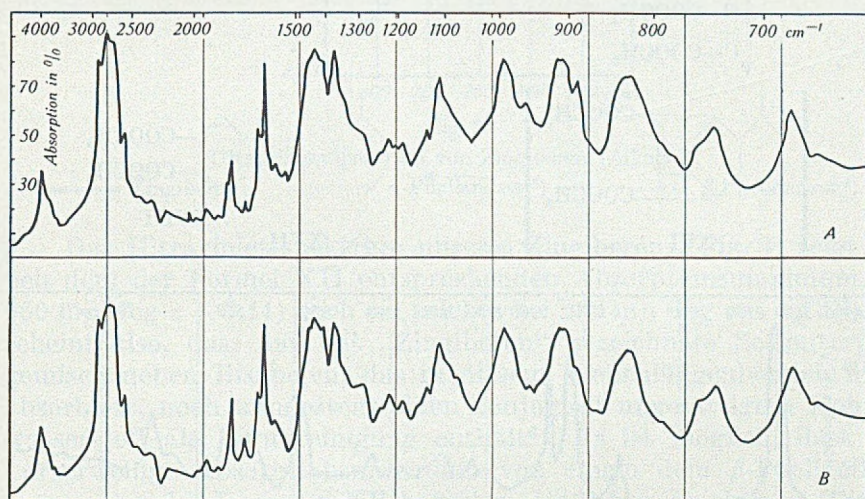


Fig. 1.

Infrarotspektrum von 2,6-Dimethyl-octadien-(2,7).

A: Vergleichsprodukt von *R. Fischer & O. Jeger*.

B: Spaltprodukt aus Zingiberen.

¹⁾ A. 524, 180 (1936).

²⁾ Das Additionsprodukt von Acetylendicarbonsäure-diäthylester und α -Phellandren zerfällt bei 200° in 4-Methyl-phtalsäurediäthylester und 3-Methyl-buten-(1)⁷⁾.

³⁾ Der Versuch wurde unter denselben Reaktionsbedingungen ausgeführt, die *K. Alder & H. F. Rickert* (l. c.) beim α -Phellandren anwandten.

⁴⁾ Nach *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.) ist das durch fraktionierte Destillation von Ingweröl gewonnene Zingiberen mit Bisabolen und eventuell noch mit anderen Sesquiterpenkohlenwasserstoffen verunreinigt. Wir haben unser Zingiberen nach den Angaben dieser Autoren aus Ingweröl isoliert. Behandlung einer Probe mit Eisessig-Schwefelsäure nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.) ergab einen bicyclischen Kohlenwasserstoff, dessen Hydrochlorid den Schmelzpunkt des Isozingiberen-Dihydrochlorids VI (168—169°) zeigte.

R. Fischer & O. Jeger aus Citral durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* erhalten haben¹⁾. Die Infrarotspektren der beiden Kohlenwasserstoffe stimmen überein und zeigen die charakteristischen Banden der $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (910, 990, 1780 cm^{-1}) und $>\text{C}=\text{CH}-$ (837, 1660 cm^{-1}) Doppelbindungen²⁾ (Fig. 1).

2. Ein Neutralprodukt vom Sdp.₁₁ 154—156°, das bei der alkalischen Verseifung 4-Methyl-phthalsäure lieferte, die durch ihr Anhydrid vom Smp. 92—93° charakterisiert wurde.

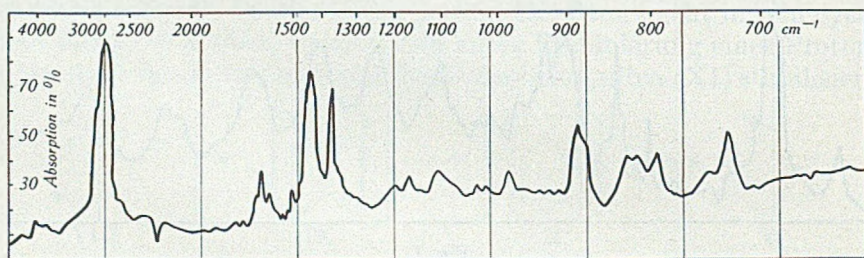
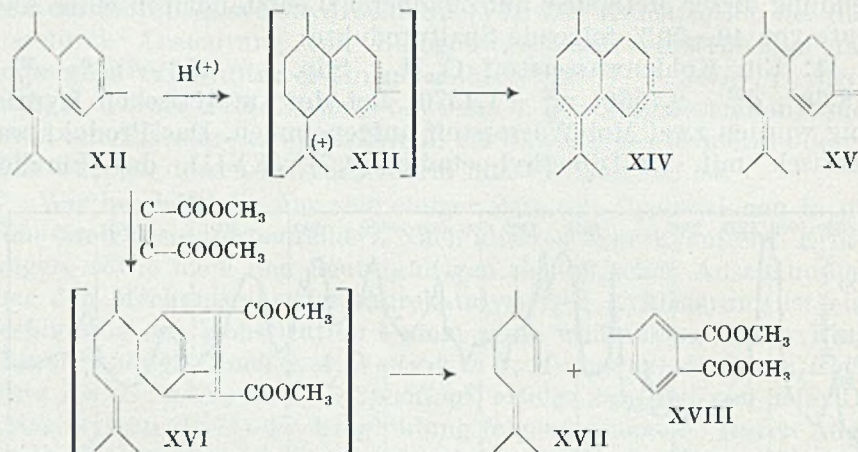


Fig. 2.

Infrarotspektrum von Zingiberen.

Auf Grund dieses Ergebnisses glauben wir dem Zingiberen die Konstitution XII zuteilen zu dürfen. Dieser Kohlenwasserstoff wäre somit das „ α -Phellandren der Sesquiterpenreihe“ und mit den Cur-

¹⁾ Die Konstitution des Kohlenwasserstoffs wurde von diesen Autoren durch oxydativen Abbau bewiesen; vgl. die demnächst in dieser Zeitschrift erscheinende Abhandlung von *R. Fischer, G. Lardelli & O. Jeger*. Über die Reduktion von α, β -ungesättigten Aldehyden nach *Wolff-Kishner* vgl. *G. Lardelli & O. Jeger*, *Helv.* **32**, 1817 (1949). Wir danken den Herren *R. Fischer & O. Jeger* für die freundliche Mitteilung ihrer Resultate und Überlassung ihres I.R.-Spektrums.

²⁾ Kleinere Abweichungen sind auf verschiedenen Gehalt der beiden Präparate an Limonenform zurückzuführen.

cumenen¹⁾ eng verwandt. Der Ringschluss zum bicyclischen Isomeren kann mit Hilfe dieser Formel analog demjenigen des Dihydromyrcens formuliert werden (XII—XIV). Dem Dihydroderivat von XII muss die Formel II zukommen²⁾. Der oxydative Abbau von *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.) steht demnach zur neuen Zingiberenformel nicht im Widerspruch³⁾.

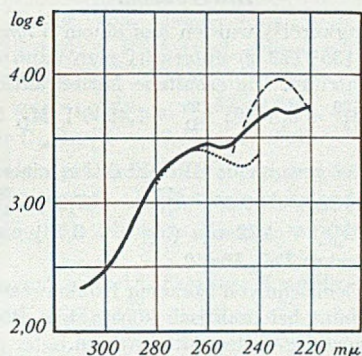


Fig. 3.

Ultraviolettspektrum von Zingiberen (Alkohol).

—— Zingiberen α-Phellandren⁴⁾ - - - - β-Phellandren⁴⁾.

Das Ultraviolettspektrum unseres Zingiberens (Fig. 3) zeigt neben dem der Formel XII entsprechenden Absorptionsmaximum bei 260 m μ ($\log \epsilon = 3,44$) noch ein solches bei 232 m μ ($\log \epsilon = 3,73$)⁵⁾. Es scheint also, dass das mit „Zingiberen“ bezeichnete Sesquiterpengemisch neben Bisabolen, das in diesem Wellenlängenbereich nicht absorbiert, noch mindestens einen konjugiert ungesättigten Kohlenwasserstoff als Verunreinigung enthält⁶⁾. Es ist möglich, dass das kürzerwellige Absorptionsmaximum von einem dem β -Phellandren entsprechenden Isomeren XV herrührt. Im Infrarotspektrum (Fig. 2) treten deutlich die Banden der $>C=CH_2$ (887, 1637 cm^{-1}) Gruppe auf

¹⁾ Vgl. *R. D. Batt & S. N. Slater, Soc. 1949, 838.*

²⁾ Hingegen widerspricht die Formulierung I \rightarrow II den allgemeinen Erfahrungen.

³⁾ Ebenso scheint uns das Verhalten des Additionsproduktes von Diazoessigester an Zingiberen in Anbetracht der energischen Reaktionsbedingungen bei der Dehydrierung (30 Std., 270–300°) die Formel XII nicht auszuschliessen. — Vor kurzem hat *S. M. Mukherji* über die Synthese eines Zingiberens der Formel I berichtet. In der uns zugänglichen Literatur (*Chem. Abstr. 43, 2605 [1949]*) fehlen jedoch die genauen Angaben über den Vergleich seines Produktes mit dem natürlichen Zingiberen.

⁴⁾ *H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam, Soc. 1940, 1453.*

⁵⁾ Im Gegensatz zu diesem Ergebnis fanden *H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam* (l. c.) im UV.-Spektrum ihrer Zingiberenfraktion nur ein einzelnes Maximum bei 235 m μ ($\log \epsilon = 3,72$).

⁶⁾ Im IR.-Spektrum treten zudem noch die Banden des Benzolringes auf (1510 und 1595 cm^{-1}), was man am ehesten durch die Anwesenheit von gewissen Mengen aromatisiertem Zingiberen wird deuten dürfen.

und bei der Ozonisierung unseres Zingiberens fanden wir eine, wenn auch geringe, Menge von Formaldehyd.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Zingiberen.

Isolierung. 100 g Ingweröl²⁾ wurden aus einem *Vigreux*-Kolben destilliert. Die Fraktion vom Sdp.₁₁ 125—135° (72 g) unterwarf man dann einer zweimaligen fraktionierten Destillation über Natrium. Die erhaltene Mittelfraktion (47 g) zeigte: Sdp.₁₁ = 128—130°; $\alpha_D^{27} = -61,7^\circ$; $d_4^{20} = 0,8686$; $n_D^{20} = 1,4960^3$. M_D ber. für $C_{15}H_{24} \sqrt[3]{3} = 67,87$, gef. 68,67.

Eine auf gleiche Weise gewonnene Mittelfraktion einer zweiten Ölprobe gleicher Herkunft zeigte: Sdp.₁₁ = 129,5—130,5°; $\alpha_D^{17} = -67,2^\circ$; $d_4^{20} = 0,8678$; $n_D^{20} = 1,4956$; UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 232 \mu$ ($\log \epsilon = 3,73$) und 260μ ($\log \epsilon = 3,44$). IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 2.

Beide Präparate sind Gemische von isomeren Kohlenwasserstoffen. Wenn man sie in Unterfraktionen aufteilt, nimmt bei praktisch konstantem Brechungsindex der negative Drehwert mit schwach steigendem Siedepunkt stark zu.

Ozonisierung. 0,69 g Zingiberen wurden in 11 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff bei 0° bis zur Beständigkeit gegen Brom und Tetranitromethan ozonisiert. Das Ozonid fiel gallertig aus. Den aus der Reaktionsmischung entweichenden Gasstrom leitete man zur Absorption des mitgerissenen Formaldehyds durch ein Reagensglas mit 20 cm³ Wasser. Letzteres lieferte beim Erwärmen mit einer alkoholischen Lösung von 0,5 g Dimedon 30 mg eines voluminösen Niederschlags vom Smp. 185°, der mit einem authentischen Präparat von Formaldehyd-Dimedon keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Das Ozonid wurde durch 1 $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 110° mit 15 cm³ Wasser zersetzt und der Tetrachlorkohlenstoff im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Schicht lieferte eine weitere Menge Formaldehyd-Dimedon; nach Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhielt man 20 mg vom Smp. 184°. Gesamtausbeute 50 mg, entspr. 5% der Theorie⁴⁾.

Cyclisation. 10 g Zingiberen wurden mit einer Lösung von 0,7 g 50-proz. Schwefelsäure in 25 cm³ Eisessig bei 60° 6 Stunden turbiniert. Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch versetzte man dann mit der doppelten Menge Wasser und extrahierte das Öl mit Petroläther. Das so gewonnene Produkt wurde über Natrium destilliert. Die Mittelfraktion (3,0 g) zeigte: Sdp.₁₁ = 126—128°; $\alpha_D^{19,5} = -33,4^\circ$; $d_4^{17,5} = 0,9087$; $n_D^{19} = 1,5090^5$.

Isozingiberen-dihydrochlorid. In ein Gemisch von 1,5 g Cyclisationsprodukt und 2 cm³ Eisessig wurde bei 0° bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet (0,50 g). Hernach versetzte man die Lösung mit 1 cm³ Alkohol und liess sie bei 0° stehen. Nach drei

¹⁾ Bei den Schmelzpunktsangaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt. Die IR.-Spektren wurden auf dem *Baird*-Ultrarotspektrophotometer No. 128 in flüssigem Zustand aufgenommen.

²⁾ Von *Stafford, Allen & Sons, Ltd.*, London.

³⁾ Nach *F. W. Semmler & A. Becker* (l. c.): Sdp.₉ = 128—129°; $d_4^{20} = 0,8684$; $n_D^{20} = 1,4956$. Nach *L. Ruzicka & A. G. van Veen* (l. c.): Sdp.₁₂ = 128—130°; $\alpha_D = -59,5^\circ$; $d_4^{17} = 0,874$; $n_D^{20} = 1,4975$.

⁴⁾ Bei Berücksichtigung des Korrekturfaktors 100/35 beträgt der Gehalt an Methylverbindung ca. 15%; vgl. *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz & Ch. Tavel*, *Helv.* **31**, 257 (1948).

⁵⁾ Nach *M. D. Soffer* und Mitarbeitern (l. c.): Sdp.₉ = 124—124,5°; $[\alpha_D]^{22} = -38^\circ$; $d_4^{20} = 0,9052$; $n_D^{20} = 1,5021$.

Tagen hatten sich 100 mg Kristalle abgeschieden. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Essigester wurden Nadeln vom konstanten Smp. 168–169° erhalten¹⁾.

Reaktion von Zingiberen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester.

5,9 g Zingiberen wurden mit 5,4 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester (Sdp.₁₁ = 82–85°) 1 Stunde 40 Minuten unter Rückfluss auf 200° erhitzt. Die direkte Destillation des Reaktionsgemisches ergab: 1. 1,70 g vom Sdp.₇₃₀ = 153–156°; $n_D^{20} = 1,4384$ (2,6-Dimethyloctadien-(2,7)); 2. 0,85 g vom Sdp.₁₁ = 127–137°; $n_D^{20} = 1,4988$ (Sesquiterpenkohlenwasserstoffe); 3. 0 g vom Sdp.₁₁ = 161–170°; $n_D^{20} = 1,5140$ (unreiner 4-Methylphtalsäure-dimethylester); 4. Rückstand, gelbes, schwer destillierbares Öl²⁾.

2, 6-Dimethyl-octadien-(2, 7). Fraktion 1 wurde dreimal über Natrium destilliert. Eine Mittelfraktion zeigte: Sdp.₇₃₀ = 153–154°; $\alpha_D^{22} = +8,68°$; $d_4^{22} = 0,7566$; $n_D^{22} = 1,4370^3$. M_D ber. für $C_{10}H_{18}$ $\sqrt{2} = 47,44$; gef. 47,83.

3,774 mg Subst. gaben 11,978 mg CO₂ und 4,454 mg H₂O
 $C_{10}H_{18}$ Ber. C 86,87% H 13,12% Gef. C 86,61 H 13,21%

Bei der Mikrohydrierung mit Platin in Eisessig wurden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen.

4-Methyl-phtalsäureanhydrid. Fraktion 3 wurde nochmals destilliert und die Mittelfraktion (Sdp.₁₁ = 154–156°; $d_4^{22} = 1,1514$; $n_D^{26} = 1,5125$) mit 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Man erhielt in 88-proz. Ausbeute eine kristalline Säure, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 147° schmolz⁴⁾. Bei einstündigem Erhitzen auf 165° wurde das Anhydrid gewonnen, das nach Sublimation bei 11 mm bei 92–93° schmolz⁵⁾. Durch zweimalige Sublimation im Hochvakuum veränderte sich der Schmelzpunkt nicht.

4,036 mg Subst. gaben 9,890 mg CO₂ und 1,364 mg H₂O
 $C_9H_8O_3$ Ber. C 66,67 H 3,73% Gef. C 66,87 H 3,78%

Das UV.-Spektrum in Pentanlösung zeigte drei Maxima bei 254 m μ (log $\epsilon = 3,80$), 288 m μ (log $\epsilon = 3,37$) und 298 m μ (log $\epsilon = 3,43$).

Die Analysen und UV.-Spektren wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von Hrn. Dr. Hs. H. Günthard aufgenommen.

Zusammenfassung.

Der leicht erfolgende Übergang des Zingiberens in ein bicyclisches Isomeres spricht gegen die Konstitutionsformel I. Durch Einwirkung von Acetylendicarbonsäuredimethylester auf Zingiberen bei 200° wurde 2,6-Dimethyl-octadien-(2,7) und 4-Methyl-phtalsäure-dimethylester erhalten. Deshalb wird für Zingiberen Formel XII vorgeschlagen.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Nach F. W. Semmler & A. Becker (l. c.), sowie L. Ruzicka & A. G. van Veen (l. c.): Smp. = 168–169°.

²⁾ In anderen Ansätzen wurden ähnliche Ausbeuten erhalten.

³⁾ Nach R. Fischer & O. Jeger, vgl. S. 173: Sdp.₇₅₀ = 155–156°; $d_D^{18} = 0,7605$; $n_D^{18} = 1,4385$.

⁴⁾ Der Schmelzpunkt hängt von der Dauer des Erhitzens ab. Nach G. T. Morgan & E. A. Coulson, Soc. 1929, 2551: Smp. = 150,5°; nach K. Alder & H. F. Rickert (l. c.): 154°.

⁵⁾ Nach W. Findekklee, B. 38, 3542 (1905), sowie F. Mayer & H. Günther, B. 63, 1455 (1930): Smp. = 92°. Nach G. T. Morgan & E. A. Coulson (l. c.): 93°.

27. Über Steroide.

95. Mitteilung¹⁾.

Zur Totalsynthese der Bisdehydro-doisyngolsäure. Über oestrogene Carbonsäuren XXVIII²⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(21. XII. 49.)

Früher³⁾ beschrieben wir zwei Wege, die zur Totalsynthese der α -Bisdehydro-doisyngolsäure (VIIIa) führen und beide von Aminonerolin (2-Methoxy-5-amino-naphtalin) ausgehen. Ein Verfahren von Hogg⁴⁾, das aber nur das nächstniedrige Homologe mit einer 1-Methyl-Gruppe zu gewinnen gestattet, nimmt Hagemann's Ester als Ausgangspunkt. Kürzlich berichteten Johnson & Graber⁵⁾ über eine besonders einfache Darstellung. Sie geht von 6-Propionyl-nerolin (I) (2-Methoxy-6-propionyl-naphtalin) aus, das sich leicht bei der Propionylierung des Nerolins bildet. Durch Kondensation mit Bernstein-säure-äthylester (II) erhielten diese Autoren die ungesättigte Dicarbonsäure III und hieraus durch Hydrierung Verbindung IVa. Letztere wurde über ihr Anhydrid V in die tricyclische Ketosäure VIa übergeführt, die nach Eliminierung der Ketogruppe die 2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisyngolsäure (VIIa) und nach Methylierung in α -Stellung zum Carboxyl die 7-Methyl-bisdehydro-doisyngolsäure (VIIIb) mit *cis*-Stellung von Carboxyl und Äthyl ergab.

Ein solcher Reaktionsverlauf lag nicht ohne weiteres auf der Hand, da auch das β -ständige Carboxyl von IVa unter Bildung eines 5-Ringes (wie in IX) in Reaktion treten konnte. Schliesslich war auch eine lineare Anellierung zu einem Anthracenderivat XIV denkbar. Eine Nachprüfung ergab in der Tat einen weniger eindeutigen Verlauf der Synthese von Johnson & Graber, als der allerdings nur vorläufigen Mitteilung der amerikanischen Autoren zu entnehmen war.

Bei der Hydrierung der Doppelbindung der Dicarbonsäure III erhielten wir gelegentlich neben der von Johnson beschriebenen β -Carboxy- γ -(6-methoxy-naphtyl-2)-capronsäure vom Smp. 158° (IVa) eine zweite Säure gleicher Zusammensetzung vom Smp. 171°, die vermutlich ein Diastereoisomeres darstellt, aber nicht weiter untersucht

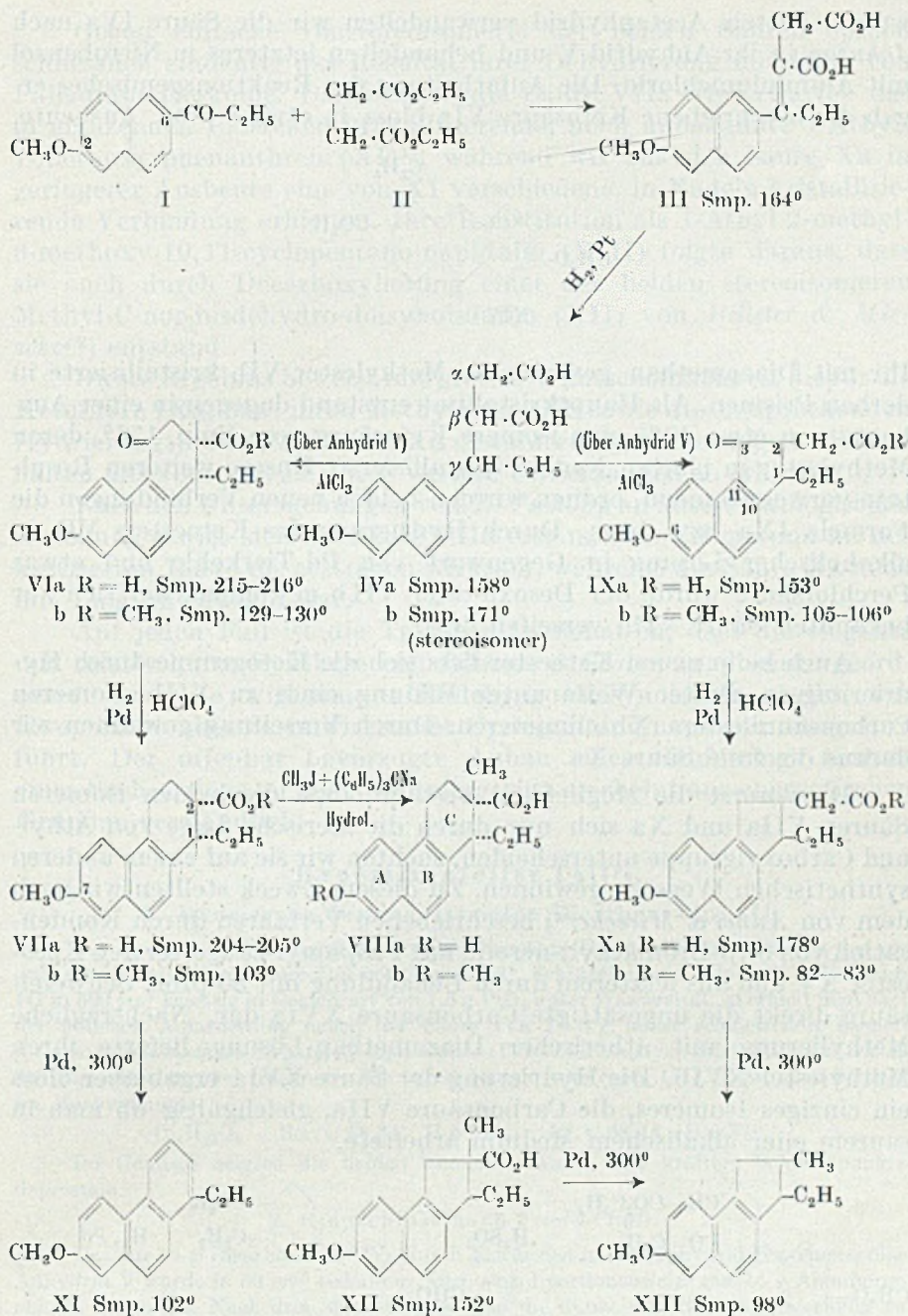
¹⁾ 94. Mitteilung, Helv. **32**, 1978 (1949).

²⁾ XXVII, siehe J. Heer & K. Miescher, Helv. **32**, 1572 (1949).

³⁾ J. Heer, J. R. Billeter & K. Miescher, Helv. **28**, 1727 (1946); G. Anner & K. Miescher, Helv. **29**, 586 (1946).

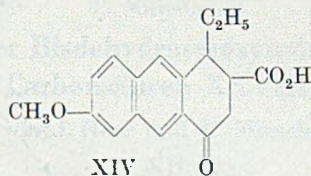
⁴⁾ J. A. Hogg, Am. Soc. **70**, 161 (1948).

⁵⁾ W. S. Johnson & P. Graber, Am. Soc. **70**, 2612 (1948).



Äthyl und Carboxyl in den Verbindungen VI und VII befinden sich vermutlich wie in VIII in cis-Stellung. Die Konfiguration der Substituenten der Verbindungen IX, X, XII und XIII ist noch unbekannt.

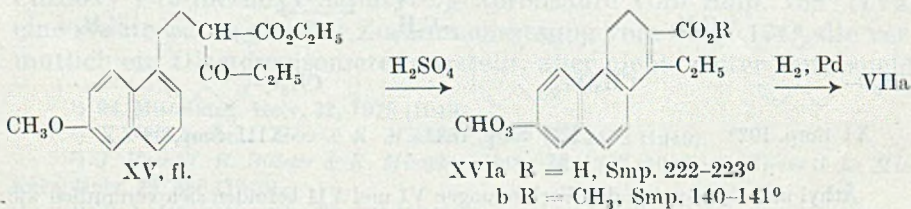
wurde. Mittels Acetanhydrid verwandelten wir die Säure IVa nach *Johnson* in ihr Anhydrid V und behandelten letzteres in Nitrobenzol mit Aluminiumchlorid. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab die beschriebene Ketosäure VIa bloss in etwa 8-proz. Ausbeute.



Ihr mit Diazomethan gewonnener Methylester VIb kristallisierte in derben Prismen. Als Hauptkristalliat entstand dagegen in einer Ausbeute von etwa 40% eine isomere Ketosäure vom Smp. 153°, deren Methylester in platten Nadeln kristallisierte. Unsere weiteren Resultate vorwegnehmend, ordnen wir den beiden neuen Verbindungen die Formeln IXa bzw. b zu. Durch Hydrierung des Ketoesters VIb in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Pd-Tierkohle und etwas Perchlorsäure wurde der Desoxo-ester VIIb gewonnen, der sich zur bekannten Säure VIIa verseifen liess.

Auch beim neuen Ketoester liess sich die Ketogruppe durch Hydrierung in glatter Weise unter Bildung eines zu VIIb isomeren Carbonsäure-esters Xb eliminieren. Durch Verseifung gewannen wir daraus die freie Säure Xa.

Da vorerst die Möglichkeit bestand, dass die beiden isomeren Säuren VIIa und Xa sich nur durch die sterische Lage von Äthyl- und Carboxylgruppe unterscheiden, suchten wir sie auf einem anderen synthetischen Wege zu gewinnen. Zu diesem Zweck stellten wir nach dem von *Anner & Miescher*¹⁾ beschriebenen Verfahren durch Kondensation von 5-(β -Bromäthyl)-nerolin mit Propionyl-essigester den Ketoester XV und aus letzterem durch Behandlung mit 80-proz. Schwefelsäure direkt die ungesättigte Carbonsäure XVIa dar. Nachträgliche Methylierung mit ätherischer Diazomethan-Lösung lieferte ihren Methylester XVIIb. Die Hydrierung der Säure XVIa ergab aber bloss ein einziges Isomeres, die Carbonsäure VIIa, gleichgültig ob man in saurem oder alkalischem Medium arbeitete.



¹⁾ Loc. cit.

Gegen einfache Diastereoisomerie der beiden Säuren sprach schliesslich eindeutig das Resultat ihrer Dehydrierung mit Hilfe von Palladium-Tierkohle. Dabei ergab die Säure VIIa wie erwartet das in glänzenden Plättchen kristallisierende, noch unbekannte 1-Äthyl-7-methoxy-phenanthren (XI)¹⁾, während wir aus der Säure Xa in geringerer Ausbeute eine von XI verschiedene, in Nadeln kristallisierende Verbindung erhielten. Ihre Konstitution als 1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphtalin (XIII) folgte daraus, dass sie auch durch Decarboxylierung einer der beiden stereoisomeren Methyl-C-nor-bisdehydro-doisylnsäuren (XII) von *Billeter & Miescher*²⁾ entstand.

Dieses Ergebnis beweist mit grosser Wahrscheinlichkeit die für die Ketosäure IXa, bzw. ihren Methylester IXb sowie die entsprechenden Hydrierungsprodukte Xa und Xb gewählten Formulierungen. Wir behalten uns aber vor, sie durch weitere Umsetzungen zu erhärten.

Nach den Untersuchungen von *E. Tschopp* an unserer biologischen Abteilung erwies sich die Säure VIIa erst mit ca. 130 gamma an der kastrierten Ratte als oestrogen wirksam, während die Säure Xa noch mit 1 mg unwirksam war.

Auf jeden Fall ist die Tatsache festzuhalten, dass die elegante und relativ kurze Synthese von *Johnson & Graber* nur in untergeordneter Ausbeute wirksame α -Bisdehydro-doisylnsäure ergibt, zur Hauptsache aber zu unwirksamer Cyclopentano-naphtalin-essigsäure führt. Der offenbar bevorzugte Anbau eines Fünferings anstatt eines Sechserings an das Naphtalingerüst erscheint aus energetischen Gründen verständlich.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Hydrierung der ungesättigten Dicarbonsäure III.

Die Hydrierung der ungesättigten Dicarbonsäure III in Alkohol führte zu der von *Johnson* beschriebenen Säure IVa vom Smp. 158°. Schüttelte man jedoch 57 g der Säure III in 500 cm³ Eisessig in Gegenwart von 1,5 g PtO₂ unter Wasserstoff, so erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung neben der Säure IVa 7–8 g höher schmelzende, isomere β -Carboxy- γ -(6-methoxy-naphtyl-2)-capronsäure (IVb). Zur Analyse kristallisierten wir sie aus Essigester um und trockneten die feinen Nadeln vom Smp. 171° 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum.

C₁₈H₂₆O₅ Ber. C 68,34 H 6,37% Gef. C 68,44 H 6,37%

Im Gemisch zeigten die beiden isomeren Säuren eine kräftige Schmelzpunktsdepression.

2. Ringschluss nach *Friedel-Crafts*.

Das aus 18 g Dicarbonsäure IVa durch Erwärmen in Acetanhydrid gewonnene ölige Anhydrid V wurde in 50 cm³ eiskaltem Nitrobenzol portionenweise mit 14 g Aluminiumchlorid behandelt. Nach drei Stunden goss man die dunkelrote Reaktionsmischung auf

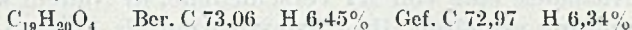
¹⁾ Auf die Konstitution von XI schlossen wir indirekt, nachdem ja *Johnson* VIIa in die konstitutionell sichergestellte 7-Methylbisdehydrodoisylnsäure VIIa übergeführt hatte.

²⁾ *J. R. Billeter & K. Miescher*, *Helv.* **29**, 859 (1946).

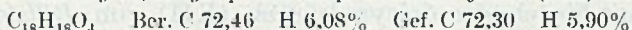
³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Eis-Salzsäure. Wir erhielten 15,8 g öliges, rot gefärbtes Säuregemisch, welches wir durch vorsichtige fraktionierte Kristallisation aus Methanol trennen konnten. Zuerst schied sich 1,0 g eines gelblichen Präparates ab, welches nach Reinigung bei 215—216° schmolz.

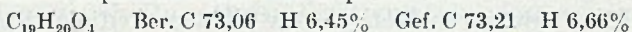
Es handelt sich offenbar um die von *W. Johnson* beschriebene Keto-Säure VIa, deren Methyl ester wir durch Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung darstellten. Die derben Kristalle des *1-Äthyl-4-oxo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäure-methyl esters* (VIb) schmolzen bei 129—130°.



Aus dem Filtrat schieden sich nach dem Einengen 8 g rosa gefärbte Nadeln ab, die nach weiterem Umlösen und nach Entfärbung mittels Tierkohle bei 153° schmolzen und die *1-Äthyl-3-oxo-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalin-2-essigsäure* (IXa) darstellten.



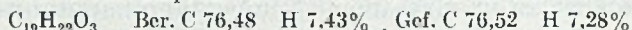
Ihr mittels ätherischem Diazomethan hergestellter Methyl ester IXb kristallisierte aus Methanol in platten Nadeln vom Smp. 105—106°.



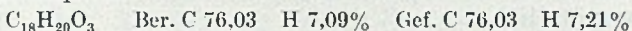
Schliesslich gewannen wir aus den vereinigten und veresterten Mutterlaugen weitere 500 mg Methyl ester VIb vom Smp. 129°, so dass sich die Ausbeute an der von *W. Johnson* beschriebenen Säure VI auf 1,5 g erhöhte (8—9% der Theorie).

3. Reduktion der Methyl ester IXb und VIb.

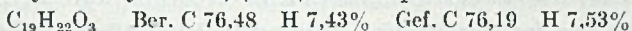
2,7 g Keto-ester IXb wurden in 30 cm³ Alkohol in Gegenwart von 300 mg Palladium-Tierkohle und 0,4 cm³ 60-proz. wässriger Perchlorsäure bei 50° unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff unterbrachen wir die Hydrierung, filtrierten vom Katalysator ab und erhielten beim Eindampfen des Filtrats den Methyl ester der *1-Äthyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalin-2-essigsäure* (Xb) in Form glänzender Blättchen vom Smp. 82—83°.



Verseifung mittels alkoholisch-wässriger Kaliumcarbonatlösung führte zur freien Säure Xa vom Smp. 178°.



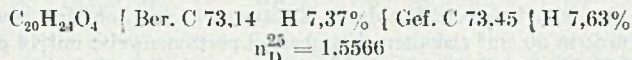
Die ganz analoge Reduktion des Keto-esters VIb vom Smp. 129—130° ergab den Methyl ester der *1-Äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure* (2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnolsäure) (VIIb) vom Smp. 103°.



Hydrolyse von VIIb in obiger Weise führte zur bekannten freien Säure VIIa.

4. Andere Darstellung von VIIa.

Zur Darstellung des Keto-esters XV gaben wir, analog der Vorschrift von *Miescher & Anner*¹⁾ 75 g 5-(β-Bromäthyl)-nerolin zu einer siedenden, mit 44 g Propionylessigsäure-äthylester versetzten Lösung von 10,7 g Kalium in 50 cm³ Amylalkohol und 210 cm³ Xylol und kochten das Gemisch zwei Tage am Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde auf Eis-Salzsäure gegossen und das ölig anfallende, rohe *1-(6'-Methoxynaphthyl-1')-3-carbäthoxy-hexan-4-on* (XV) im Hochvakuum destilliert. Eine mittlere Fraktion, die aus einem Bad von 160—180° bei 160—166°/0,1 mm übergang, wurde analysiert.



[Ringschluss-Reaktion: Eine Mischung von 10 g Keto-ester XV und 5 cm³ Äther gaben wir langsam zu 300 g einer auf -10° abgekühlten 80-proz. Schwefelsäure und rührten das Gemisch 10 Stunden bei 0°. Sofort trat eine charakteristische Rotfärbung ein,

1) Loc. cit.

und nach kurzer Zeit schieden sich reichlich Kristalle ab. Wir gossen auf Eis, nutschten ab und lösten die rohe Säure (4,5 g) aus Aceton um. Die derben Kristalle der *1-Äthyl-7-methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-2-carbonsäure* (XVIa) schmolzen bei 222–223°.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,58 H 6,63%

Ihr mit Hilfe von ätherischem Diazomethan gewonnener Methylester XVIIb schmolz bei 140–141°.

$C_{19}H_{20}O_3$ Ber. C 77,00 H 6,80% Gef. C 76,90 H 7,00%

Hydrierung der ungesättigten Säure XVIa.

a) In saurem Medium: 1,4 g der ungesättigten Carbonsäure XVIa in 20 cm³ Eisessig wurden in Gegenwart von 200 mg Pd-Tierkohle bei 60° unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 3 Stunden wurde 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,4 g Säure, die aus Aceton umgelöst in dicken Stäbchen vom Smp. 204–205° kristallisierte und die *1-Äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure* (VIIa) darstellte.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 76,05 H 7,10%

Ihr mittels ätherischer Diazomethan-Lösung hergestellter Methylester VIIb schmolz bei 103° und gab im Gemisch mit dem oben aus VIb durch Eliminierung der Ketogruppe erhaltenen Methylester VIIb keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43% Gef. C 76,23 H 7,53%

b) In alkalischem Medium: 11 g ungesättigte Säure XVIa wurden in einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd und 300 cm³ Wasser in Gegenwart von 10 g Rupe-Nickel bei 65° unter einem Anfangsdruck von 3 Atm. Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden war die Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff beendet und wir arbeiteten in gewohnter Weise auf. Wir erhielten 8 g einer Säure, die bei 204° schmolz und mit der oben erhaltenen Säure VIIa keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.

$C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,19% Gef. C 76,00 H 7,27%

5. Dehydrierungen.

Die Dehydrierungen der Säuren VIIa, Xa und XII wurden alle in der von Bachmann¹⁾ beschriebenen Weise durchgeführt. Gleiche Gewichtsmengen der Säure und von 10-proz. Pd-Tierkohle wurden zusammen im Reagenzglas von 8 mm Durchmesser 20 Minuten im Metallbad von 300° erhitzt. Dann wuschen wir den Ätherauszug des Dehydrierungsgemisches mit verdünnter Sodalösung und Wasser und dampften die ätherische Lösung zur Trockne ein.

a) Aus 300 mg 2-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnsäure (VIIa) gewannen wir so 200 mg gefärbte Kristalle. Wir nahmen sie in 10 cm³ Petroläther auf, filtrierten die Lösung durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd und kristallisierten den Eindampfungsrückstand des Filtrates aus Methanol um. Die glänzenden Blättchen des *1-Äthyl-7-methoxy-phenanthrens* (XI) schmolzen scharf bei 102°.

$C_{17}H_{16}O$ Ber. C 86,40 H 6,83% Gef. C 86,62 H 6,99%

b) Die Dehydrierung von 600 mg *1-Äthyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalin-2-essigsäure* (Xa) ergab 200 mg braunes Öl. Dieses wurde in 20 cm³ Pentan gelöst und durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Eindampfen des beinahe farblosen Filtrates blieben 80 mg Öl zurück, aus welchem nach Umlösen aus Methanol Nadeln vom Smp. 98° gewonnen wurden. Sie zeigten mit dem oben erhaltenen *1-Äthyl-7-methoxy-phenanthren* (XI) eine deutliche Depression des Schmelzpunktes und stellen das *1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalin* dar (XIII).

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 85,67 H 7,61% Gef. C 85,51 H 7,79%

¹⁾ W. E. Bachmann & A. S. Dreiding, *Festschrift Karrer* 1949, S. 50.

c) Aus 600 mg C-Nor-7-methyl-bisdehydro-doisylnolsäure (XII) gewannen wir 220 mg braunes Öl, welches wir analog 5b reinigten. Die kleinen Nadelchen des *1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopentano-naphthalins* (XIII) vom Smp. 98° zeigten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes im Gemisch mit dem oben erhaltenen Dehydrierungsprodukt XIII.

$C_{17}H_{18}O$ Ber. C 85,67 H 7,61% Gef. C 85,70 H 7,68%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die neue Synthese der α -Bisdehydro-doisylnolsäure nach *Johnson* ergibt nach unseren Untersuchungen neben dem erwarteten 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthren-derivat zur Hauptsache eine Cyclopentan-naphthalin-essigsäure, wie durch Dehydrierung und Verknüpfung des erhaltenen Produktes mit der C-Nor-bisdehydro-doisylnolsäure von *Billetter & Miescher* gezeigt werden konnte.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

28. Über die Fraktionierung von Gemischen durch Gegenstromextraktion I¹⁾

von **R. Rometsch.**

(21. XII. 49.)

Das Zerlegen von Stoffgemischen in ihre Komponenten gehört zu den täglichen unungänglichen Aufgaben des Chemikers. Eine ganze Reihe verschiedenster Methoden stehen ihm zu diesem Zweck zur Verfügung, von denen einzelne im Laufe der Jahre bis zu einem sehr hohen Grade verfeinert worden sind. Trotzdem gibt es grosse und wichtige Gebiete der modernen Chemie — man denke etwa an die Antibiotika oder viele andere Klassen von Naturstoffen —, bei denen weitere Fortschritte wesentlich von der Vervollkommnung und Anpassung der Trennmethode abhängen. Es scheint deshalb eine lohnende Aufgabe zu sein, die verschiedenen Trennverfahren einer eingehenden Betrachtung zu unterziehen.

Im Folgenden soll die Fraktionierung durch Verteilung zwischen zwei im Gegenstrom aneinander vorbeifliessenden, nicht mischbaren Lösungsmitteln behandelt werden, ein Verfahren, das immer dann

¹⁾ Ausführlichere Mitteilung zu einem kurzen Referat gleichen Titels, gehalten an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 3. September 1949.

von besonderem Interesse ist, wenn es gilt, empfindliche Gemische auf möglichst schonende Art zu zerlegen. Es wird eine einfache Ableitung des zu erwartenden Trenneffektes in einer Gegenstromextraktionskolonne angegeben. Ferner wird die experimentelle Bestimmung der Trennstufenzahl einer solchen Kolonne beschrieben und die Erfahrungen im Betrieb einer einfachen Rührkolonne mitgeteilt.

a) Prinzip und Apparatur.

Die Fraktionierung durch wiederholtes Verteilen zwischen zwei flüssigen Phasen beruht auf den gleichen Multiplikationsprinzipien wie die Fraktionierung durch Destillation¹⁾, die Fraktionierung im Thermodiffusionsrohr²⁾ oder in Austauschsäulen³⁾, die Racematspaltung durch Adsorption an Wollbändern⁴⁾ usw. Bei all diesen Verfahren wird eine unter Umständen sehr kleine Konzentrationsverschiebung, der Einzeleffekt, durch die Anwendung einer Kreislaufströmung vervielfacht. Die relative Konzentration zweier Stoffe sei z. B. links und rechts einer senkrechten Ebene, durch die ein ständiger Stofftransport stattfindet, verschieden gross. Wenn wir diesem System eine Kreislaufströmung aufprägen, derart, dass links eine Aufwärts- und rechts eine Abwärtsbewegung entsteht, und am oberen und unteren Ende der Anordnung die Strömungsrichtung durch Übertritt auf die andere Seite umgekehrt wird, dann fliesst der links in höherer Konzentration vorhandene Stoff ständig nach oben, während der andere Gemischbestandteil ständig nach unten wandert. Die an den Enden umkehrenden, bereits angereicherten Stoffanteile verursachen auf Grund des Einzeleffektes eine noch etwas höhere Konzentration im Gegenstrom, der seinerseits nach der Umkehr wieder höhere Konzentrationen erzeugt, usw., bis sich ein stationärer Zustand eingestellt hat, bei dem der Konzentrationsunterschied zwischen dem oberen und dem unteren Ende der Anordnung ein Vielfaches der ursprünglichen Konzentrationsverschiebung zwischen links und rechts betragen kann.

Dieser Multiplikationsvorgang ist insbesondere an der Destillation sehr eingehend untersucht worden¹⁾. Wegen der prinzipiellen Ähnlichkeit der Verfahren kann man viele der dabei gemachten Erfahrungen, Überlegungen und Berechnungen ohne weiteres sinngemäss auf die Gegenstromextraktion übertragen. Die Unterschiede zwischen den beiden Verfahren weisen den Weg zu ihren Besonderheiten und damit zu ihrer Verfeinerung und Vervollkommnung.

¹⁾ Vgl. z. B. W. Kuhn, *Helv.* **25**, 252 (1942), sowie spätere Arbeiten in der gleichen Zeitschrift.

²⁾ K. Clusius & G. Dickel, *Naturwissenschaften* **26**, 546 (1938); **27**, 148 (1939).

³⁾ H. C. Urey und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **57**, 321 (1935), sowie *J. chem. Physics.* **5**, 856 (1937); **7**, 34 (1939), sowie K. Clusius & E. Becker, *Z. phys. Ch.* **193**, 64 (1943).

⁴⁾ W. Kuhn & H. Martin, *Z. El. Ch.* **47**, 216 (1941).

Bei allen Gegenstromverfahren ist die Geschwindigkeit des Stoffaustausches zwischen den beiden Strömen der wichtigste Faktor für Konstruktion und Dimensionierung der Apparate. Während bei der Destillation, bei der Dampf und Kondensat im Gegenstrom aneinander vorbeifliessen, in praktischen Fällen nur die Diffusionsgeschwindigkeit im Dampf die Austauschgeschwindigkeit zwischen den beiden Phasen bestimmt, sind für die Vorgänge bei der Gegenstromextraktion die Diffusionsgeschwindigkeiten der gelösten Stoffe in den beiden flüssigen Phasen massgebend. Letztere sind im allgemeinen um mindestens 4—5 Zehnerpotenzen kleiner als die Diffusionsgeschwindigkeiten im Dampf. Überträgt man, unter Berücksichtigung dieser Grössenverhältnisse die halbquantitative Betrachtung von *W. Kuhn*¹⁾ über die optimale Destillationsgeschwindigkeit auf die Extraktion, dann erhält man ein eindrückliches Bild von den Möglichkeiten der Extraktionsverfahren zur Feinstfraktionierung von Gemischen und zugleich von ihren technischen Schwierigkeiten. Nach ¹⁾, S. 258, ist die optimale Destillationsgeschwindigkeit in einem zylindrischen Rohr gegeben durch

$$u_0 = 2 D/R,$$

wo *D* die Diffusionskonstante im Dampf und *R* der Radius des Rohres ist. Wegen der Kleinheit von *D* müssen wir im Falle der Extraktion entweder u_0 oder *R* sehr klein wählen, um günstige Trenneffekte zu erzielen. Da die Translationsgeschwindigkeit u_0 zugleich die Mengenleistung der Kolonne bestimmt, können wir sie nicht beliebig verkleinern. Immerhin sind, je nach der Konzentration der gelösten Stoffe, 10—100mal kleinere Werte zulässig als etwa der optimalen Destillationsgeschwindigkeit von Wasser entsprechen würde. Es bleiben aber dann immer noch 2—3 Grössenordnungen, um die *R* kleiner gemacht werden müsste. Das bedeutet, dass zur Erreichung optimaler Trenneffekte Flüssigkeitsschichten von nur ca. 1/100 mm Dicke im Gegenstrom aneinander vorbeigeführt werden müssten. Die Verwirklichung dieser Forderung ergäbe bereits in Kolonnen von wenigen Dezimetern Länge sehr hohe Trenneffekte; denn das Verhältnis L/R gibt — wie ebenfalls von der Destillation her bekannt ist — die maximal erreichbare Anzahl unvollkommener Einzelnextraktionen an, die durch eine einzige Extraktion in der Kolonne ersetzt werden. Die experimentelle Ausführung so dünner Gegenstromschichten ist bisher auch nicht annähernd gelungen. Man kommt dem Ziel am nächsten, wenn man darauf verzichtet, die Gegenströme in zusammenhängenden Schichten zu führen und die beiden Phasen durch Verrühren zu kleinen Tröpfchen innig miteinander vermischt. Dabei ist man allerdings nicht mehr frei in der Wahl der Translationsgeschwindigkeit. Die Sink- oder Steigggeschwindigkeit der Tröpfchen (je nachdem wel-

¹⁾ Loc. cit., Anmerkung ¹⁾, S. 185.

che der beiden Phasen als die disperse gewählt wird) ist bei gegebener Dichtedifferenz und Viskosität proportional dem Quadrat des Tröpfchenradius. Praktisch wirkt sich das so aus, dass durch zu feines Verreiben Stauungen auftreten, während grössere Tröpfchen eine zu geringe Austauschgeschwindigkeit ergeben. Doch haben *Jantzen* und Mitarbeiter schon 1927¹⁾ Rührkolonnen konstruiert, in denen mit verschiedenen Lösungsmittelpaaren brauchbare Verhältnisse von Translations- und Austauschgeschwindigkeit zu erreichen sind. *Ney & Lochte*²⁾ (1941) haben ähnliche Kolonnen verwendet und in einzelnen Fällen noch bedeutend günstigere Bedingungen erreicht.

Beide Gruppen von Autoren haben in der Extraktionskolonne diskontinuierliche Fraktionierungen von Basengemischen vorgenommen. Dabei wurde die Gemischlösung in einer Richtung durch die Kolonne geschickt und mit der in der entgegengesetzten Richtung strömenden Phase möglichst nur eine Gemischkomponente extrahiert. In einer nächsten Extraktion wurde, z. B. durch Anpassung der Säurekonzentration in der Extraktlösung, die Komponente mit der nächst kleineren Dissoziationskonstante isoliert usw. So konnte durch Variation des Verteilungskoeffizienten schliesslich das ganze Gemisch zerlegt werden.

1934 haben *Cornish* und Mitarbeiter³⁾ eine 8,4 m lange Gegenstromextraktionskolonne beschrieben, mit deren Hilfe sie in einem Arbeitsgang die Trennung und Reinigung verschiedener Vitamine erreichen konnten. Dem Apparat wurden an beiden Enden mit gleicher Geschwindigkeit reine Lösungsmittel zufließen gelassen und das zu trennende Gemisch durch einmalige Injektion in der Mitte zugegeben. Nach einiger Zeit konnte man oben und unten verschiedene Fraktionen auffangen; eine mittlere Fraktion blieb in der Kolonne zurück. Alle Stoffe, deren Verteilungskoeffizient $k^4)$ grösser als 1 ist, wanderten nach oben, während Stoffe mit $k < 1$ nach unten transportiert wurden. Für $k = 1$ verteilte sich das Gelöste vom Zufluss aus symmetrisch nach beiden Seiten. Für die mathematische Erfassung dieses Vorganges wurde die Analogie zur Diffusion und Wärmeleitung benutzt.

Die Verwendung der in der Kolonne verbleibenden Lösung als Mittelfraktion lässt auch bei der Anordnung nach *Cornish* et al. keine kontinuierliche Arbeitsweise zu. Zur Verarbeitung grösserer Mengen

1) *E. Jantzen*, „Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen“, Dechema-Monographie Nr. 48, Bd. 5, Berlin 1932; *K. Tiedcke*, Diss. Greifswald 1928; *W. v. Riegen*, Diss. Hamburg 1926.

2) *W. O. Ney & H. L. Lochte*, Ind. Eng. Chem. 33, 825 (1941).

3) *R. E. Cornish, R. C. Archibald, Elizabeth A. Murphy & H. M. Evans*, Ind. Eng. Chem. 26, 398 (1934).

4) k wird hier und im Folgenden immer gleich dem Verhältnis der Gleichgewichtskonzentration im leichteren zur Gleichgewichtskonzentration im schwereren Lösungsmittel gesetzt.

muss der Prozess, entsprechend dem Fassungsvermögen der Kolonne, mehr oder weniger oft wiederholt werden. Es hat sich nun gezeigt, dass man eine solche Kolonne, mit Zufluss der reinen Lösungsmittel an den Enden und Substanzzugabe in der Mitte, bei gleichbleibendem Trenneffekt auch kontinuierlich betreiben kann: das zu trennende Gemisch lässt man als möglichst konzentrierte Lösung fortwährend in der Mitte der Kolonne zufließen. Mit der Zeit stellt sich ein stationärer Zustand ein, in dem alle Konzentrationen in der ganzen Kolonne konstant bleiben. An den Enden der Kolonne kann man dann ständig verdünnte Lösungen entnehmen, deren Gehalt an einzelnen Gemischbestandteilen von deren Verteilungskoeffizienten, vom Geschwindigkeitsverhältnis der durchfliessenden Lösungen und von der Trenngüte der Kolonne abhängen. Letztere ist im stationären Zustand genau gleich gross wie während der Einstellzeit, also auch gleich der Trenngüte der Kolonne von *Cornish* et al.

b) Trenneffekt im stationären Zustand bei Speisung der Kolonne in der Mitte und voller Entnahme an den Enden.

Die Berechnung des Trenneffektes aus den Diffusionskonstanten und den geometrischen Verhältnissen, entsprechend dem von *W. Kuhn* für die Destillation entwickelten Verfahren, ist natürlich bei der Gegenstromextraktion mit dispersen Phasen mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Es treten Grössen auf, die experimentell nicht genügend genau erfasst werden können, so dass es vorteilhafter erscheint, den Trenneffekt mit Hilfe des Trennstufenbildes zu erfassen und die Trennstufenzahl experimentell zu bestimmen.

Wir denken uns die Kolonne in $N = n + 1$ einzelne Kammern unterteilt (vgl. Fig. 1), die der Reihe nach von oben nach unten vom schwereren Lösungsmittel mit der Geschwindigkeit dV_s/dt und von unten nach oben vom leichteren Lösungsmittel mit der Geschwindigkeit dV_l/dt durchströmt werden¹⁾. Im Innern der Kammern werde, z. B. durch Verrühren, dafür gesorgt, dass die wieder getrennt austretenden Flüssigkeiten miteinander in bezug auf die gelöste Substanz im Gleichgewicht stehen. Dann ist eine solche Kammer das experimentelle Abbild einer theoretischen Trennstufe, ein in Betrachtungen zur Destillation gebräuchlicher Begriff. Der Verteilungskoeffizient des gelösten Stoffes — es handle sich zunächst um eine einheitliche Substanz — sei von der Konzentration unabhängig. Dies ist auch tatsächlich meistens der Fall, da man zur Vermeidung von Lösungsvermittlung und Emulsionsbildung gezwungen ist, die in die Kolonne eintretende Lösung sehr stark zu verdünnen. Es gelte also

$$c_{l,i} = k c_{s,i} \quad (1)$$

¹⁾ Mit Index l werden Volumina und Konzentration im leichteren Lösungsmittel, mit Index s im schwereren bezeichnet.

für jede der Kammern, also für $i = 0$ bis $i = N$. Wenn die Kammern alle gleich konstruiert sind und nirgends Stauungen entstehen können, ist das Verhältnis der in jedem Augenblick in jeder Zelle vorhandenen Volumina beider Flüssigkeiten gleich dem Geschwindigkeitsverhältnis, und es gilt

$$\frac{dV_1}{dt} / \frac{dV_s}{dt} = \frac{V_1}{V_s} = \varphi. \quad (2)$$

In der mittleren Zelle mit der Nummer $n = N/2$ fließt die Substanz mit konstanter Geschwindigkeit dQ/dt zu. Praktisch wird das meistens in Form einer konzentrierten Lösung in einem der beiden Lösungsmittel erfolgen, wobei der Zusatz an Lösungsmittel klein bleiben muss, um gegenüber dV_1/dt und dV_s/dt vernachlässigt werden zu können. Im stationären Zustand bleiben alle Konzentrationen erhalten. In jede Zelle tritt dann pro Zeiteinheit gleich viel Substanz ein wie sie verlässt und unter Berücksichtigung von (2) wird für $i = 0$ bis $i = N$

$$c_{s,i+1} \cdot V_s + c_{l,i-1} \cdot V_l - c_{s,i} \cdot V_s - c_{l,i} \cdot V_l = 0 \quad (3)$$

und mit (1) und (2)

$$c_{s,i+1} + c_{s,i-1} \cdot k \cdot \varphi - c_{s,i}(1+k\varphi) = 0. \quad (4)$$

Für die unterste Kammer ($i = 0$) wird, da $c_{l,-1} = 0$ ist

$$c_{s,1} = c_{s,0}(1+k\varphi). \quad (5)$$

In der zweiten Kammer ($i = 1$) ist

$$c_{s,2} = c_{s,1}(1+k\varphi) - c_{s,0}k\varphi = c_{s,0}[(k\varphi)^2 + k\varphi + 1] \quad (6)$$

usw., allgemein wird

$$c_{s,i} = c_{s,0} \sum_{m=0}^{i-1} (k\varphi)^m = c_{s,0} \frac{(k\varphi)^{i+1} - 1}{k\varphi - 1}. \quad (7)$$

Von oben her bei der N -ten Zelle beginnend, ergibt sich entsprechend:

$$c_{s,N-i} = c_{s,N} \sum_{m=0}^{i-1} \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^m = c_{s,N} \frac{\left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{i-1} - 1}{\frac{1}{k\varphi} - 1}. \quad (8)$$

Die Konzentration in der n -ten Zelle in der Mitte der Kolonne können wir einmal nach Gl. (7) aus $c_{s,0}$ und ein zweites Mal nach

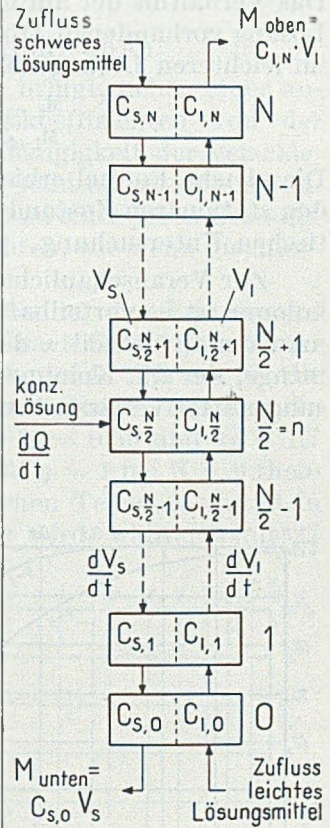


Fig. 1.

Gl. (8) aus $c_{s,N}$ ausrechnen. Durch Gleichsetzen der beiden Werte erhält man

$$\frac{c_{s,0}}{c_{s,N}} = \frac{\left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{n+1} - 1}{\frac{1}{k\varphi} - 1} = \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^n \quad (9)$$

Das Verhältnis der am unteren Ende der Kolonne in der schwereren Lösung vorhandenen Stoffmenge zur Menge, die sich am oberen Ende im leichteren Lösungsmittel befindet, wird

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \frac{c_{s,0} \cdot V_s}{c_{s,N} \cdot k \cdot V_l} = \left(\frac{1}{k\varphi}\right)^{n+1} \quad (10)$$

Die gleiche Formel erhielt *Stene*¹⁾ für den nicht stationären und für den stationären Zustand als Resultat einer umfangreichen mathematischen Untersuchung.

Zur Veranschaulichung von Trennvorgängen in der Extraktionskolonne ist es vorteilhaft, die Gl. (10) nochmals umzuformen, indem man den Bruchteil α der in der Zeiteinheit zugeführten Substanzmenge, der die Kolonne am unteren Ende mit dem schwereren Lösungsmittel verlässt, berechnet.

$$\alpha = \frac{1}{(k\varphi)^{n+1} + 1} \quad (11)$$

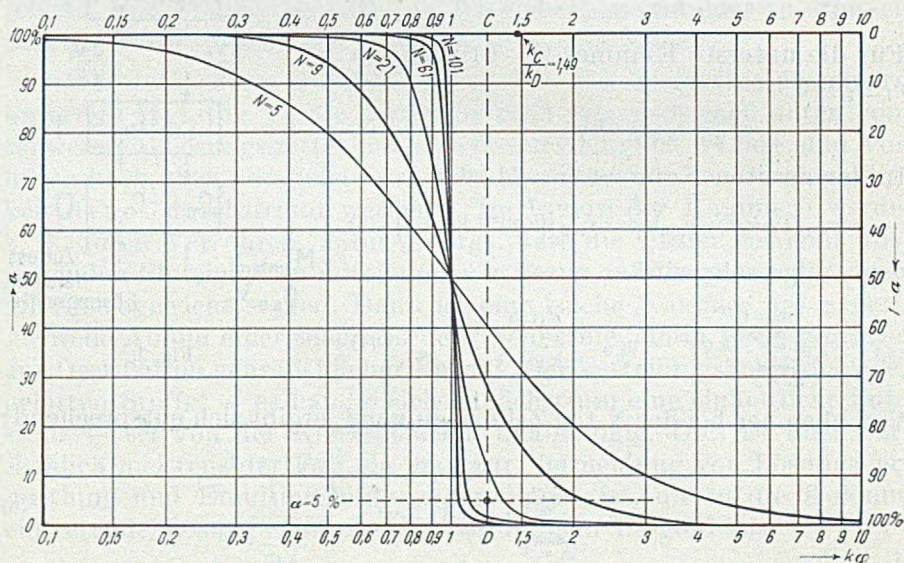


Fig. 2.

¹⁾ S. Stene, Ark. Kem. 18 A, Nr. 18, 1 (1944).

Als Funktion von $\log k\varphi$ graphisch dargestellt, ergeben die α symmetrische Kurven, die mit zunehmender Trennstufenzahl immer steiler werden. In Fig. 2 sind die α -Kurven für Kolonnen von insgesamt 5, 9, 21, 61 und 101 theoretischen Trennstufen wiedergegeben. Für jeden Wert von $k\varphi$ stellt der Abstand der α -Kurve vom unteren Rand der Figur den Anteil der Substanz dar, der die Kolonne unten verlässt und der Abstand vom oberen Rand den Anteil, der die Kolonne oben verlässt. Für $k\varphi = 1$ geht in allen Kolonnen die gelöste Substanz zu gleichen Teilen nach oben und nach unten.

c) Trennung von Substanzgemischen.

Das Arbeiten mit verdünnten Lösungen bringt, neben einer annähernden Unabhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von der Konzentration, auch eine weitgehende Unabhängigkeit der verschiedenen Verteilungskoeffizienten der einzelnen Gemischbestandteile voneinander mit sich. Wir können also das Verhalten eines jeden Bestandteiles während der Extraktion für sich betrachten, wie wenn die anderen gar nicht vorhanden wären.

Liegt z. B. ein Gemisch zweier Substanzen mit den Verteilungskoeffizienten k_A und k_B vor, dann erhält man nach Gl. (11), als Funktion von $\log \varphi$ aufgetragen, zwei parallel verlaufende Kurven für die Anteile α_A und α_B , die die Kolonne am unteren Ende verlassen. In Fig. 3 sind diese Kurven für zwei Stoffe mit $k_A = 0,59$ und $k_B = 1,7$ wiedergegeben. Man entnimmt daraus, dass für $\varphi = 1$ bei $N = 9$ theoretischen Trennstufen das Gemisch aus gleichen Teilen A und B in Komponenten mit je 91% A resp. B zerlegt wird, während mit 21

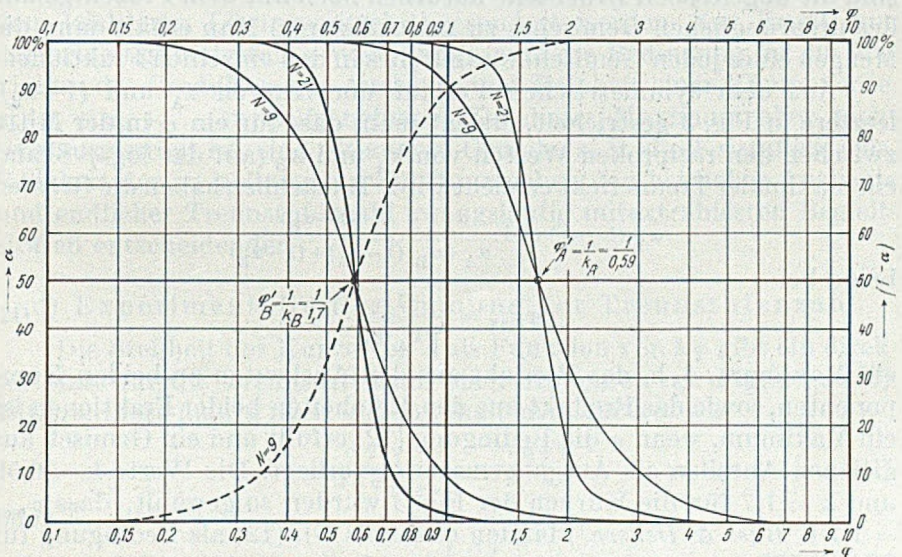


Fig. 3.

Trennstufen beim gleichen Gemisch bereits eine Trennung in die Komponenten von über 99% Reinheit möglich ist. Da die α -Kurven, bei Unabhängigkeit der k voneinander und von der Konzentration, für alle k die gleiche Form besitzen, ist es natürlich überflüssig, zur Bestimmung der Trennbarkeit eines Gemisches sämtliche α -Kurven seiner Bestandteile aufzuzeichnen. Vielmehr kann man aus dem Diagramm Fig. 2 für beliebige Gemische die zur Trennung erforderlichen Trennstufenzahlen oder die mit einer bestimmten Kolonne erreichbaren Reinheiten der Fraktionen ablesen, sobald die Verteilungskoeffizienten der einzelnen Gemischbestandteile bekannt sind. Es sei z. B. ein Gemisch aus gleichen Teilen zweier Stoffe mit den Verteilungskoeffizienten $k_C = 12,8$ und $k_D = 8,6$ gegeben, mit der Bedingung, dieses Gemisch in seine Bestandteile, jeder mit einer Reinheit von mindestens 95%, zu zerlegen. Wir suchen auf der logarithmischen $k\varphi$ -Skala der Fig. 2 den Punkt $k_C/k_D = 1,49$ auf, halbieren den Abstand dieses Punktes vom Punkt $k\varphi = 1$ und ziehen durch diesen Mittelpunkt eine Parallele C—D zur α -Achse. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszissenparallele $\alpha = 5\%$ liegt auf derjenigen α -Kurve, die einer Kolonne mit gerade genügender Trennstufenzahl für das vorliegende Problem entspricht. In unserem Fall liegt der Schnittpunkt zwischen den Kurven $N = 21$ und $N = 61$; eine Kolonne mit 40—45 Trennstufen würde den Anforderungen genügen. Aus den Schnittpunkten der Geraden C—D mit den übrigen α -Kurven kann man die zu erreichenden Reinheiten bei Verwendung von Kolonnen mit niedrigeren oder höheren Trennstufenzahlen ablesen. Besteht das ursprüngliche Gemisch nicht aus gleichen Anteilen seiner Komponenten, dann sind die abgelesenen Bruchteile natürlich noch mit dem Prozentgehalt des ursprünglichen Gemisches zu multiplizieren. Man erhält dann die Mengen eines jeden Gemischbestandteiles in den einzelnen Fraktionen.

Aus dem symmetrischen Verlauf der Kurven α_A und $(1-\alpha_B)$, letztere in Fig. 3 gestrichelt, ersieht man, dass für ein φ in der Mitte zwischen den reziproken Werten von k_A und k_B (auf der $\log \varphi$ -Skala) ein maximaler Trenneffekt erreicht wird. Tatsächlich haben die Grössen

$$\alpha_A \cdot (1-\alpha_B) \text{ und } \frac{\alpha_A}{\alpha_A + \alpha_B} \frac{(1-\alpha_B)}{(1-\alpha_A) + (1-\alpha_B)}$$

beide bei

$$\varphi_{\max} = \frac{1}{\sqrt{k_A \cdot k_B}} \quad (12)$$

ein Maximum, d. h. das Produkt aus den Ausbeuten an beiden Komponenten, sowie das Produkt aus den Reinheiten beider Fraktionen ist ein Maximum, wenn φ die Bedingung (12) erfüllt und ein Gemisch aus gleichen Anteilen als Ausgangsmaterial vorliegt. Die Werte $k = 0,59$ und $k = 1,7$ für die Kurven der Fig. 3 wurden so gewählt, dass $\varphi_{\max} = 1$ ist. *Bush & Densen*¹⁾ fanden ebenfalls Gl. (12) als Bedingung für

¹⁾ M. T. Bush & P. M. Densen, Analytical Chem. **20**, 121 (1948).

eine maximale Trennung bei der diskontinuierlichen Extraktion mit ruhender Phase im *Craig*-Apparat.

Überwiegt die eine Komponente im ursprünglichen Gemisch, dann bleibt das maximale Ausbeuteprodukt natürlich bei $\varphi_{\max} = 1/\sqrt{k_A k_B}$. Das Maximum des Produktes aus den Reinheiten verschiebt sich aber mit steigender Ausgangskonzentration $A/A + B$ rasch nach höheren Werten, wenn $k_A > k_B$ ist. Es wird dann vorteilhaft sein, zunächst in einer ersten Extraktion nur eine Komponente möglichst rein zu erhalten, um dann in einer zweiten Extraktion die zurückgebliebene kleinere Menge des an der anderen Komponente angereicherten Gemisches in die Bestandteile zu zerlegen. Für $k_B > k_A$ oder $A/A + B < 1/2$ kann man, wegen der Symmetrie der α -Kurve das oben Gesagte sinngemäss umkehren.

Handelt es sich darum, aus einem beliebigen Gemisch mehrerer Bestandteile eine bestimmte Komponente mit einem mittleren Verteilungskoeffizienten zu isolieren, dann muss man in drei Fraktionen zerlegen, also zwei Extraktionen oder im vollkontinuierlichen Betrieb zwei hintereinandergeschaltete Kolonnen verwenden: Aus der ersten Kolonne muss der gewünschte Bestandteil gerade knapp, aber noch mit guter Ausbeute mit dem einen, z. B. dem leichteren Lösungsmittel, austreten. Dadurch werden alle unerwünschten Begleit-substanzen, deren Verteilungskoeffizient kleiner ist als derjenige des gesuchten Stoffes, mit dem schwereren Lösungsmittel abgetrennt. In der zweiten Kolonne wird φ so eingestellt, dass die Hauptmenge der interessierenden Substanz gerade knapp mit dem schwereren Lösungsmittel nach unten wandert und alle Begleiter mit grösserem k mit dem leichteren Lösungsmittel abgesondert werden. Zur Ermittlung der beiden günstigsten φ -Werte kann man die Bedingung für ein Maximum des Produktes aus Ausbeute und Reinheit einer Komponente, $\alpha_A^2/\alpha_A + \alpha_B + \dots$, zu Hilfe nehmen. Da dieses Maximum aber nicht sehr ausgeprägt ist, sind oft andere Gründe, z. B. die Kristallisationsfähigkeit der zu isolierenden Substanz neben den bei hoher Ausbeute und endlicher Trennstufenzahl zwangsläufig mitextrahierten Begleitstoffen entscheidender.

d) Experimentelle Bestimmung der Trennstufenzahl.

Die Steilheit der Kurve von α als Funktion von $k\varphi$ gibt ein direktes Mass für die Trennstufenzahl einer Kolonne (vgl. Fig. 2 und 3). Differentiiert man α nach $k\varphi$, so erhält man für $k\varphi = 1$

$$\left(\frac{d\alpha}{dk\varphi}\right)_{k\varphi=1} = -\frac{n+1}{4} \quad (13)$$

oder

$$N+1 = -8 \left(\frac{d\alpha}{dk\varphi}\right)_{k\varphi=1} \quad (14)$$

Zur experimentellen Ermittlung der Trennstufenzahl brauchen wir also nur für eine reine, einheitliche Substanz bei zwei verschiedenen Werten von φ den Anteil α , der die Kolonne unten verlässt, zu bestimmen. Die beiden φ -Werte sind so zu wählen, dass die $k\varphi$ ungefähr symmetrisch zu $k\varphi = 1$ und möglichst weit auseinander, aber noch auf dem linearen mittleren Teil der α -Kurve liegen. k ergibt sich aus dem Schnittpunkt der α -Kurve mit der $\alpha = 50\%$ -Linie, muss also nicht separat bestimmt werden.

e) Trenneffekt bei vollständigem Rücklauf an beiden Enden.

Auf Grund des schon mehrfach erwähnten Vergleiches der Gegenstromextraktion mit der Destillation stellt sich die Frage, ob es zweckmässig ist, die gesamten am oberen und unteren Ende einer Extraktionskolonne ankommenden Substanzmengen zusammen mit den Lösungsmitteln zu entnehmen. Bekanntlich muss man immer einen beträchtlichen Anteil der am oberen Ende einer Destillationskolonne ankommenden Dampfmenge als Flüssigkeit wieder durch die Kolonne zurückschicken, um überhaupt eine Fraktionierung im Gegenstrom zu ermöglichen. Bei sinkendem Rückflussverhältnis nimmt die effektive Trennstufenzahl ab, bis sie schliesslich bei vollständiger Entnahme den Wert 1 erreicht hat und die Destillation zum blossen Verdampfen und Wiederkondensieren geworden ist. Umgekehrt hat bei vollständigem Rückfluss, ohne Entnahme, die effektive Trennstufenzahl einer Destillationskolonne ein Maximum. Mit diesem Maximalwert pflügt man ihre Trenngüte zu beschreiben.

Hier treten nun wesentliche Unterschiede zwischen Destillation und Gegenstromextraktion auf, die dadurch bedingt sind, dass bei letzterer die Gegenstromgeschwindigkeiten nicht durch die Substanz selbst, sondern durch die als Träger wirkenden Lösungsmittel bestimmt werden. Um den Vergleich mit der Destillation zu vervollständigen, müssen wir den Trenneffekt einer Gegenstrom-Extraktionskolonne mit totalem Rückfluss an beiden Enden unter denselben vereinfachenden Annahmen, Gl. (1) und (2), wie bei der Extraktion mit totaler Entnahme berechnen: Zur Erzeugung des Rücklaufes werde die an den Enden ankommende Lösung eingedampft, der Rückstand der leichteren Lösung im zufließenden schwereren Lösungsmittel aufgenommen und umgekehrt. Da keine gelöste Substanz die Kolonne verlässt, muss die Zugabe auf einmal erfolgen. Nachdem der stationäre Zustand erreicht ist und sich die Konzentrationen nicht mehr ändern, findet, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Extraktion mit Entnahme, auch kein Substanztransport mehr statt. Es ist dann

$$c_{s,i} \cdot V_s = c_{l,i-1} \cdot V_l \quad (15)$$

und mit Gl. (1) erhält man für jede Kammer

$$c_{s,i} = k \varphi \cdot c_{s,i-1} \quad (16)$$

Das Verhältnis der Menge gelösten Stoffes im schwereren Lösungsmittel der untersten Kammer zur Substanzmenge im leichteren Lösungsmittel der obersten Kammer, das als Mass für den Trenneffekt dient, wird

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \frac{c_{s,0} \cdot V_s}{c_{s,N} \cdot k \cdot V_l} = \left(\frac{1}{k \varphi} \right)^{N+1} \quad (17)$$

Für die Kolonne mit vollständiger Entnahme an den Enden war

$$\frac{M_{s, \text{unten}}}{M_{l, \text{oben}}} = \left(\frac{1}{k \varphi} \right)^{n+1}; \text{ wo } N = 2n + 1. \quad (10)$$

$N + 1$ ist somit die theoretische Trennstufenzahl, die nur bei Extraktionen mit vollständigem Rücklauf erreicht werden kann. $n + 1 = (N + 1)/2$ ist die minimale effektive Trennstufenzahl bei vollständiger Entnahme. Sie kann, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Destillation nicht unter die Hälfte der theoretischen sinken, weil gleichzeitig mit dem Trennvorgang im Verlaufe der Extraktion ein bestimmter Rückfluss erzeugt wird. Andererseits lässt sich durch Erzeugung eines zusätzlichen Rückflusses — z. B. durch Entnahme der leichteren Lösung einige Trennstufen vor dem oberen Ende, bzw. der schwereren einige Trennstufen vor dem unteren Ende, teilweises Eindampfen und Rückführung in die Kolonne an der gleichen Stelle — im besten Falle eine Verdoppelung der Trennstufenzahl erreichen. Praktisch ist es vorteilhafter, eine Erhöhung der Trennstufenzahl durch entsprechende Verlängerung der Kolonne zu verwirklichen, da bei zusätzlicher Rückflussbildung die Mengenleistung der Kolonne abnimmt und die pro Gramm Substanz zum Eindampfen der Lösungsmittel aufzuwendende Energie grösser wird.

Experimentelles.

1. Apparat: Die Gültigkeit der vorstehenden Ergebnisse, insbesondere der Gl. (11), wurde an einer einfachen Laborkolonne folgender Konstruktion geprüft (vgl. Fig. 4): In einem Glasrohr von 35 mm lichter Weite befindet sich ein Siebplattenrührer mit 25 in gleichmässigen Abständen von je 4 cm angeordneten, um eine vertikale Achse rotierenden Siebplatten. In der Mitte zwischen je zwei rotierenden Platten ist eine feste Siebplatte angebracht, ebenso am oberen und unteren Ende des Rührers als Abschluss gegen die 20 cm langen Abklärssäulen. Das leichtere Lösungsmittel fliesst auf der Höhe der untersten rotierenden Platte zu und sammelt sich, nachdem es zwischen den festen und rotierenden Platten innig mit dem schwereren vermischt worden ist, oberhalb des Rührers wieder zu einer homogenen Phase, um ganz oben die Kolonne über einen Überlauf zu verlassen. Das schwere Lösungsmittel fliesst am oberen Ende des Rührers zu und durch ein am untersten Ende der Kolonne angesetztes, in einen Überlauf mündendes Steigrohr wieder ab. Es hat sich gezeigt, dass es günstig ist, die Kolonne jeweils mit demjenigen Lösungsmittel zu füllen, dessen Durchflussgeschwindigkeit die grössere ist, und die Trennschicht zwischen den beiden Phasen einige cm über bzw. unterhalb des Rührers festzuhalten. Letzteres wird durch Regulierung der Überlaufhöhen erreicht.

Bei Verwendung von Lösungsmitteln, deren Löslichkeit ineinander nicht unerheblich ist, wie etwa beim Paar *n*-Heptan/Methanol, machte diese Regulierung zunächst einige Schwierigkeiten. Jedes der Lösungsmittel wird natürlich vor dem Zulauf in die Kolonne

mit dem anderen gesättigt. Je näher die Arbeitstemperatur bei der kritischen Lösungstemperatur liegt, um so grösser sind die Temperaturkoeffizienten der gegenseitigen Löslichkeiten. Für das Gemisch n-Heptan/Methanol liegt die kritische Lösungstemperatur bei $51,5^{\circ}$. Schon geringe Schwankungen um 25° herum verursachen beträchtliche Verschiebungen der gegenseitigen Sättigungskonzentrationen der beiden Lösungsmittel und damit

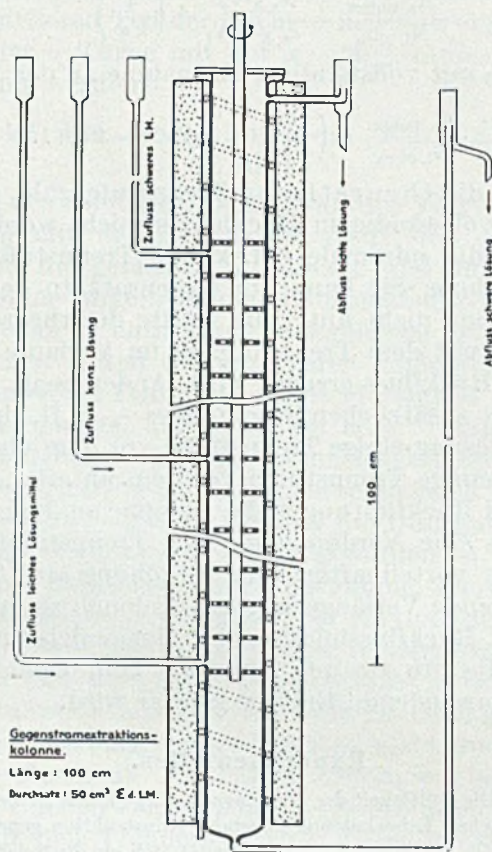


Fig. 4.

der spezifischen Gewichte der beiden Phasen in der Kolonne. Das hat zur Folge, besonders wenn die Kolonne mit der Heptan-Phase gefüllt ist, dass die Lage der Trennschicht nicht stabil ist und sich vorübergehend die eine Phase auf Kosten der anderen in der Kolonne ansammelt. Bei 0° liegen die Verhältnisse bereits etwas günstiger. Die Kolonne wurde deshalb mit einer Kühlspirale, in der Eiswasser zirkuliert, umgeben und die Lösungsmittel vor dem Zulauf mit Eiswasser gekühlt. Das hat zugleich den Vorteil, dass die Unterschiede in den Verteilungskoeffizienten bei 0° grösser sind als bei 25° , wie man z. B. den Angaben von *Cornish et al.* [l. c. S. 187] über Cholesterin, Ergosterin und Sitosterin entnehmen kann.

Mit dem Lösungsmittelpaar n-Heptan/Methanol wurden, wie unter d) beschrieben, bei 0° Bestimmungen der Trennstufenzahl vorgenommen. Als Testsubstanzen dienen Cholesterin, p-Dimethylaminoazobenzol und 2-Äthylamino-naphtalin- $\langle 1 \text{ azo } 1 \rangle$ -benzol- $\langle 4 \text{ azo } 1 \rangle$ -benzol. Mit einer Tourenzahl des Rührers von 250 bis 400 U.p.M. und einer Geschwindigkeit der Lösungsmittel von insgesamt 40 cm^3 pro Minute ergaben sich folgende Werte für die theoretische Trennstufenzahl:

Cholesterin	8—10
p-Dimethylaminoazobenzol	9,0
2-Äthylaminonaphthalin-1-p-disazobenzol <1 azo 1>-benzol-<4 azo 1>-benzol	8,5

Das Lösungsmittelpaar Wasser/Chloroform verlangte wegen der grösseren Dichtedifferenz viel höhere Rührgeschwindigkeiten zur Erreichung der gleichen Trennstufenzahl. Mit Essigsäure als Testsubstanz erhielt man:

bei 450 U.p.M.	ca. 3
650 U.p.M.	ca. 5
730 U.p.M.	8 theoretische Trennstufen.

2. Trennung eines Gemisches: Der Trenneffekt der 1-m-Laborkolonne lässt sich am Beispiel der beiden fettlöslichen Farbstoffe p-Dimethylaminoazobenzol und 2-Äthylamino-naphthalin-<1 azo 1>-benzol-<4 azo 1>-benzol sehr schön demonstrieren. Der erstere, gelbe Farbstoff besitzt einen Verteilungskoeffizienten $k = 0,67$; der zweite, rote Farbstoff einen solchen von 1,6. Mit Hilfe dieser Zahlen liest man aus dem Diagramm Fig. 2 ab, dass ein Gemisch aus gleichen Teilen dieser Farbstoffe in der Extraktionskolonne mit $N = 9$ eine methanolige Lösung von 90% gelbem und 10% rotem und eine n-heptanige Lösung von 90% rotem und 10% gelbem Farbstoff ergibt. Dies wird erreicht mit einem Geschwindigkeitsverhältnis $\varphi = 1,1$. Tatsächlich fliesst oben eine bläulich-rote heptanische, unten eine gelbe methanolische Lösung ab. Fig. 5 zeigt die mit dem *Hardy*-Spektrophotometer ausgemessenen Absorptionskurven. Kurve 1 ist die Absorptionskurve der konzentrierten Zuflusslösung, zum Vergleich entsprechend der Verdünnung in der Kolonne 1:12 verdünnt, mit dem Absorptionsmaximum des gelben Farbstoffes bei 410 $m\mu$

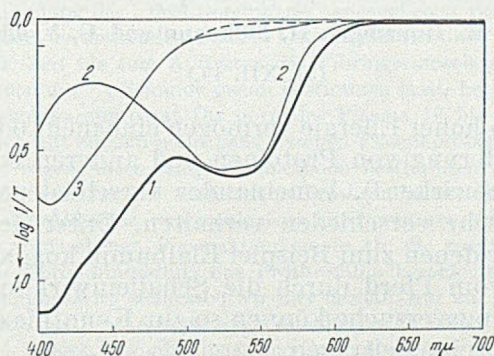


Fig. 5.

Transmissionskurven:

Kurve 1: Zuflusslösung, 1:12 verdünnt.

Kurve 2: n-heptanige Lösung.

Kurve 3: methanolige Lösung.

und demjenigen des roten bei 530 $m\mu$. In den Kurven 2 und 3 der heptanigen und der methanoligen Abflusslösung treten praktisch nur noch die Maxima der reinen Farbstoffe hervor. In Kurve 3 sind die 10% des roten, in der Methanolphase mitextrahierten Farbstoffes deutlich sichtbar; die Kurve des reinen gelben Farbstoffes verläuft auf der gestrichelten Linie.

Zusammenfassung.

Es wird eine einfache Ableitung des Fraktioniereffektes von Extraktionskolonnen für kontinuierlichen Betrieb mit Substanzzufluss in der Mitte der Kolonne und totaler Entnahme an den Enden angegeben.

Vergleichbarkeit und Unterschiede von Destillation und Gegenstromextraktion werden diskutiert, ebenso die günstigsten Bedingungen zur Trennung von Gemischen durch kontinuierliche Extraktion, insbesondere die Bedeutung des Geschwindigkeitsverhältnisses φ der beiden Lösungsmittel.

Ferner wird eine Methode zur experimentellen Bestimmung der effektiven Trennstufenzahl von Extraktionskolonnen und die Konstruktion einer Laborkolonne von 1 m Länge angegeben. Damit erzielte Ergebnisse werden mitgeteilt. In einer späteren Arbeit sollen weitere Kolonnen mit grösseren Trennstufenzahlen beschrieben werden.

Aus den Forschungslaboratorien
der *CI BA Aktiengesellschaft*, Basel.

29. Über die Wirkung von Ultraschall auf Gerinnungskomponenten des Blutplasmas

von *W. Hunzinger, H. Süllmann und G. Viollier.*

(21. XII. 49.)

Schallwellen hoher Energie vermögen eine mehr oder weniger tiefgreifende Veränderung von Proteinen und anderen hochmolekularen Substanzen zu bewirken¹). Voneinander verschiedene Proteine können sich dabei sehr verschieden verhalten. Unter den gleichen Bedingungen, unter denen zum Beispiel Eialbumin koaguliert wird, wird Serumalbumin vom Pferd durch die Schalleinwirkung nicht koaguliert²). Beschallungsversuche können so zur Kenntnis der Eigenschaften einzelner Proteine beitragen.

Wir haben den Einfluss von Ultraschall auf die von mehreren Proteinen abhängigen Gerinnungseigenschaften des menschlichen Blutplasmas untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die Wirkung von Ultraschall auf die nach Zusatz von Thrombokinase und Ca^{++} bestimmte „Gerinnungszeit“ und auf den Fibrinogehalt des Plasmas.

Material und Methoden.

Plasma. Dem von gesunden Personen stammenden Blut wurde bei der Entnahme $\frac{1}{9}$ seines Volumens 0,1-m. Natriumoxalatlösung zugesetzt. Das nach Zentrifugieren gewonnene Plasma wurde bis zu 30 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufgehoben.

¹) Literatur siehe *L. Bergmann*, „Der Ultraschall“ (Berlin 1942); *E. Hiedemann*, „Grundlagen und Ergebnisse der Ultraschallforschung“ (Berlin 1939).

²) *L. A. Chambers & E. W. Flosdorf*, *J. Biol. Chem.* **114**, 75 (1936). Vgl. hierzu auch *R. O. Prudhomme & P. Grabar*, *Bl. Soc. Chim. Biol.* **29**, 122 (1947).

Prothrombinfreies Plasma. Etwa 20 cm³ Plasma wurden dreimal durch doppelte Seitz-Filter filtriert. Die filtrierten Plasmaproben gerannen nach Zusatz von Thrombokinase und Calciumchlorid in mehreren Stunden nicht. Sie wurden für jede Versuchsreihe frisch hergestellt.

Fibrinogenlösung. Als Fibrinogenpräparat diente „Fraktion I“ von *Cohn et al.*¹⁾. Neben Fibrinogen enthält das Präparat noch andere Eiweisskörper und Salze¹⁾²⁾. Die Lösungen wurden filtriert; in einer Versuchsreihe wurden sie gegen physiol. Kochsalzlösung bei +4° C dialysiert.

Thrombokinase und Thrombin. Es wurden Präparate von *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, verwendet.

Beschallung. Auf den Schallkopf der Ultrashallapparatur („Sonostat“ der *Siemens-Reiniger-Werke*, Erlangen) wurde ein Metallrohr aufgesetzt und mit Gummi gedichtet. Der so entstandene Becher wurde mit Wasser gefüllt und von aussen mittels einer Wasserkühlschlange gekühlt. Der schwingende Quarz im Boden des Bechers erzeugt einen Wassersprudel, nach dessen Maximalhöhe (15 bis 20 mm) der Hochfrequenzsender (800 kHz) auf Resonanz mit dem Quarz abgestimmt wurde. Die vom Quarz (10 cm²) abgestrahlte Schalleistung betrug 55 Watt. Zur Beschallung wurden 8 bis 12 cm³ Plasma oder Fibrinogenlösung in dünnwandige Reagensgläser gegeben und diese in den Sprudel getaucht. Die Beschallung geschah ohne Ausschluss von Luft.

Elektrophorese. Die Plasmaproben wurden gegen einen Oxalat-Veronal-Acetatpuffer (pH = 8,5; Ionenstärke = 0,1) bei +4° dialysiert. Die Elektrophorese erfolgte bei 5,5 Volt/cm während 4 Stunden. Aufnahmeverfahren: Schrägspalt-Zylinderlinsenmethode³⁾.

Gerinnungszeit. Die „Gerinnungszeit“ der Plasmaproben wurde unter den von *Quick*⁴⁾ für die Bestimmung der „Prothrombinzeit“ angegebenen Bedingungen bestimmt. Dabei wird dem Oxalat enthaltenden Plasma Calciumchlorid und Thrombokinase zugesetzt und bei 38° die Zeit bis zum Auftreten des Fibringerinnsels gemessen. Diese Zeit, die sich im allgemeinen auf 1/2 Sekunde genau bestimmen lässt, betrug mit dem von uns verwendeten Thrombokinasepräparat für normales Plasma 19 bis 22 Sekunden; etwas längere Zeiten wurden mit einigen nicht ganz frischen Plasmaproben erhalten.

Die mit dieser sogenannten Einphasenmethode bestimmten „Prothrombinzeiten“ sind kein eindeutiges Mass für die vorhandene Prothrombinaktivität. Sie hängen u. a. vielmehr noch von der Aktivität von wenigstens einer weiteren, in der klassischen Gerinnungslehre nicht vorgesehenen Plasmakomponente ab, die zusammen mit Thrombokinase und Ca⁺⁺ die Thrombinbildung aus Prothrombin beschleunigt⁵⁾. Aus einer Veränderung der „Gerinnungszeit“ schliessen wir hier deshalb nur auf eine Veränderung im „Prothrombinsystem“, das Prothrombin sowie die übrigen zu seiner Umwandlung nötigen Plasmabestandteile — ausser Thrombokinase und Ca⁺⁺, die bei der Bestimmung zugegeben werden — umfassen soll.

Fibrinogenbestimmung. Fibrinogen wurde als Fibrin bestimmt⁶⁾. In der Regel wurde dazu 1 cm³ Plasma bzw. Fibrinogenlösung mit physiol. Kochsalzlösung auf ein Volumen von 30 cm³ gebracht. In den Versuchen mit den Fibrinogenlösungen enthielt die Kochsalzlösung 0,02-m. Phosphatpuffer, pH = 6,4. Die Gerinnung wurde in den ersten Versuchen durch Recalcifizieren, in den weiteren durch Zusatz von Thrombin bewirkt. Die Lösungen mit Plasma blieben 1 Stunde, die mit Fibrinogen mindestens 4 Stunden bei 37° stehen. Nach Isolierung des Gerinnsels wurde auf eine Nachgerinnung geprüft, die nie mit normalem Plasma, manchmal mit beschalltem Plasma und häufiger mit Lösungen des

¹⁾ *E. J. Cohn et al.*, *J. Clin. Invest.* **23**, 417 (1944).

²⁾ *J. T. Edsall et al.*, ebenda **23**, 557 (1944).

³⁾ *J. S. L. Philpot*, *Nature* **141**, 283 (1938); *H. Svensson*, *Koll. Z.* **87**, 180 (1939).

⁴⁾ *A. J. Quick*, *M. Stanley-Brown & F. W. Bancraft*, *Am. J. med. Sci.* **190**, 500 (1935).

⁵⁾ Näheres über den jetzigen Stand der Blutgerinnungsforschung z. B. bei *P. A. Owren*, *Acta med. Scand. Suppl.* **194** (1947); *H. E. Schultze*, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **207**, 173 (1949).

⁶⁾ *G. E. Cullen & D. D. van Slyke*, *J. Biol. Chem.* **41**, 587 (1920).

Fibrinogenpräparates beobachtet wurden. Die gewaschenen Fibringerinnsel wurden nach *Kjeldahl* verascht. Zur Umrechnung der gefundenen Stickstoffmenge auf Fibrinogen wurde der Faktor 6,25 verwendet.

Mit beschallten Proben wurden häufig nur kleine, wenig zusammenhängende Gerinnsel oder auch nur Flocken erhalten. In der Annahme, diese Gerinnsel oder Ausflockungen leichter isolieren zu können, wenn sie von einem normalen Fibringerinnsel „eingefangen“ werden, wurde in Parallelversuchen den Lösungen noch 1 cm³ unbeschalltes Plasma bzw. Fibrinogen zugesetzt. Die zugegebene Fibrinogenmenge wurde dann von der gefundenen abgezogen.

Ergebnisse.

1. Gerinnungszeit.

Aus Tabelle I sind die mit neun verschiedenen Plasmaproben vor und nach der Beschallung erhaltenen Gerinnungszeiten zu ersehen. Sie zeigt, dass in vitro mit Ultraschall eine stark verminderte Gerinnungsfähigkeit des Plasmas erreicht werden kann¹⁾.

Tabelle I.
Gerinnungszeit von unverdünnten Plasmaproben.

Beschallungs- dauer (Minuten)	Gerinnungszeit (Sekunden)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
0	18,8	21,6	23,5	22,5	22,3	24,0	22,2	26,2	23,2
5	24,6	32,1	29,5	26,1	24,4	26,6	—	—	25,1
15	26,2	49,7	(75*)	28,5**)	29,1	37,5	47,0	53,1	28,6
30	(65*)	(70*)	(185*)	45,0	42,6	55,6	(71*)	(147*)	38,8
60	—	—	—	—	—	—	(111*)	(>300)	(>300)

*) Kein Koagulum, nur Flöckchen.

**) 10 Minuten beschallt.

Die Gerinnungszeiten sind von allen Proben schon nach einer Beschallungsdauer von fünf Minuten deutlich verlängert²⁾. Nach 30 Minuten langer Beschallung ist die Gerinnungsfähigkeit von fünf Proben so weit gestört, dass nach dem Recalcifizieren und dem Zusatz von Thrombokinasen überhaupt kein Fibrinkoagulum mehr gebildet wird, sondern nur noch die Bildung von zusammenhanglosen Fibrinflöckchen zu beobachten ist. Die bis zum Auftreten der Flöckchen verstreichende Zeit lässt sich nur mit annähernder Genauigkeit bestimmen; die hierher gehörenden Zahlen sind in der Tabelle eingeklammert.

Die in den Plasmaproben gemessene Temperatur steigt während der Beschallung auf maximal 38°. Wird Plasma 30 Minuten lang bei 40° gehalten, so ist die Gerinnungszeit um 2 bis 3 Sekunden verlängert. Für die nach Beschallung festgestellte Verlängerung der Gerinnungszeit kann also eine Temperaturwirkung nur von untergeordneter Bedeutung sein.

¹⁾ *K. Stuhljauf & K. H. Wuttge* fanden eine Verzögerung der Gerinnung bei der Beschallung von Gesamtblut (*Klin. Wschr.* **27**, 662 [1949]).

²⁾ Die „Gerinnungszeit“ (G.Z.) ist keine lineare Funktion der Aktivität des „Prothrombinsystems“. Verdünnt man normales Plasma (mit einer G.Z. von 20 Sek.) auf das Doppelte, so beträgt die G.Z. etwa 27 Sekunden, bei vierfacher Verdünnung 35 Sekunden und bei achtfacher 55 Sekunden.

2. Einfluss von prothrombinfreiem Plasma.

Um den Einfluss eines durch die Beschallung verminderten Fibrinogengehaltes auf die Gerinnungszeit festzustellen, haben wir beschallte Plasmaproben mit prothrombinfreiem Plasma und (zum Vergleich) auch ~~mit~~ physiologischer Kochsalzlösung auf das Vierfache ~~verdünnt~~ und die Prothrombinaktivität in den parallelen Ansätzen bestimmt. Die Gerinnungszeiten der verdünnten Plasmaproben lassen ebenfalls die mit der Beschallungsdauer fortschreitende Zerstörung von Komponenten des Prothrombinsystems erkennen (Tabelle II). Zwei von den beschallten Plasmaproben (Plasma I und V nach 30 Minuten langer Beschallung), die unverdünnt oder nach Verdünnung mit Kochsalzlösung bei der „Gerinnung“ kein Koagulum, sondern nur Flöckchen geben, vermochten mit prothrombinfreiem Plasma ein normales Koagulum oder doch ein zusammenhängendes Fibringerinnsel zu bilden. Das lässt vermuten, dass das mit dem prothrombinfreien Plasma zugesetzte Fibrinogen einen durch die Beschallung verminderten Fibrinogengehalt ausgleicht. Mit den beiden anderen Proben (Plasma II und III nach 30 Minuten Beschallung), deren Gerinnungszeiten stärker verlängert waren als die der zuerst genannten Proben I und V, wurde dagegen auch nach Zusatz von prothrombinfreiem Plasma kein Koagulum erhalten, sondern es entstanden nur Flöckchen oder spärliche Gerinnsel. Hier ist das Prothrombinsystem offensichtlich so weit inaktiviert, dass bei ausreichender Fibrinogenmenge in der Verdünnung keine normale Gerinnung mehr stattfinden kann.

Tabelle II.

Gerinnungszeiten nach Verdünnung mit prothrombinfreiem Plasma (Pr.-frei Plasma) und physiologischer Kochsalzlösung (NaCl).

Beschallungs- dauer (Minuten)	Gerinnungszeit (Sekunden)							
	I		II		III		V	
	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl	Pr.-frei Plasma	NaCl
0	34,9	34,0	35,7	34,6	41,0	38,9	35,7	37,3
5	43,9	48,3	60,5	55,2	58,8	52,7	41,5	42,2
15	50	51	80	(128)	122	(169)	45,6	48,5
30	87	(185)	(80)	(>300)	(176)	(>300)	61	(84)

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Verlängerung der Gerinnungszeit bei kurzer Beschallung ausschliesslich auf einer Schädigung des Prothrombinsystems beruht, da hier der Zusatz von Fibrinogen (in Form von prothrombinfreiem Plasma) keinen wesentlichen Einfluss auf die Gerinnungszeit hat, im Vergleich zu der Gerinnungszeit der mit Kochsalzlösung verdünnten Probe. Andererseits

geben die Versuche Hinweise auf eine Fibrinogenzerstörung, die aber nur für die Gerinnungszeit von länger beschallten Proben von Bedeutung sein kann.

3. Fibrinogen im Plasma.

Die Einwirkung von Ultraschall führt bei allen Plasmaproben zu einer mit der Beschallungsdauer fortschreitenden Abnahme des Fibrinogengehaltes (Tabelle III). Diese Abnahme ist nicht bei allen Proben gleich gross. Das durch die Ultraschallwirkung veränderte Fibrinogen floekt im Plasma nicht aus; die Proben sind nach der Beschallung völlig klar.

Tabelle III.

Fibrinogengehalt im Plasma vor und nach Beschallung.

In den Versuchen „ohne Zusatz“ wurde zur Bestimmung 1 cm³ der Plasmaprobe verwendet, in den „mit Zusatz“ wurde ausserdem 1 cm³ von der unbeschallten Plasmaprobe zugegeben.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Fibrinogen								
	I	V		VI		VII	VIII	IX	
	ohne Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz	mit Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz
0	288	398	397	270	265	257	214	212	214
5	254	366	376	236	237	—	—	155	173
15	242	337	370	166	197	213	139	88	161
30	*)	—	280	133	175	175	92	39	95
60	—	—	—	—	—	147	69	0**)	42***)

*) Kein Koagulum, nur Trübung.

***) Kein Koagulum, klare Flüssigkeit.

****) Nach Gerinnung mit Thrombin und CaCl₂.

Halbsättigung mit Natriumchlorid erzeugt in beschalltem Plasma eine geringere und langsamer auftretende Flockung als in unbeschalltem; nach langer Beschallung entsteht mit NaCl überhaupt keine Flockung mehr. Wenigstens ein Teil des durch die Beschallung veränderten Fibrinogens ist also im Plasma durch Natriumchlorid nicht mehr fällbar.

Die Ergebnisse der elektrophoretischen Versuche bestätigen, dass Fibrinogen bei der Beschallung zerstört wird. Die mit Proben von Plasma VIII erhaltenen Diagramme sind in den Figuren wiedergegeben. Nach 15 Minuten langer Beschallung ist der hauptsächlich dem Fibrinogen zuzuordnende Gipfel deutlich reduziert und die „Fibrinogenzacke“ fehlt ganz auf dem Diagramm, das von der während 60 Minuten beschallten Probe erhalten wird.

Die Auswertung der vorläufig von fünf Proben nach Beschallung erhaltenen Elektrophoresediagramme lässt keine deutliche Veränderung der übrigen Plasmaproteine erkennen.

Die einerseits ohne Zusatz, andererseits mit Zusatz von unbeschalltem Plasma in der gleichen Probe bestimmten Fibrinogengehalte

erfordern eine besondere Aufmerksamkeit. (Plasma V, VI und IX in Tabelle III.) Es ist zunächst einerlei, ob man für die Fibrinogenbestimmung in normalem Plasma von diesem 1 cm^3 oder 2 cm^3 verwendet. Innerhalb einer Fehlergrenze von weniger als 2% wird der

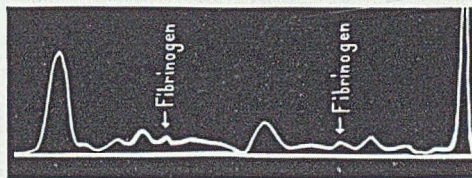


Fig. 1. Vor Beschallung.

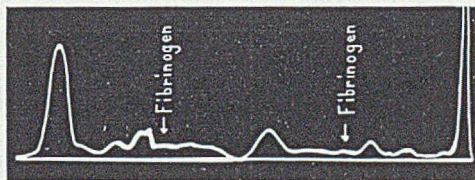


Fig. 2. Nach 15 Minuten Beschallung.

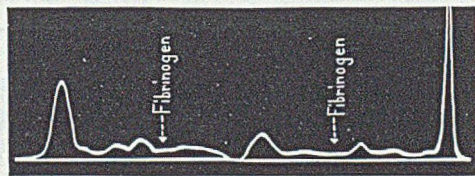


Fig. 3. Nach 60 Minuten Beschallung.

Elektrophorese-Diagramme (links absteigende, rechts aufsteigende Grenzschichten) von Plasma VIII vor und nach Beschallung.

gleiche Fibrinogengehalt gefunden. Bestimmt man aber den Fibrinogengehalt von beschalltem Plasma ohne und mit Zusatz von normalem Plasma, werden voneinander abweichende Werte erhalten. Mit Zusatz von normalem Plasma ergibt sich für das beschaltete Plasma immer ein höherer Fibrinogengehalt als ohne Zusatz. Dieser Unterschied wird um so grösser, je länger die Proben beschallt wurden. Er beruht nicht auf einem Verlust bei der Isolierung des Fibringerinnsels, das sich, wenn auch nicht immer ohne Schwierigkeit, aus den meisten Lösungen der beschallten und ohne Zusatz von Normalplasma gewonnenen Plasmaproben quantitativ gewinnen liess. In das Fibrinkoagulum von normalem Plasma wird also offenbar ein aus der beschallten Plasmaprobe stammendes Eiweiss eingeschlossen.

Diese Beobachtung wurde auf etwas andere Weise überprüft. Dazu dienten Versuche, in denen wir normales oder beschalltes Plasma nach der üblichen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung mit Thrombin gerinnen liess, das Gerinnsel zur Fibrinogenbestim-

mung isolierten und nun die vom Gerinnsel befreite „Restlösung“ als Verdünnungsflüssigkeit für eine Fibrinogenbestimmung in normalem Plasma verwendeten. Aus Tabelle IV ist zu ersehen, dass die Gerinnung von normalem Plasma in der „Restlösung“ von ebenfalls normalem Plasma zu keiner nennenswerten Erhöhung der als Fibrinogen bestimmten Eiweissmenge führt.

Tabelle IV.

Fibrinogen nach Gerinnung in physiol. Kochsalzlösung und in der vom Gerinnsel befreiten „Restlösung“.

Versuch	Beschallungs- dauer (Minuten)	Plasma cm ³	Gerinnung in	Fibrinogen mg%
a)	0	1,0	physiol. NaCl	258
b)	0	1,0	„Restlösung“ von a)	268
c)	0	4,0	physiol. NaCl	268
d)	0	1,0	„Restlösung“ von c)	271
e)	30	4,0	physiol. NaCl	152
f)	0	1,0	„Restlösung“ von e)	710

Lässt man die Gerinnung von normalem Plasma dagegen in der „Restlösung“ von einer während 30 Minuten beschallten Probe vor sich gehen, so erhält man für das normale Plasma einen viel zu hohen „Fibrinogen“-Gehalt (in dem Versuch f der Tabelle IV 710 mg%, an Stelle des richtigen von 258 mg%).

Die Ultraschalleinwirkung führt nicht nur zu einer Abnahme des gerinnungsfähigen Fibrinogens, sondern scheint auch die Fähigkeit des Fibrinogens zu betreffen, bei der Gerinnung ein zusammenhängendes, voluminöses Fibrinnetz (Koagulum) zu bilden. Nach kurzer Beschallung wird noch ein typisches, wenn auch deutlich verkleinertes Koagulum erhalten; nach längerer Beschallung entstehen meistens nur lose zusammenhängende Gerinnsel oder Flocken. Diese verminderte Fähigkeit des Fibrinogens von beschalltem Plasma, ein weitmaschiges Fibrinnetz zu bilden, lässt sich nur teilweise auf den geringeren Fibrinogengehalt, wie er bestimmt wurde, zurückführen¹⁾. Nur in lange und besonders wirksam beschallten Plasmaproben (z. B. Plasma IX nach 30 und 60 Minuten langer Beschallung, vgl. Tabelle III) kann die vorhandene Fibrinogenmenge zur Bildung eines auch nur annähernd normalen Koagulums nicht mehr als ausreichend betrachtet werden. Entweder ist das Fibrinogen, das nur in Form von unzusammenhängenden Gerinnseln oder von Flocken gerinnt, durch die Ultraschalleinwirkung so verändert, dass es wohl noch mit Thrombin reagiert, aber zur Bildung eines normalen Fibrinnetzes nicht mehr imstande ist, oder es sind besondere, im ausreichend beschallten Plasma auftretende Milieubedingungen (z. B. der Einfluss einer Veränderung von anderen Plasmaproteinen), die die Bildung eines normalen Fibringerinnsels mehr oder weniger verhindern.

¹⁾ Zum Beispiel genügt das in 0,25 cm³ normalem Plasma enthaltene Fibrinogen, um bei der Gerinnung ein Koagulum zu bilden, das 30 cm³ Flüssigkeit einschliesst. Nach der Beschallung wurden aber schon bei einem höheren Fibrinogengehalt „atypische“ Gerinnungen beobachtet.

4. Wirkung verschiedener Schallenergien.

In grossen Zügen ist ein gleichsinniger Verlauf der Inaktivierung des Prothrombinsystems einerseits (vgl. Gerinnungszeiten in Tabelle I) und der Fibrinogenabnahme andererseits (Tabelle III) in den jeweils zu einer Versuchsreihe gehörenden Plasmaproben zu erkennen. Diese Wirkung des Ultraschalls ist in verschiedenen Proben aber nicht gleich gross. Wir nehmen vorläufig an, dass die Unterschiede weniger vom Plasma, sondern in erster Linie von der noch nicht hinreichend genauen Dosierung der Schallenergie abhängen, deren Intensität in den Versuchslösungen selbst nicht gemessen wurde.

Tabelle V.

Wirkung verschiedener Schallenergien.
Beschallungsdauer: 5 Minuten.

Watt/10 cm ²	Gerinnungszeit (Sekunden)	Fibrinogen (mg%)
0	22,3	192
25	23,4	173
45	27,6	161
55	32,6	108

In einer Versuchsreihe mit Proben von einem Plasma wurde die dem Quarz zugeführte Energie variiert. Die Plasmaproben wurden während 5 Minuten beschallt; Fibrinogen wurde ohne Zusatz von normalem Plasma nach dem Recalcifizieren bestimmt. Die in Tabelle V aufgeführten Ergebnisse orientieren über die mit der Energie zunehmende Gerinnungszeit und Fibrinogenzerstörung.

5. Fibrinogen in den Fibrinogenlösungen.

Die mit den Lösungen des Fibrinogenpräparates gemachten Versuche bestätigten die mit Plasma nachgewiesene Fibrinogenzerstörung durch Ultraschall. In den Fibrinogenlösungen findet bei der Beschallung eine Koagulation von Eiweiss statt, zum Unterschied von dem völlig klarbleibenden Plasma. Nach Abtrennung der koagulierten Proteine verbleiben in den Lösungen noch die in Tabelle VI angegebenen Eiweissmengen. Sie betragen nach 60 Minuten langer Beschallung in dem einen Versuch 72%, in dem anderen 53% von den in den nicht beschallten Lösungen vorhandenen Eiweissmengen. Der Fibrinogengehalt (Tabelle VII) ist in den beschallten Lösungen stärker vermindert, als der Gehalt an Gesamteiweiss in den vom koagulierten Eiweiss befreiten Proben. Das zeigt, dass höchstens ein Teil des durch die Beschallung veränderten Fibrinogens in dem koagulierten Eiweiss enthalten sein kann. Nach 60 Minuten langer Beschallung haben die beiden Lösungen ihre Gerinnungsfähigkeit vollständig (Lösung B)

oder doch nahezu vollständig (Lösung A) eingebüsst. Diese verminderte oder mangelnde Gerinnungsfähigkeit nach Beschallung lässt sich auch nachweisen, wenn man die Fibrinogenlösungen nicht — wie das bei der Fibrinogenbestimmung geschieht — verdünnt, sondern unverdünnt mit Thrombin versetzt.

Tabelle VI.

Gesamt-Eiweiss in Fibrinogenlösungen nach Abtrennung der bei der Beschallung koagulierten Proteine.

Lösung A gegen physiol. NaCl-Lösung dialysiert; Lösung B nicht dialysiert.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Eiweiss	
	A	B
0	813	815
15	—	680
30	787	494
60	584	435

Tabelle VII.

Fibrinogen in Fibrinogenlösungen vor und nach Beschallung.

Beschallungs- dauer (Minuten)	mg% Fibrinogen			
	A		B	
	ohne Zusatz	mit Zusatz	ohne Zusatz	mit Zusatz
0	476	497	486	516
15	—	—	296	346
30	406	447	68	135
60	*)	183	0	75

*) Nicht isoliert; nur Flöckchen.

Ebenso wie bei den Fibrinogenbestimmungen im Plasma wurden auch mit den Fibrinogenlösungen Parallelbestimmungen ohne und mit Zusatz von unbeschalltem Fibrinogen gemacht. Mit Zusatz von unbeschallter Fibrinogenlösung (1 cm^3) zu den beschallten Proben (1 cm^3) wurden auch hier höhere „Fibrinogen“-Mengen gefunden als ohne den Zusatz; aber im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Plasma wurden bereits mit der unbeschallten Lösung höhere Werte erhalten, wenn das zur Bestimmung verwendete Volumen der Fibrinogenlösung verdoppelt wurde.

Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse soll nach Abschluss weiterer Untersuchungen erfolgen.

Die Versuche wurden unter Verwendung der Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ultraschall bewirkt in vitro eine Verlängerung der nach Zusatz von Thrombokinase und Calciumchlorid bestimmten „Gerinnungszeiten“ von menschlichem Blutplasma. Daraus wird auf eine Inaktivierung des „Prothrombinsystems“ geschlossen.

Die Beschallung führt zu einer Abnahme des als Fibrin bestimm- baren Fibrinogengehaltes im Plasma und in Lösungen eines Fibrinogenpräparates. Diese Fibrinogenzerstörung im Plasma ist auch elektro- phoretisch nachweisbar.

Das durch Beschallung denaturierte Fibrinogen koaguliert im Plasma nicht. In den Fibrinogenlösungen tritt koaguliertes Eiweiss auf.

Eiweisslaboratorium der Medizinischen Klinik,
Chirurgische Klinik und Institut für physikalische
Therapie der Universität Basel.

30. Sur la liquéfaction de l'empois d'amidon par l' α -amylase humaine.

Sur les enzymes amylolytiques XIII¹⁾

par Kurt H. Meyer, F. Duckert et Ed. H. Fischer.

(21 XII 49)

L'hydrolyse des polysaccharides du type de l'amidon est effec- tuée principalement par 2 groupes d'enzymes.

1. Les β -amylases, qui détachent molécule à molécule les restes de maltose à partir des extrémités non réductrices des chaînes, et sont pour cette raison appelées amylases saccharifiantes.

2. Les α -amylases, qui scindent les liaisons 1—4 glucosidiques à un endroit quelconque de la molécule et forment ainsi d'abord des polyoses élevés nommés dextrines. C'est pourquoi on appelle ces enzymes amylases dextrinisantes. Il suffit de la scission d'une seule liaison par molécule pour scinder celle-ci en deux parties, ce qui entraîne une baisse «initiale» rapide de la viscosité, caractéristique de ces enzymes. Les polyoses formés seront à leur tour scindés en unités plus petites.

La plupart des auteurs admettent maintenant que la liquéfaction des empois d'amidon, la première réaction enzymatique connue²⁾, est

¹⁾ XIIe communication, Helv. **32**, 1146 (1949).

²⁾ E. F. Leuchs, Poggendorff's Ann. Phys. Ch. **22**, 623 (1831).

due à l'action de l'enzyme dextrinisant et non à un enzyme particulier qui abaisserait la viscosité sans scinder les liaisons glucosidiques. Cette question n'avait pas encore pu être tranchée jusqu'ici pour 2 raisons: l'absence d'un enzyme dextrinisant pur et l'absence d'une méthode de dosage assez sensible pour mesurer une très petite proportion de groupes réducteurs.

La mise au point d'une telle méthode de dosage¹⁾ et la cristallisation de l' α -amylase de salive humaine²⁾ nous ont permis de résoudre ce problème.

Nous avons examiné 2 sortes d'empois d'amidon de pomme de terre. Un premier empois a été préparé en faisant partiellement gonfler les grains d'amidon tout en évitant de les faire éclater. Dans ces conditions, l'amylopectine reste dans le grain tandis qu'une partie de l'amylose passe en solution. Un deuxième empois a été préparé dans les mêmes conditions que le premier, mais jusqu'à éclatement des grains. Dans ce cas, le milieu est beaucoup plus homogène et l'amylopectine est répartie dans la solution.

Ces empois ont été soumis à l'action de l' α -amylase de salive recristallisée et nous avons mesuré le temps nécessaire pour que la viscosité baisse de moitié, ainsi que le nombre des groupes réducteurs libérés dans ce temps. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau N° 1.

Tableau 1.

Dégradation des empois d'amidon de pomme de terre par l' α -amylase de salive cristallisée.

	Nature de l'empois	
	grains non éclatés	grains éclatés
Viscosité relative initiale	8	22
Concentration de l'enzyme	$3 \cdot 10^{-5}$ mg/cm ³	$3 \cdot 10^{-6}$ mg/cm ³
Temps <i>t</i> de liquéfaction*)	15 min. 20 sec.	4 min.
Pourcentage des liaisons scindées au temps <i>t</i> ***)	0,15	0,04
Pourcentage des liaisons scindées par min.	0,01	0,01

*) Temps pour obtenir la demi-viscosité relative de l'empois.

**) Le pourcentage des liaisons scindées est déterminé par dosage des groupes réducteurs formés, rapportés à la quantité de substrat utilisé.

Pour des concentrations en enzyme et en substrat identiques, nous avons trouvé que la proportion de liaisons scindées par unité de temps est la même dans les deux cas et que la baisse de viscosité est plus rapide lorsque l'empois est formé de grains éclatés. Nous expliquons ce phénomène de la manière suivante:

¹⁾ G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 286 (1948).

²⁾ K. H. Meyer, *Ed. H. Fischer, A. Staub & P. Bernfeld, Helv.* **31**, 2158 (1948).

Dans le premier empois, la viscosité dépend principalement des grains non éclatés qui contiennent les particules d'amylopectine. Du fait de leur surface réduite, ceux-ci ne sont que difficilement attaqués par l'enzyme qui scinde, par contre, facilement les molécules d'amylose en solution. Cette dernière action ne modifie que peu la viscosité de l'empois.

Dans le second empois formé de grains éclatés les micelles d'amylopectine sont dispersées dans toute la solution. Leur répartition provoque une forte viscosité du milieu, mais facilite en même temps leur attaque par l'enzyme. Celui-ci scindera donc plus d'amylopectine (et par conséquent moins d'amylose) que dans le premier cas, ce qui provoquera une baisse plus rapide de la viscosité.

A ce phénomène se superpose un autre agissant dans le même sens.

Dans le grain d'amidon, les micelles d'amylopectine sont fortement enchevêtrées, et il faut rompre un grand nombre de ces chaînes pour obtenir des agrégats plus petits. Lorsque le grain éclate, les micelles sont déjà partiellement dispersées et il suffit de la scission d'un petit nombre de chaînes pour obtenir des micelles plus petites.

Nous avons répété les mêmes expériences avec de la salive humaine brute agissant sur les 2 sortes d'empois. Les résultats ont été identiques à ceux obtenus avec de l' α -amylase de salive cristallisée, tant au point de vue de la baisse de viscosité que de la quantité des groupes réducteurs formés.

Nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes:

1. Dans la salive humaine brute, il n'existe pas d'enzyme liquéfiant qui abaisserait la viscosité des empois d'amidon formés de grains éclatés ou non, sans scinder un nombre appréciable de liaisons.

2. Dans la salive humaine brute, il n'existe pas d'enzyme qui scinde des liaisons glucosidiques sans abaisser la viscosité d'une manière appréciable. La salive ne contient donc pas d'amylase saccharifiante (β -amylase).

Partie expérimentale.

Enzymes.

I. Solution d' α -amylase de salive humaine 2 fois cristallisée. Degré de pureté 6200 mg maltose par mg N. Activité: 6 mg maltose par cm^3 .

II. Solution de salive humaine diluée de 1 à 50 par l'eau distillée. Degré de pureté: 790 mg maltose par mg N. Activité: 6 mg maltose par cm^3 .

Empois.

I. Empois de grains d'amidon non éclatés. On fait couler une suspension aqueuse froide d'amidon de pommes de terre (18 g dans 40 cm^3) dans une solution préalablement chauffée à 65° de chlorure de sodium et de tampon phosphate 6,9 (560 cm^3). La concentration finale en phosphate est de 0,01-m et en chlorure de sodium 0,0035 m. L'agitation doit être suffisante pour rendre l'empois homogène, mais ne doit pas faire éclater les grains. On laisse l'empois à 65° pendant 15 min. puis le refroidit à température ordinaire.

II. Empois de grains d'amidon éclatés. L'empois se prépare comme ci-dessus mais, à 92° et sous violente agitation. Dans ce cas la totalité des grains éclate.

Détermination de la viscosité.

Celle-ci est effectuée à 18°. Le viscosimètre est constitué par une pipette de 5 cm³ marquée de 2 repères, qui plonge dans un bécber contenant 200 cm³ d'empois. On aspire l'empois dans la pipette et mesure le temps d'écoulement entre les 2 repères. Une fois la viscosité propre de l'empois déterminée, on ajoute, sous bonne agitation, 1 cm³ d'une solution d' α -amylase de salive et mesure la viscosité à intervalles aussi rapprochés que possible.

Dosage des groupes réducteurs libérés.

Nous avons utilisé le dosage colorimétrique à l'acide dinitro-3,5-salicylique de *Noelting & Bernfeld*¹⁾, mais en portant la concentration du substrat de 0,5% à 3% et le temps de la réaction enzymatique de 3 min. respectivement à 4 min. et 15 min. 20 sec., c'est-à-dire les temps nécessaires pour que la viscosité relative de l'empois tombe de moitié. Les autres conditions (pH, concentration des sels et température) restent inchangées.

Ces recherches ont été encouragées par des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

RÉSUMÉ.

L' α -amylase de salive humaine pure et la salive humaine brute ont exactement la même action sur les empois d'amidon, tant au point de vue de la viscosité que de l'apparition de groupes réducteurs. Il en est conclu que la salive humaine ne contient ni «enzyme spécifiquement liquéfiant», ni «enzyme saccharifiant» (β -amylase).

Laboratoires de chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

31. Purification de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 46²⁾

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons.

(21 XII 49)

Il existe plusieurs méthodes pour séparer les deux constituants de l'amidon: l'amylose, non ramifié, et l'amylopectine, ramifiée. L'amylose peut être obtenu pur par extraction à l'eau tiède de l'amidon ou par cristallisation à partir d'une solution aqueuse d'amidon, saturée de butanol ou de cyclohexanol³⁾.

¹⁾ G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 286 (1948).

²⁾ 45e communication, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

³⁾ T. J. Schock, *Am. Soc.* **69**, 2957 (1942); voir aussi K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **31**, 1533 (1948).

Par contre, on ne disposait pas de méthodes permettant d'obtenir de l'amylopectine complètement exempte d'amylose, les différentes méthodes employées pour l'extraction de l'amylose laissant toujours une certaine quantité de celui-ci dans l'amylopectine.

On avait cru que, par passage d'une solution d'amylopectine partiellement débarrassée d'amylose à travers une colonne de coton hydrophile, il était possible d'éliminer les dernières traces d'amylose qui restaient adsorbées sur la colonne. Mais on a démontré¹⁾²⁾ que l'amylose n'est en réalité pas adsorbé sur la colonne, mais forme, avec des graisses éluées du coton, un complexe ne donnant pas de coloration bleue à l'iode. Il n'y avait donc pas séparation, mais masquage de la réaction caractéristique de l'amylose. Le passage à travers une colonne de coton hydrophile dégraissé laissait subsister la coloration bleue à l'iode de l'amylose.

Cette constatation, ainsi que le fait que l'amylose³⁾⁴⁾ peut être précipité de ses solutions par les acides gras, nous donna l'idée d'adsorber l'amylose encore contenu dans une solution d'amylopectine sur un excès d'acide gras à l'état solide.

Effectivement, nous avons trouvé que par agitation avec de l'acide stéarique finement divisé, ou par passage à travers une colonne chromatographique contenant cet acide gras, il est possible d'adsorber quantitativement l'amylose. Le composé d'addition amylose-acide stéarique est insoluble, car les filtrats obtenus après l'adsorption d'une solution d'amylose sur l'acide stéarique ne contiennent presque pas de sucres réducteurs après hydrolyse acide.

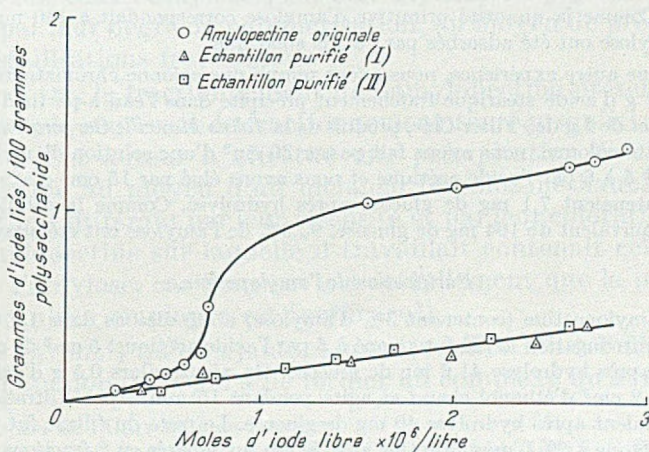


Fig. 1.

1) T. J. Schoch, Adv. in carbohydrate chemistry, Vol. 1, 247 (New York, 1943).

2) R. S. Higginbotham & G. A. Morrison, J. Textile Inst. **40**, T 208 (1949).

3) T. J. Schoch & C. B. Williams, Am. Soc. **66**, 1232 (1944).

4) E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson, Am. Soc. **65**, 1380 (1943).

Dans les mêmes conditions d'adsorption, l'amylopectine n'est pas adsorbée.

Nous avons appliqué cette méthode de séparation à de l'amylopectine contenant encore environ 3% d'amylose. L'amylopectine isolée du filtrat, et purifiée d'éventuelles traces d'acide stéarique, s'est montrée exempte d'amylose à l'analyse potentiométrique à l'iode (fig. 1, I et II).

Nous avons donc ainsi à notre disposition une méthode facile pour la préparation d'amylopectine exempte de traces d'amylose.

Partie expérimentale.

Préparation de l'amylose et de l'amylopectine.

L'amylose et l'amylopectine d'amidon de pomme de terre ont été préparés par électrodécantation d'après la méthode de *Samec*¹⁾.

L'amylopectine déposée a été diluée par de l'eau et soumise à nouveau à l'électrodécantation; cette opération a été répétée plusieurs fois pour éliminer autant d'amylose que possible. Les dosages potentiométriques à l'iode ont été effectués selon la méthode de *Bates, French & Rundle*²⁾, modifiée par *Wilson, Schoch & Hudson*³⁾. En admettant qu'à l'état le plus pur l'amylose adsorbe 21% d'iode, nous en avons déduit que l'amylose et l'amylopectine ainsi préparés contenaient respectivement 90% et 3% d'amylose.

Adsorption de l'amylose.

Environ 0,2 g d'amylose ont été dissous dans 1 cm³ de KOH 6-n. Après dilution et neutralisation à l'acide acétique jusqu'au pH 5 à 6, on a complété par l'eau à 50 cm³. A 40 cm³ de cette solution on a ajouté 1 g d'acide stéarique dissous dans 2 cm³ d'éthanol chaud, tout en agitant vigoureusement pendant 15 min. Après filtration, le filtrat (36 cm³) fut hydrolysé et le glucose formé dosé selon *Bertrand*. Le filtrat contenait au total 6 mg de glucose. Comme la quantité primitive d'amylose correspondait à 140 mg de glucose, 95% de l'amylose ont été adsorbés par l'acide stéarique.

Dans une autre expérience, nous avons rempli une colonne chromatographique d'un mélange de 1 g d'acide stéarique fraîchement précipité dans l'eau à partir d'une solution éthanolique, et de 1 g de «Filter-Cel», produit de la *Johns Manville Corporation*, New-York. A travers cette colonne, nous avons fait passer 30 cm³ d'une solution d'amylose de 0,4% portée au pH 5 à 6 par l'acide acétique et nous avons élué par 15 cm³ d'eau. Les 44 cm³ recueillis contenaient 7,1 mg de glucose après hydrolyse. Comme la solution primitive contenait l'équivalent de 104 mg de glucose, 93,3% de l'amylose ont été adsorbés.

Purification de l'amylopectine.

1 g d'amylopectine (contenant 3% d'amylose) a été dissous dans 150 cm³ d'eau à 95°. Après centrifugation le pH fut amené à 5 par l'acide acétique. 5 cm³ de cette solution contenaient après hydrolyse 41,6 mg de glucose. On ajouta alors 0,5 g d'acide stéarique dissous dans 2 cm³ d'éthanol chaud et agita pendant 15 min. Après filtration 5 cm³ du filtrat contenaient après hydrolyse 40 mg de glucose. Le reste du filtrat fut précipité par 400 cm³ d'acétone à 0°. L'amylopectine ainsi isolée fut séparée en 2 fractions. L'une d'elle fut séchée à l'alcool, puis à l'éther (échantillon I), l'autre soumise à une extraction poussée par l'éther, redissoute dans l'eau, reprécipitée à l'acétone, et séchée finalement à l'alcool

¹⁾ *M. Samec*, Koll. Z. **94**, 350 (1941).

²⁾ *F. L. Bates, D. French & R. E. Rundle*, Am. Soc. **65**, 142 (1943).

³⁾ *E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson*, Am. Soc. **65**, 1380 (1943.)

puis à l'éther (échantillon II). Ces 2 fractions d'amylopectine purifiée ont été analysées par un titrage potentiométrique à l'iode. Les courbes calculées sur les données de ces analyses montrent que dans les deux cas on se trouve en présence d'une amylopectine pure (fig. 1).

L'un de nous (G.C.G.) remercie vivement le Comité de Bourses de l'Université de Londres de l'appui généreux qu'il lui a donné.

RÉSUMÉ.

L'amylose qui se trouve dans l'amylopectine brute peut être éliminé quantitativement par adsorption sur de l'acide stéarique solide, ce qui permet d'obtenir de l'amylopectine exempte de traces d'amylose.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

32. Fractionnement de l'amylopectine.

Recherches sur l'amidon 47

par Kurt H. Meyer et G. C. Gibbons¹⁾.

(21 XII 49)

Nous avons vu, dans le travail précédent, que nous disposons maintenant de différentes méthodes pour la séparation de l'amidon en ses deux constituants, l'amylopectine, ramifiée, et l'amylose, non ramifiée. A son tour l'amylose peut être séparée en plusieurs fractions différant par leur degré de polymérisation, au moyen de précipitations ou de cristallisations fractionnées²⁾.

Par contre, le fractionnement de l'amylopectine présente plus de difficultés et le seul essai de fractionnement tenté jusqu'ici a été décrit par Kerr²⁾. Cet auteur a effectué une précipitation fractionnée de l'amylopectine au moyen d'un mélange butanol-méthanol. Il obtint trois fractions différant par leur viscosité et par leur coloration à l'iode. Mais l'amylopectine sur laquelle il travaillait contenait certainement encore de l'amylose, car nous savons actuellement que la purification sur coton qu'il a employée est inefficace³⁾.

Nous savons⁴⁾ qu'en ajoutant une quantité limitée d'iode à une solution d'amidon de façon à ne former un complexe qu'avec une par-

¹⁾ Boursier de l'Université de Londres.

²⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld & E. Wolff, *Helv.* **23**, 854 (1940); R. W. Kerr, *Arch. Biochem.* **7**, 377 (1945); K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **31**, 1533 (1948); K. H. Meyer, G. Noelting & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948); F. C. Cleveland & R. W. Kerr, *Am. Soc.* **71**, 16 (1949); J. F. Forster & R. M. Mixon, *Am. Soc.* **65**, 618 (1943).

³⁾ R. S. Higginbotham & G. A. Morrison, *J. Textile Inst.* **40**, T 208 (1949); T. J. Schoch, *Adv. in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I, New York (1945).

⁴⁾ K. H. Meyer, P. Bernfeld, P. Rathgeb & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 1536 (1948).

tie seulement de l'amylose ou de l'amylopectine en solution, il est possible de précipiter ce complexe de la solution par l'électrodialyse. En répétant plusieurs fois ce procédé avec la solution surnageante, il est possible de réaliser un fractionnement.

Nous avons donc essayé de fractionner l'amylopectine par la méthode à l'iode et d'examiner chimiquement les différentes fractions obtenues afin de déterminer si l'amylopectine qu'elles contiennent présente des différences de constitution.

Sur les différentes fractions obtenues nous avons mesuré:

- a) le degré de polymérisation¹⁾
- b) la proportion en groupes terminaux²⁾
- c) la conversion limite par la β -amylase³⁾
- d) l'absorption de la lumière par les complexes iodés⁴⁾
- e) le contenu éventuel en amylose⁵⁾
- f) la teneur en phosphore⁶⁾.

Tableau I.

Fractionnement à l'iode d'une amylopectine rendue inhomogène par dégradation ménagée.

	Produit de départ	Fractions				
		1	2	3	4	5
Poids en %	100	28	25	19	10	4
Absorption lumineuse des complexes iodés	40	53	55	51	38	29

Tableau II.

Fractionnement à l'iode d'une amylopectine native.

	Produit de départ	Fractions						
		1	2	3	4	5	6	7
Poids en %	100	11	17	19	11	14	10	17
Absorption lumineuse des complexes iodés	50	56	53	52	48	52	52	48
% maltose libéré par la β -amylase	60	62	61	62	61	60	61	62
% groupes terminaux	3,6	3,6		3,5			—	3,7
Degré de polymérisation	1300	1600		1600			—	1200
Teneur en phosphore %	0,065	0,05		0,06			—	0,06
Teneur en amylose %	0,5	0,0		—			—	0,0

¹⁾ K. H. Meyer, G. Noelling & P. Bernfeld, *Helv.* **31**, 103 (1948).

²⁾ K. H. Meyer & P. Rathgeb, *Helv.* **32**, 1102 (1949).

³⁾ P. Bernfeld & P. Gürtler, *Helv.* **31**, 106 (1948).

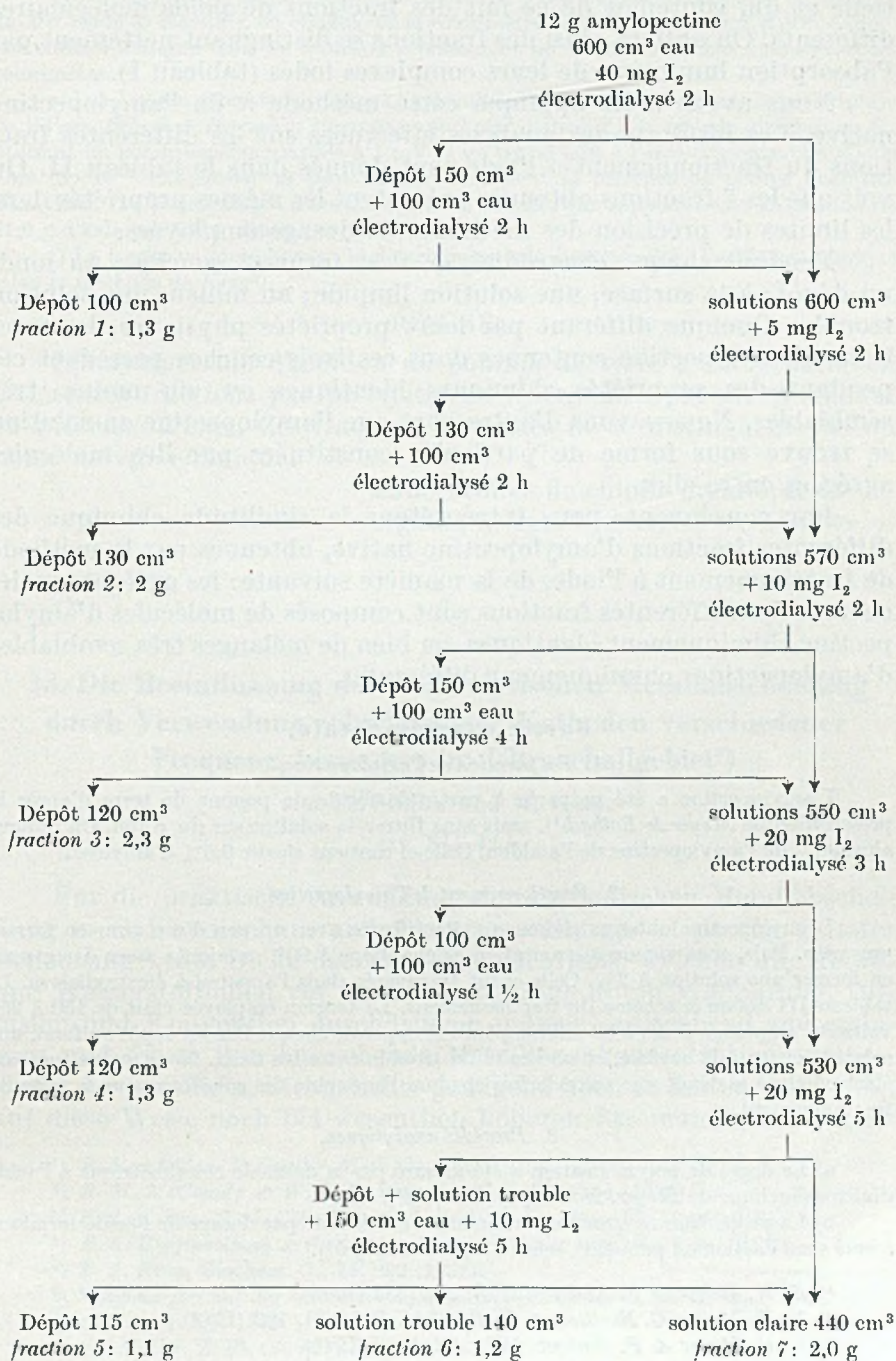
⁴⁾ R. M. McCready & W. Z. Hassid, *Am. Soc.* **65**, 1154 (1943).

⁵⁾ E. J. Wilson, J. T. Schoch & C. S. Hudson, *Am. Soc.* **65**, 1380 (1943).

⁶⁾ E. J. King, *Biochem. J.* **26**, 292 (1932).

Tableau III.

Fractionnement de l'amylopectine à l'iode.



Nous avons vérifié l'efficacité de cette méthode de fractionnement sur une amylopectine rendue inhomogène par dégradation partielle et qui contenait de ce fait des fractions de poids moléculaires différents. On obtient ainsi des fractions se distinguant nettement par l'absorption lumineuse de leurs complexes iodés (tableau I).

Nous avons alors appliqué cette méthode à de l'amylopectine native. Les résultats des analyses effectuées sur les différentes fractions du fractionnement à l'iode sont donnés dans le tableau II. On voit que les 7 fractions obtenues présentent les mêmes propriétés dans les limites de précision des méthodes de dosage employées.

Pendant chaque électrodialyse, il se forma 3 couches: au fond, un dépôt; à la surface, une solution limpide; au milieu, une solution trouble. Quoique différant par leurs propriétés physiques, les fractions d'amylopectine contenues dans ces trois couches possèdent cependant des propriétés chimiques identiques ou, du moins, très semblables. Nous savons d'autre part que l'amylopectine en solution se trouve sous forme de particules constituées par des molécules agrégées entre elles.

Par conséquent, nous interprétons la similitude chimique des différentes fractions d'amylopectine native, obtenues par la méthode de fractionnement à l'iode, de la manière suivante: les agrégats moléculaires des différentes fractions sont composés de molécules d'amylopectine chimiquement identiques, ou bien de mélanges très semblables d'amylopectines chimiquement différentes.

Partie expérimentale.

1. Préparation de l'amylopectine.

L'amylopectine a été préparée à partir de fécule de pomme de terre d'après la prescription de Meyer & Rathgeb¹), mais sans filtrer la solution sur du coton. On obtient ainsi 90% de l'amylopectine de l'amidon. Celle-ci contient encore 0,5% d'amylose.

2. Fractionnement de l'amylopectine.

L'amylopectine obtenue ci-dessus a été triturée avec un peu d'eau pour en former une pâte. Puis, sous vigoureuse agitation et chauffage à 90°, on ajouta assez d'eau pour en former une solution à 2%. Celle-ci fut transvasée dans l'appareil à électrodialyse. Le tableau III donne le schéma du fractionnement. La tension employée était de 150 à 250 volts et l'ampérage de 20 à 30 milliampères. Il apparaît chaque fois un dépôt au fond, une solution claire à la surface, et une solution trouble entre les deux. Nous avons toujours électrodialysé le dépôt une seconde fois et réuni l'ensemble des solutions pour la suite du fractionnement.

3. Procédés analytiques.

a) Le degré de polymérisation a été mesuré par la méthode colorimétrique à l'acide dinitrosalicylique de Meyer, Noelting & Bernfeld²).

b) La proportion en groupes terminaux a été établie par dosage de l'acide formique formé sous l'action de periodate selon Meyer & Rathgeb³).

¹) K. H. Meyer & P. Rathgeb, Helv. 31, 1533 (1948).

²) K. H. Meyer, G. Noelting & P. Bernfeld, Helv. 31, 103 (1948).

³) K. H. Meyer & P. Rathgeb, Helv. 32, 1102 (1949).

c) La conversion limite par la β -amylase a été déterminée par la méthode de *Bernfeld & Gütler*¹⁾.

d) L'absorption de la lumière par les complexes iodés a été déterminée par la méthode de *McCready & Hassid*²⁾, en employant le colorimètre de *Klett Summerson* (filtre rouge). Les chiffres indiqués dans les tableaux représentent les valeurs obtenues directement au colorimètre.

e) Les dosages potentiométriques à l'iode ont été effectués à 18° d'après la prescription de *Wilson, Schoch & Hudson*³⁾, en employant 2 cm³ d'alcali 2,5-n. pour la dissolution. En utilisant un potentiomètre sensible à 1 mV et en travaillant à basse concentration d'iode libre (3×10^{-6} mol./litres) on peut déceler facilement la présence de petites quantités d'amylose. Les pourcentages d'amylose ont été calculés par rapport à une absorption de 21,0 g d'iode par 100 g d'amylose pure⁴⁾.

f) La teneur en phosphore a été déterminée après digestion dans l'acide perchlorique selon la méthode de *King*⁵⁾.

RÉSUMÉ.

L'amylopectine d'amidon de pomme de terre a été séparée en différentes fractions par précipitation fractionnée par électrodialyse en présence d'iode. Ces fractions obtenues ne se distinguent pas du point de vue chimique.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

33. Die Beeinflussung der elektrolytischen Metallabscheidung durch Verwendung schwingender Kathoden verschiedener Frequenz, besonders im Ultraschallgebiet⁶⁾

von Fr. Müller und H. Kuss.

(14. XII. 49.)

Für die praktische Anwendung der kathodischen Metallabscheidung in Galvanotechnik und Elektrometallurgie ist es von grösster Bedeutung⁷⁾, die Dicke des sog. Kathodenfilms, welchen die Metall- und Wasserstoffionen vor ihrer Abscheidung durch Wanderung, Diffusion und Konvektion durchdringen müssen, weitgehend zu verringern und die in ihm herrschende Metallionenkonzentration entsprechend der jeweiligen Stromdichte genügend hoch zu halten. Man kann auf diese Weise noch bei wesentlich höheren Stromdichten als sonst

¹⁾ *P. Bernfeld & P. Gütler*, *Helv.* **31**, 106 (1948).

²⁾ *R. M. McCready & W. Z. Hassid*, *Am. Soc.* **65**, 1154 (1943).

³⁾ *E. J. Wilson, T. J. Schoch & C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **65**, 1380 (1943).

⁴⁾ *R. S. Higginbotham & G. A. Morrison*, *J. Textile Inst.* **40**, T 201 (1949).

⁵⁾ *E. J. King*, *Biochem. J.*, **26**, 292 (1932).

⁶⁾ Vorgetragen auf der Sommersammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft in Lausanne am 4. IX. 1949.

⁷⁾ *Fr. Müller*, *Z. El. Ch.* **43**, 812 (1937).

arbeiten bzw. bei einer vorgegebenen Stromdichte noch in sehr verdünnten Lösungen gute Abscheidungsbedingungen erzielen. Von besonderer Bedeutung dabei ist die im Kathodenfilm tatsächlich vorhandene Metallionen- und auch Wasserstoffionenkonzentration, welche sich beide von derjenigen in der Hauptmenge des Elektrolyten vor allem bei höheren Stromdichten wesentlich unterscheiden können. Dies führt besonders bei den Metallen, die unter gleichzeitiger Wasserstoffentwicklung abgeschieden werden, wie z. B. Nickel, Chrom, Eisen u. a., dazu, dass selbst aus sauren Elektrolyten im Kathodenfilm mit einem höheren pH-Wert Metalloxyde oder basische Salze ausfallen. Diese können schon als nicht sichtbare Ausscheidungen in den Kathodenniederschlag eingebaut werden und dort Veränderungen in der Struktur, Haftfestigkeit und Härte des Metalls verursachen, die man früher ausschliesslich auf den mit in den Metallniederschlag eingehenden Wasserstoff zurückführte. Auf Einzelheiten dieser interessanten und recht komplexen Vorgänge kann hier nicht eingegangen werden¹⁾.

Die Beeinflussung der Ausdehnung und Zusammensetzung des Kathodenfilms geschieht ausser durch Massnahmen zur Erhöhung der Wanderungs- und Diffusionsgeschwindigkeit der Ionen, wie z. B. durch Temperaturerhöhung, vor allem durch geeignete Bewegung des Elektrolyten oder der Kathode oder beider gegeneinander. Hierüber sind in neuerer Zeit verschiedene Forschungsarbeiten durchgeführt worden²⁾.

Im Rahmen dieser Arbeitsgebiete stellten wir uns die Aufgabe, den Kathodenfilm durch Verwendung schwingender Kathoden bei verschiedenen Frequenzen, vor allem im Ultraschallgebiet, zu beeinflussen.

Bekanntlich erstreckt sich das eigentliche Ultraschallgebiet von Frequenzen oberhalb der menschlichen Hörgrenze, also etwa 20 000 Schwingungen/sec. = 20 000 Hertz (20 KHz) hinauf bis zu sehr hohen Frequenzen von mehreren Hundert Millionen Hertz. Die überraschenden Wirkungen, welche in der Chemie allmählich ein neues Gebiet, die sog. Phonochemie, zu erschliessen beginnen, beruhen z. T. auf der hohen Frequenz, z. T. auf der grossen Intensität, wobei die erstere vor allem auch für Messzwecke von grosser Bedeutung ist³⁾. Es gibt andererseits auch niederfrequenten Schall noch innerhalb des Hörbereichs, etwa ab 10 KHz, welcher infolge seiner grossen Intensität besondere Wirkungen zeigt.

¹⁾ *Fr. Müller, Heuer & Witnes, Z. El. Ch.* **47**, 135 (1941); *Fr. Müller, Chimia* **1**, 216 (1947).

²⁾ Literatur siehe z. B.: *Fr. Müller, Chimia* **1**, 216, 217 (1947); *B. Kushner, Metal Finishing* **46**, 55, 72 (1948).

³⁾ *E. Grossmann, Ultraakustik*, in *Handb. d. Exper. Phys.* **17**, 1 (1934); *L. Bergmann, Der Ultraschall* (Zürich 1949); *E. Hiedemann, Grundlagen und Ergebnisse der Ultraschallforschung* (Berlin und Leipzig 1939, Neuauflage in Vorbereitung); *W. Wood, Supersonics* (Brown University, 1939); *H. Biquard, Les ultrasons* (Paris 1948); *B. Carlin, Ultrasonics* (New York, 1949); *G. Schmid, Z. angew. Ch.* **49**, 117 (1936); **56**, 67 (1943); *A. Heuberger (Ref.), Chimia* **1**, 148 (1947).

Ultraschall wird oder wurde bisher in der Hauptsache nach zwei verschiedenen Methoden erzeugt. Einmal piezoelektrisch, indem man Quarzkristallplatten, die in einer bestimmten kristallographischen Richtung geschnitten sind, durch ein angelegtes elektrisches Hochfrequenzwechselfeld zu mechanischen Schwingungen anregt. Die Frequenz der mechanischen Grundschwingung einer 1 cm dicken Quarzplatte liegt für eine Spannung von 50 KV in der Gegend von 300 KHz. Ein solcher piezoelektrischer Sender liefert ausserordentlich grosse Schallintensitäten von etwa 10 W/cm². Das ist etwa 10000mal mehr als die Intensität gewöhnlichen starken Hörschalls, z. B. eines Kanonenschusses.

Die andere bekannte Methode zu Ultraschallerzeugung ist die sog. magnetostruktive, bei welcher ferromagnetische Stäbe oder Röhren durch ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld in kräftige mechanische Schwingungen versetzt werden.

In letzter Zeit ist noch die Methode der sog. Gasstromschwinggeneratoren¹⁾ zu grösserer Bedeutung gelangt, neuerdings in den Varianten der sog. Ultraschallpfeife²⁾.

Über die Beeinflussung elektrochemischer Vorgänge durch Ultraschall ist bisher relativ wenig gearbeitet worden³⁾ — im Gegensatz zu zahlreichen Arbeiten in anderen chemischen, insbesondere kolloidchemischen Teilgebieten⁴⁾. Soweit sich die bisherigen wenigen elektrochemischen Arbeiten auf die eigentliche Metallabscheidung beziehen, krankten sie häufig daran, dass bei der Übertragung des Ultraschalls auf den Elektrolyten und die Kathode eine starke Dämpfung der ohnehin schon geringen, vom Sender abgestrahlten Energie eintrat.

Bei unseren Versuchen arbeiteten wir in der Hauptsache mit einem Magnetostruktionsender von 16 KHz, dessen schwingender Eisen/Nickelstab zur Vergrösserung der abstrahlenden Fläche tellerförmig erweitert war. Um nun die eben erwähnten Verluste bei der Übertragung des Ultraschalls zu verringern, verwendeten wir erstmalig den schwingenden Tellerkopf des Senders selbst als Kathode, um die abgestrahlte Schallenergie besser auszunützen. Der Elektrolyt wurde intensiv bewegt, bei den ersten Versuchen einfach durch einen mechanischen Rührer, später durch Umpumpen des Elektrolyten mit kontrollierter Geschwindigkeit.

Die auf der Tellerkathode (Oberfläche 3,5 cm²) erzeugten Niederschläge müssen für eine spätere Prüfung — die mikroskopisch, bei Nickel und Kupfer auch röntgenographisch, und mechanisch erfolgt — von der Kathode abziehbar sein. Dazu wurde die abstrahlende Senderfläche zunächst aus einem cyanidischen, dann sauren Kupferbad stark verkupfert, poliert und nun mit einer Silberjodidzwichenschicht versehen. Diese wurde schliesslich noch schwach verkupfert, weil sie andernfalls bei der Beschallung beschädigt werden

¹⁾ *J. Hartmann & B. Trolle*, *J. sci. instr.* **4**, 101 (1927); *J. Hartmann*, *Phil. Mag.* **11**, 926 (1931); *Phys. Rev.* **20**, 719 (1932); *J. Phys. Radium* **6**, 123 (1935); **7**, 49 (1936); *J. Hartmann & E. v. Mathes*, *Akust. Z.* **4**, 126 (1939); *J. Hartmann*, *Ingeniörvideenskab. Skrifter* **1939**, No. 4; *L. Ehret & H. Hahnemann*, *Z. techn. Phys.* **23**, 245 (1942).

²⁾ *W. Janovsky & R. Pohlman*, *Z. angew. Phys.* **1**, 222 (1948). Weitere Literatur zu ¹⁾ und ²⁾ siehe *L. Bergmann*, *Anm.* ³⁾ S. 218.

³⁾ *W. Nikitin*, 1934—1940 (russisch) *Ref.: C.* **1935**, II, 3070; **1936**, II, 267; **1937**, I, 10; **1940**, II, 249 (allgemeine „akustisch-elektrochemische“ Erscheinungen im Gebiet des Hörschalles); *H. Neidhart*, *Schweiz. Pat.* 158257 (1931); *E. Kelsen*, *Österr. Pat.* 121986 (1929); *A. Poulverel*, *Brit. Pat.* 305139 (1928); *I. G. Farbenindustrie AG.*, *DRP.* 643722 (1934); *E. Dutt*, *Franz. Pat.* 749007 (1933); *B. Claus*, *Z. techn. Phys.* **16**, 80, 202 (1935); *T. Young & H. Kersten*, *J. Chem. Phys.* **4**, 426 (1936); *G. Schmid & L. Ehret*, *Z. El. Ch.* **43**, 408, 597 (1937); *Light Metals Res.* **5**, 484 (1937); *J. Rutgers*, *Physica* **5**, 46 (1938); *R. Piontelli*, *Acad. Lincei, Atti* **27**, 357 (1938); *B. Kuschner*, *Metal Finishing* **46**, 55, 72 (1948); *Th. Rummel & K. Schmitt*, *Korrosion und Metallschutz* **19**, 101 (1943).

⁴⁾ Siehe Literatur unter *Anm.* ³⁾ S. 218, ferner z. B.: *R. Pohlman*, *Die Technik* **3**, 465 (1948); Referat über Ultraschalltagung, Erlangen 1949: *Angew. Chem.* **61**, 341 (1949).

konnte und dann eine gute Ablösung der abgeschiedenen Bleche nicht mehr gewährleistet war. Beim Hauptteil der Versuche war die gegenseitige Anordnung der Elektroden so getroffen, dass die Kathode senkrecht zur Anode schwingt. Lässt man die Kathode parallel zur Anode schwingen, so ergeben sich wesentlich geringere Effekte bzw. kommt es sogar zu einer Gefügauflockerung.

Mit senkrecht schwingender Kathode zeigten sich bei den untersuchten Metallen Kupfer, Nickel, Chrom und auch Messing z. T. ganz erhebliche Effekte in bezug auf die Oberflächenstruktur, Härte und

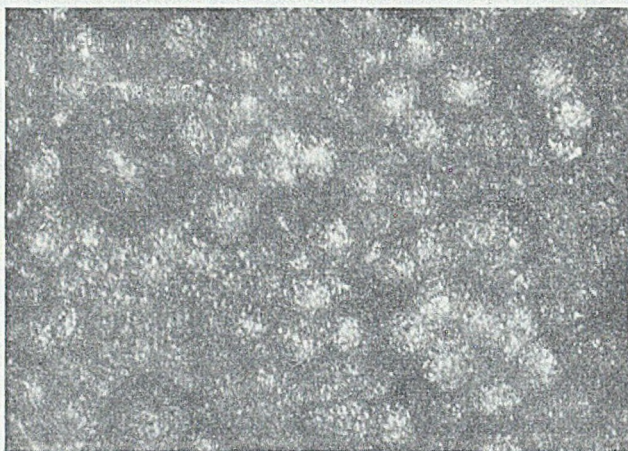


Fig. 1a.

Oberfläche von unbeschalltem Kupfer (142.8 A/dm^2 ,
aufgenommen mit Citophot, ca. 260fach.

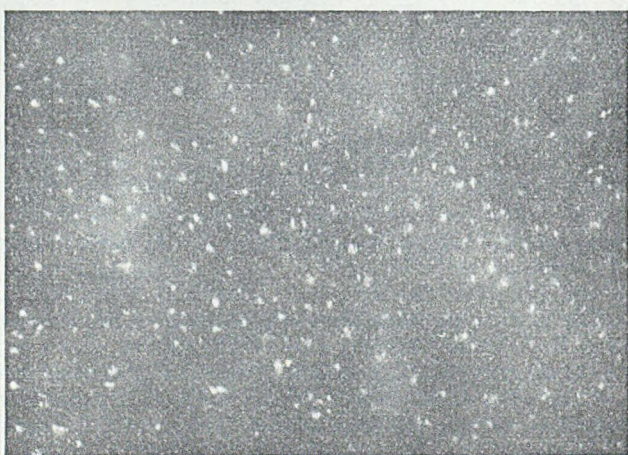


Fig. 1b.

Oberfläche von beschalltem Kupfer (142 A/dm^2 ,
aufgenommen mit Citophot, ca. 260fach.

Zerreissfestigkeit, von denen im folgenden nur einige Beispiele erwähnt seien¹⁾).

Bei der Elektrolyse eines für hohe Stromdichten geeigneten schwefelsauren Kupfersulfatbades bei 28° und einer Elektrolytgeschwindigkeit von ca. 20 cm/sec. bei der extrem hohen Stromdichte von etwa 140 A/dm² ergab sich unter Beschallung ein wesentlich feinkörnigerer und besser haftender Kupferniederschlag als ohne Beschallung — siehe Fig. 1a—1b²⁾). Auch aus sehr verdünnten Kupfersulfatlösungen mit nur 0,03% Cu — in diesem Fall natürlich bei entsprechend reduzierten, aber für diese Verdünnung immer noch erheblichen Stromdichten von etwa 6—10 A/dm² — liess sich das Kupfer noch festhaftend auf der Kathode abscheiden, während dies ohne Beschallung entweder gar nicht oder nur in ungenügender, lockerer Form möglich war. In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss der Beschallung auf die Härte und Zerreissfestigkeit der Kathodenniederschläge untersucht. Es ergab sich dabei, dass die mit dem Zeiss'schen „Diritest“-Prüfgerät gemessenen Härtewerte bei beschallten Niederschlägen durchschnittlich um 40% höher lagen als bei unbeschallten. Für die Messung der Zerreissfestigkeit wurde auf der Tellerkathode zunächst eine dünne Kupferfolie befestigt und die auf ihr abgeschiedenen Kupfer- (und später auch Nickel-, Chrom- u. a.) Niederschläge nach geeigneter Formgebung in einer 50 kg-Zerreissmaschine auf ihre Zerreissfestigkeit geprüft, wobei von den gefundenen Werten die bekannten der Kupferunterfolie abgezogen wurden. Das Ergebnis solcher Messungen zeigt Fig. 2 mit einer erheblichen Steigerung des Zerreissfestigkeitswertes der

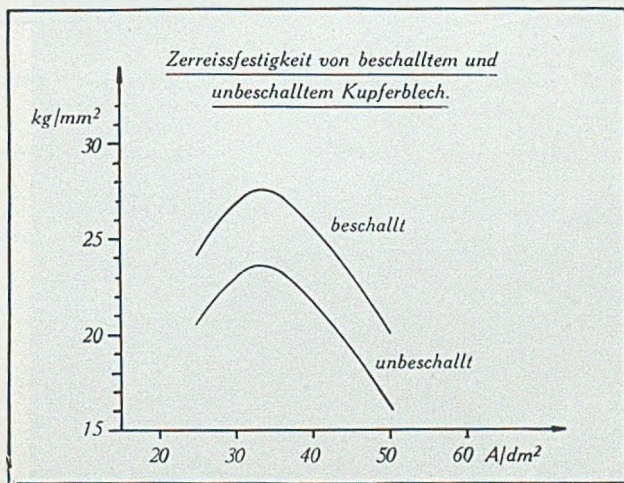


Fig. 2.

beschallten Kathode. Es muss dabei für diese und die Prüfungen an anderen Metallen ausdrücklich betont werden, dass die Werte der Härte und Zerreissfestigkeit wegen der Schwierigkeit der Folienuntersuchungen von den bekannten Werten an kompakten Metallen abweichen, dass es hier aber nur darauf ankommt, unter gleichen Bedingungen Vergleichswerte mit und ohne Beschallung zu erhalten.

Bei der kathodischen Abscheidung von Nickel — aus einem Sulfat/Chlorid-Bad mit Borsäurezusatz bei 40° — zeigte sich bei Beschallung eine wesentliche Verbesserung der Oberflächenstruktur. Der beschallte Niederschlag war nicht matt, sondern glänzend und

¹⁾ Entnommen aus der Dissertation *Kuss* (T. H., Dresden 1945).

²⁾ Entnommen aus *Chimia* I, 219 (1947).

zeigte am Rand keine knospenartigen Auswüchse, s. Fig. 3. Auch hier war die Härte des beschallten Niederschlages wesentlich grösser. Die Porenbildung war unter Beschallung geringer, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die ohne Beschallung leichter an der Kathode haftenden kleinen Wasserstoffbläschen bei der Beschallung durch Kavitation zu grösseren Gasblasen zusammentreten und so leichter entweichen können. Die Zerreissfestigkeit steigt bei der Beschallung auch an, s. Fig. 4.

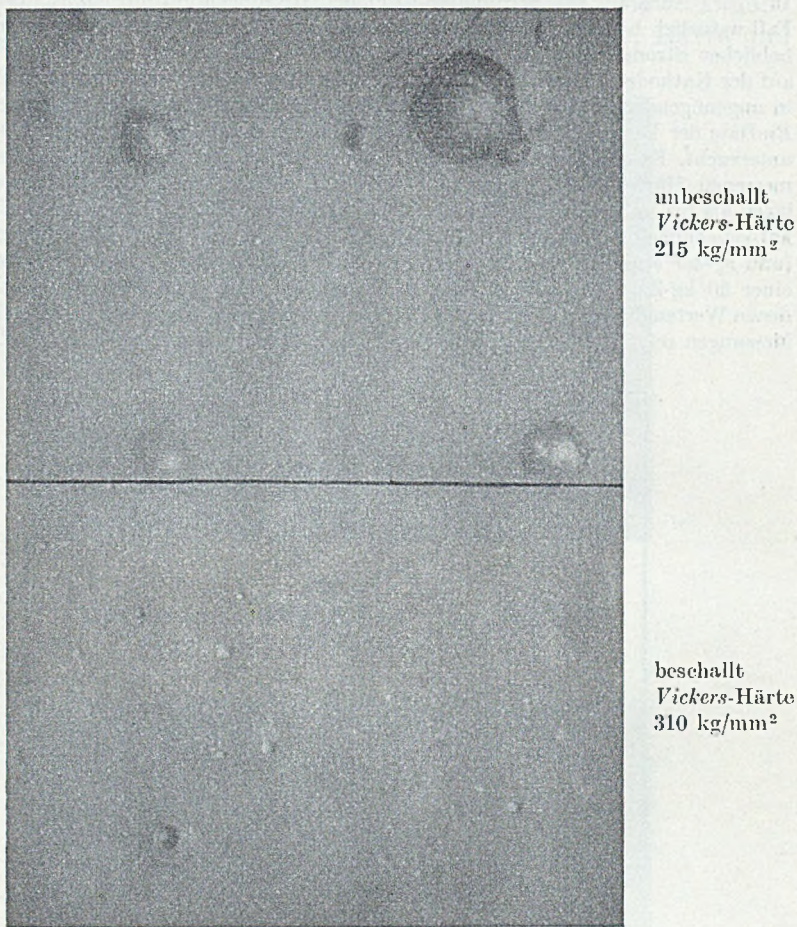


Fig. 3.

Vergleich der Oberflächen von beschalltem und unbeschalltem Nickelblech
(Vergr. 300fach) Stromdichte in beiden Fällen: 20 A/dm².

Längere Versuchsreihen wurden über den Einfluss der Beschallung auf die elektrolytische Verchromung durchgeführt. Da sich die Chromfolien schwer von der gegen das Chrombad unbeständigen Silberjodidzwichenschicht abziehen liessen, wurde der Senderknopf ganz hartverchromt, dann verkupfert und darauf die später zu untersuchende Chromschicht niedergeschlagen. Die erzielten Niederschläge zeigten bei der Untersuchung in einem Vergleichsflächenprüfer der Firma *Busch* eine wesentlich feinkörnigere Struktur als die unbeschallten und eine bedeutende Härtesteigerung, die Fig. 5 in Abhängigkeit von

der Stromdichte zeigt. Interessanterweise trat noch ein anderer, zum Teil schon bei der Kupfer- und Nickelabscheidung beobachteter Effekt auf, nämlich eine Erhöhung der Stromausbeute bei Beschallung. Wir stellten diese durch Schichtdickenmessungen an Schliffen der Chromniederschläge fest. Die Schichtdicke ist zwar ohne Kenntnis des spezifischen Gewichtes kein genaues Mass für die Stromausbeute. Bei uns aber deutet die Erhöhung der Härte und Zerreiissfestigkeit auf ein Dichterwerden des Gefügebau und

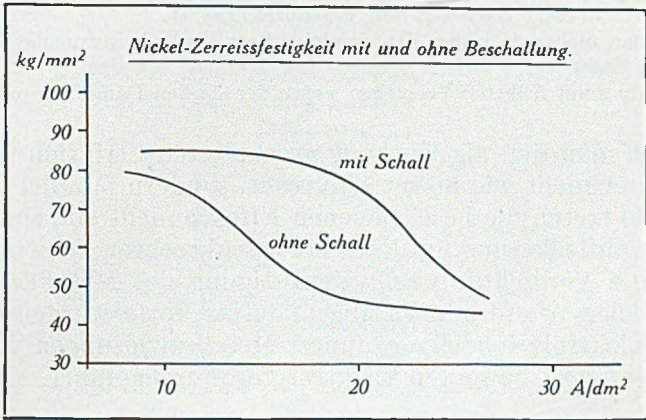


Fig. 4.

Zerreiissfestigkeit von Nickel-Niederschlägen mit zusätzlicher Beschallung in Abhängigkeit von der Stromdichte.

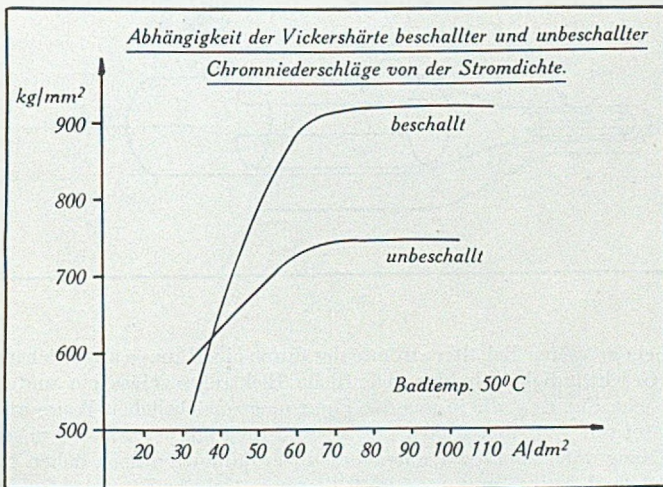


Fig. 5.

damit eher Erhöhung des spezifischen Gewichtes. Mit einer lokalen Erwärmung der Kathode kann die Stromausbeutesteigerung nicht zusammenhängen, da erfahrungsgemäss bei der Hartverchromung in diesem Temperaturgebiet eine Temperatursteigerung die Stromausbeute erniedrigt. Sicherlich spielt hier die Änderung der Polarisationsverhältnisse bei der gleichzeitigen Chrom- und Wasserstoffabscheidung eine wichtige Rolle, welche noch eingehend untersucht werden müsste.

Die Versuche mit anderen Metallen sollen hier nicht im Einzelnen angeführt werden. Erwähnenswert ist, dass bei der elektrolytischen Vermessung der Zinkgehalt des Messings bei Beschallung höher ist als ohne diese, ebenso die Stromausbeute.

Auch die anodische Oxydation des Aluminiums untersuchten wir in einer kurzen Versuchsreihe und stellten dabei fest, dass bei Beschallung eine Verzögerung des Oxydationsvorganges eintritt, was sich in dem flacheren und längeren Anstieg der Spannungskurve ausprägt. Dieses verzögerte Wachstum führt zu einer besseren Ausbildung der Sperrschicht, die in einer Härtesteigerung gekennzeichnet ist.

Wenn man nicht wie bisher den Sendekopf als Kathode verwendet, sondern den Schwinger im Elektrolyten zwischen Anode und Kathode anordnet, so ergeben sich in Übereinstimmung mit früheren Versuchen wegen der starken Dämpfung praktisch keine Effekte.

Ordnet man den als Kathode geschalteten Striktionssenderkopf so an, dass er nicht wie bisher senkrecht, sondern parallel zur Anode schwingt, so treten die beschriebenen Effekte nicht ein, sondern eher eine Gefügauflockerung, im Falle einer senkrechten Schwingrichtung dagegen eine Verdichtung und Verfestigung des Metallgefüges. Mit einer parallelen Anordnung in abgeänderter Form wurden auch Versuche zur Elektrolyse hochverdünnter Metallsalzlösungen von Kupfer und Gold in stark bewegten Elektrolyten durchgeführt.

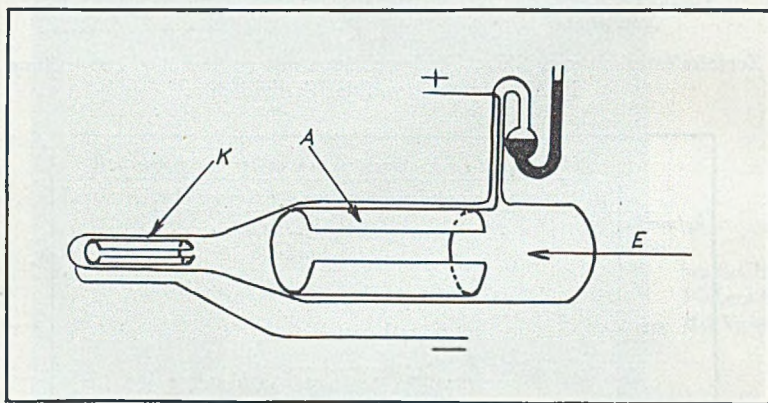


Fig. 6.

Aus einem grösseren Behälter strömte der durch eine Pumpe angetriebene Elektrolyt mit grosser Geschwindigkeit in das eigentliche Elektrolysegefäss ein und umspült die Kathode — siehe Fig. 6 — die in aus der Figur nicht ersichtlichen Weise am Striktionssender angelötet war — in dem linken engen Mundstück mit etwa 7—7,5 m/sec Geschwindigkeit. Es gelang dabei, bei sogar unter diesen Verdünnungen noch hohen Stromdichten von 2,0 A/dm² aus Lösungen mit nur 0,05 Milligramm Gold im Liter das Gold noch kathodisch abzuscheiden.

Auch mit intensivem hochfrequentem Schall wurden einige Versuche durchgeführt, und zwar mit einem piezoelektrischen Sender von 320 Kilohertz; eine einfache Schemaschaltung zeigt Fig. 7.

Gearbeitet wurde mit Kupfer-, Nickel- und Chromelektrolyten. Wie schon eingangs erwähnt, sind hier die Verluste infolge Reflexion beim Übergang des Ultraschalls in akustisch verschiedenen dichte Medien und durch Absorption im Elektrolyten usw. wesentlich

grösser. So zeigten sich zwar bei diesen Versuchen auch Verbesserungen des Gefüges, der Härte und Zerreiissfestigkeit, doch in geringerem Ausmass als bei den direkt als Kathode geschalteten Magnetostriktionssender; sie betragen aber immerhin etwa 15–20%.

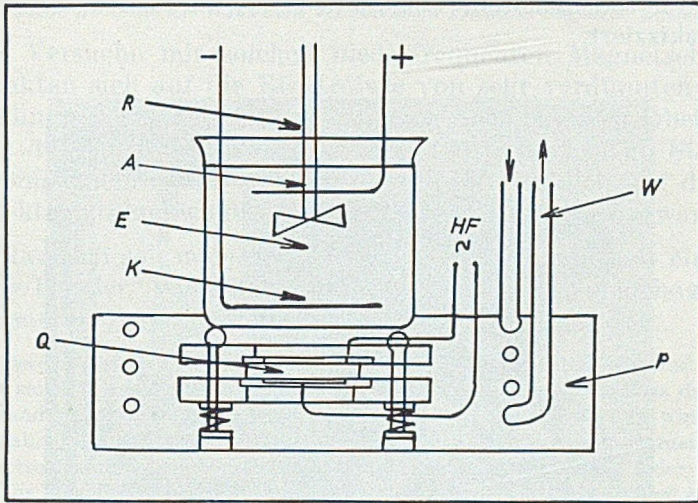


Fig. 7.

Q Schwingquarz. P Paraffinbad. W Wasserkühlung. K Kathode. A Anode.
E Elektrolyt. R Rührer. HF Zuleitung des HF-Wechselstromes.

Im Sinne der anfangs gemachten Ausführungen über die Beeinflussung der Kathodenfilme durch Geschwindigkeitsunterschiede von Kathode und Elektrolyt sind auch Effekte zu erwarten, wenn man in strömenden Elektrolyten die Kathode mit niedrigen Frequenzen und entsprechend höheren Amplituden schwingen lässt. Dies konnten wir durch Versuche mit elektromagnetischen Schwinggeräten der

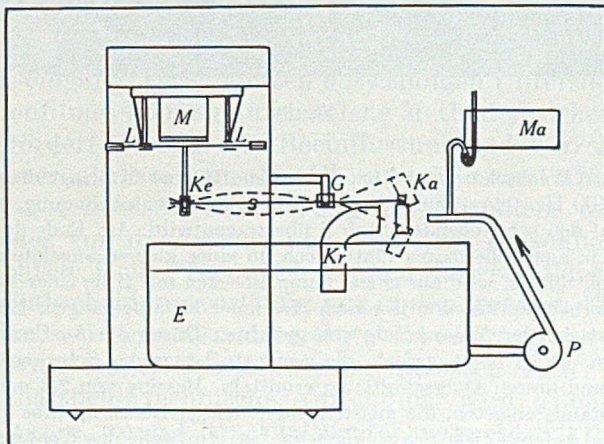


Fig. 8.

AEG. (sog. „Elektro-Kleinsäge“ mit einer Frequenz von 100 Hz) bestätigen, wobei wir durch entsprechenden Umbau des Gerätes Amplituden von 30—40 mm und mittlere Kathodengeschwindigkeiten von 6—8 m/sec erzielten. Schematisch ist die Anordnung in Fig. 8 und 8a skizziert.

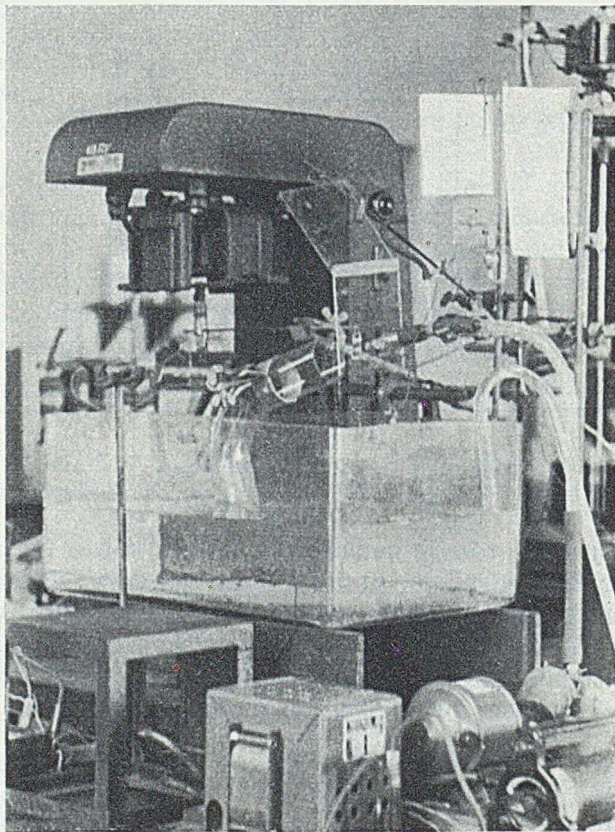


Fig. 8a.

Der an das Wechselstromnetz angeschlossene Magnet M bringt die auf eine Eigenfrequenz von 100 Hz abgestimmte Metallplatte L in Eigenschwingung, welche über die Klemme Ke auf den schwingenden Stab S übertragen wird. Am Ende des Stabes ist die Kathode Ka, ein auswechselbares Platinblech, in einer kleinen angelöteten Klemme befestigt. Der Elektrolyt E wird aus einem Sammelbecken mit Hilfe einer V_2A -Pumpe P an der Kathode vorbeigespritzt und in einem Krümmer Kr aufgefangen. Mittels des Manometers Ma lässt sich bei Verwendung von geeichten Düsen die Ausflussgeschwindigkeit konstant halten. Es ist nicht einfach, die geeignete Länge des Schwingstabes (abhängig vom Material und dessen Querschnitt) zu ermitteln. Messing von 2,5 mm Stärke erwies sich am widerstandsfähigsten, die meisten untersuchten Edelstahlstäbe brachen bei Belastungen in den auftretenden Schwingungsknoten. An Stelle des Knotens wird der Stab in einem Gummilager G befestigt. Die Eigenschwingung des Stabes entsteht dadurch, dass

der Stab kurz hinter einem Schwingungsknoten erregt wird; der Schwingstab war dabei an einem Ende konisch abgeschliffen, um sowohl die Trägheit zu verkleinern wie die Elastizität zu erhöhen; die Amplitude wird durch einen dem Magneten vorgeschalteten Widerstand geregelt. Man kann Amplituden von 60–80 mm erhalten, doch hielten weder die Stäbe noch die als Kathoden verwendeten Platinbleche diese Belastungen aus.

Die Versuche mit solchen niederfrequenten Magnetschwingern beschränkten sich auf die Elektrolyse von sehr verdünnten Kupfersulfatlösungen. Das Ergebnis war neben einer besseren Oberflächenstruktur des abgeschiedenen Kupfers eine beträchtliche Steigerung der Stromausbeute (um 75–100%,) die im Hinblick auf die schon hohe Elektrolytgeschwindigkeit von ca. 4 m/sec kaum zu erwarten war.

Schliesslich soll noch erwähnt werden, dass auch mit einem sog. „Siemens-Rüttler“ von 100 Hz einige orientierende Versuche mit einer schwefelsauren Kupfersulfatlösung unternommen wurden.

Bei diesem Gerät wird durch Wechselstrom von 50 Hz ebenfalls eine auf 100 Hz abgestimmte ziemlich schwere Stahllamelle in Schwingung versetzt, so dass dadurch das gesamte, handlich gebaute und gekapselte Gerät in Schwingung gebracht wird. Die Leistungsaufnahme des Schwingers beträgt 500 Watt. Die Schwingungen werden auf einen Elektrolysetrog unter Zwischenschaltung einer Filzplatte übertragen; der Schwinger selbst ist zur Erzielung einer möglichst grossen Amplitude an Gummiseilen aufgehängt. Auch hier wurden Feinstruktur der Oberfläche, Härte und Zerreiissfestigkeit bei Stromdichten von 25–70 A/dm² durch die starke Elektrolytbewegung in allen Fällen verbessert.

Zusammenfassung und Ausblick.

Als Ergebnis der kurz geschilderten Orientierungsversuche mit unter verschiedenen Frequenzen, besonders im Ultraschallgebiet schwingenden Kathoden konnte festgestellt werden, dass solche Schwingungen zu teilweise erheblichen Verfestigungen und Verbesserungen der Oberflächenschichten der abgeschiedenen Metalle, zur Erhöhung der Härte, Zerreiissfestigkeit und auch der Stromausbeute beitragen. Eine systematische Fortführung und Erweiterung solcher Versuche ist zweifellos von erheblicher theoretischer und praktischer Bedeutung. Die eingangs geschilderten notwendigen Untersuchungen des sog. Kathodenfilmes können durch solche Methoden sicherlich bedeutungsvoll gefördert werden. Die Beeinflussung und Verschiebung der Polarisationsverhältnisse von Metall- und Wasserstoffabscheidung, die wenigstens teilweise Verhinderung des Ausfallens und kathodischen Einbaues von oxydischen und basischen Einschlüssen spielen hier eine wichtige Rolle. Technisch können die geschilderten Effekte bei der Metallabscheidung vorläufig nur in den wenigen Fällen ausgewertet werden, wo eine besondere Güteverbesserung des kathodisch abgeschiedenen Metalles die aufgewendeten Kosten lohnt. Eine erfolgreiche wirtschaftliche technische Anwendung wird jedoch allgemein dann möglich sein, wenn Ultraschallsender magnetostriktiver Art mit grösseren abstrahlenden Flächen (wie sie inzwischen schon in der Ent-

wicklung begriffen sind) und auch Magnetschwinger niedriger Frequenz mit hoher Energieabgabe und geringen Dämpfungsverlusten zur Verfügung stehen. Im niederfrequenteren Ultraschallgebiet wird eine intensive Elektrolytbewegung an der Kathode nach den modernen Methoden der Ultraschallpfeife¹⁾, welche wegen des Wegfalls der elektrischen Anregung sehr wirtschaftlich arbeitet, interessante Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ermöglichen können.

So kann man erwarten, dass auch auf dem elektrochemischen Teilgebiet die Anwendung des Ultraschalles wie auf vielen anderen Gebieten der Physikalischen Chemie, der Metallurgie, der zerstörungsfreien Werkstoffprüfung, der Medizin usw.²⁾ als Forschungsmittel und in praktischen Anwendungen steigende Bedeutung gewinnen wird. Die Beeinflussung der Passivität — im negativen wie im positiven Sinne — und die Erniedrigung und Erhöhung der Polarisation bei der Wasserstoffabscheidung lassen äusserst interessante Forschungsmöglichkeiten offen. Man könnte daran denken, durch Erhöhung der Überspannung des Wasserstoffes infolge Beschallung unedle Metalle, wie z. B. Aluminium und Magnesium, doch aus wässriger Lösung an der Kathode abzuscheiden (worüber übrigens bereits Patente vorliegen, die aber einer Nachprüfung nicht standhielten); man könnte vielleicht auch auf ähnliche Weise die Ladespannung der Akkumulatoren und damit ihren Wirkungsgrad verändern; man kann elektrophoretische Vorgänge an Anode und Kathode durch Beschallung beeinflussen usw. Bei der elektrolytischen Metallabscheidung wird die systematische Untersuchung des Beschallungseinflusses auf die Grenzfläche Metall/Elektrolyt noch sehr viele wertvolle Aufschlüsse von praktischer Bedeutung ebenso wie in der Metallurgie liefern (wo man z. B. gefunden hat, dass sich ein dem Ultraschallfeld ausgesetzter Aluminiumdraht viel leichter in geschmolzenem Sn verzinnen lässt als ohne Beschallung).

Domat/Ems, Holzverzuckerungs AG., und Barcelona.

¹⁾ W. Janovsky & R. Pohlman, Z. angew. Phys. 1, 222 (1948).

²⁾ Siehe Literatur unter ³⁾, S. 218 ferner z. B.: R. Pohlman, Die Technik 3, 465 (1948); Referat über Ultraschalltagung, Erlangen 1949: Angew. Chem. 61, 341 (1949).

34. *Addendum* zur Arbeit: Ein neues Provitamin D: das $\Delta^{5,7}$ -Norcholestadien- 3β -ol

von C. G. Alberti, B. Camerino und L. Mamoli †.

(10. XI. 49.)

Herr Dr. *Redel* macht uns darauf aufmerksam, dass in der Arbeit „Contribution à la synthèse du déhydro-7-cholestérol“ von *J. Redel & B. Gauthier* (Bl. 1948, 607), von uns S. 2039 in Fussnote ¹⁾ zitiert, für das UV.-Spektrum von $\Delta^{4,6}$ -Cholestadien- 3β -ol-acetat neben dem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 239 \text{ m}\mu$ auch ein Maximum bei $\lambda = 248 \text{ m}\mu$ angegeben ist, was wir leider übersehen hatten.

Laboratori Scientifici della *Soc. An. „Farmaceutici Italia“*,
Milano, Sezione Chimica.

Verzeichnis der im Tauschverkehr eingehenden Zeitschriften ²⁾

(Stand 31. XII. 49.)

Liste des périodiques reçus en échange

(état au 31 XII 49)

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Abhandlungen der preuss. Akademie der Wissenschaften (Berlin). (PC) 2. Acta Chemica Scandinavica (Stockholm). 3. American Chemical Abstracts (Columbus, Ohio), zugleich Tauschstelle für Journal of The American Chemical Society (Nr. 45) und für Journal of Industrial and Engineering Chemistry (Nr. 53, 54, 55). 4. American Journal of Science (New Haven, Conn.). | <ol style="list-style-type: none"> 5. Anales de la Sociedad Científica Argentina (Buenos Aires). 6. Anales de la Sociedad española de Física y Química (Madrid). 7. Analytica chimica acta (Elsevier Publishing Company, Amsterdam). 8. Angewandte Chemie (Fronhausen/Lahn). 9. Annalen der Chemie (Weinheim). 10. Annales de l'Institut Pasteur (Paris). 11. Annales des Falsifications et des Fraudes (Paris). |
|---|---|

¹⁾ Helv. **32**, 2039 (1949).

²⁾ Vgl. Helv. **16**, 1414 (1933), **23**, 1530 (1940) und **30**, 1106 (1947). Die Zeitschriften ohne nähere Bezeichnung sind in der Chemischen Anstalt der Universität Basel, Spitalstrasse 51, aufgestellt; PC bedeutet Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel, Klingelbergstrasse 80; Ph bedeutet Pharmaz. Anstalt der Universität Basel, Totengässlein 3; B bedeutet Öffentliche Bibliothek, Schönbeinstrasse 20; C bedeutet Bibliothek der CIBA Aktiengesellschaft, Klybeckstrasse 141; G bedeutet Bibliothek der J. R. Geigy AG., Schwarzwaldallee 215, alle in Basel. — Die Zeitschriften stehen, soweit vorhanden, den Mitgliedern der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft auf Anfrage bei den Direktionen der genannten Institute und Firmen zur Verfügung.

12. Annales des Mines (Paris). (B)
13. Annales pharmaceutiques françaises (Paris).
14. Annali di chimica applicata (Roma).
15. Arkiv för Kemi, Mineralogi och Geologi (Kungl. Svenska Vetenskaps Akademi, Stockholm).
16. Archivio di Scienze biologiche (Prof. G. Quagliariello, Napoli).
17. Atti della Accademia nazionale dei Lincei (Roma, vgl. Nr. 62).
18. Atti della Accademia delle Scienze di Torino.
19. Biochimica et Biophysica Acta (Elsevier Publishing Company, Ltd., Amsterdam).
20. British Chemical Abstracts A, B, C (London, Savile Row), zugleich Tauschstelle für Journal of The Society of Chemical Industry, Nr. 59).
21. Bulletin analytique (Service de Documentation du Centre National de la Recherche scientifique, Paris).
22. Bulletin de la Société chimique Belgrade (Belgrade).
23. Bulletin scientifique de l'Académie royale de Belgique (Bruxelles).
24. Bulletin de la Société de Chimie biologique (Paris).
25. Bulletin de la Société chimique de Belgique (Bruxelles).
26. Bulletin de la Société chimique de France (Paris).
27. Chemische Berichte (Weinheim).
28. Chemisch Weekblad (S'Gravenhage).
29. Chimia (Prof. H. Mohler, Zürich).
30. La Chimica e l'Industria, Giornale di Chimica industriale ed applicata (Milano).
31. Chimie analytique (Paris).
32. Chimie et Industrie (Société de Chimie industrielle, Paris).
33. Collection des Travaux chimiques de Tchécoslovaquie (Prague).
34. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris).
35. Comptes rendus des travaux du Laboratoire Carlsberg (Copenhague).
36. Comptes Rendus (Doklady) de l'Académie des Sciences de l'U.R.S.S. (Leningrad).
37. Current List of Medical Literature (Army Medical Library, Washington).
38. Danske Videnskaberne Selskab, Matematisk-fysiske Meddelelser (Kopenhagen).
39. Die Industrie (Wien).
40. Die Pharmazie (Berlin-Neukölln).
41. Experientia (Basel).
42. Gazzetta chimica italiana (Associazione italiana di Chimica generale ed applicata, Roma).
- „Hoppe-Seyler“ siehe Zeitschrift für Physiologische Chemie.
43. Il Farmaco (Istituto di Chimica farmaceutica dell'Università di Pavia).
44. Ion (Revista del Sindicato vertical de Industrias químicas, Madrid).
45. Journal of The American Chemical Society (The Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, vgl. Nr. 3).
46. Journal of Biological Chemistry (New Haven, Connecticut).
47. Journal of Chemical Education (N. W. Rakestraw, La Jolla, Cal.).
48. Journal of The Chemical Society (London).
49. Journal of Chimie physique (R. Audubert, réd., Paris).
50. Journal of The Franklin Institute (Philadelphia).
51. Journal of General Physiology (New York).
52. Journal of The Indian Chemical Society (Calcutta).
53. Journal of Industrial and Engineering Chemistry (The Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, vgl. Nr. 3).
54. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, Analytical Edition (vgl. Nr. 3).
55. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, News Edition (vgl. Nr. 3).
56. Journal of Organic Chemistry (L. F. Small, Washington).
57. Journal of Physical and Colloid Chemistry (Dr. O. S. Lind, Oak Ridge, Tennessee). (PC)
58. Journal of Polymer Science (Prof. H. Mark, Brooklyn).
59. Journal of The Society of Chemical Industry (Bureau of Abstracts, London, vgl. Nr. 20).
60. Journal of The Society of Dyers and Colourists (C. L. Bird, Leeds).
61. Kunststoffe (München).

62. Memorie della Accademia nazionale dei Lincei (Roma, vgl. Nr. 17).
63. Mikrochemie, vereinigt mit Mikrochimica Acta (Wien).
64. Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmittelchemie und Hygiene (Eidg. Gesundheitsamt, Bern).
65. Monatshefte für Chemie (Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften) (Wien).
66. Nachrichten der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen.
67. Die Naturwissenschaften (Berlin-Charlottenburg).
68. Österreichische Apotheker-Zeitung (Wien). (Ph)
69. Österreichische Chemiker-Zeitung (Wien).
70. Official Gazette (Scientific Library Patent Office, Washington). (G)
71. Pharmaceutica Acta Helvetiae (Bern).
72. Physica (Hollandsche Maatschappij van Wetenschappen, Haarlem). (PC)
73. Proceedings Akademie van Wetenschappen (Amsterdam).
74. Proceedings of The Cambridge Philosophical Society.
75. Proceedings of The Royal Institution of Great Britain (London). (PC)
76. Proceedings of The Royal Society of Edinburgh (Edinburgh). (PC)
77. Proceedings of the US. National Museum (Washington).
78. Recueil des Travaux chimiques des Pays-Bas (S'Gravenhage).
79. Revue des Produits chimiques (*J. Debuigne*, Paris). (C)
80. Roczniki Chemii (Warschau).
81. Science (Dr. *W. L. Valentine*, Washington).
82. Science Progress (Dr. *A. W. Johnson*, Cambridge).
83. Scientia Pharmaceutica (Wien) (Beilage zu Öster. Apothekerzeitung). (Ph)
84. Schweizerische Apotheker-Zeitung (Prof. *P. Casparis*, Bern).
85. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Prof. *A. Gigon*, Basel).
86. Svensk Kemisk Tidskrift (Prof. *Myrbäck*, Stockholm).
87. Synthetische Methoden der organischen Chemie (*S. Karger AG.*, Basel).
88. Technisch-wetenschappelijke Tijdschrift (Antwerpen).
89. The Analyst (*J. H. Lane*, London).
90. Transactions of The Faraday Society (London).
91. Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft (Bern).
92. Zeitschrift für Elektrochemie (Karlsruhe).
93. Zeitschrift für wissenschaftl. Photographie (Leipzig).
94. Zeitschrift für Physiologische Chemie „Hoppe-Seyler“ (Tübingen).
95. Zentralblatt, chemisches (Russische Zone: Dr. *M. Pflücke*, Petsdam; US. Zone: Weinheim).

Errata.

Helv. 32, 1980 (1949), Abhandlung Nr. 265 von *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, unterste Zeile, lies „Ac = COCH₃“ anstatt „Ac = OCOCH₃“.

Helv. 32, 2159 (1949), Abhandlung Nr. 280 von *L. Willmann* und *H. Schinz*, Absatz Butanol-(1)-on-(3), 3. Zeile, lies „10,5 g Ketal, 7,2 cm³ Wasser, 6 cm³ Methanol“ anstatt „10,5 g Ketal, 7,2 cm³ Wasser“; ibid. Seite 2162, Absatz Säurechlorid XVI, 9. Zeile, lies „Eine Suspension von 2,2 g Natriumsalz“ anstatt „Eine Lösung von 2,2 g Äthylenketal der Acetessigsäure“.

Helv. 32, 2561 (1949), Abhandlung Nr. 334 von *H. Schinz*, *C. F. Seidel* und *L. Ruzicka*, Anmerkung ⁶), beifügen: Helv. 32, 611 (1949).

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.)

Minnesfesten över *Berzelius* 20—22 September 1948. Bilaga, K. Svenska Vetenskapsakademiens Årsbok för År 1948. 56 pages. 14,5 × 22,5. *Almqvist et Wiksells Boktryckeri AB*. Stockholm.

Das Molekül und der Aufbau der Materie. Vorträge von *W. Kossel, F. Hund, E. Justi, O. Kratky* und *P. A. Thiessen*. Veranstaltet durch den Verband Deutscher Elektrotechniker in Gemeinschaft mit dem Ausseninstitut der Technischen Hochschule in Berlin. Herausgegeben von *K. W. Wagner*. Die Wissenschaft, Herausgeber: Prof. Dr. *Wilhelm Westphal*. Band 101. 154 Abb., VIII + 319 Seiten. 15,5 × 21 cm. *Friedr. Vieweg und Sohn*, Braunschweig 1949. Preis DM. 18.80.

Festschrift zur 125-Jahrfeier des Physikalischen Vereins zu Frankfurt am Main 1949. 47 pages. 16 × 24 cm. Herausgegeben im Auftrage des Vorstandes des Physikalischen Vereins von Dr. *Ludwig Protz*.

Monographs on theoretical and applied physics. Thermodynamics; an advanced treatment for chemists and physicists, by *E. A. Guggenheim*. XXIII + 395 pages. 18 × 26 cm. *North-Holland Publishing Company*. Amsterdam 1949.

Grundriss der Allgemeinen und Physikalischen Chemie, von Dr. *Walter Feitknecht*, o. Professor der Chemie an der Universität Bern. 78 Abb. 301 Seiten. 13 × 21 cm. *Ernst Reinhardt Verlag AG.*, Basel. 1949.

Les dérivés chimiques du caoutchouc naturel, par *J. Le Bras*, Ingénieur-Docteur E. P. C. I. Directeur du Centre de recherches de l'Institut Français du Caoutchouc, et *A. Delalande*, Ingénieur-Docteur I. C. P. Institut Français du Caoutchouc. Préface de *Jacques Duclaux*, Professeur au Collège de France. Matériaux de synthèse. Collection publiée sous la direction de Pierre Piganiol. XXIV + 486 pages, 47 figures, 14 × 22 cm. *Dunod Editeur* Paris 1950. Broché fr. fr. 1800.—.

Folia Pharmaceutica — Folya Farmasötika. Aylik cezaçilik dergisi. Sahibi ve Basyazari: *Eczaci Mâlik Zâfir*. Vol. I No. 3 Août 1949. 16 pages, 16,5 × 24 cm. Editeur: *Mâlik Zâfir-Cagaloglu Yokusu*, Basak ap. Istanbul-Turkey. Prix 50 Kurustur.

Laboratory Manual for Principles and Processes of Pharmacy, by *Henry M. Burlage*, Ph. D., Editor, Dean and Professor of Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, University of Texas; *Joseph B. Burt*, Ph. D., Dean and Professor of Pharmacy, College of Pharmacy, University of Nebraska; *L. Wait Rising*, Ph. D., Professor of Pharmacy, College of Pharmacy, University of Washington. Second edition. XVII × 271 pages, 13 fig., 21 × 27,5 cm. *McGraw-Hill Book Company, Inc.* New York, Toronto, London 1949. Price sh. 24,—.

ABKÜRZUNGEN

ABRÉVIATIONS

ABBREVIAZIONI

A.	Liebig's Annalen der Chemie
Am.	American chemical Journal
Am. Soc.	Journal of the American chemical Society
Anal. chim. acta	Analytica Chimica Acta
Ann. chim.	Annales de chimie
Ann. physique	Annales de physique
Ann. Physik	Annalen der Physik
Arch. Sci. phys. nat.	Archives des Sciences physiques et naturelles
Arch. Pharm.	Archiv der Pharmazie
B.	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft
Bl.	Bulletin de la Société chimique de France
Biochem. J.	The Biochemical Journal
Bioch. Z.	Biochemische Zeitschrift
C.	Chemisches Zentralblatt
C. r.	Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris
Chim.	Chimia
Exper.	Experientia
Frdl.	Friedländer's Fortschritte der Teerfarbenfabrikation
G.	Gazzetta chimica italiana
Helv.	Helvetica chimica acta
Helv. med. acta	Helvetica medica acta
Helv. phys. acta	Helvetica physica acta
Helv. physiol. pharmacol. acta	Helvetica physiologica et pharmacologica acta
J. Biol. Chem.	Journal of Biological Chemistry
J. Chim. phys.	Journal de chimie physique
J. Org. Chem.	Journal of Organic Chemistry
J. pr.	Journal für praktische Chemie
J. Soc. Chem. Ind.	Journal of the Society of Chemical Industry
Koll. Z.	Kolloid-Zeitschrift
M.	Monatshelte für Chemie
Mikroch.	Mikrochemie vereinigt mit Microchimica Acta
Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.	Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmitteluntersuchung u. Hygiene
Pharm. acta Helv.	Pharmaceutica acta Helvetiae
R.	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
Soc.	Journal of the chemical Society of London
Trans. Faraday Soc.	Transactions of the Faraday Society
Z. anal. Ch.	Zeitschrift für analytische Chemie
Z. angew. Ch.	Zeitschrift für angewandte Chemie (Die Chemie)
Z. anorg. Ch.	Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie
Z. El. Ch.	Zeitschrift für Elektrochemie
Z. Kr.	Zeitschrift für Kristallographie
Z. physikal. Ch.	Zeitschrift für physikalische Chemie
Z. physiol. Ch.	Zeitschrift für physiologische Chemie
Ž. obšč. Chim.	Journal de Chimie générale (russe)
Ž. prikl. Chim.	Journal de Chimie appliquée (russe)
Ж	Journal de la Société physico-chimique russe

Die Autoren sind dringend gebeten, bei allen Literaturzitaten anzugeben:

1. Titel der Zeitschrift in obenstehender Abkürzung.
2. Evtl. Serienzahln in eckiger Klammer.
3. Bandzahl unterstrichen.
4. Seitenzahl.
5. Jahreszahl in runder Klammer.

Les auteurs sont instamment priés d'indiquer leurs sources comme suit:

1. titre abrégé du périodique selon liste ci-dessus.
2. numéro éventuel de la série entre crochets.
3. numéro du volume, souligné.
4. page.
5. année, entre parenthèses ordinaires.

Gli autori sono espressamente pregati di fare le citazioni nel seguente modo:

- 1° titolo della rivista secondo abbreviazioni sopra indicati.
- 2° event. numero della serie fra parentesi quadra.
- 3° numero del volume, sottolineato.
- 4° pagina.
- 5° annata in parentesi com.

Zum Beispiel:

Par exemple:

Per esempio:

J. pr. [2] 22, 476 (1880); Bl. [3] 17, 474 (1897).

Neue ordentliche Mitglieder der Schweiz. Chemischen Gesellschaft

Chevillard, Dir.-Adjoint du Lab. de Biochimie appliquée, Ecole pratique des Hautes Etudes, Collège de France, Place Marcelin Berthelot, Paris 5^e, France

Christen, Karl, dipl. Ing. Chem., Bahnhofstrasse, Pfäffikon (Schwyz)

Cilag Aktiengesellschaft, Schaffhausen

Deriaz, Kirker & Cie., 14, rue du Mont-Blanc, Genf

Fallab, Silvio, Rauracherstrasse 12, Riehen bei Basel

Hediger, Hansjörg, Beckengasse 7, Schaffhausen

Herz, Josef E., Perkinshall 62, Harvard University, Cambridge 38, Mass., U.S.A.

Meyer, Robert, Seestrasse 206, Küssnacht-Zürich

Potonsky, Judith, Mme, 8, rue Voisembert, Issy-les-Moulineaux, Seine, France

Rickenbacher, H. R., Glaserbergstrasse 15, Basel

Vejsada, Frank, 2439, Clinton Avenue, Berwyn, Ill., U.S.A.

Wanner, Prof. Dr. Hans, Institut für allgem. Botanik, Künstlergasse 16, Zürich 6

Wendler, Dr. Norman L., 401-21 Academy Terrace, Linden, New Jersey, U.S.A.

Winkler, Rudolf, Bäumlhofstrasse 81, Basel

Zu kaufen gesucht möglichst komplette Serien:

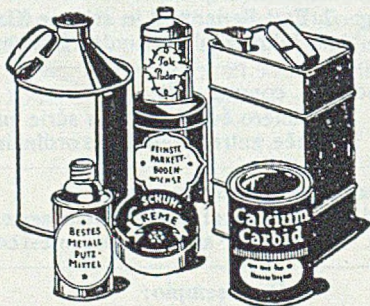
HELVETICA CHIMICA ACTA

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

Chemisches Zentralblatt

Liebig's Annalen usw.

Angebote unter Chiffre U-1/98, Schweizerische Chemische Gesellschaft, Basel 7



Blechdosen aller Art für die chemische Industrie

Patentbüchsen, für Farben, Carbid etc.

Blechflaschen, rund und viereckig, für Oele und Fette
Bodenwischdosen, Schuhcremedosen, Lederfettdosen,
blank und bedruckt, in allen Grössen

Metallfläschchen, für Putzmittel und andere Zwecke

Salbendosen, goldlackiert oder mit Aufdruck

Apothekerdosen, mit Firmenaufrdruck u. mit neutralem Text

Streudosen mit Sieb, für Pulver

Metall-Reklameplakate, glatt u. geprägt, in Chromausführung
Faltschachteln, Rohcartonnagen.

Rationelle Einrichtung zur Massenfabrication von Artikeln in Metall und Carton.

Gebr. Hoffmann, Thun

Blechemballagen- und Cartonnagen-Fabrik

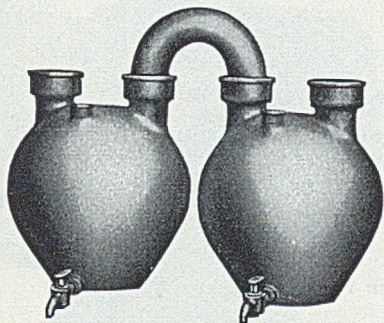
(gegründet 1890)

Gold. Med. BERN 1914 (höchste Auszeichnung der Branche).

STEINZEUG EMBRACH

Gefässe, Apparate, Auskleidungen

aus säurefesten, dichten, keramischen Materialien



CHEMISCHES STEINZEUG

für stärkste chemische Beanspruchung bei Temperaturen bis ca. 40–50° C.

EMBRACHIT

Spezialmasse mit erhöhter Temperaturwechselbeständigkeit, bewährt bis über 100° C.

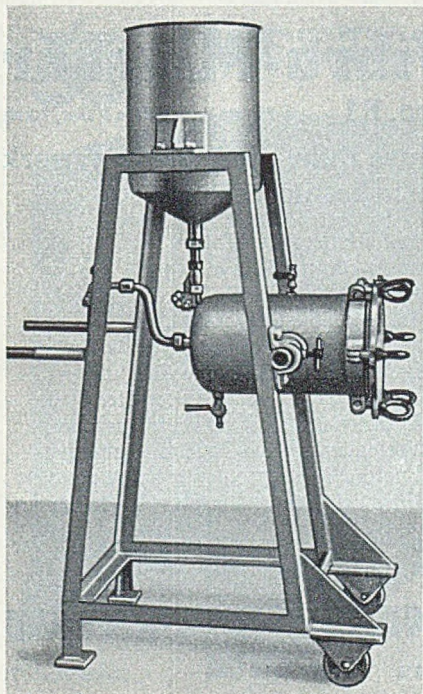
THERMOSIL

wärmeleitende Spezialmasse mit 3–10facher Wärmeleitfähigkeit von Porzellan.

STEINZEUGFABRIK EMBRACH AG.

Embrach (Kt. Zürich)

Telefon: 96 23 21



KOEHLER, BOSSHARDT & CIE.

APPARATE UND KESSELBAU
KUPFERSCHMIEDE

BASEL 19

FABRIKATION
VON APPARATEN
FÜR DIE CHEMISCHE UND
PHARMAZEUTISCHE
INDUSTRIE

SPIRALFILTER PAT. KBC

Titrimetrische Schnellbestimmung von Wasser

mit

Karl Fischer Reagens Fluka

Anwendungsmöglichkeiten:

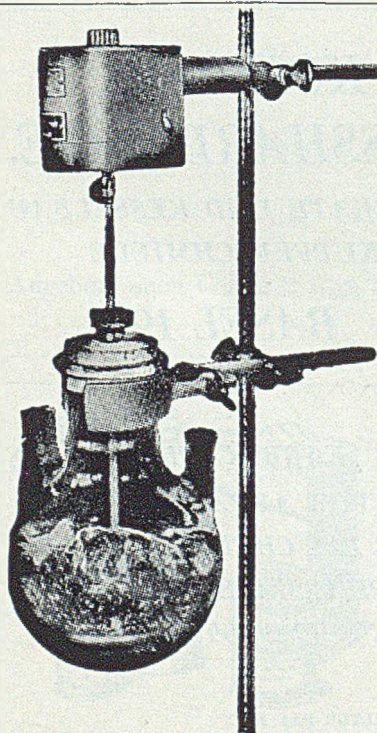
Äusserst genaue Bestimmung des Wassergehaltes

1. In organischen Stoffen, z. B. in absoluten Lösungsmitteln
2. In anorganischen Stoffen, z. B. in Salzen
3. In technischen Produkten, z. B. in Ölen, Fetten, Lacken, Wachsen, getrockneten Nahrungsmitteln usw.

Verlangen Sie ausführlichen Spezialprospekt

FLÜCK & CO CHEMISCHE FABRIK ST GALLEN

Tel. (071) 289 89



Vibro-Mischer

Mod. E 1

Patente Dr. Ing. Hans Müller, Zürich

**Neues Rühr- und Emulgierwerk
für Laboratorien**

Vorteile: Keine rotierenden Teile
keine Führungen und Lager
keine Stopfbüchsen
keine Quecksilberschlüsse
keine Überhitzungen an Heizflächen
Intensive Mischung und Rührung
Homogene Verteilung ungelöster Stoffe
Beschleunigung chemischer Reaktionen
Verhinderung von Reaktionsverzügen
Enorme Zeitersparnis, da sofort montiert
Umwälzung in axialer u. radialer Richtung

Besichtigung und Demonstration in unserem Versuchslaboratorium

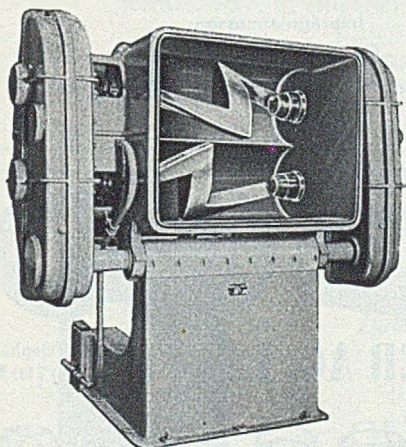
**AG. FÜR CHEMIE-APPARATEBAU
ZÜRICH**

Telephon 284918

Scheuchzerstr. 71

BUSS

MISCH- UND KNETMASCHINEN



DOPPELMULDENKNETER
KO-KNETER (kontinuierlich)
DISPERSIONS-MIXER FÜR FARBEN UND LACKE

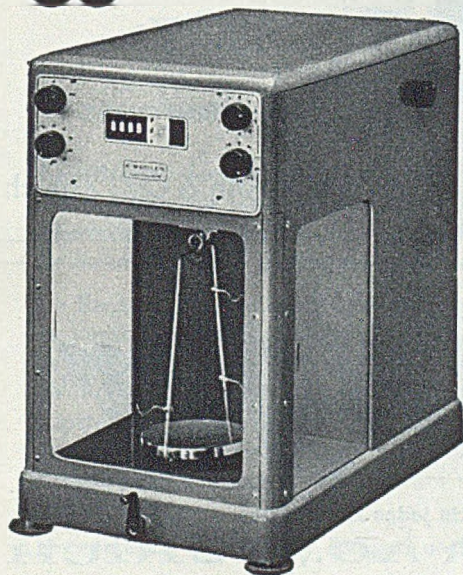
VAKUUM-EINDAMPFANLAGEN
ZERSTÄUBUNGSANLAGEN
IMPRÄGNIERANLAGEN

EXTRAKTOREN · DREHOFEN · AUTOKLAVEN
RÖHRKESSEL · TROCKENSCHRÄNKE
TROCKENMISCHER · SCHAUFELTROCKNER
DAMPFKESSEL · AZETYLEN-TROCKENENTWICKLER
ROSTFREIE APPARATE

BUSS AG. BASEL - ABTEILUNG MASCHINEN- UND APPARATEBAU



METTLER - Analysenwaage



Genau
Schnell
Sicher
Einfach

Für sämtliche analytischen und
halbmikroanalytischen Arbeiten



Gewicht = 162,4302

E. METTLER

Fabrik für Analysenwaagen

ZÜRICH 1

Pelikanstrasse 19 - Tel. (051) 25 25 70



Telephon (056) 4 1267

Dienol und andere trocknende Öle
Geblasene Öle - Sulfonierte Öle

Degras - Fettsäuren

Weichmacher - Trockenstoffe

Kunstharze - Kernsandbinder

Imprägniermassen

Öl- und Fettspaltung

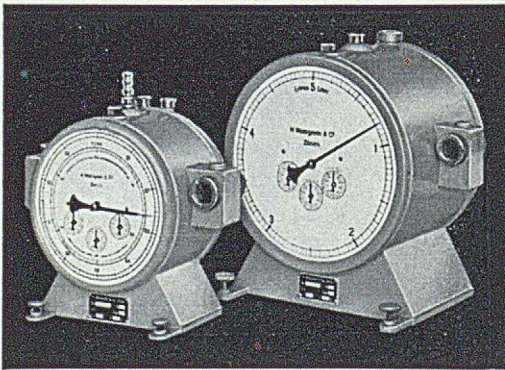
Fettsäuredestillation - Wasserlösliche Celluloseprodukte



Korkfabrik
Laufen

HANS SCHEIDEGGER AG. LAUFEN

Telephon
(061) 7 90 22



Hochleistungs-,
Hochdruck-,
Experimentier-
und
Kontroll-Gasmesser

H. Wohlgroth & Co., Zürich

Autofrigor

prüft und verwirklicht jedes Kühlprojekt

AUTOFRIGOR AG., ZÜRICH

Hardturmstrasse 20

Telephon (051) 25 86 60

MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

insbesondere auch die Bestimmung der

Vitamine des B-Komplexes sowie der **essentiellen Aminosäuren**

werden von gut eingerichtetem Laboratorium übernommen.

MIKROBIOLOGISCHES LABORATORIUM ST. JAKOB

St. Jakobsstrasse 350

BASEL

Leiter: Dr. V. Kocher



*Die von der Industrie besonders bevorzugte
Qualitätslampe.*

Fabrikation von Speziallampen jeder Art.

Verkauf von Fluoreszenzröhren!

GLÜHLAMPENFABRIK AG.

FRIBOURG Postfach 259

Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.

Fondé en 1882 par

W. A. van Dorp, A. P. N. Franchimont, S. Hoogewerff,

E. Mulder et A. C. Oudemans

publié par la Société Chimique Néerlandaise.

Le « Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas » n'accepte en général à l'impression que les communications des membres de la Société Chimique Néerlandaise, qui sont en même temps abonnés au Recueil. Pour faire partie de cette Société s'adresser au Secrétariat: Lange Voorhout 5, La Haye.

Le Recueil contient des travaux rédigés en français, anglais ou allemand et paraît autant que possible tous les mois (le 15 de chaque mois), sauf août et septembre, en livraisons de grandeur variable. On s'abonne chez les éditeurs D. B. Centen's Uitgeversmaatschappij, Sarphatikade 12, Amsterdam, et chez tous les librairies des Pays-Bas et de l'étranger. Le prix de l'abonnement est de 25.— florins pour les Pays-Bas et de 26.50 florins pour l'étranger. Les auteurs reçoivent gratis 75 tirés à part de leurs travaux.

Bureau de la Rédaction: Lange Voorhout 5, La Haye.

THE CHEMICAL SOCIETY

BURLINGTON HOUSE, LONDON W. 1.

President: Professor C. N. Hinshelwood Sc. D., F. R. S.

The Chemical Society was founded in 1841 in London and Fellowship is open to all men and women who are interested in Chemistry and wish to keep in touch with its advances.

Its chief object is to foster original research in Chemistry and to facilitate the discussion and dissemination of new knowledge in all branches of the Science.

Fellows are elected by Council on the recommendation, from personal knowledge, of not less than three Fellows of the Society, but in the case of a candidate not resident in Great Britain and Northern Ireland who is unable to obtain signatures of three Fellows of the Society, the Council is empowered to accept a form signed from personal knowledge by one Fellow of the Society.

Fellows who have paid the annual subscription of £ 3.0.0 have the following privileges:

1. To receive any three of the following publications without extra charge
 - (a) Monthly Journal of The Chemical Society
 - (b) British Abstracts AI, General, Physical and Inorganic Chemistry
 - (c) British Abstracts AII, Organic
 - (d) British Abstracts AIII, Physiology and Biochemistry including Anatomy
 - (e) Annual Reports on the Progress of Chemistry
 - (f) Reprints of Lectures, published in the Journal.

Publications in excess of these can be purchased at a special cheap rate to Fellows.

2. To attend all meetings, discussions and lectures of the Society and to introduce two guests.
3. To use the Society's Library.
4. To apply for grants from the Society's Research Fund.
5. To submit papers for publication in the Society's Journal.

Fellows under the age of 25 years who so wish may pay the annual subscription of £ 1.10s.0d. and enjoy full privileges of Fellowship except that there is a reduction in the number of publications to which they would be entitled.

Publications of the Society may be purchased by non Fellows at the following rates:

Journal of The Chemical Society	£ 3.15s.0d.	p. a.	post free
Annual Reports on the Progress of Chemistry	15s.0d.		post free

Further particulars may be obtained from the General Secretary of The Chemical Society, Burlington House, Piccadilly, London W. 1, England.

JOURNAL DE CHIMIE-PHYSIQUE

FONDÉ EN 1903

par PH.-A. GUYE

Par suite d'une entente entre les Helvetica Chimica Acta et la Société de Chimie-Physique, les abonnés des Helvetica Chimica Acta bénéficient de la réduction suivante sur le prix de l'abonnement:

Frs. frçs. 144. — au lieu de **Frs. frçs. 180.** —.

Les abonnés désireux de bénéficier de ces conditions particulières, sont priés de joindre le montant de leur abonnement à l'abonnement aux Helvetica Chimica Acta.

CHIMIA

Herausgeber: Schweizerischer Chemiker-Verband, Zürich

Die Fachzeitschrift für den Chemiker

Aktuelle Veröffentlichungen über Forschung und Fortschritte
in Wissenschaft und Technik

Redaktionskommission

Prof. E. Cherbuliez, Dr ès sc.,
Genève

Prof. Dr. W. Feitknecht, Bern

Dr. E. Jaag, Biel

Dr. O. Kaiser, Basel

Dr. A. Küng, Attisholz

G. Malet, Dr ès sc.,

Petit-Lancy (GE)

Prof. Dr. H. Mohler, Zürich

Prof. Dr. H. Pallmann, Zürich

Dr. Ch. Schweizer, Gersau

Dr. E. Stirnemann, Basel

Prof. Dr. A. v. Zeerleder,
Neuhausen

Alle Zuschriften an die Redaktion sind erbeten an den Präsidenten: Prof. Dr. H. Mohler,
Milchbuckstr. 54, Zürich

Abonnementspreis

Fr. 20.— pro Jahr; für Mitglieder Fr. 15.—; Einzelheft Fr. 2.50

Zu beziehen durch den Schweizerischen Chemiker-Verband, Milchbuckstrasse 54, Zürich,
durch die Firma H. R. Sauerländer & Co., Aarau, oder durch den Buchhandel

Anzeigenverwaltung: Mosse-Annoncen AG., Zürich-Basel

Journal of the Indian Chemical Society

Founded in 1924

This Journal is published monthly under the patronage of the Indian Chemical Society and printed at the Calcutta University Press. The object of the Society is to cultivate and promote the cause of chemical science and allied branches of learning and to co-operate with other organisations and to publish original memoirs in chemistry and allied branches of science through the medium of the Society's organ.

The Society is open to all persons over 20 years of age or partnership firms or companies who are interested in or connected with chemical industries and chemical researches.

Annual subscription for Fellows Rs. 16/-

Annual subscription for non-Fellows Rs. 18/- (inland)

Rs. 20/- (foreign)

The Journal publishes the majority of research work in both pure and applied chemistry carried out in various laboratories in India. 12 Issues of the Journal are published annually.

Since 1938 the Society publishes a quarterly industrial supplement "Industrial & News Edition", devoted to topics related to Chemical Industries. Annual subs. Rs. 8/-

All communications should be addressed to the Secretary, Indian Chemical Society, 92, Upper Circular Road, (P. O. Box No. 10857) Calcutta (India).

ACTA CHEMICA SCANDINAVICA

Published by Chemical Societies in Denmark, Finland, Norway and Sweden

Editorial Committees:

Denmark: J. A. Christiansen (Pres.), N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderström-Lang, K. J. Pedersen.

Finland: A. I. Virtanen (Pres.), K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.

Norway: O. Hassel (Pres.), A. Fölling, M. G. Raeder, N. A. Sörensen.

Sweden: K. Myrbäck (Pres.), H. Erdtman, J. A. Hedvall, L. Smith, The Svedberg, H. Theorell, A. Tiselius.

Acta Chemica Scandinavica publishes the majority of scientific work in general, physical, inorganic, organic chemistry and biochemistry carried out in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 10 issues are published annually. The yearly volume contains about 1200 pages.

Annual subscription: Scandinavian countries, 30 swedish crowns or the local equivalent. Other countries; \$ 8:50 + postage. Orders should be placed with Einar Munksgaard, Nørregade 6, Copenhagen, Denmark, or any bookseller all over the world.

Editor-in-chief: Professor Karl Myrbäck, Biokemiska Institutet, Stockholm 6, Sweden.

Executive secretary: Fil. lic. Håkan Winberg, R 951, Södertälje, Sweden.

WERTHEMANN & Co.

(vorm. Werthemann, Böttly & Co.)



SPEZIALHAUS FÜR
LABORATORIUMSBEDARF

BASEL 12

neues Domizil: **MITTLERE STRASSE 190**
neue Telefon-Nummer (061) 208 44

Wir liefern

COLLIDIN

für Papierchromatographie nach Consden (Biochem. J. 38, 244—1944)

SCHWEIZERISCHE TEERINDUSTRIE AG.
PRATTELN (Baselland)

*Reprint of the outstanding Swiss Journal
in the field of chemistry*

Helvetica Chimica Acta

Volumes 1—14 / Basel, 1918—31
15,264 pages

Cloth bound, set, \$ 350.00

Single volumes, paper bound, \$ 25.00 each

Volumes 15—24 / Basel, 1932—41

Single volumes, paper bound, \$ 25.00 each

To be reprinted if sufficient orders are received

With the permission of the Swiss Chemical Society

JOHNSON REPRINT CORPORATION

125 East Twenty-Third Street

New York 10, New York

Aktiengesellschaft Verblendsteinfabrik Lausen

Säurefeste Steine und Platten für Auskleidung von Behältern, Rührwerken, Standen. - **Säurefeste Klinker** für Fabrikböden. - **Röhren und Rinnen aus Steinzeug** für Kanalisationen, Kappellenabzüge etc. - **Säurefeste Filterplatten** porös und gelocht. - **Chamottesteine und Mörtel** bester Qualität für alle Verwendungszwecke. - **Hochfeuerfeste Steine** aus Abrasit und Carborundum. - **Säure- und feuerfeste Steine.** - **Glasierte Verblendsteine** für Badeanlagen, Toiletten, Fabrikationslokale. - **Füllringe jeder Art und Grösse.**

Neueste Fortschritte und Verfahren in der chemischen Technologie der Textilfasern

von

Dr. LOUIS DISERENS

Zwei Teile mit zusammen fünf Bänden; jeder Band ist einzeln erhältlich.

Erster Teil

- Bd. I: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe Fr. 68.-
Bd. II: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe Fr. 78.-
Bd. III: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe Fr. 72.-

Zweiter Teil

- Bd. I: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern Fr. 87.50
Bd. II: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern
(in Arbeit)

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL (SCHWEIZ)

Literatur für den Chemiker

W. Bladergroen: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie
2. Auflage 1949, 699 Seiten mit 193 Abbildungen, Leinen Fr. 45.—

F. L. Breusch: Lehrbuch der gesamten Chemie
1948, 608 Seiten mit 86 Figuren, Leinen Fr. 45.—

W. Kuhn: Physikalische Chemie
3. Auflage 1947, 385 Seiten mit 29 Figuren, Leinen Fr. 15.—

M. Lüthi: Tabellen (mit Logarithmen) für Chemiker und Physiker
für theoretische und praktische Arbeiten. 1948, 237 Seiten, handliches Taschenbuch
mit Griffregister in biegsamem Kunstledereinband Fr. 18.—

H. Staudinger: Makromolekulare Chemie und Biologie
1947, 168 Seiten mit 16 Tabellen und 34 Abbildungen im Text und auf 16 Kunst-
drucktafeln, Leinen Fr. 18.—

WEPF & CO. Verlag, Eisengasse 5 **BASEL**

Einige Produkte aus unserem Fabrikationsprogramm:

Schwefelsäure aller Konzentrationen, Salzsäure,
Phosphorsäure - Mono-, Di- und Trinatrium-
phosphat, Natriumhexametaphosphat (Alcoxon) -
Pyrophosphorsaures Natron, Aluminium-, Zink-,
Kupfer- und Eisensulfat, Natriumsulfit, Natrium-
bisulfit, Silicagel, das neuzeitliche Trockenmittel

CHEMISCHE FABRIK UETIKON

Gegründet 1818



Tel. (051) 92 93 01

SULZER

HAUPTERZEUGNISSE

Dieselmotoren und Gasturbinen für alle Zwecke
Dampferzeuger-, Elektrokessel- und Dampfspeicher-Anlagen
Gegendruck-Dampfturbinen
Hochdruck-Kompressoren
Zentrifugalpumpen, Axialpumpen
Ventilatoren und Kleingebälse
Axial- und Radial-Kompressoren
Kälteanlagen, Schnellgefrieranlagen
Apparate, Behälter und Druckleitungen
Dampf-Armaturen und -Rohrleitungen
Wärme- und Lüftungstechnische Anlagen, Zentralheizungen
Wärmepumpenanlagen
Koks-Trockenkühlanlagen
Gießerei-Erzeugnisse (Grauguß, Stahlguß, Metallguß)

GEBRÜDER SULZER, AKTIENGESELLSCHAFT, WINTERTHUR