

2135 VII  
P. 76/50/I

# HELVETICA CHIMICA ACTA

85

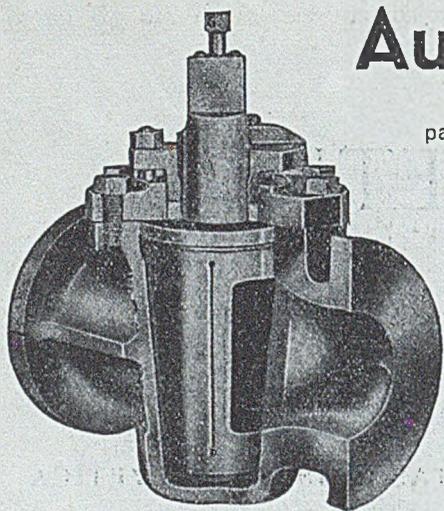
EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA



VOLUMEN XXXIII  
FASCICULUS QUARTUS

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

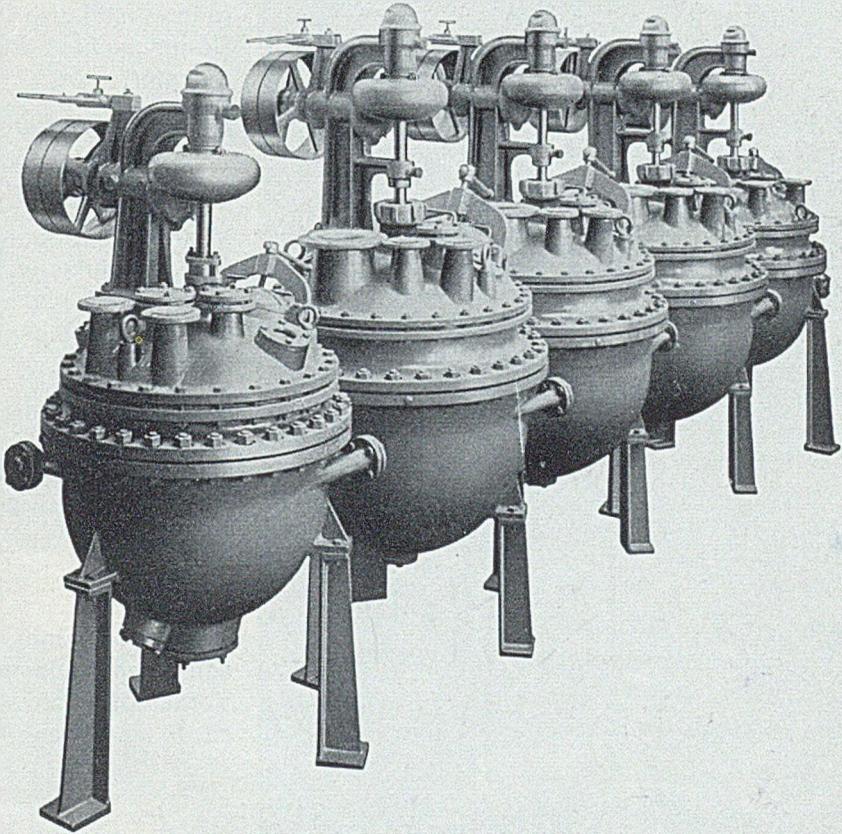
Telefon (061) 399 90

Maschinenfabrik

*Burckhardt*

Akt. Ges. Basel

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



# Rührkessel

Wir bauen:  
Rührkessel / Autoklaven  
Filterpressen  
Trockenschränke  
Trommeln



Spezialitäten:  
Säurefest emaillierte  
Apparate  
Apparate aus  
hochlegiertem Spezialguss

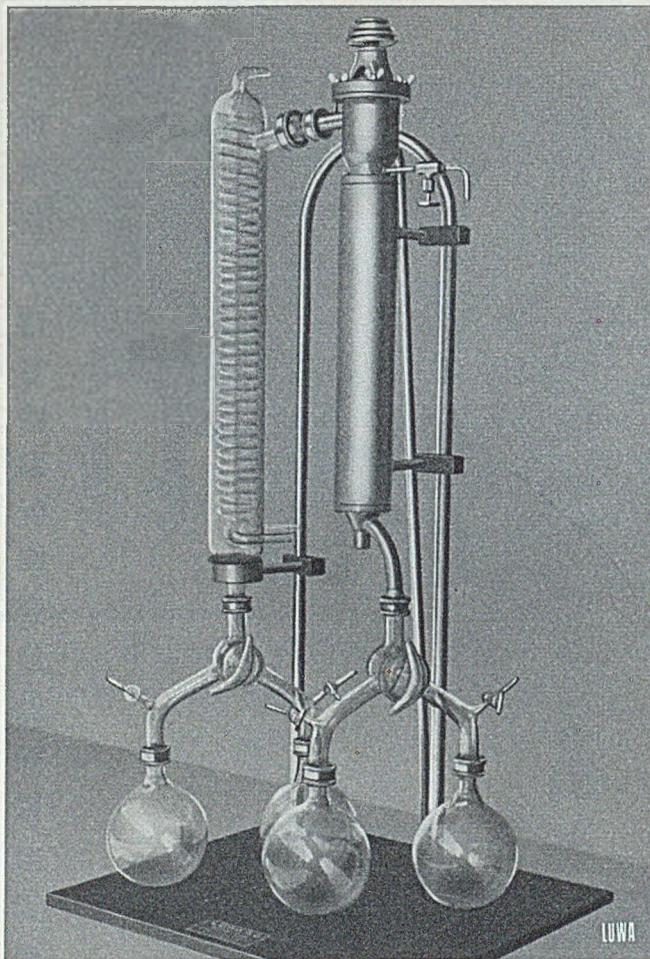
**Eisenwerk Klus/Klus**

Gesellschaft der Ludw. von Roll'schen Eisenwerke AG.

818



# Labor-Eindampfer



Die umwälzende Neuerung — ein Luwa Labor-Dünnschichten-Eindampfer.

Der kleine Apparat mit der grossen Leistung und den vielen Vorteilen.

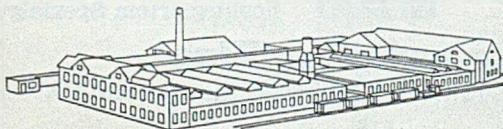
Maximale Schonung des Eindampfgutes, welches nur ca. 30 Sek. der Verdampfungstemperatur ausgesetzt ist.

Schnellste Anreicherung von kleinen Mengen empfindlicher Stoffe aus sehr verdünnten Lösungen.

Pat. Labor-Dünnschichten-Eindampfer, Verdampfungsleistung ca. 15 kg Wasser/h.

Verlangen Sie Spezialprospekte.

**LUWA AG ZÜRICH**



LUWA AG., Spezialfabrik für Luft- und Wärmetechnik  
Maschinenfabrik

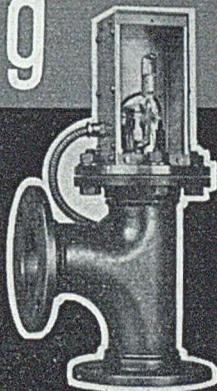
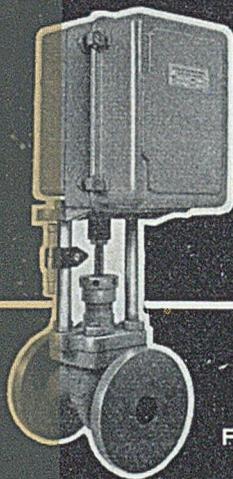
Zürich-Albisrieden, Anemonenstr. 40. Tel. (051) 27 33 35/36

**LUWA**

# 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



*Karbidagatzsch im Werk Visp (Wallis)*

# LONZA

**Calcium-Carbid** für Beleuchtungs-, Heiz- und Schweisszwecke

**Metallegierungen:** Ferrosilicium, Reinsilicium, Silico-Aluminium, Silico-Aluminium-Mangan — Graphit.

**Künstliche Schleifmittel:** Siliciumcarbid, Lonsicar (Siliciumcarbid) für Hartbeton

**Stickstoff-Dünger:** Kalksalpeter, Ammonsalpeter, Ammonsulfat, Kalkstickstoff

**Komplex-Dünger:** Nitrophosphat, Nitrophosphalkali, Volldünger, Composto Lonza

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

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

**Cellulose-Acetat** in allen Qualitäten

LONZA ELEKTRIZITÄTWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT · BASEL

# Creusets et Capsules en Platine

Vente et échange aux meilleures conditions  
Stock important - livraisons rapides

*La durée des ustensiles de platine dépend  
de leur emploi judicieux et de la qualité  
du platine.*

*L'Usine Genevoise de Dégrossissage  
d'or est la seule maison fabricant des creu-  
sets et des capsules en Platine-Rhodium  
chimiquement pur fondu et coulé dans le  
vide.*

**USINE GENEVOISE DE  
DÉGROSSISSAGE D'OR**

**Genève**

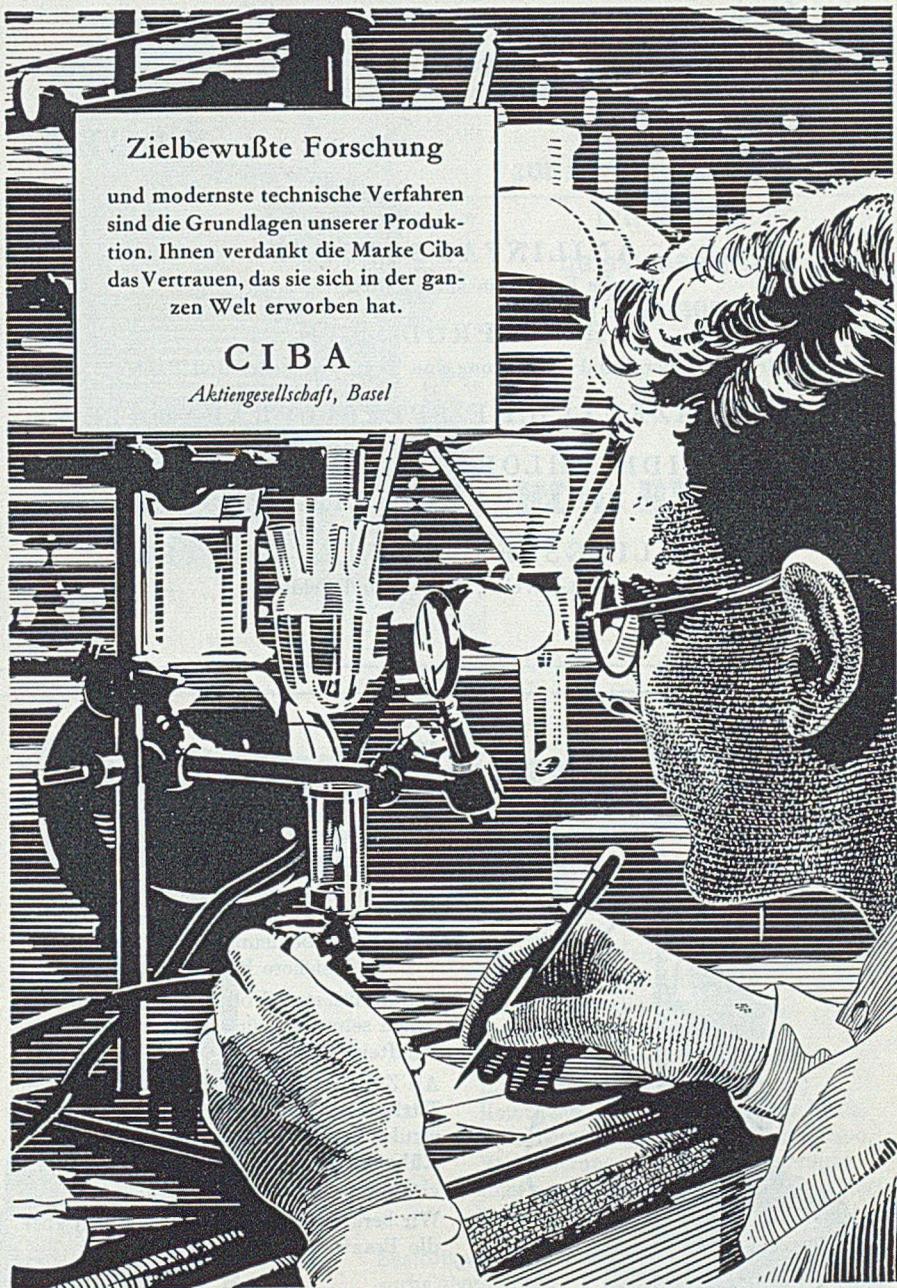
**Tél. (022) 4 32 37**

## Zielbewußte Forschung

und modernste technische Verfahren  
sind die Grundlagen unserer Produk-  
tion. Ihnen verdankt die Marke Ciba  
das Vertrauen, das sie sich in der gan-  
zen Welt erworben hat.

# CIBA

*Aktiengesellschaft, Basel*





# SANDOZ A.G.

BASEL

## ANILINFARBSTOFFE

für alle Fasern, in allen Echtheitsgraden

## HILFSPRODUKTE

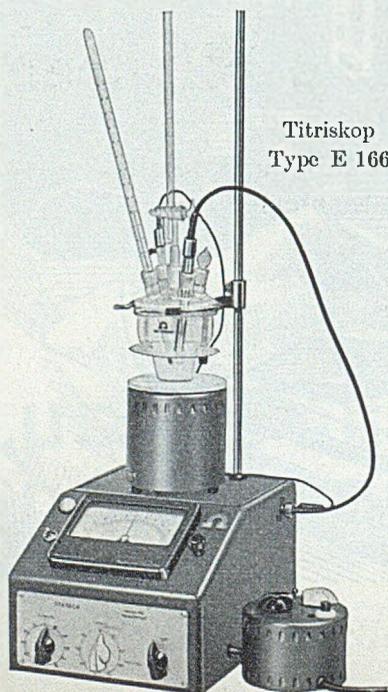
für die Färberei und Ausrüstung von Textilien, Leder und Papier

## PHARMAZEUTISCHE SPEZIALPRÄPARATE

ALKALOIDE, CHLOROPHYLL UND ANDERE  
FEINCHEMIKALIEN

## SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL

für Obst-, Wein-, Garten- und Feldbau



Titriskop  
Type E 166

Mit dem

## TITRISKOP

können alle potentiometrischen Aufgaben  
des Chemikers gelöst werden.

Grosse Ablesegenauigkeit  
Höchster Eingangswiderstand  
Einfache Bedienung  
Betriebssichere Konstruktion

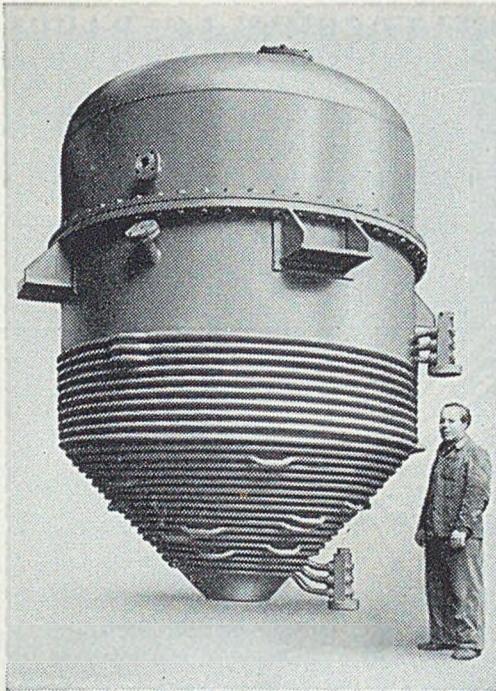
Stabilisierter Voll-Netzanschluss sind  
einige seiner vorzüglichen Betriebseigen-  
schaften.

Als Zubehör liefern wir auch vollständige  
Titrereinrichtungen modernster Kon-  
struktion, einschliesslich magnetische  
Rührwerke, Glas-, Bezugs- und Metall-  
elektroden aller Art.

Wir beraten Sie gerne unverbindlich über  
die Praxis der Potentiometrie.



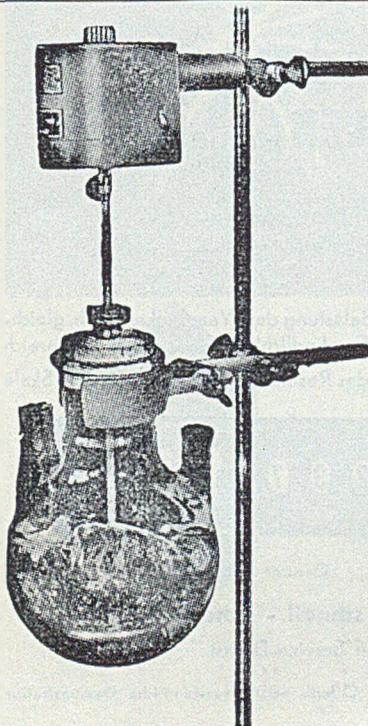
**METROHM AG.**  
**HERISAU** (Schweiz)



## NICKELPLATTIERTER KESSEL

zur Konzentration von KOH  
mit Hochdruck-  
heisswasserheizung  
(Thermosyphon)

**HCH. BERTRAMS  
AG.  
Basel 13**



## 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 Ver-  
suchslaboratorium

**ÄG. FÜR CHEMIE-APPARATEBAU  
ZÜRICH**

Telephon 284918

Scheuchzerstr. 71

# ARMATURENWERK HANDSCHIN AG. BASEL

TELEPHON (061) 5 3234

*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

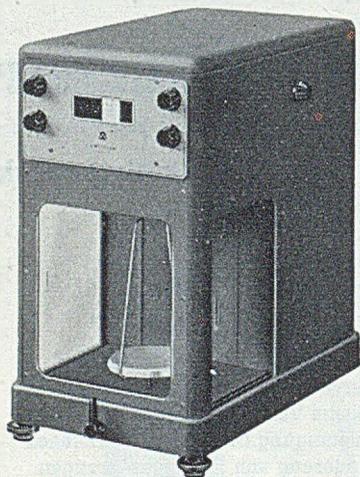
*prompte und zuverlässige Ausführung*

Mikroanalytisches und  
Med. chem. Laboratorium

**Dr. R. Dietrich**

Zürich 2, Gartenstrasse 14

Gegründet 1930



**E. METTLER, Zürich 1**

Fabrik für Analysenwaagen

Pelikanstrasse 19 - Tel. 051 / 25 2570

Der anspruchsvolle Chemiker bevorzugt  
die bestbewährte

## METTLER - Analysenwaage

Schweizer-Fabrikat

mit den besondern Vorzügen:

- automatische Gewichtsauflage bis 200 g
- grosser optischer Bereich von 115 mg
- konstante Belastung des Waagbalkens, d.h. gleichbleibende Empfindlichkeit im ganzen Wägebereich
- Ablesung des Resultates von einer einzigen Skala



Gewicht = 123,7306 g

- **genau - schnell - sicher - einfach**
- **erstklassiger Service-Dienst**

Verlangen Sie Offerte oder unverbindliche Demonstration



## Die traditionelle Pionierarbeit

wurde bis heute fortgesetzt und erweitert. In der Zwischenkriegszeit betreten unsere Wissenschaftler neue Forschungsgebiete. Große Erfolge krönten die Arbeiten der Chemiker. 1939 wurde das Mitin gefunden, das Wolle dauernd vor Motten zu schützen vermag. Bald darauf gelang die Schaffung einer Reihe ungewöhnlicher Insektizide, der DDT-Geigy-Produkte, die in kürzester Zeit Weltberühmtheit erlangten. Damit haben die Forscher der Firma Geigy eine neue Ära der Insektenbekämpfung eingeleitet.

J. R. GEIGY A. G. BASEL



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*

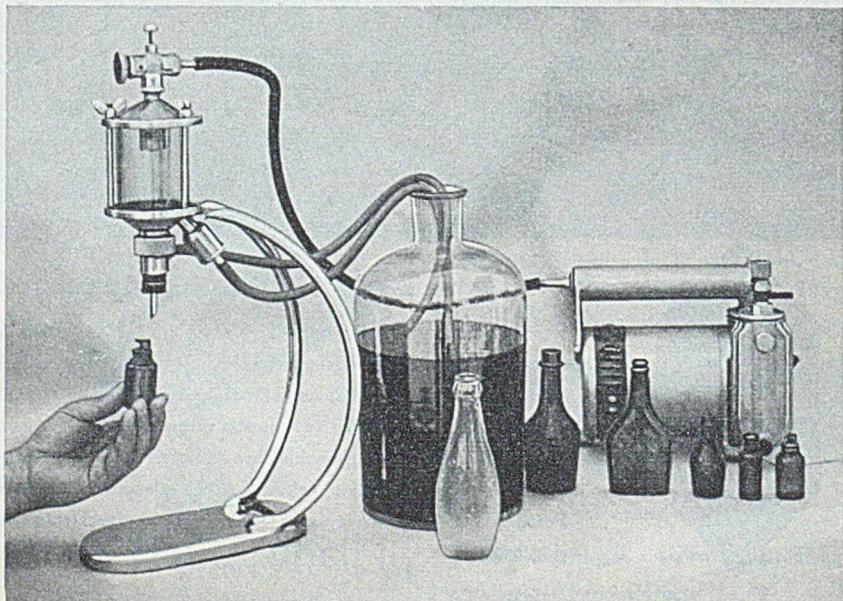
*Colorants Acétyles*

*Colorants Polyacétyles*

*Colorants pour Aluminium*

*Produits auxiliaires*

## Der „VAMPIR“ Vacuum-Abfüller



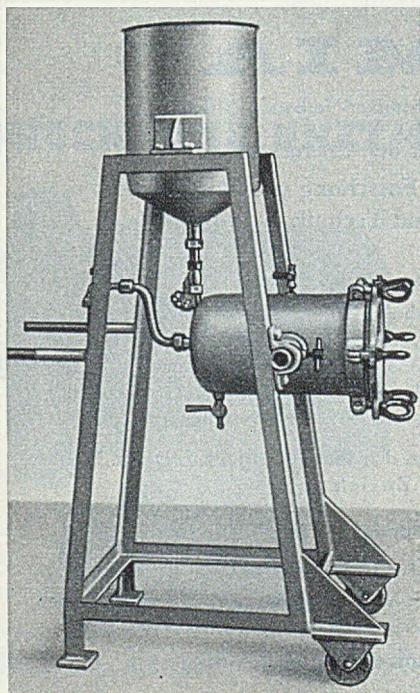
**E. FRIEDERICH & FILS** Fabrik für Abfüll-Maschinen **MORGES**

*Unsere Spezialitäten*  
*für die chemische Industrie*

---

Kesselbeschickungs-Anlagen  
Kohlensilos  
Pneumatische und mechanische  
Transport-Anlagen  
Brech- und Sieb-Anlagen  
Kleinmühlen

**DAVERIO & C<sup>IE</sup>, AG.**  
**ZÜRICH**



*KOEHLER,*  
*BOSSHARDT & C<sup>IE</sup>.*

*APPARATE UND KESSELBAU*  
*KUPFERSCHMIEDE*

*BASEL 19*

*FABRIKATION*  
*VON APPARATEN*  
*FÜR DIE CHEMISCHE UND*  
*PHARMAZEUTISCHE*  
*INDUSTRIE*

SPIRALFILTER PAT. KBC

Aktiengesellschaft  
**Stehle & Gutknecht**

Sulzer-Zentralheizungen

Bärenfelsenstr. 40-47

Basel

Telephon 24.952

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

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

*Sicheres für Qualitätsdrucke*  
**SCHWITTER A.G.**  
BASEL / ZÜRICH

# 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

Dr. A. Küng, Attisholz  
G. Malet, Dr ès sc.,

Prof. Dr. H. Pallmann, Zürich

Prof. Dr. W. Feitknecht, Bern

Petit-Lancy (GE)

Dr. Ch. Schweizer, Gersau

Dr. E. Jaag, Biel

Prof. Dr. H. Mohler, Zürich

Dr. E. Stirnemann, Basel

Dr. O. Kaiser, 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

# 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.*

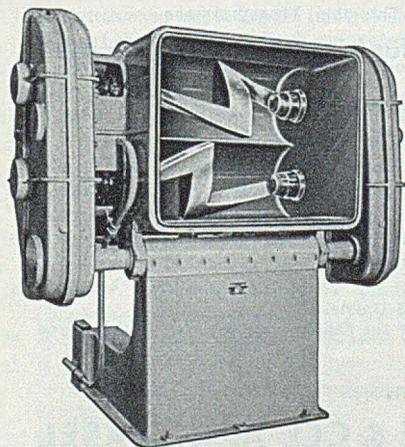
*Verkauf von Fluoreszenzröhren!*

**GLÜHLAMPENFABRIK AG.**

**FRIBOURG** Postfach 259

## MISCH- UND KNETMASCHINEN

# BUSS



DOPPELMULDENKNETER  
KO-KNETER (kontinuierlich)  
DISPERSIONS-MIXER FÜR FARBEN UND LACKE

VAKUUM-EINDAMPFANLAGEN  
ZERSTÄUBUNGSANLAGEN  
IMPRÄGNIERANLAGEN

EXTRAKTOREN · DREHÖFEN · AUTOKLAVEN  
RÜHRKESSEL · TROCKENSCHRÄNKE  
TROCKENMISCHER · SCHAUFELTROCKNER  
DAMPFKESSEL · AZETYLEN-TROCKENENTWICKLER  
ROSTFREIE APPARATE

**BUSS AG. BASEL - ABTEILUNG MASCHINEN- UND APPARATEBAU**

# 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, Zuckerkalkohole 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, Gluconsäurelacton, Glucuron, Ribonsäurelacton, Chinasäure, Brenztraubensaures Na

## Kristallisierte, herzwirksame Glucoside

Convallatoxin, Digitoxin, Digitalinum verum, Gitoxin, Hellebrin

## Kristallisierte Hormone

Oestron  
Equillin  
Equilenin  
Thyroxin  
Acetylcholin  
Dijodtyrosin

## Vitamine

Vitamin A:  $\beta$ -Carotin crist. (Provitamin A)  
Vitamin B-Komplex:  
Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin) crist. synthet.  
Vitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin) crist. synthet.  
Nicotinsäure, Nicotinsäureamid  
Pantothensaures Na und Ca  
Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) crist. synthet.  
Vitamin C: L-Ascorbinsäure crist. synthet.  
Vitamin E: DL- $\alpha$ -Tocopherol und DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat synt.  
(+)-Biotin synthet.  
Vitamin K-Grundkörper: 2-Methyl-1,4-naphthochinon

## Wuchsstoffe

Hetero-auxin (Indolyl-3-essigsäure), Meso-Inosit,  $\beta$ -Alanin,  $\beta$ -Indolyl-propionsäure

## Krebserregende Substanzen

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

## Blutgerinnungshemmende und -fördernde Substanzen

(biologisch standardisiert)

Liquoid, Dicumarol, Lliquemin (Heparin Roche), Thrombin, Thrombokinase

## Reagentien und andere Hilfsmittel für biologische und klinische Versuche

«Numal-Roche» und Chloralose für Tiernarkosen

Curare aus Calebassen (biologisch geprüft)

Jodessigsäure für Gewebstoffwechselversuche

Pycyanin und Phthiocol für biologische Oxydoreduktionsversuche

Dichlorphenolindophenol zur Bestimmung der L-Ascorbinsäure

Dichlorchinonchlorimid zur Bestimmung von Vitamin B<sub>6</sub>

$\alpha, \alpha'$ -Dipyridyl zur Bestimmung von Fe

Naphthoresorcin zum Nachweis der Glucuronsäure

Dimedon zum Aldehydnachweis

Digitonin zum Cholesterinnachweis

Xanthrydrol zur Bestimmung von Harnstoff und Ureiden

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

Ninhydrin zum Nachweis von  $\alpha$ -Aminosäuren

Preisliste auf Verlangen

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

Biochemische Abteilung



# HELVETICA CHIMICA ACTA XXXIII FASCICULUS IV

herausgegeben am

publié le  
15. VI. 1950

pubblicato il

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!

## Allgemeine und physikalische Chemie

## Chimie générale et chimie physique

104. E. Abel: Über den Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner . . . . .	785
105. G. Trümpler, D. Schuler und N. Ibl: Zur Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Glaselektroden. Neubestimmung des Normalpotentials des Natriums . . . . .	790
106. Fr. Müller: Über die Bestimmung der Ameisensäure in starken Formaldehydlösungen . . . . .	796
109. R. Süess und Hs. H. Günthard: Über eine vektorielle Methode zur Berechnung molekularer Trägheitsmomente . . . . .	815
112. Pierre Jolibois: Sur une méthode de séparation par électrolyse à haute tension . . . . .	849
124. W. Feitknecht und E. Häberli: Über die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxyverbindungen des Zinks . . . . .	922
127. G. Schwarzenbach: Metallkomplexe mit Polyaminen I. Allgemeines . . . . .	947
128. J. E. Prue und G. Schwarzenbach: Metallkomplexe mit Polyaminen II: Mit Triamino-triäthylamin = „tren“ . . . . .	963
129. G. Schwarzenbach: Metallkomplexe mit Polyaminen III: Mit Triäthylentetramin = „trien“ . . . . .	974
130. J. E. Prue und G. Schwarzenbach: Metallkomplexe mit Polyaminen IV: Mit Diäthylentriamin = „den“ . . . . .	985
131. J. E. Prue und G. Schwarzenbach: Metallkomplexe mit Polyaminen V. Mit Triaminopropan = „ptn“ . . . . .	995
143. G. Dürig et A. Banderet: Sur la structure des solutions aqueuses de carboxymethylcellulose . . . . .	1106
144. Hs. H. Günthard, M. Kohler, H. R. Pfister, H. Auerswald und B. Messikommer: Über die Berechnung von Adsorberrn . . . . .	1118

## Organische und biologische Chemie

## Chimie organique et biologique

107. A. Chatterjee und P. Karrer: Untersuchung über Corynanthein II. . . . .	802
108. P. Karrer und O. Rüttner: Äther-Spaltungen durch Lithiumaluminiumhydrid . . . . .	812
110. E. A. Zeller: Über eine neue Adenosintriphosphatase . . . . .	821
111. Alexandre Rothen: Interaction de films d'antigène avec des anticorps homologues et des enzymes. . . . .	834
113. Hs. Nitschmann und P. Zahler: Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch. III. Entstehen bei der Labgerinnung der Milch gerinnungsaktive Stoffe? . . . . .	854
114. J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr: Die tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen . . . . .	858
115. H. Schmid und P. Karrer: Über das $\beta$ -Dihydro-thebain . . . . .	863
116. W. Friedrich und E. Schlittler: Über die Alkaloide des Buchsbaums, Buxus sempervirens L. 3. Mitteilung. Über die Alkaloide M und N aus der Fraktion der „schwachen Basen“ . . . . .	873
117. E. Schlittler und W. Friedrich: Über die Alkaloide des Buchsbaums, Buxus sempervirens L. 4. Mitteilung. Alkaloid L und kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ . . . . .	878
118. R. Rüegg, J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka: Zur Kenntnis der Triterpene. 150. Mitteilung. Abbau von $\alpha$ -Amyrin bis zum 1, 1, 6, 10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin . . . . .	889
119. H. Diener, O. Jeger und L. Ruzicka: Zur Kenntnis der Triterpene. 151. Mitteilung. Überführung der Chinovasäure in Chinoven-triol und Chinoven-diol . . . . .	896
120. M. Stoll et P. Bolle: Synthèses d'époxydes hydroaromatiques II. Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane . . . . .	900
121. M. Sutter und E. Schlittler: Pikrotoxin. 5. Mitteilung. Über die Einwirkung von Diazomethan auf Brompikrotoxinin, Pikrotoxinin und $\alpha$ -Pikrotoxininsäure sowie über die Alkalibehandlung der $\alpha$ -Pikrotoxininsäure . . . . .	902
122. Max Erne und F. Ramirez: Über die Reduktion von $\beta$ -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid . . . . .	912
123. H. Schmid und A. Bolleter: Synthese des Isoeugenitols und verwandter Verbindungen . . . . .	917

125. H. Gutmann, O. Jeger und L. Ruzicka: Zur Kenntnis der Triterpene. 152. Mitteilung. Über die nicht-ketonischen Anteile der Pyrolyseprodukte des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons . . . . .	937
126. H. Deuel, R. Leuenberger und G. Huber: Über den enzymatischen Abbau von Carubin, dem Galaktomannan aus <i>Ceratonia siliqua</i> L. . . . .	942
132. J. v. Euw und T. Reichstein: Dir Glykoside der Samen von <i>Strophanthus Courmontii</i> Sacl. Glykoside und Aglykone, 58. Mitteilung . . . . .	1006
133. A. Aebi und T. Reichstein: Über die Glykoside der Blätter von <i>Cryptostegia grandiflora</i> (Roxb.) R. Br. (Asclepiadaceae). Glykoside und Aglykone, 59. Mitteilung . . . . .	1013
134. Ch. A. Vodoz et H. Schinz: L'acide allo-cyclogéranique, un isomère des acides $\alpha$ - et $\beta$ -cyclogéraniques . . . . .	1035
135. Ch. A. Vodoz et H. Schinz: Constitution de l'acide allo-cyclogéranique . . . . .	1040
136. E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich und O. Jeger: Zur Kenntnis der Triterpene. 153. Mitteilung. Überführung von Taraxerol in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen . . . . .	1050
137. Ed. H. Fischer, F. Duckert et P. Bernfeld: Isolement et cristallisation de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain. Sur les enzymes amylolytiques XIV. . . . .	1060
138. P. Bernfeld, F. Duckert et Ed. H. Fischer: Propriétés de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain. Comparaison avec les autres $\alpha$ -amylases cristallisées. Sur les enzymes amylolytiques XV . . . . .	1064
139. C. A. Grob und W. von Tscharrer: Synthesen in der Biotinreihe. I. Derivate der 7, 8-Diamino-6-ketononansäure . . . . .	1070
140. J. Druey und P. Schmidt: Phenanthrolinchinone und Diazafluorene . . . . .	1080
141. H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner: Über Steroide und Sexualhormone. 168. Mitteilung. Weitere Umsetzungen mit Äthoxyacetylen-Verbindungen der Steroid-Reihe . . . . .	1088
142. H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner: Über Steroide und Sexualhormone. 169. Mitteilung. D-homo-dehydro-epi-androsteron und eine neue Synthese des D-Homo-testosterons . . . . .	1093
Errata . . . . .	1127
Bei der Redaktion eingelaufene Bücher . . . . .	1127
Verleihung der Werder-Medaille im Jahre 1950 . . . . .	1128

## INDEX AUCTORUM

Abel, E.	785	Erne, Max	912	Jolibois, Pierre	849	Ruzicka, L.	889, 896, 937
Aebi, A.	1013	Euw, J. v.	1006	Karrer, P.	802, 812, 863	Schinz, H.	1035, 1040
Auerswald, H.	1118	Feitknecht, W.	922	Kohler, M.	1118	Schlittler, E.	873, 878, 902
Banderet, A.	1106	Fischer, Ed. H.	1060, 1064	Koller, E.	1050	Schmid, H.	863, 917
Bernfeld, P.	1060, 1064	Friedrich, W.	873, 878	Leuenberger, R.	942	Schmidt, P.	1080
Bolle, P.	900	Fürst, A.	1093	Lieberherr, R.	858	Schuler, D.	790
Bolleter, A.	917	Grob, C. A.	1070	Messikommer, B.	1118	Schwarzenbach, G.	
Büchi, J.	858	Günthard, Hs. H.	815, 1118	Müller, Fr.	796		947, 963, 974, 985, 995
Chatterjee, A.	802	Gutmann, H.	937	Nitschmann, Hs.	854	Stoll, M.	900
Deuel, H.	942	Häberli, E.	922	Pfister, H. R.	1118	Süess, R.	815
Diener, H.	896	Herzig, P. Th.	1093	Plattner, Pl. A.	1088, 1093	Sutter, M.	902
Dietrich, P.	1050	Heusser, H.	1088, 1093	Prue, J. E.	963, 985, 995	Trümpler, G.	790
Dreiding, J.	889	Hiestand, A.	1050	Ramirez, F.	912	Tscharrer, W. von	1070
Druey, J.	1080	Huber, G.	942	Reichstein, T.	1006, 1013	Vodoz, Ch. A.	1035, 1040
Duckert, F.	1060, 1064	Hurni, H.	858	Rothen, Alexandre	834	Zahler, P.	854
Dürig, G.	1106	Ibl, N.	790	Rüegg, R.	889	Zeller, E. A.	821
Eichenberger, K.	1088	Jeger, O.	889, 896, 937, 1050	Rüttner, O.	812		

Ausgabe der nächsten  
Hefte:

Les prochains fascicules  
paraîtront les:

I prossimi fascicoli  
saranno pubblicati li:

1. VIII. 1950 (Fasc. V); 16. X. 1950 (Fasc. VI)

**Letzte Termine für Manuskripte:**

*Dienstag, den 20. Juni 1950, 18<sup>h</sup> und  
Montag, den 4. September 1950, 18<sup>h</sup>*

**Derniers délais pour les manuscrits:**

*les mardi 20 juin 1950, 18<sup>hes</sup> et  
lundi 4 septembre 1950, 18<sup>hes</sup>*

(für Manuskripte von höchstens 6 Seiten Garmond, ohne Figuren: *Dienstag, den 27. Juni 1950, 18<sup>h</sup> bzw. Montag, den 11. September 1950, 18<sup>h</sup>*).

(pour manuscrits de 6 pages Garmond au maximum, sans figures, respectivement *les mardi 27 juin 1950, 18<sup>hes</sup> et lundi 11 septembre 1950, 18<sup>hes</sup>*).

## 104. Über den Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner

von E. Abel<sup>1)</sup>.

(23. I. 50.)

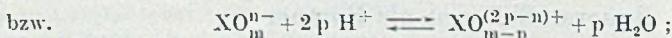
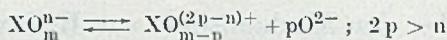
Die wohlbegründete Annahme, dass Oxydation und Reduktion in weitem Umfange im Wege von „electron transfer“ vor sich gehen, führt zu der Frage, auf welchem Wege Oxydation und Reduktion von Anionen der Sauerstoffsäuren im allgemeinen erfolgen mögen. Dass ein solches Anion an sich der Abgabe und Aufnahme von Elektronen unterworfen sei, ist von vorneherein in hohem Grade unwahrscheinlich und lässt sich, soweit ich sehe, in speziellen Fällen durchaus nicht aufrecht halten. Andererseits kann die immerhin mögliche Auffassung, dass Oxydation und Reduktion von Sauerstoffsäure-Anionen eben nicht in das Gebiet der „electron transfer“-Reaktionen fallen, gleichfalls nicht Bestand haben, denn gerade diese Anionen sind es, deren Partner in Oxydations- und Reduktionsvorgängen im allgemeinen zweifellos im Wege von Abgabe und Aufnahme von Elektronen reagieren, so dass das der Oxydation (Reduktion) anheimfallende Sauerstoffsäure-Anion seinerseits irgendwie hinwiederum der Abgabe (Aufnahme) von Elektronen fähig sein muss.

Zu diesem letzteren Argument, das mir besonders massgebend erscheint, tritt ein weiteres, vielleicht nicht in gleicher Weise entscheidend, aber jedenfalls in wesentlicher Richtung klärend: das empirische Ergebnis der Kinetik der in Rede stehenden Reaktionsgruppe. Diese führt, soweit aus nicht allzu zahlreichen Beobachtungen allgemeine Schlüsse gezogen werden können, über  $H^+$ -Ion-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit und zwar solcherart, dass, wird als Reaktionsträger das Anion in die kinetischen Beziehungen eingesetzt, die Geschwindigkeit einer geraden Potenz, dem Quadrate oder allgemein der  $2p$ -ten Potenz, der  $H^+$ -Ion-Konzentration proportional ist, ein Ergebnis, das bruttogemäss eine polymolare, also höchst unwahrscheinliche Kinetik offenbart oder — richtiger — vortäuscht.

Dieser Sachverhalt lässt, scheint mir, kaum eine andere Deutung zu, als dass der geschwindigkeitbestimmenden Redox-Reaktion eine Gleichgewichts-Reaktion vorgeschaltet ist, in der das betreffende Anion, wenn auch in verschwindend geringem Ausmasse, zu sauerstoffhaltigem Kation und  $O^{2-}$ -Ion dissoziiert bzw. in der in Umsatz zwischen Anion und  $H^+$ -Ion ein sauerstoffhaltiges Kation gebildet wird.

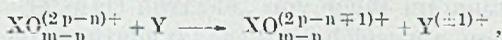
<sup>1)</sup> Vorgetragen in der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft am 5. März in Basel; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

Dieses letztere, also das kationische Dissoziationsprodukt, ist es, das, vielfach in aufeinanderfolgenden Stufen, in bimolarer Reaktion dem „electron transfer“ unterliegt:



$$[\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+}] = \text{prop.}^* \frac{[\text{XO}_m^{n-}]}{[\text{O}^{2-}]^p} = \text{prop.} [\text{XO}_m^{n-}] [\text{H}^+]^{2p}.$$

Geschwindigkeitbestimmende Reaktion:

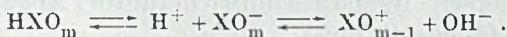


vielfach gefolgt von weiteren Schritten unter stufenweisem Abbau des gebildeten, schrittweise niedriger wertigen Kations.

Geschwindigkeitsgleichung:

$$\begin{aligned} -\frac{d(\text{XO}_m^{n-})}{dt} &= -\frac{d(\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+})}{dt} = \text{prop.}'^* [\text{XO}_{m-p}^{(2p-n)+}] [\text{Y}] \\ &= \text{prop.}' [\text{XO}_m^{n-}] [\text{H}^+]^{2p} [\text{Y}]. \end{aligned}$$

Gemäss dieser Auffassung ist es wohl nur eine Sache der Diktion, den betreffenden Sauerstoffsäuren gewissermassen amphoteren, also auch Basencharakter, wenn auch im allgemeinen minimalen Ausmasses, zuzuschreiben, etwa in der Schreibart, wenn  $n = 1$ ,  $p = 1$ ,



Die hier verzeichnete Annahme ist weniger auffällig, als es wohl zunächst scheinen mag. Sie wird im Rahmen eines speziellen Falles ( $\text{HNO}_3$ ) durch Befunde von *C. K. Ingold*<sup>1)</sup> und seiner Schule, sowie durch die einer Reihe weiterer Forscher<sup>2)</sup> gestützt, die allerdings lediglich in kondensierten und konzentrierten Systemen, insbesondere bei Nitrierung organischer Substanzen in Mischungen von Salpetersäure und hochkonzentrierten Schwefelsäuren, die Existenz des sogenannten „Nitroniumions“  $\text{NO}_2^+$ , des kationischen Bruchstückes des  $\text{NO}_3^-$ -Ions, gesichert nachweisen konnten. Weiterhin aber konnte ich in

<sup>1)</sup> *E. D. Hughes, C. K. Ingold & R. I. Reed, Nature* **158**, 448 (1946); *E. S. Halberstadt, E. D. Hughes & C. K. Ingold, ibid.* **158**, 514 (1946); *R. I. Gillespie, J. Graham, E. D. Hughes, C. K. Ingold & E. R. A. Peeling, ibid.* **158**, 480 (1946); *D. G. Goddard, E. D. Hughes & C. K. Ingold, ibid.* **158**, 480 (1946); *C. K. Ingold, D. J. Millen & H. G. Poole, ibid.* **158**, 480 (1946). Siehe auch *G. A. Benford & C. K. Ingold, Soc.* **1938**, 929; *C. K. Ingold & E. Hilda Ingold, Nature* **159**, 743 (1947).

<sup>2)</sup> *E. H. Wertheimer & M. S. Kharasch, Am. Soc.* **68**, 1871 (1946); *G. M. Bennett, J. C. D. Brand & Gwyn Williams, Soc.* **1946**, 869, 875; *J. C. D. Brand, ibid.* **1946**, 880; *G. M. Bennett, J. C. D. Brand, J. C. Dine, D. Fysh, E. W. McClelland, D. M. James, T. G. Saunders, L. A. Wiseman & Gwyn Williams, J. Soc. Chem. Ind.* **66**, 288 (1947); *G. M. Bennett, J. C. D. Brand, D. M. James, T. G. Saunders & Gwyn Williams, Soc.* **1947**, 474; *G. M. Bennett, J. C. D. Brand, D. M. James, T. G. Saunders & Gwyn Williams, ibid.* **1947**, 1185.

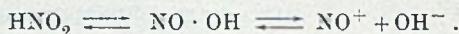
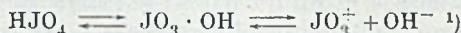


charakterisiert sind. Die Zwischenschaltung dieser Jodsauerstoff-Kationen führt, soweit ich sehe, längs des einzigen Weges, der der Oxydations- und Reduktionsfunktion des  $H_2O_2$



gerecht wird.

Wird bei einer schwachen Säure, wie etwa bei  $HJO_4$  und  $HNO_2$ , im kinetischen Ansatz anstatt der Konzentration des Anions die der undissoziierten Säure als Reaktionsträger eingesetzt, so nimmt das vorgelagerte Dissoziationsgleichgewicht eine leichthin veränderte Form an, beispielsweise



Was speziell salpetrige Säure<sup>2)</sup> betrifft, so hat sich die Auffassung, dass es vielfach das „Nitriniumion“  $NO^+$  ist, das, getarnt als  $HNO_2$ , massgeblich in die Reaktionslinien eintritt, als besonders aufschlussreich erwiesen: Oxydativ, als Elektron-Akzeptor, führt  $NO^+$  zu  $NO$ , Stickoxyd; letzteres hinwiederum reduziert unter Bildung von  $NO^+$ :



Im Rahmen dieser Auffassung hat sich eine Reihe<sup>3)</sup> bisher wenig durchsichtiger Reaktionen, an denen salpetrige Säure bzw. Nitrit beteiligt ist, kinetisch in neuem Lichte darstellen lassen, und unter diesen scheint nunmehr auch die wichtige Reaktion des Bleikammerprozesses<sup>4)</sup>, soweit sie sich in flüssiger Phase abspielt, geklärt zu sein. Soweit hier  $SO_2$ <sup>5)</sup> Partner von  $HNO_2$  ist, also die Brutto-Reaktionslinie



in Betracht zu ziehen ist, wird man kaum in der Annahme fehlgehen, dass deren Mechanismus — mit  $NO^+$  als Reaktionsträger<sup>6)</sup> — in einer Aufeinanderfolge besteht, deren wesentlicher Schritt „electron transfer“ zwischen  $NO^+$  und  $SO_2$  ist:

1) Anm. 1), S. 787, (a), (f).

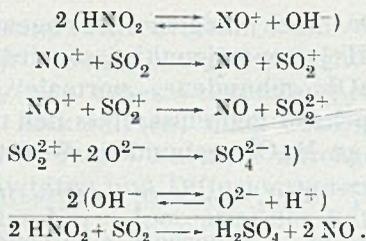
2) Anm. 1), S. 787, (c), (d), (g).

3) Über Nitriniumion und „Nitriniumhydroxyd“ ( $NO \cdot OH$ ) führen Reaktionslinien bei Oxydation von  $Fe^{2+}$ -Ion durch  $HNO_2$ ; siehe Anm. 1), S. 787, (c).

4) Anm. 1), S. 787, (c).

5) In der vorhin zitierten Arbeit wählte ich als Partner das Hydratationsprodukt von  $SO_2$ ,  $SO_3^{2-}$ -Ion; es dürften wohl beide Wege parallel laufen.

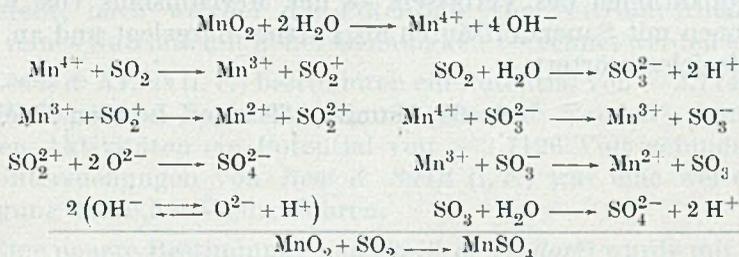
6) Über das Netz der weiteren in Betracht zu ziehenden Reaktionslinien vgl. die ausführliche Publikation.



In diesem Zusammenhang sei der merkwürdigen Reaktion der scheinbaren „Anlagerung“

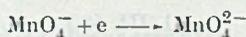


gedacht, die selbstverständlich nicht durch Anlagerung, sondern auf einem der beiden „electron transfer“-Wege<sup>3)</sup>



zustande kommt.

Schliesslich sei noch Permanganat<sup>4)</sup> erwähnt, dessen Oxydationskinetik in vielfachen Reaktionen — mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $(\text{COOH})_2$  usw. — sich auf einheitliche Basis stellen lässt unter der Voraussetzung des Bestandes des dem ersten Schritt



nachgelagerten Dissoziationsgleichgewichtes



wobei das zweiwertige  $\text{MnO}_2^{2+}$ -Kation in stufenweiser Entladung den Weg weist zu  $\text{MnO}_2$  bzw. vierwertigem  $\text{Mn}^{4+}$ -Ion, jenem Zwischenprodukt, das zweifellos auf dem Wege  $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$  gelegen ist.

Dieser Kinetik von Permanganat ordnet sich, wie ich kürzlich zeigen konnte<sup>5)</sup>, auch jene eigenartige Reaktion ein, die bruttogemäss in Permanganatkatalyse von Wasserstoffsperoxyd zum

1) „Electron transfer“ zwischen diesem Kation und Cu dürfte wohl einer der Schritte sein bei der bekannten Oxydation von Cu zu  $\text{CuSO}_4$  durch Schwefelsäure; siehe Anm. 1), S. 787, (g).

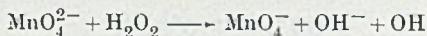
2) Bekanntlich begleitet von Bildung von Dithionat.

3) Der Weg über direkte Aufladung von  $\text{SO}_2$  scheint mir der näherliegende zu sein. — Die  $\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ -Bildung ist in den angegebenen Schritten nicht mit enthalten.

4) Anm. 1), S. 787, (e).

5) Anm. 1), S. 787, (g).

Ausdruck kommt. Da nach obigem Gleichgewicht  $[\text{MnO}_2^{2+}]$  der vierten Potenz von  $[\text{H}^+]$  proportional ist, so wird mit abnehmendem Säuregehalt der an  $\text{MnO}_2^{2+}$  gebundene, „normale“, zu  $\text{Mn}^{2+}$  führende Reaktionsweg so weitgehend gebremst, dass der mit diesem konkurrierende, „anormale“, an  $\text{MnO}_4^-$  gebundene Reaktionsweg



soweit hervortritt, dass es — innerhalb eines engen  $\text{H}^+$ -Konzentrationsbereiches niedrigen  $[\text{H}^+]$ -Niveaus — unter Regenerierung von Permanganat zu Wasserstoffsuperoxydkatalyse kommt.

### Zusammenfassung.

Es wird — in Zusammenfassung einiger aus letzter Zeit stammender Publikationen des Verfassers — der Mechanismus von Redox-Reaktionen mit Sauerstoffsäuren als Partner dargelegt und an Hand von Beispielen erörtert.

63, Hamilton Terrace, London N.W. 8.

## 105. Zur Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Glaselektroden.

### Neubestimmung des Normalpotentials des Natriums

von G. Trümpler, D. Schuler und N. Ibl.

(21. III. 50.)

In einer früheren Mitteilung über die Bestimmung von Natrium-Amalgam-Potentialen mit Hilfe von Glaselektroden<sup>1)</sup> haben wir vermutet, dass die bekannten Literaturwerte für das Normalpotential des Natriums etwas zu negativ seien. Zu diesem Ergebnis gelangten wir bei der Auswertung unserer eigenen Untersuchungen und beim Versuch eines Vergleiches mit älteren Messungen.

Für die Zwecke unserer eignen, oben erwähnten Arbeiten mit Natrium-Amalgamen war ein Anschluss an das Normalpotential des reinen Natriums erwünscht und daher haben wir eine Neubestimmung dieses Wertes durchgeführt.

Da das Natrium nicht im direkten Kontakt mit wässrigen Lösungen auf sein Potential untersucht werden kann, bestimmten seinerzeit *Lewis & Kraus*<sup>2)</sup> das Natriumpotential in zwei Stufen. Mit einem

<sup>1)</sup> G. Trümpler & D. Schuler, *Helv.* **32**, 1940 (1949).

<sup>2)</sup> G. N. Lewis & C. A. Kraus, *Am. Soc.* **32**, 1459 (1910).

Amalgam von gegebener Konzentration wurde einerseits das Potential gegen eine wässrige Lösung, bezogen auf eine Kalomelektrode, gemessen und andererseits, unter Verwendung eines genügend beständigen organischen Elektrolyten, eine Bestimmung der Potentialdifferenz Amalgam — reines Natrium durchgeführt. Nach Berücksichtigung der Aktivitäten und Diffusionspotentiale für die wässrige Phase resultierte das Normalpotential des Natriums als Summe der beiden Teilmessergebnisse.

In einer späteren Untersuchung von *Bent & Swift*<sup>1)</sup> wurden mit grosser Genauigkeit die Potentialdifferenzen von Natrium-Amalgamen gegen reines Natrium neu bestimmt, wobei sich die Messungen über einen erheblichen Konzentrationsbereich erstreckten. An Hand ihrer Ergebnisse wurde von diesen Autoren eine rechnerische Beziehung aufgestellt, nach welcher die Potentiale von Natrium-Amalgamen gegen reines Natrium mit hoher Genauigkeit berechnet werden können.

*Lewis & Kraus* (l. c.) bestimmten ein Potential von  $-2,7146$  Volt. Bei einer späteren Nachrechnung von *Lewis & Randall*<sup>2)</sup> wurde mit anderen Aktivitäten ein Potential von  $-2,7126$  Volt gefunden. Mit den Untersuchungen von *Bent & Swift* (l. c.) war eine weitere Ermässigung von  $0,5$  mV einzuführen.

Eine neuere Bestimmung von *Smith & Taylor*<sup>3)</sup> wurde mit Silberchloridelektroden direkt an die Wasserstoffelektrode angeschlossen und lieferte ein Potential von  $-2,71324$  Volt. Dieses Resultat ist nicht ohne weiteres mit den Messungen von *Lewis & Kraus* und unseren eigenen Messungen mit Glaselektroden zu vergleichen, die sich beide auf Kalomelektroden bezogen.

#### Das Messverfahren.

Für die Neubestimmung des Na-Normalpotentials haben wir von der Aufspaltung des gesamten Potentials in analoger Weise wie *Lewis & Kraus* (l. c.) Gebrauch gemacht, konnten uns aber darauf beschränken, die Messung der Amalgame gegenüber der wässrigen Lösung durchzuführen, da wir die Potentialdifferenzen der Amalgame gegen das reine Natrium nach den Angaben von *Bent & Swift* (l. c.) mit grosser Genauigkeit berechnen konnten.

Bei *Lewis & Kraus* war der wässrige Elektrolyt Natriumhydroxyd-Lösung, die in Verbindung mit einer Kalomelektrode zu grossen und daher schwer genügend genau zu berechnenden Diffusionspotentialen Anlass gibt. Wir bemühten uns, die Diffusionspotentiale auf ein Mindestmass zu reduzieren und verwendeten daher Natriumchlorid-Lösungen. In diesen ist jedoch die Zersetzlichkeit der Natrium-Amalgame erheblich grösser als in Hydroxyd-Lösungen. Um die sich hieraus ergebenden Nachteile zu vermeiden, haben wir mit einer Amalgam-Tropfelektrode gearbeitet, die sich bei Messungen von *Ulich & Spiegel*<sup>4)</sup> sehr gut bewährt hatte.

1) *Bent & Swift*, Am. Soc. **58**, 2216 (1936).

2) *Lewis & Randall*, Thermodynamics, New York 1923, S. 416.

3) *Smith & Taylor*, J. Res. Nat. Bureau of Standards **25**, 730 (1940).

4) *Ulich & Spiegel*, Z. physikal. Ch. **177**, 103 (1936).

Die messtechnische Seite unserer Untersuchungen gestaltete sich relativ einfach. Es waren Spannungen zu messen, die sich zwischen 2,0 und etwa 2,2 Volt bewegten. Der Messzelle wurden zwei in Serie geschaltete Normalelemente (gegen Standardelemente ge-  
eicht) entgegengeschaltet und die verbleibende relativ kleine Spannung von ca. 50–150 mV nach dem Kompensationsverfahren bestimmt. Die kompensierende Spannung wurde an einem Normal-Widerstand (Genauigkeit 1/100 bis 1/1000%) abgenommen, durch den ein mittels Präzisions-Milli-Ampèremeter auf passende Höhe eingestellter Strom floss. Genauigkeit des Strommessers 0,15%. Für die kleineren Mess-Spannungen ergab diese Anordnung einen Fehler von ca. 0,1 Milli-Volt, für grössere Messspannungen von etwa 150 mV erhöhte sich der Messfehler auf ca. 0,2 mV.

Als Nullinstrument des Kompensationskreises diente ein Spiegel-Galvanometer mit einer Empfindlichkeit von  $2,5 \times 10^{-9}$  Amp./mm/m.

Die Messtemperatur war 25°, durch einen Thermostaten innerhalb der Grenzen von  $\pm 0,04^\circ$  gehalten.

Die Potentialmessungen wurden gegen eine 1-molare und eine 0,1-molare Lösung von Natriumchlorid durchgeführt. Bezugs-  
elektrode war eine gesättigte Kalomelektrode.

Die mittleren Aktivitätskoeffizienten der beiden Natriumchlorid-Lösungen wurden dem Sammelwerk von *Harned-Owen*<sup>1)</sup> entnommen: 0,658 für die 1-molare und 0,7784 für die 0,1-molare Lösung von 25°. Die Diffusionspotentiale wurden nach *Henderson*<sup>2)</sup> berechnet zu  $-1,69$  mV bzw.  $+0,29$  mV.

Für die Herstellung der Lösungen wurde mehrfach destilliertes Wasser verwendet. Die Salze waren beste analysenreine Präparate, die nicht weiter gereinigt wurden.

Das Quecksilber wurde sorgfältig gereinigt durch Waschen mit verdünnter Salpetersäure in Gegenwart von Quecksilbernitrat, in fein versprühtem Zustande. Es folgte 2malige Destillation im Vakuum und hierauf mehrstündige anodische Behandlung in 5-proz. Salpetersäure. Nach dieser Vorbehandlung war das Quecksilber zur Herstellung der Amalgame und der Kalomelektroden verwendbar.

Für die gesättigten Kalomelektroden wurde das erforderliche Kalomel nach *Scatchard*<sup>3)</sup> elektrolytisch dargestellt: Quecksilber und Salzsäure lebhaft gerührt, anodische Oxydation des Quecksilbers während 5 Stunden mit 0,005 Amp. pro cm<sup>2</sup>, Weiter-rühren während 5 Stunden, Abdekantieren der Säure. Anschliessend wurden Kalomel und Quecksilber 7mal mit gesättigter Kaliumchloridlösung geschüttelt und jeweils durch Dekantation von der Waschlösung getrennt. In diesem Zustande wurden sie zusammen mit frischer gesättigter Kaliumchlorid-Lösung zur Füllung des Gefässes der Bezugs-  
elektrode verwendet.

Die Herstellung der Amalgame erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von *Drucker & Riethof*<sup>4)</sup>: gereinigtes Quecksilber wurde durch eine Kapillare in eine ungefähr ein-  
normale Lösung von Natriumchlorid eintropfen gelassen. Das tropfende Quecksilber wurde kathodisch belastet. Als Anode diente ein Platindraht. Die Elektrolyse wurde mit einer Stromstärke von ca. 3 Amp. durchgeführt und lieferte Amalgame mit bis 0,3% Natrium. Zur Trennung der wässrigen Lösung vom gebildeten Amalgam wurde letzteres mit Tetrachlorkohlenstoff überschichtet. Das Amalgam wurde in einen Tropftrichter ab-  
gelassen und sofort wieder mit Tetrachlorkohlenstoff bedeckt. Nach einigen Stunden wurde es in einen zweiten Scheidetrichter übergeführt und wieder mit Tetrachlorkohlen-  
stoff bedeckt. Von hier aus gelangte es in das Vorratsgefäss der Tropfkapillare und wurde auch hier wieder mit Tetrachlorkohlenstoff überschichtet.

Bei der Potentialmessung wurde die Zuflussgeschwindigkeit zur Tropfkapillare, die mit dem Vorratsgefäss für das Amalgam durch ein kurzes Schlauchstück verbunden war,

<sup>1)</sup> *Harned-Owen*, Physical Chemistry of Electrolytic Solutions, New York 1943, S. 562.

<sup>2)</sup> *Henderson*, Z. physikal. Ch. 63, 325 (1908).

<sup>3)</sup> *Scatchard*, Am. Soc. 47, 696 (1925).

<sup>4)</sup> *Drucker & Riethof*, Z. physikal. Ch. 111, 1 (1924).

mit einem Quetschhahn geregelt. Ein durch diese Drosselstelle gezogener Platindraht sicherte die leitende Verbindung zur Tropfelektrode. In weiterer Anlehnung an die Arbeiten von *Ulich & Spiegel* (l. c.) wurde die Tropfkapillare unten umgebogen.

Mit einem Amalgam von gegebener Konzentration wurden unmittelbar nacheinander die Potentiale gegen die 1-molare und gegen die 0,1-molare Bezugslösung gemessen. Zwischen den wiederholten Potentialablesungen wurde durch die Tropfkapillare je eine Amalgamprobe von ca. 30 g entnommen, an der eine Natriumbestimmung durchgeführt wurde: Zersetzung mit Hilfe von Salzsäure; Rücktitration mit 0,1-n. NaOH (Genauigkeit 0,1—0,2% des anwesenden Na).

### Messergebnisse.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

In Kolonne 2 sind die Konzentrationen der Amalgame in Gewichtsprozenten angegeben.

Die Kolonnen 3 und 4 umfassen die direkten Potentialablesungen gegen die 1-molare und die 0,1-molare Natriumchloridlösung.

Die Kolonne 5 gibt die Differenz dieser beiden Ablesungen. Dieser Potentialunterschied setzt sich rechnerisch aus den folgenden Beiträgen zusammen, die auch für die Auswertung der Messungen massgebend sind:

#### a) 1-molare Lösung:

Potentialverschiebung von der Na-ionenaktivität 0,658 zur Aktivität 1,000 der Bezugslösung. . . . .	+10,75 mV
Diffusionspotential NaCl, 1-molar/KCl ges. berechnet nach <i>Henderson</i> (l. c.). . . . .	- 1,69
	<hr/>
	+ 9,06 mV

#### b) 0,1-molare Lösung:

Potentialverschiebung für die Aktivität 0,07784 zur Aktivität 1,000 . . . . .	+ 65,59 mV
Diffusionspotential NaCl 0,1-molar/KCl ges. . . . .	+ 0,29
	<hr/>
	+ 65,88 mV
Unterschied der beiden Potentiale . . . . .	<hr/>
	56,82 mV

Die Kolonnen 6 und 7 enthalten die ausgewerteten Normalpotentiale der Amalgame gegen eine Natrium-ionenaktivität 1,000 und die gesättigte Kalomelektrode bei 25°.

In die Kolonne 8 sind die berechneten Potentiale der Amalgame gegen metallisches Natrium aufgenommen. Die Berechnungsgrundlage dazu wurde von *Bent & Swift* (l. c.) geschaffen, mit der folgenden für 25° anwendbaren Beziehung:

$$\log \frac{a_2}{N_2} = -12,81441 + 15,6130 N_2 + 7,530 N_2^2$$

(Es bedeuten darin  $a_2$  die Aktivität und  $N_2$  den Molenbruch des Natriums im Amalgam.)

Die letzte Kolonne der Tabelle enthält endlich die aus den einzelnen Messresultaten ermittelten Werte für das Normalpotential des Natriums.

Messung Nr.	% Na im Amal- gam	Potential		Diffe- renz mV	Amalgam- normal- potential		Poten- tial d. Amal- game gegen Na- trium mV	Normal- potential des Na- triums Volt
		1- molar mV	0,1- molar mV		1- molar mV	0,1- molar mV		
1	0,2579	2129,4	2186,1	56,7	2120,3	2120,2	835,4	2,9556
2	0,1460	2105,6	2162,4	56,8	2096,5	2096,5	858,6	2,9551
3	0,08645	2087,7	2144,4	56,7	2078,6	2078,5	876,7	2,9553
4	0,0563	2074,45	2131,10	56,65	2065,39	2065,22	890,1	2,9554
5	0,04525	2067,90	2124,60	56,70	2058,84	2058,72	896,6	2,9554
6	0,03516	2060,55	2117,00	56,45	2051,49	2051,12	903,8	2,9551
7	0,02395	2049,83	2106,50	56,67	2040,77	2040,62	914,6	2,9553
8	0,01375	2034,16	2091,05	56,89	2025,10	2025,17	929,6	2,9548
9	0,00913	2023,75	2080,35	56,60	2014,69	2014,47	940,5	2,9551

Der Mittelwert der Differenzen der direkt beobachteten Potentiale beträgt 56,69 mV. Der durch Berechnung vorausgesehene Wert von 56,82 mV steht in befriedigender Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis. Die vorhandene Abweichung von 0,13 mV ist auf Unsicherheiten der Messanordnung, Unvollkommenheiten der rechnerischen Erfassung der Diffusionspotentiale und auf Unsicherheiten bei den in diese Berechnung eingeführten Beweglichkeiten der beteiligten Ionen zurückzuführen. Auch Unsicherheiten der eingesetzten Aktivitätskoeffizienten gehen in dieses Resultat ein.

Aus dem Mittel der Ergebnisse dieser Messungen resultiert als Normalpotential des Natriums gegen eine Natriumionen-Aktivität 1,000 und eine gesättigte Kalomelektrode bei 25° ein Wert von:

$$-2,9552 \text{ Volt} \pm 0,0005.$$

Üblicherweise werden die Normalpotentiale auf die Normalwasserstoffelektrode bezogen. Wenn dazu für die gesättigte Kalomelektrode nach *Dole*<sup>1)</sup> ein Potential von 244,3 mV eingesetzt wird, so berechnet sich das Normalpotential des Natriums gegen die Normalwasserstoffelektrode bei 25° zu:

$$-2,7109 \text{ Volt}$$

#### Vergleich mit älteren Messungen.

Mit den Ergebnissen von *Lewis & Kraus* (l. c.) wurde das Normalpotential des Natriums berechnet zu  $-2,7146$  Volt.

<sup>1)</sup> *M. Dole*, *The Glass Electrode*, New York 1941, S. 284, 293.

Bei der Auswertung ihrer Messungen haben diese Autoren den Aktivitätskoeffizienten einer 0,2-n. Natronlauge bei 25° mit 0,828 angenommen. Seitherige Bestimmungen lieferten nach *Harned-Owen*<sup>1)</sup> einen Wert von ca. 0,728. Die daraus resultierende Korrektur an obigem Potentialwert kann zu 3,30 mV berechnet werden. Ferner haben schon *Bent & Swift* (l. c.) darauf verwiesen, dass der von *Lewis & Kraus* angegebene Wert für das Potential des Natriumamalgams gegen reines Natrium um 0,5 mV zu hoch angenommen wurde. Bei der Berücksichtigung dieser beiden Korrekturen erfährt der alte Potentialwert eine Änderung um + 3,8 mV. Der Wert für das Normalpotential nach Messungen von *Lewis & Kraus* und *Bent & Swift* wird damit reduziert auf - 2,7108 Volt. Die Abweichung gegen unsere Neubestimmung beträgt dann noch 0,1 mV. Diese Übereinstimmung ist jedoch abhängig von den Potentialen, welche den verschiedenen Kalomelektroden zugemessen werden.

Eine weitere auswertbare Untersuchung führten *Allmand & Polack*<sup>2)</sup> durch. Mit einer von Diffusionspotentialen freien Messkette wurden die Potentiale von Amalgamen gegen eine Lösung von Natriumchlorid und eine mit Natriumchlorid arbeitende Kalomelektrode bestimmt. Aus den Messresultaten mit Amalgamen mit 0,1389, 0,1657 und 0,2234% Natrium gegen eine 0,1-n. Lösung von Natriumchlorid kann das Normalpotential für das Natrium berechnet werden. Der Potentialunterschied einer 0,1-n., mit Natriumchlorid betriebenen Kalomelektrode gegen eine übliche, mit Kaliumchloridlösung gefüllte, beträgt nach *Bjerrum*<sup>3)</sup> - 0,1 mV.

Nach *Dole* (l. c.) ist das Potential der 0,1-n. Kalomelektrode um 91,5 mV edler als das der gesättigten Kalomelektrode. Mit Einschluss eines berechneten Diffusionspotentials von + 0,7 mV kann mit diesen Unterlagen aus den Messungen von *Allmand & Polack* (l. c.) das Normalpotential für das Natrium berechnet werden zu:

$$-2,7111, -2,7114 \text{ und } -2,7107 \text{ Volt.}$$

Auch mit diesem Ergebnis steht unsere Neubestimmung in befriedigender Übereinstimmung.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit dem Wert von *Smith & Taylor* (l. c.) wird ermöglicht, wenn für die gesättigte Kalomelektrode der von *Müller & Reuther*<sup>4)</sup> vorgeschlagene „wahre“ Potentialwert gegen die Wasserstoffelektrode von 241,5 mV berücksichtigt wird. Wir erhalten dann als Normalpotential den Wert

$$-2,7137 \text{ Volt}$$

der sich mit dem Wert von *Smith & Taylor* noch befriedigend vergleichen lässt.

<sup>1)</sup> *Harned Owen*, l. c., S. 369.

<sup>2)</sup> *Allmand & Polack*, Soc. 115, 1020 (1919).

<sup>3)</sup> *N. Bjerrum*, Z. El. Ch. 17, 391 (1911).

<sup>4)</sup> *F. Müller & Reuther*, Z. El. Ch. 48, 288 (1942).

Mit dem Neubestimmten Wert für das Normalpotential des Natriums nähern sich unsere einleitend erwähnten Messungen der Potentiale von Natriumamalgamen mit Glaselektroden<sup>1)</sup> bis auf ca. 6 mV den erwarteten Werten. Die verbleibende Abweichung liegt dann nicht mehr viel ausserhalb der Fehlergrenze, die wir den seinerzeitigen Messungen zuzuschreiben hatten.

### Zusammenfassung.

Für das Normalpotential des Natriums wird eine Neubestimmung durchgeführt. Sie ergibt den Wert von  $-2,7109$  Volt (Potential der ges. Kalomelektrode:  $244,3$  mV gegen die Normalwasserstoffelektrode).

Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem Wert von  $-2,7108$  V der sich aus den Messwerten von *Lewis & Kraus* und *Bent & Swift* unter Verwendung neuerer Aktivitätswerte berechnet.

Mit dem (von *Müller & Reuther* (l. c.) vorgeschlagenen) „wahren“ Potential der ges. Kalomelektrode ( $241,5$  mV) wird das Normalpotential des Natriums  $-2,7137$  Volt.

Die mit Glaselektroden bestimmten Potentiale der Natriumamalgame liegen noch ca. 6 mV positiver als die reversiblen Werte.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie,  
Eidg. Technische Hochschule Zürich.

## 106. Über die Bestimmung der Ameisensäure in starken Formaldehydlösungen

von Fr. Müller.

(21. III. 50.)

Die Erzeugung von Formaldehyd hat wegen der zahlreichen Verwertungsmöglichkeiten eine erhebliche Ausweitung erfahren und macht eine systematischere Durchforschung der Formaldehydechemie notwendig. Neben einer älteren zusammenfassenden Darstellung<sup>2)</sup> ist in neuerer Zeit eine Monographie der erzielten Fortschritte von *Walker*<sup>3)</sup> veröffentlicht worden.

Handelsübliche Formaldehydlösungen enthalten im allgemeinen etwa 37—37,5 Gewichtsprozent  $\text{CH}_2\text{O}$  und etwa 6—16 Gewichtsprozent Methanol, welches stabilisierend gegen das Ausfallen von festen Polymeren wirkt. Weiterhin enthalten selbst die reinsten Formaldehydlösungen stets kleine Mengen von Ameisensäure — im Durchschnitt etwa

<sup>1)</sup> G. Trümpler & D. Schuler, l. c.

<sup>2)</sup> A. Menzel, Der Formaldehyd (Wien und Leipzig 1927).

<sup>3)</sup> F. Walker, Formaldehyde (New York 1944).

0,02 Gewichtsprozent. Mit modernen Ionenaustauschern kann man den Gehalt an Ameisensäure weiter verringern<sup>1)</sup> — bis zu etwa 0,002% —, jedoch nicht völlig beseitigen.

Dieser Ameisensäuregehalt wässriger Formaldehydlösungen ist nun von grosser Bedeutung, einmal weil sich für verschiedene grosse Verwendungsgebiete — z. B. in der Kunstharz- und Leimindustrie — Ameisensäurekonzentrationen von mehr als 0,02 Gewichtsprozent n-chtteilig auswirken, auch in bezug auf Korrosionsverhalten bei der Lagerung usw., andererseits weil von der den pH-Wert der Lösungen bestimmenden Säurekonzentration wichtige Reaktionen des Formaldehyds, seiner Hydrate und Polymeren entscheidend beeinflusst werden, vor allem Polymerisations-, Depolymerisations- und andere Vorgänge. Die Gleichgewichts- und kinetischen Verhältnisse solcher Reaktionen bedürfen — auch im Hinblick auf die qualitative und quantitative Verbesserung der Paraformaldehyd-Darstellung — noch eingehender Aufklärung. Beim Lagern der wässrigen Formaldehydlösungen steigt übrigens die Ameisensäurekonzentration unter gewissen Bedingungen auch in saurer Lösung an, besonders infolge der *Cannizaro*'schen Reaktion nach  $2 \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{HCOOH}$ , in sehr geringem Masse auch infolge von Oxydation durch gelösten Luftsauerstoff in Anwesenheit katalytisch wirkender, metallischer Verunreinigungen.

Der skizzierte Einfluss der Ameisensäure bereits in kleinen Konzentrationen lässt es äusserst wichtig erscheinen, die Ameisensäure im handelsüblichen Formaldehyd analytisch möglichst genau zu bestimmen. Im folgenden sollen dazu einige grundsätzliche Ausführungen auf Grund von orientierenden Vorversuchen, unabhängig von einer späteren systematischen Bearbeitung, gemacht werden.

Nach einer von schweizerischen Formaldehyd-Erzeugern- und Verbrauchern vielfach verwendeten Arbeitsmethode für die HCOOH-Bestimmung im Formaldehyd, werden 25—50 cm<sup>3</sup> Formaldehyd mit dem gleichen Volumen ausgekochtem Wasser verdünnt und mit carbonatfreier 0,1-n. NaOH unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert. Gewisse Diskrepanzen bei dieser Ameisensäure-Bestimmung in Betriebs-Formaldehydlösungen gaben Veranlassung zu einer Nachprüfung dieser Methode, insbesondere im Hinblick auf den verwendeten Farbindikator.

Der Verlauf einer Säure-Basentitration lässt sich bekanntlich am besten durch Aufnahme von Titrationskurven — hier „Neutralisationskurven“ — beurteilen, bei denen man den pH-Wert gegen die Anzahl Kubikzentimeter (oder Äquivalente) verbrauchter Titrierlösung aufträgt. Solche Kurven, die sich am exaktesten durch eine elektrometrische Titration an der Wasserstoff- oder Glaselektrode aufnehmen lassen, haben in vielen Fällen erst die einwandfreie Wahl des richtigen Farbindikators ermöglicht<sup>2)</sup>.

Zur Klärung der erwähnten Diskrepanzen bei der Ameisensäure-Bestimmung in konzentrierten Lösungen von Handelsformaldehyd wurden nun als Grundlage für spätere systematische Versuche einige elektrometrische Messungen an der Glaselektrode durchgeführt.

<sup>1)</sup> H. Zowader, Chem. Eng. Progr. 45, 279 (1949).

<sup>2)</sup> Siehe hierzu etwa M. Kolthoff & A. Stenger, Volumetric Analysis I (New York 1942); II (New York 1947); Fr. Müller, Z. angew. Ch. 39, 1368 (1928); Z. El. Ch. 30, 587 (1924).

Die EMK-Messungen an Ketten Glaselektrode gegen eine gesättigte Kalomelektrode erfolgten mittels eines von *Kubli* konstruierten Röhrenpotentiometers<sup>1)</sup>, Type HK 35. Die von *Ingold* konstruierten Glaselektroden<sup>2)</sup> wurden regelmässig in Standardpuffern vom pH 2,04, 4,00, 4,64, 6,86 und 9,23 (bei 20°) geeicht. Zur Kontrolle wurden weiterhin auch Titrationsen von verdünnten Säuren an einer (*Hildebrand'schen*) Wasserstoffelektrode durchgeführt, deren Ergebnisse mit den Messungen an der Glaselektrode übereinstimmten. Der Titrierbecher war durch einen Stopfen mit Bohrungen zur Durchführung der Glas- und Kalomelektrode (bei manchen Titrationsen wurde auch eine kombinierte Glas- und Kalomelektrode nach *Ingold* verwendet), des Bürettenzulaufes usw. luftdicht verschlossen. Die in 0,02 cm<sup>3</sup> geteilte Titrierbürette wurde unter CO<sub>2</sub>-Ausschluss mit CO<sub>2</sub>-freier 0,1-n. NaOH gefüllt, die zu titrierende Lösung mit ausgekochtem, aus einer Quarzapparatur destilliertem Wasser verdünnt.

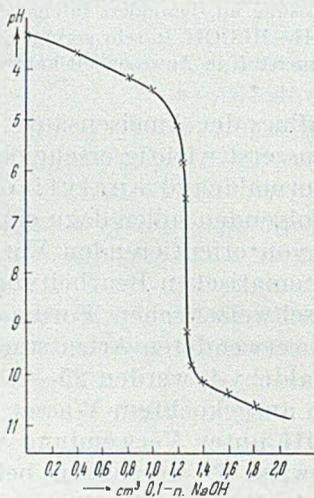


Fig. 1.

Titration 0,1-n. NaOH  $\rightarrow$  HCOOH  $\sim$  0,01 % Glaselektrode,  $t = 20^\circ$ .

Titriert man eine reine wässrige, etwa 0,01-proz. Ameisensäurelösung an der Glaselektrode mit 0,1-n. NaOH, so erhält man als Beispiel von mehreren Bestimmungen die in Fig. 1 graphisch dargestellten Werte. In diesem Falle liegt der Titrierexponent  $pT$  bei einem pH-Wert von etwa 7,8, der pH-Sprung im Titrationsendpunkt für eine Zugabe von 0,1-n. NaOH zwischen 1,26 und 1,28 cm<sup>3</sup> reicht von etwa 6,5 bis 9,1. Man kann daher als Farbindikator für diese Titration sowohl Bromthymolblau wie auch Phenolphthalein verwenden, da die Indikatorexponenten beider Indikatoren innerhalb der pH-Änderung im Titrationsendpunkt liegen. Dies wurde durch mehrere Bestimmungen bestätigt. Die Farbe von Bromthymolblau schlägt im Endpunkt scharf von Gelb bzw. Gelbgrün nach Blau um.

<sup>1)</sup> H. Kubli, H. Hepenstrick & W. D. Treadwell, *Helv.* **32**, 723 (1949). Das Instrument und die Elektroden werden durch die *Polymetron AG.*, Zürich, geliefert.

<sup>2)</sup> W. Ingold, *Helv.* **29**, 1929 (1946).

Der Kurvenverlauf entspricht etwa der Berechnung, wenn man berücksichtigt, dass es sich hier um keine Feintitration handelt. So ist hier und auch bei den weiteren Titrationsen der Einfluss des Ablesefehlers und damit auch des Titrierfehlers infolge des kleinen Volumens der Titrierflüssigkeit relativ gross, musste jedoch vorläufig aus apparativen Rücksichten der Dimensionen von der Glaselektrode zum Titriergefäss in Kauf genommen werden. Doch ist dieser Mangel leicht abzustellen und ändert nichts am grundsätzlichen Ergebnis.

Geht man nun zu Titrationsen der Ameisensäure in Konzentrationen gleicher Grössenordnung in handelsüblichen Formaldehydlösungen über, so erhält man Titrationskurven anderen Charakters.

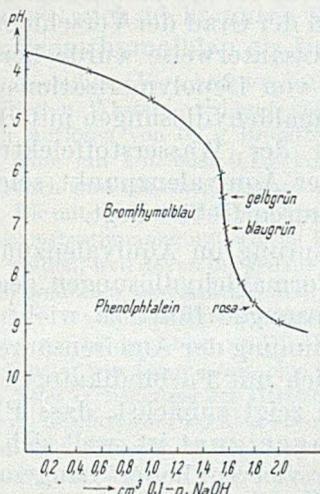


Fig. 2.

Titration 0,1-n. NaOH  $\rightarrow$  HCOOH  
in 40-proz. CH<sub>2</sub>O.

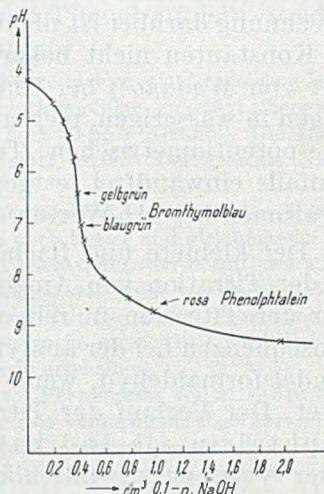


Fig. 3.

Titration 0,1-n. NaOH  $\rightarrow$  HCOOH  
in 37,5-proz. CH<sub>2</sub>O.

Als Beispiele zahlreicher Messungen geben die Figuren 2 und 3 Ergebnisse solcher elektrometrischer Titrationsen an der Glaselektrode wieder. Es handelt sich dabei um Formaldehyd mit einem Gehalt von 40 bzw. 37,5 Gewichtsprozent, mit 8,5 bzw. 7,5% Methanol, wobei der Ameisensäuregehalt der 40-proz. Formaldehydlösung über 0,02%, der des 37,5-proz. noch unter 0,005% liegt.

Man erkennt gegenüber der Titration reiner wässriger Ameisensäure aus den Kurven der Figur 2 und 3 als wesentliche Unterschiede die Verkleinerung des Potentialsprungs im Äquivalenzpunkt und seine Verlagerung nach saureren pH-Bereichen zu. Der Titrierexponent liegt bei einem pH-Wert  $< 7$ , also noch im sauren Gebiet, eine im Hinblick auf die Ionisierungskonstanten ( $K_{\text{HCOOH}} = 1,77 \times 10^{-4}$ ,  $\text{p}K = 3,75$  bei 25°) zunächst befremdlich erscheinende Tatsache.

Die Beeinflussung durch den anwesenden Methylalkohol ist relativ gering. Titrationsversuche von reiner Ameisensäure in Methanol-Wassergemischen bis zu mehr als 20% Methanol zeigten wohl eine geringe Verschiebung des Titrierexponenten, doch wurde dadurch die Lage des Titrationsendpunktes nicht geändert.

So müssen die Änderungen in Titrierexponenten auf den Einfluss der hohen Formaldehydkonzentration zurückgeführt werden. Es ist ja durchaus verständlich, dass in einem so hoch konzentrierten Formaldehyd (die Dielektrizitätskonstante bei den üblichen anwesenden Methanolmengen beträgt etwa 45) die Natur des Lösungsmittels Wasser und damit auch die Ionisierungskonstante der Ameisensäure (und auch die der Farbindikatoren) verändert werden. Eine Berechnung darüber ist nicht möglich, weil der Grad der Verschiebung der Konstanten nicht bekannt ist. Interessanterweise wurde bereits 1934 von *Wadano*<sup>1)</sup> bei Untersuchungen von Depolymerisationsvorgängen in wässrigen, methanolfreien Formaldehydlösungen mit Hilfe von potentiometrischen Titrations an der Wasserstoffelektrode ebenfalls einwandfrei festgestellt, dass der Äquivalenzpunkt solcher Titrations bei pH-Werten  $< 7$ , also im sauren Gebiet liegt.

Der kleinere und flachere Potentialsprung im Äquivalenzpunkt bei der Titration von Ameisensäure in Formaldehydlösungen gegenüber der Titration in rein wässrigen Lösungen führt zu wichtigen Konsequenzen bei der analytischen Bestimmung der Ameisensäure im Handelsformaldehyd, wenn man wie üblich mit Farbindikatoren arbeitet. Der Verlauf der Titrationskurven zeigt zunächst, dass Phenolphthalein als Indikator ganz ungeeignet ist, weil sich bei seiner Verwendung fälschlicherweise ein viel zu hoher Laugenverbrauch und damit eine zu hohe Konzentration an Ameisensäure ergibt. Übrigens lehrt der flache Kurvenverlauf in der Gegend des Indikatorexponenten des Phenolphthaleins, dass die Erkennung des Farbumschlages sehr unsicher ist. Dies wird durch die Erfahrung und eigene Versuche durchaus bestätigt, wobei sich noch gezeigt hat, dass der Laugenverbrauch bis zur Rosa-Färbung des Phenolphthaleins in ausserordentlich starkem Masse von der Menge Wasser abhängt, mit der man die zu analysierende Formaldehydlösung vor der Titration verdünnt. Im Gegensatz dazu ist die benötigte Laugenmenge bei der Verwendung von Bromthymolblau nach vorgenommenen Testversuchen davon unabhängig. Man muss nur beim Bromthymolblau, wie die Titrationskurve erkennen lässt, auf die blaugrüne Mischfarbe titrieren, die aber sehr leicht zu erkennen ist.

Genau genommen sind die Titrationskurven Überlagerungen von solchen der Ameisensäure mit derjenigen der äusserst schwachen Säure Formaldehyd (Ionisierungskonstante  $10^{-11}$ ; nach Messungen

<sup>1)</sup> *M. Wadano*, B. 67, 191 (1934).

von *Wadano*<sup>1)</sup>, auch von *v. Euler & Lövgren*<sup>2)</sup>, wahrscheinlich sogar nur  $10^{-13}$ ). Massgebend für die analytische Bestimmung der Ameisensäure, auf deren Konzentration es aus den eingangs geschilderten Gründen allein ankommt, ist aber der Potentialsprung im Titrationsendpunkt; auch eventuell noch vorhandene, sehr geringe Mengen von gelöstem  $\text{CO}_2$  sind hier ohne Bedeutung, weil diese weder für die Verbraucher des Formaldehyds (auch im Hinblick auf die durch höhere  $\text{HCOOH}$ -Konzentrationen verursachten Korrosionen der Behälter usw.), noch für die Beeinflussung der Polymerisations- und Depolymerisationsreaktionen interessant sind.

Übrigens wird in den USA. die Ameisensäure im Handelsformaldehyd nach den offiziellen Analysenvorschriften der US. Pharmacopeia<sup>3)</sup> auch nicht unter Verwendung von Phenolphthalein, sondern von Bromthymolblau als Indikator bestimmt.

Nach dieser Vorschrift werden  $20 \text{ cm}^3$  Handels-Formaldehyd mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnt und 2 Tropfen Bromthymolblau zugefügt (hergestellt durch Auflösen von 0,1 g Bromthymolblau in  $100 \text{ cm}^3$  50-proz. Alkohol). Die Lösung wird dann mit 1-n. oder 0,1-n. kohlenstofffreier NaOH titriert. Der gesamte NaOH-Verbrauch wird auf Ameisensäure umgerechnet.

Die mitgeteilten pT-Werte usw. sind nur als Näherungswerte zu betrachten. Für eine Präzisionsbestimmung müssen die Reaktionszugaben noch besser und gleichmässiger dosiert werden, weil davon die genaue Ermittlung des Titrerexponenten beeinflusst wird<sup>4)</sup>. Es ist weiterhin beabsichtigt, analytische Bestimmungen mit Hilfe von lichtelektrischen Titrationen durchzuführen, welche in neuerer Zeit für exakte Messungen sehr bedeutungsvoll geworden sind<sup>5)</sup>. Orientierende Vorversuche an einem lichtelektrischen Kolorimeter von *Lange* lassen eine Bearbeitung lohnend erscheinen.

Eine Verfeinerung der Titration dürfte auch durch Verwendung von Mischindikatoren<sup>6)</sup> möglich sein, worüber ebenfalls zu gegebener Zeit Versuche durchgeführt werden sollen. Für Säure-Basen-Titrationen in nichtwässrigen Lösungsmitteln sind neuerdings besondere Indikatoren vorgeschlagen worden<sup>7)</sup>, und schliesslich harrt noch das so bedeutungsvolle Gebiet der Säure-Basen-Bestimmung in nichtwässrigen Medien seiner dringend notwendigen systematischen Verarbeitung<sup>8)</sup>.

<sup>1)</sup> *M. Wadano*, B. 67, 191 (1934).

<sup>2)</sup> *H. von Euler & T. Lövgren*, Z. anorg. Ch. 147, 123 (1925).

<sup>3)</sup> Pharmacopeia of the United States of America U.S.P. XII, 267 (1942).

<sup>4)</sup> Siehe z. B. *L. Hahn & M. Frommer*, Z. physikal. Ch. 127, 1 (1927); *M. Kolthoff & A. Stenger*; *G. Hägg*, Die theoretischen Grundlagen der analyt. Chemie (Basel 1950); *K. McAlpine*, J. Chem. Education 25, 694 (1948).

<sup>5)</sup> Siehe etwa *Fr. Müller*, Die photoelektrischen Methoden der Analyse (Physikalische Methoden der Anal. Chemie, III, 349, 352, Leipzig 1939; Neuauflage in Bearbeitung); Z. El. Ch. 40, 46 (1934); *R. Sewig & Fr. Müller*, Chem. Fabr. 7, 25 (1933); *A. Ringbom*, Z. anal. Ch. 115, 332 (1938); *A. Ringbom & F. Sundman*, Z. anal. Ch. 115, 402 (1938); 116, 104 (1939); *G. Kortüm*, Kolorimetrie und Spektralphotometrie, S. 146 (Berlin 1948); *H. Weber*, Beih. Ver. D. Chem. 48, 50 (1944); *R. Havemann*, Beih. Ver. D. Chem. 48, 55 (1944); *H. Osborn*, *H. Elliot & T. Martin*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 15, 642 (1943).

<sup>6)</sup> *I. M. Kolthoff*, Anal. Chem. 21, 101 (1949).

<sup>7)</sup> *M. Davis & J. Schuhmann*, J. Res. Natl. Bur. Stand. 39, 221 (1947); *M. Davis, J. Schuhmann & E. Lovelace*, J. Res. Natl. Bur. Stand. 41, 27 (1947).

<sup>8)</sup> *L. Lykken, P. Porter, D. Ruliffson & D. Tuemmler*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 16, 219 (1944); *L. Lykken*, Lubrication Engineering, März und Juni 1946; *L. Lykken*, Am. Soc. of Test. Materials, Symposium on pH-measurement.

## Zusammenfassung.

Durch elektrometrische Titration an der Glaselektrode wurden analytische Bestimmungen des Ameisensäuregehalts in methanolhaltigen, wässrigen Formaldehydlösungen durchgeführt und die Titrationsen zur Wahl eines geeigneten Farbindikators ausgewertet. Dabei zeigte sich erwartungsgemäss, dass die Verwendung von Phenolphthalein ungeeignet ist und der Titrationsendpunkt mit Bromthymolblau ermittelt werden muss, wobei bis zur blaugrünen Mischfarbe (pT etwa = 7) titriert wird.

*Holzverzuckerungs AG.*, Domat/Ems,  
Physikalisch-chemisches Laboratorium.

## 107. Untersuchung über Corynanthein II

von A. Chatterjee und P. Karrer.

(23. III. 50.)

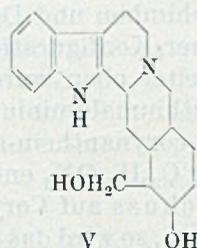
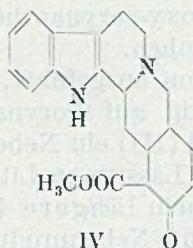
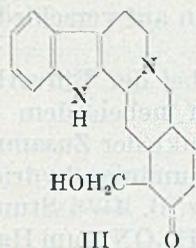
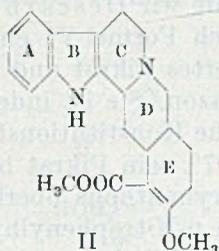
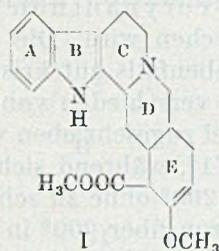
Die bisherigen Arbeiten über Corynanthein<sup>1)</sup> haben zur Abklärung des Kohlenstoffskeletts dieses Alkaloids geführt. Für die Verbindung wurde hierauf eine Konstitutionsformel I diskutiert (l. c., S. 1395), in welcher indessen die Doppelbindung im Ring E willkürlich eingesetzt worden ist. Eine ebenfalls mögliche Lage für diese Doppelbindung ist diejenige, welche sich in der Formel II findet.

Die Aufklärung der Konstitution des Corynantheins konnte nun einen Schritt weitergeführt werden. Durch kürzere Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf die Substanz wurde nicht nur ihre Estergruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert, sondern auch gleichzeitig die Methyläthergruppe verseift. Es bildete sich dabei (neben einem Nebenprodukt der Formel  $C_{20}H_{24}ON_2$ ) ein Ketonalkohol, den wir Desmethyl-corynanthein-alkohol nennen. Die Keto-Gruppe liess sich durch Darstellung eines kristallisierten p-Nitrophenylhydrazons sicherstellen. Verseifende Wirkungen von  $LiAlH_4$  auf Methyläther sind unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet worden. Wir haben aber festgestellt, dass auch der O-Methyläther des Acetessigesters durch  $LiAlH_4$  teilweise an der Enolgruppe hydrolysiert wird<sup>2)</sup>. Die Bildung dieses Ketons aus Corynanthein beweist, dass die in dem genannten Alkaloid vorhandene Methoxygruppe eine Enol-

<sup>1)</sup> P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* **32**, 1390 (1949).

<sup>2)</sup> Dagegen erfolgte nach Versuchen von D. K. Patel keine Ätherspaltung bei der Einwirkung von  $LiAlH_4$  auf Phenyl-benzyläther, Phenyl-trityläther, Naphthyl-allyläther, Cinnamyl-methyläther und Cinnamyl-trityläther.

methyläthergruppe darstellt, wie sie z. B. in den Formeln I und II vorkommt. Für Desmethyl-corynanthein-alkohol kommt dann die Konstitutionsformel III in Frage.



Diese Schlussfolgerung liess sich durch weitere Beobachtungen stützen. Herr Dr. *Raymond-Hamet* (Paris) hatte uns freundlicherweise mitgeteilt, dass bei der Einwirkung von ätherischer Chlorwasserstofflösung auf eine Acetonlösung von Corynanthein eine Veränderung des Alkaloids stattfindet und hatte uns etwas von diesem veränderten Produkt zur Verfügung gestellt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen. Die Untersuchung dieses Produktes zeigte, dass es neben unverändertem Corynanthein-hydrochlorid das Hydrochlorid einer neuen Base enthielt, das sich vom Corynanthein-hydrochlorid durch Chloroform trennen lässt. Corynanthein-hydrochlorid kann aus wässriger Lösung durch Chloroform ausgezogen werden, das Hydrochlorid der durch Chlorwasserstoff-Einwirkung entstandenen neuen Verbindung dagegen nicht. (Über die verbesserte Darstellung der neuen Verbindung vgl. den experimentellen Teil.)

Die neue Base enthält eine Ketogruppe und die unveränderte Estergruppe des Corynantheins. Sie ist also aus Corynanthein durch Verseifung der Enoläthergruppe gebildet worden. Auch aus dieser Ketonbase ist ein p-Nitrophenylhydrazon darstellbar. Die neue Substanz, die wir Desmethyl-corynanthein nennen, zeigt mit Eisen-(III)-chlorid eine tiefe Braunrotfärbung und gibt sich damit als Ester einer  $\beta$ -Ketosäure zu erkennen. Man wird daher für sie das Formelbild IV in Betracht zu ziehen haben. Durch den Nachweis, dass es sich um eine  $\beta$ -Ketosäure handelt, sind die relativen Stellungen von Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein festgelegt.

Als  $\beta$ -Ketocarbonsäure lässt sich Desmethyl-corynanthein verhältnismässig leicht decarboxylieren, was wir durch Erhitzen mit 3-proz. wässriger Chlorwasserstoffsäure ausgeführt haben. Dabei bildet sich eine Ketonbase, die wir Descarboxy-corynanthon nennen und die voraussichtlich Formel VI entsprechen wird. Die Substanz bildet ein kristallisiertes Pikrat und ein ebenfalls gut kristallisiertes *p*-Nitrophenylhydrazon. Sie ist indessen verschieden von Yohimbon, welchem die gleiche Konstitutionsformel zugeschrieben wird. Yohimbon schmilzt bei  $307^{\circ}$ , sein Pikrat bei  $171^{\circ}$ , während sich das Pikrat des Descarboxy-corynanthons oberhalb  $200^{\circ}$  ohne zu schmelzen zersetzt und auch sein *p*-Nitrophenylhydrazon über  $200^{\circ}$  in Zersetzung übergeht, ohne dabei flüssig zu werden. Diese Verschiedenheit von Yohimbon und Descarboxy-corynanthon kann auf verschiedener sterischer Konfiguration beruhen.

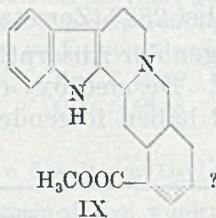
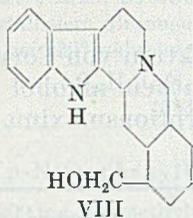
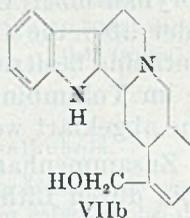
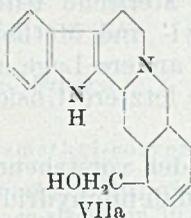
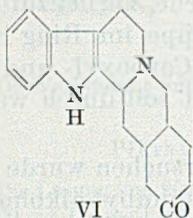
Weiter oben wurde schon ausgeführt, dass bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein neben dem Desmethyl-corynanthein-alkohol (III) ein Nebenprodukt der Zusammensetzung  $C_{20}H_{24}ON_2$  entsteht. Lässt man Lithiumaluminiumhydrid im Überschuss auf Corynanthein längere Zeit, z. B. 4—6 Stunden, einwirken, so wird das erwähnte Nebenprodukt  $C_{20}H_{24}ON_2$  zum Hauptprodukt der Reaktion und Desmethyl-corynanthein-alkohol fällt in entsprechend geringeren Mengen an. Die Verbindung  $C_{20}H_{24}ON_2$  nennen wir Desmethoxy-corynanthein-alkohol, da sie sich vom Corynanthein durch den Ersatz der Methoxylgruppe durch Wasserstoff und Reduktion der Ester- zur Alkoholgruppe unterscheidet. Für die Verbindung stehen die Formeln VIIa und VIIb zur Auswahl. Sie ist nicht identisch mit einer Verbindung, welche man aus Apo-yohimbin  $C_{21}H_{24}O_2N_2$  (IX ?) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid darstellen kann; wir nennen letztere Substanz Apo-yohimbin-alkohol. Die Verbindung zeigt den Smp.  $232^{\circ}$ .

Durch katalytische Reduktion des Desmethoxy-corynanthein-alkohols wird die in ihm vorhandene Doppelbindung durch Wasserstoff abgesättigt und der Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol gebildet, dem die Formel VIII zuzuschreiben wäre. Die gut kristallisierte Substanz schmilzt bei  $199^{\circ}$ .

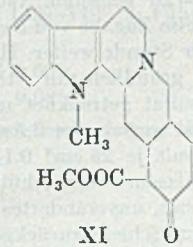
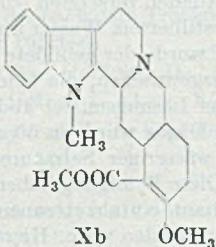
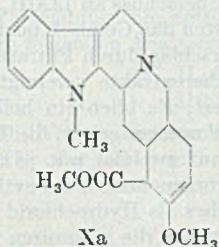
Die Lage der Doppelbindung im Ring E des Corynantheins ist noch nicht bestimmt; wie eingangs bemerkt, kommen für das Alkaloid in erster Linie die Formeln I und II in Frage. Wir hofften, durch folgende Versuche entscheiden zu können, ob sich die Doppelbindung in  $\alpha, \beta$ -Stellung oder in  $\beta, \gamma$ -Stellung zur Carboxylgruppe befindet.

Die Einwirkung von Diazomethan auf Corynanthein führt zu einem gut kristallisierten N-Monomethylderivat der Formel Xa oder Xb (Smp.  $165^{\circ}$ ). Lässt man auf Desmethyl-corynanthein (IV) Diazomethan in Äther kurze Zeit einwirken, so erhält man ein ebenfalls gut kristallisiertes N-Methylderivat vom Smp.  $216^{\circ}$ , für welches die For-

mel XI wahrscheinlich ist. Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid noch eine intensive Rotfärbung ( $\beta$ -Keto-ester) und einen positiven *Legal*-Test. Letzterer spricht für eine teilweise Enolisierung der Substanz. Corynanthein selbst verhält sich im *Legal*-Test negativ.



Lässt man nun auf das *N*-Methyldesoxy-corynanthein (XI) in methanolischer Lösung während längerer Zeit Diazomethan einwirken, so verschwindet nach einiger Zeit die rote Eisenchlorid-Reaktion vollständig. Das Reaktionsprodukt konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden und ist anscheinend von *N*-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb) verschieden. Hätte die Weitermethylierung von XI zu *N*-Methyl-corynanthein geführt, so wäre für letzteres die Formel Xb allein in Betracht gekommen, da eine andersartige Enolisierung von XI nicht denkbar ist. Der negative Ausfall des Versuches spricht daher eher dafür, dass dem *N*-Methyl-corynanthein die Formel Xa und Corynanthein selbst die Formel I zufällt, wenn er auch diese Schlussfolgerung nicht beweist.



Die vorbeschriebenen Versuche haben die relativen Stellungen der Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein einwandfrei bewiesen. Sie zeigen aber auch, dass sich Corynanthein von Yohimbin wahrscheinlich nicht lediglich darin unterscheiden kann, dass

die Hydroxylgruppe des Yohimbins methyliert und gleichzeitig eine zu ihr benachbarte Doppelbindung im Corynanthein vorhanden ist. Entweder besitzen Yohimbin und Corynanthein verschiedenen sterischen Bau, so dass die Verschiedenheit von Yohimbon und Descarboxy-corynanthon (VI) auf sterische Unterschiede zurückzuführen sind, oder aber die Carboxyl- und Methoxylgruppe im Ring E des Corynantheins besitzen eine andere Lage als die Carboxyl- und OH-Gruppe im Yohimbin. Diese letztere Unsicherheit soll durch weitere Versuche abgeklärt werden.

Im Zusammenhang mit den vorstehenden Versuchen wurde auch Yohimbin durch Lithiumaluminiumhydrid zu Yohimbyl-alkohol (V) reduziert. Die kristallisierte Verbindung schmilzt bei  $210^{\circ}$  unter Zersetzung, ihr Hydrochlorid bei  $282^{\circ}$  (Zersetzung).

Vergleichende Messungen der Absorptionsspektren von Corynanthein, Corynantheinsäure, Desmethoxy-corynanthein-alkohol und Yohimbin in Äthylalkohol haben folgende Absorptionsmaxima und -minima ergeben:

	Maxima	Minima
Corynanthein <sup>1)</sup> . . . . .	227 280 290 m $\mu$	250 288 m $\mu$
Corynanthein-säure <sup>1)</sup> . . . . .	227 280 290 m $\mu$	250 288 m $\mu$
Desmethoxy-corynanthein-alkohol . . . . .	229 282 290 m $\mu$	246 288 m $\mu$
Yohimbin <sup>1)</sup> . . . . .	280 290 m $\mu$	248 288 m $\mu$

Alle diese Spektren sind somit sehr ähnlich.

### Experimenteller Teil.

#### Reduktion von Corynanthein mit Lithiumaluminiumhydrid.

4,0 g gut getrocknetes Corynanthein wurden in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Äther gelöst und diese Flüssigkeit zu einer ätherischen Lösung von 1,0 g LiAlH<sub>4</sub> in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Äther unter Rühren eingetropt. Während der Reaktion wurde das Gemisch durch Kühlung bei  $-20^{\circ}$  gehalten. Nach 2 Stunden zersetzten wir den Überschuss an LiAlH<sub>4</sub> durch tropfenweise Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser und rührten das Gemisch noch während einer Stunde weiter. Hierauf wurde der gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, gründlich mit Äther ausgewaschen, die beiden Ätherextrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es blieb ein hellgelber Rückstand zurück, der 3,5 g wog. Dieser wurde in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, die Lösung zweimal mit je 25 cm<sup>3</sup> 0,1-proz. wässriger Salzsäure, hierauf zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> 1-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Diese Reinigung haben wir vorgenommen, um evtl. noch vorhandenes, unverändertes Corynanthein abzutrennen, welches als Hydrochlorid in der Chloroform-Schicht zurückgehalten worden wäre. Hierauf hat man die salzsauren wässrigen Extrakte unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und die ausgefallene farblose Base mit 200 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Nach dem Trocknen dieser Ätherlösung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus verdünntem

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die Messungen der Absorptionsbanden durch *R. Goutarel & A. Berton*, C. r. 217, 71 (1943).

Alkohol umkristallisiert, aus dem der Desmethyl-corynanthein-Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierte. Nach zwei weiteren Kristallisationen aus Äthylacetat lag der Schmelzpunkt des Desmethyl-corynanthein-alkohols (III) bei 115–116° (unter Zersetzung). Ausbeute 1,0 g. Weitere Kristallisationen änderten den Schmelzpunkt nicht. Wir haben die Verbindung bei 80° über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 74,02	H 7,45	N 8,63	akt. H 0,305%
	Gef. „ 74,18	„ 7,58	„ 8,28	„ 0,308 (kalt)
				„ 0,43 (warm)

Die Verbindung enthält kein Methoxyl.

#### Pikrat des Desmethyl-corynanthein-alkohols.

Die Lösung von 200 mg Pikrinsäure in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Äther wurde zu derjenigen von 200 mg Desmethyl-corynanthein-alkohol in 10 cm<sup>3</sup> Äther gefügt, wobei das Pikrat der Base ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Braungelbe Nadeln vom Smp. 166° (unter Zersetzung). Die Verbindung wurde bei 120° während 6 Stunden im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{20}H_{21}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 56,39	H 4,91	N 12,65%
(553,2)	Gef. „ 56,88	„ 4,81	„ 12,48%

#### p-Nitrophenylhydrazon des Desmethyl-corynanthein-alkohols.

200 mg Desmethyl-corynanthein-alkohol wurden unter Erwärmen in 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gelöst und dazu 100 mg p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure, gegeben; es schied sich sofort ein orangefarbener Niederschlag des chlorwasserstoffsäuren Salzes des p-Nitrophenylhydrazons aus. Nach mehrstündigem Stehen wurde dieser abfiltriert, mit 2-n. wässriger Salzsäure gewaschen, getrocknet und dreimal aus Methanol, dem man einen Tropfen Salzsäure zugesetzt hatte, umkristallisiert. Das p-Nitrophenylhydrazon-hydrochlorid des Desmethyl-corynanthein-alkohols bildet braunrote Kristalle, die nicht schmelzen, sich aber oberhalb 200° zersetzen.

$C_{26}H_{30}O_3N_3Cl$	Ber. C 62,94	H 6,09	N 14,11	Cl 7,20%
(495,7)	Gef. „ 63,38	„ 6,63	„ 13,77	„ 7,64%

#### Isolierung des Desmethoxy-corynanthein-alkohols (VIIa oder VIIb) aus der Reduktion von Corynanthein mit Lithium-aluminiumhydrid.

Die alkoholischen Mutterlauge, aus welchen der Desmethyl-corynanthein-alkohol auskristallisiert war, wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der kristallisierte Rückstand dreimal aus Äthylacetat umkristallisiert. Dabei erhielt man glitzernde Kristalle einer Verbindung vom Smp. 206°, die nach dem Trocknen bei 135–140° im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> zu folgenden Analysenwerten führten:

$C_{20}H_{21}ON_2$	Ber. C 77,86	H 7,85	N 9,03%
(310,2)	Gef. „ 77,43	„ 8,31	„ 9,08%

Die Verbindung war methoxylfrei. In ihr liegt der Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb) vor.

#### Yohimbyl-alkohol (V).

3,0 g gut getrocknetes Yohimbin wurden in einer Mischung von 15 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und 15 cm<sup>3</sup> trockenem Äther gelöst und diese Flüssigkeit langsam zu der Auflösung von 1,0 g LiAlH<sub>4</sub> in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Tetrahydrofuran zutropft. Hierauf hat man das Gemisch während 6 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Nach Zersetzung des überschüssigen LiAlH<sub>4</sub> durch 5 cm<sup>3</sup> Wasser wurde die Reaktionsflüssigkeit während 1 Stunde am Rückflusskühler erhitzt, filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel be-

freit. Der Rückstand kristallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln, die bei 200° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 3,0 g. Zur weiteren Reinigung haben wir die Verbindung in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und dazu 100 cm<sup>3</sup> mit Chlorwasserstoff gesättigten Alkohol hinzugegeben. Beim Eindampfen dieser klaren Lösung auf ca. 100 cm<sup>3</sup> begannen sich glitzernde Kristalle von Yohimbyl-alkohol-hydrochlorid auszuschcheiden, deren Menge sich beim Stehen während der Nacht vermehrte. Beim zweimaligen Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 282°. Das Hydrochlorid wurde bei 140° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum getrocknet.

$C_{30}H_{47}O_2N_2Cl$	Ber. C 66,16	H 7,22	N 7,72	Cl 9,78%
(362,7)	Gef. ,, 65,88	,, 7,15	,, 7,69	,, 9,62%

Die Substanz war methoxyfrei.

1,5 g dieses Yohimbyl-alkohol-hydrochlorids wurden in 500 cm<sup>3</sup> sehr verdünnter Salzsäure aufgelöst und durch Zusatz von Ammoniak unter Kühlung die Base ausgefällt. Der Yohimbyl-alkohol kristallisierte aus Alkohol in farblosen Platten, die bei 210° unter Zersetzung schmolzen. Weitere Kristallisationen aus Alkohol und Äthylacetat änderten den Schmelzpunkt nicht.

Die bei 140—145° im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknete Substanz ergab folgende Analysenwerte:

$C_{20}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 73,57	H 8,03	N 8,58%
(326,2)	Gef. ,, 73,62	,, 8,16	,, 8,38%

#### Reduktion von Apo-yohimbin zu Apo-yohimbin-alkohol.

Das Apo-yohimbin haben wir nach *G. Barger & E. Field*<sup>1)</sup> dargestellt. 1,0 g Apo-yohimbin wurden mit LiAlH<sub>4</sub> und Tetrahydrofuran in gewohnter Weise reduziert. Das Reduktionsprodukt, der Apo-yohimbin-alkohol kristallisierte aus Äthylalkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 232° (unter Zersetzung). Die Substanz wurde bei 140—145° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum getrocknet.

$C_{20}H_{24}ON_2$	Ber. C 77,86	H 7,85	N 9,09%
(308,2)	Gef. ,, 77,62	,, 8,14	,, 9,26%

Die Verbindung war methoxyfrei.

#### Herstellung des Desmethyl-corynanthein-hydrochlorids (IV).

3,0 g Corynanthein wurden in 300 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, die Flüssigkeit mit Eis gekühlt und mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Hierauf blieb das Reaktionsgemisch 12—15 Stunden bei 0° stehen, wobei es dunkelbraune Farbe annahm. Dann haben wir das Lösungsmittel im Vakuum bis auf 50 cm<sup>3</sup> abdestilliert, den Rückstand mit 1 l Wasser verdünnt und diese Lösung zehnmal mit je 150 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt, um unverändertes Corynanthein-hydrochlorid, das in Chloroform löslich ist, zu entfernen. Die mit Chloroform extrahierte wässrige Schicht wurde hierauf unter Eiskühlung mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, wobei sich ein Niederschlag von Desmethyl-corynanthein-base bildete. Durch Ausschütteln mit viermal 500 cm<sup>3</sup> Äther haben wir diese Base in Äther aufgenommen und hierauf das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in 4 cm<sup>3</sup> Aceton aufgelöst und dazu 5 Tropfen einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff gefügt. Dabei schied sich das Hydrochlorid des Desmethyl-corynantheins zunächst amorph aus, wurde aber nach Zusatz von 6—10 Tropfen Alkohol kristallin; nach 2 Tagen wurde es abgenutscht und mit einer Mischung von Aceton und Alkohol 9:1 gewaschen. Dieses Hydrochlorid ist ein farbloses Kristallpulver. Ausbeute 50% der Theorie. Es schmolz unter Zersetzung bei 263—265°. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 120° gab die Analyse:

$C_{21}H_{25}O_3N_2Cl$	Ber. C 64,83	H 6,48	N 7,20	Cl 9,13	OCH <sub>3</sub> 7,98%
(388,7)	Gef. ,, 64,76	,, 6,69	,, 6,98	,, 8,63	,, 8,04%

<sup>1)</sup> Soc. 1923, 1038.

Desmethyl-corynanthein ist der Ester einer  $\beta$ -Ketosäure, denn es liefert unter Einwirkung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid ein in Wasser unlösliches, gelbes p-Nitrophenyl-hydrazon, das bei 216° unter Zersetzung schmilzt, und die alkoholische Lösung des Desmethyl-corynantheins nimmt auf Zusatz von etwas Eisen(III)-chlorid eine intensiv braunrote Farbe an, woraus auf die  $\beta$ -Stellung der Ketogruppe zur Carboxylgruppe geschlossen werden muss.

Zur Herstellung des p-Nitrophenylhydrazons des Desmethyl-corynantheins haben wir 0,2 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid in 10 cm<sup>3</sup> Wasser, die 2 Tropfen konz. Salzsäure enthielten, gelöst und dazu die wässrige Lösung von 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid gefügt. Das ausgefallene gelbe p-Nitrophenylhydrazon wurde abfiltriert und nach dem Trocknen aus Methanol, dem einige Tropfen Salzsäure zugefügt waren, umkristallisiert. Die rotbraunen Nadeln schmolzen bei 216° unter Zersetzung.

Zur Analyse hat man das Präparat im Vakuum bei 120° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> N <sub>5</sub> Cl	Ber. C 61,86	H 5,78	N 13,36	Cl 6,78	OCH <sub>3</sub> 5,92%
(523,7)	Gef. ,, 61,46	„ 6,21	„ 12,87	„ 6,99	„ 6,15%

#### Verseifung und Decarboxylierung des Desmethyl-corynantheins zum Descarboxy-corynanthon (VI).

1,0 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid wurde in 200 cm<sup>3</sup> kochendem Wasser gelöst und dazu 20 cm<sup>3</sup> 38-proz. wässrige Salzsäure gefügt. Die Mischung haben wir während 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht, wobei sich eine kleine Menge einer amorphen Verbindung ausschied. Von dieser wurde abfiltriert, das klare Filtrat in Eis gekühlt und durch Ammoniakzusatz alkalisch gemacht. Dabei schied sich das Descarboxy-corynanthon als Niederschlag aus. Durch viermaliges Ausschütteln mit Äther, wobei im ganzen 500 cm<sup>3</sup> Äther Verwendung fanden, haben wir die neue Ketonbase in den Ätherextrakt übergeführt. Dieser wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und aus dem Rückstand zum Teil das Pikrat, zum andern Teil das p-Nitrophenylhydrazon hergestellt.

#### Pikrat des Descarboxy-corynanthons.

Ein Teil des erhaltenen rohen Descarboxy-corynanthons wurde in einer Mischung von Äther und Methanol (8:2) gelöst und mit einer solchen Menge von gesättigter ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt, bis die Fällung des Pikrates vollständig geworden war. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Äther gewaschen und dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Dieses Pikrat bildet braungelbe Nadeln, welche sich oberhalb 200° ohne zu schmelzen zersetzen.

C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 57,33	H 4,81	N 13,36%
(523,2)	Gef. ,, 57,79	„ 4,93	„ 13,12%

#### p-Nitrophenylhydrazon-hydrochlorid des Descarboxy-corynanthons.

Einen Teil des erhaltenen Descarboxy-corynanthons haben wir in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und dazu langsam die wässrige Lösung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid zugesetzt, bis die entstandene Fällung vollständig geworden war. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol kristallisiert, aus dem sich p-Nitrophenyl-hydrazon-hydrochlorid des Descarboxy-corynanthons in kleinen gelben Nadeln ausschied. Die Verbindung zersetzt sich oberhalb 200° ohne zu schmelzen.

Nach dem Trocknen im Vakuum bei 120° während 3 Stunden ergab die Analyse:

C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> Cl	Ber. C 64,42	H 6,05	N 15,01	Cl 7,61%
(465,7)	Gef. ,, 64,46	„ 6,50	„ 14,69	„ 8,02%

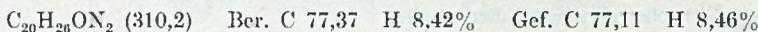
## Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb).

3,5 g gut getrocknetes Corynanthein wurden in eine Lösung von 1,5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 200  $\text{cm}^3$  Äther eingetragen, wobei man das Reaktionsgemisch durch gute Kühlung bei  $0^\circ$  hielt. Nach 3stündigem Rühren der Flüssigkeit bei der genannten Temperatur haben wir den Überschuss von  $\text{LiAlH}_4$  durch Zusatz von Wasser zersetzt, die ätherische Lösung durch Filtration vom Niederschlag getrennt und letzteren mit Äther gut gewaschen. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol und aus Äthylacetat umkristallisiert. So erhielt man in einer Ausbeute von 1,0 g den Desmethoxy-corynanthein-alkohol, der bei  $205\text{--}206^\circ$  schmilzt. Aus den Mutterlaugen der Kristallisation des Desmethoxy-corynanthein-alkohols liessen sich nach langsamem Verdunsten 0,2 g Desmethyl-corynanthein-alkohol gewinnen.

## Katalytische Hydrierung des Desmethoxy-corynanthein-alkohols zum Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII).

0,4 g Desmethoxy-corynanthein-alkohol wurden in 40  $\text{cm}^3$  10-proz. wässriger Essigsäure gelöst und mit Wasserstoff und 0,15 g Platinoxid reduziert. Die Aufnahme des Wasserstoffs ging schnell vor sich und war nach 2 Stunden beendet (Aufnahme 31  $\text{cm}^3$ , berechnet 28,9  $\text{cm}^3 \text{H}_2$ ). Nach beendeter Reduktion haben wir den Katalysator abfiltriert, das Filtrat unter Eiskühlung mit Ammoniak versetzt und die ausgefallene Base durch Äther ausgezogen (200  $\text{cm}^3$  Äther in 4 Portionen). Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol und Äthylacetat kristallisiert, wobei sich der Dihydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol in farblosen Kristallen ausschied. Smp.  $199^\circ$  unter Zersetzung.

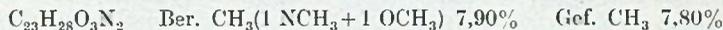
$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,43 \times 100}{1 \times 1,1} = -39^\circ \text{ (Lösungsmittel Methanol)}$$



## Methylierung von Corynanthein mit Diazomethan.

## N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb).

1 g Corynanthein wurde in 50  $\text{cm}^3$  trockenem Äther gelöst und mit 40  $\text{cm}^3$  einer ätherischen Lösung von Diazomethan, bereitet aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff, vereinigt. Die Mischung blieb 4 Tage in der Kälte stehen. Hierauf haben wir den Äther abdestilliert und den Rückstand aus 80-proz. Alkohol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle enthielten noch Lösungsmittel, welches beim Trocknen bei  $75^\circ$  entwich. Nach dem Trocknen schmolz das N-Methyl-corynanthein bei  $165^\circ$ .



## Methylierung von Desmethyl-corynanthein mit Diazomethan.

## N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI).

1 g Desmethyl-corynanthein-hydrochlorid wurde in 200  $\text{cm}^3$  Wasser gelöst, die Lösung in Eis gekühlt, durch Zusatz von Ammoniak die Base ausgefällt und letztere mit Äther ausgeschüttelt. Diese ätherische Lösung haben wir über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, hierauf auf 30  $\text{cm}^3$  eingengt und mit der ätherischen Lösung von Diazomethan, die aus 4,0 g Nitroso-methylharnstoff bereitet worden war, vereinigt. Nach kurzer Zeit schieden sich farblose Kristalle aus, die abgenutzt und mit Äther gewaschen wurden. Ausbeute 300 mg. Die Substanz schmolz bei  $216^\circ$  unter Zersetzung. Sie gab mit Eisen(III)-chlorid eine tiefrote Färbung.

Die aus den ätherischen Mutterlaugen des Kristallisates erhaltene Substanz konnte bisher nicht kristallisiert werden.

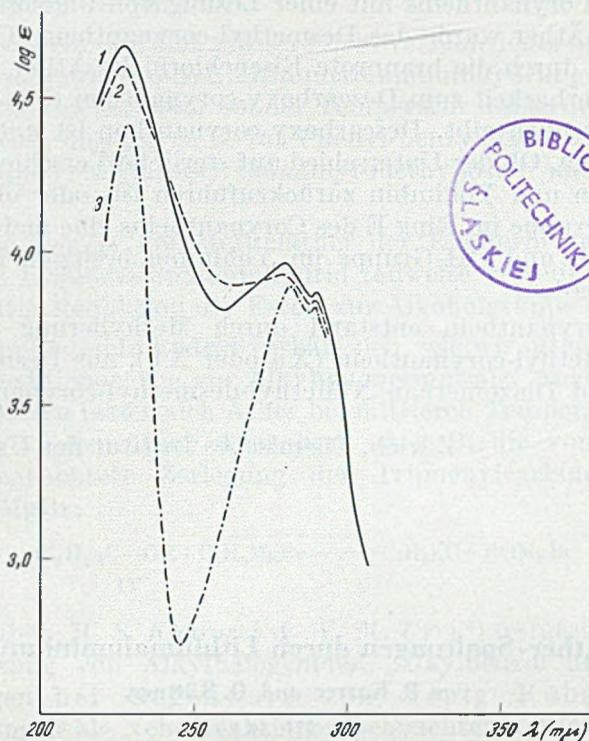


Fig 1.

1. Corynanthein-säure (in Alkohol).
2. Corynanthein (in Alkohol).
3. Reduktionsprodukt von Desmethyl-corynanthein-alkohol (in Alkohol).

#### Weitermethylierung des N-Methyl-desmethyl-corynantheins.

300 mg N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. Dazu gab man eine ätherische Diazomethanlösung, die aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff hergestellt worden war. Nach 4stündigem Stehen des Reaktionsgemisches war dieses beinahe farblos geworden und die in der Lösung enthaltene Substanz gab keine positive Eisenchlorid-Reaktion mehr. Das Lösungsmittel wurde verdampft, jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, den Rückstand in kristallisierter Form zu erhalten.

#### Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein (I oder II) gelang es, zwei Reduktionsprodukte zu gewinnen: Desmethyl-corynanthein-alkohol (III) und Desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIIa oder VIIb), die durch Verseifung der Äthergruppe des Corynantheins und Reduktion der Estergruppe entstanden sind. Die

Weiterreduktion des Desmethoxy-corynanthein-alkohols ergab den Dihydro-desoxy-corynanthein-alkohol (VIII). Durch vorsichtige Verseifung des Corynantheins mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Aceton und Äther wurde das Desmethyl-corynanthein (IV) erhalten, welches sich durch die braunrote Eisenchlorid-Reaktion und leichte Decarboxylierbarkeit zum Descarboxy-corynanthon (VI) als  $\beta$ -Ketosäure zu erkennen gibt. Descarboxy-corynanthon ist mit Yohimbon nicht identisch. Ob der Unterschied auf sterische Verschiedenheit von Corynanthein und Yohimbin zurückzuführen ist, oder ob Carboxyl- und Methylgruppe im Ring E des Corynantheins eine andere Lage als die Carboxyl- und OH-Gruppe im Yohimbin besitzen, muss weiter abgeklärt werden.

Aus Corynanthein entstand durch Methylierung mit Diazomethan N-Methyl-corynanthein (Xa oder Xb), aus Desmethyl-corynanthein und Diazomethan N-Methyl-desmethyl-corynanthein (XI).

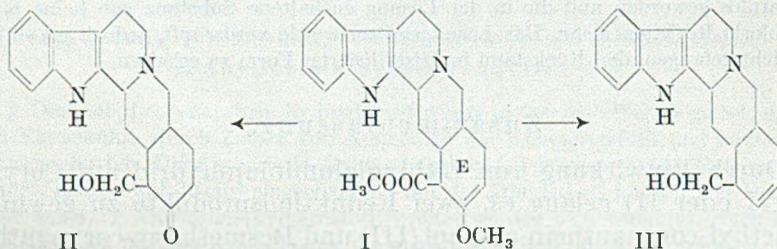
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 108. Äther-Spaltungen durch Lithiumaluminiumhydrid

von P. Karrer und O. Rüttner.

(23. III. 50.)

Bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Corynanthein (I) haben wir die erste Ätherspaltung durch dieses Reagens beobachtet<sup>1)</sup>, und zwar erfolgt in diesem Fall Hydrolyse an beiden Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen, so dass ein Gemisch der beiden möglichen Verseifungsprodukte, des Desmethyl-corynanthein-alkohols (II) und Desmethoxy-corynanthein-alkohols (III) entsteht. (Über die Unsicherheit bezüglich der Lage der Doppelbindung im Ring E vgl. die vorstehende Abhandlung<sup>1)</sup>).



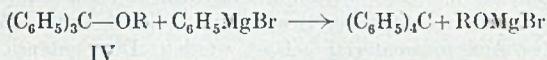
<sup>1)</sup> A. Chatterjee & P. Karrer, Helv. 33, 802 (1950).

Ein zweites Beispiel einer Ätherspaltung fanden wir<sup>1)</sup> bei der Behandlung eines anderen Alkaloids mit demselben Reagens, worüber in kurzem berichtet werden soll.

Daher wurden nun eine grössere Zahl verschiedener anderer Äther auf ihre Verseifbarkeit durch Lithiumaluminiumhydrid geprüft<sup>2)</sup>. Die meisten verhielten sich aber bei der Temperatur des siedenden Äthers völlig resistent; dies gilt z. B. für Phenyl-benzyläther, Phenyl-trityläther,  $\alpha$ -Naphthyl-allyläther, Cinnamyl-methyläther und Cinnamyl-trityläther.

Dagegen konnte der Methyläther der Enolform des Acetessigesters durch Lithiumaluminiumhydrid teilweise verseift werden, wobei gleichzeitig Reduktion der Ester- zur Alkoholgruppe eintrat<sup>3)</sup>.

Lithiumaluminiumhydrid verhält sich, wie wir öfters betonten<sup>4)</sup>, in vielen Reaktionen wie ein Alkylmagnesiumsalz. Auch mit Alkylmagnesiumsalzen lassen sich Äther bei mittleren Temperaturen in der Regel nicht spalten. Eine Ausnahme ist z. B. die von *Gomberg & Kamm*<sup>5)</sup> beobachtete Zerlegung der Triphenylcarbinoläther (IV) durch  $C_6H_5MgBr$ :



Nun haben *M. S. Kharasch & W. M. Urry*<sup>6)</sup> festgestellt, dass bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden, Alkylbenzol und *Grignard*-Verbindungen bei Gegenwart von wenig Kobaltochlorid Ätherspaltungen als Nebenreaktionen beobachtet werden. Wir haben darum versucht, ob Kobalt(II)-chlorid auch Ätherversetzungen durch Lithiumaluminiumhydrid katalytisch begünstigt. Dies traf tatsächlich in einigen Fällen zu, während in anderen kein Einfluss festzustellen war.

Anisol wurde beim Erwärmen seiner ätherischen Lösung durch Lithiumaluminiumhydrid bei Gegenwart von  $CoCl_2$  nicht verseift, wohl aber Phenyl-allyläther (bis zu ca. 25% innert einiger Stunden) und Phenylbenzyläther (ca. 10% in 8 Stunden). Ohne  $CoCl_2$ -Zusatz sind sowohl  $C_6H_5OCH_2CH=CH_2$  wie  $C_6H_5OCH_2C_6H_5$  gegen Lithiumaluminiumhydrid praktisch stabil.

Zu der Frage der Wirkungsweise des Lithiumaluminiumhydrids auf Äther bei Gegenwart von Kobalt(II)-chlorid möchten wir uns erst nach Sammlung weiterer Erfahrungen auf diesem Gebiet äussern.

1) Zusammen mit *H. Schmid*.

2) Zusammen mit *D. K. Patel*, vgl. *Helv.* **33**, 802 (1950).

3) *A. Chatterjee & P. Karrer*, *Helv.* **33**, 802 (1950).

4) Vgl. z. B. *Helv.* **32**, 960, 1371 (1949).

5) *Am. Soc.* **39**, 2009 (1917).

6) *J. Org. Chem.* **13**, 101 (1948).

## Experimenteller Teil.

### Spaltung des Allyl-phenyläthers.

5 g Allyl-phenyläther wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 30 mg wasserfreiem Kobaltchlorid versetzt. Zu dieser Lösung fügte man unter Rühren 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und erwärmte während 10 Stunden zum leichten Sieden. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde durch feuchten Äther zersetzt und das Gemisch mit Schwefelsäure (30-proz.) ausgeschüttelt, um die anorganischen Substanzen zu entfernen. Aus der ätherischen Lösung konnte durch Schütteln mit Natronlauge das Phenol abgetrennt werden. Den Alkaliauszug sättigte man mit Kochsalz, säuerte ihn mit Schwefelsäure an und extrahierte ihn mit Äther. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 0,92 g Phenol, was bedeutet, dass der Allylphenyläther zu 26% aufgespalten wurde. Bei weiteren Spaltungsversuchen an dieser Substanz wurde einerseits die Versuchsdauer verdoppelt und andererseits der Zusatz von Kobaltchlorid bis auf 200 mg erhöht, wodurch aber die Ausbeute an Phenol nicht wesentlich gesteigert werden konnte.

Das erhaltene Phenol haben wir zur Identifizierung in das kristallisierte Phenylurethan übergeführt. Smp. 126°.

### Spaltung des Phenyl-benzyläthers.

5 g Phenyl-benzyläther wurden in entsprechender Weise wie der Allyl-phenyläther der reduktiven Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid und wasserfreiem Kobaltchlorid unterworfen. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte konnten 250 mg Phenol und 4,5 g unverändertes Ausgangsmaterial gefasst werden. Dies entspricht einer 10-proz. Spaltung des Phenyl-benzyläthers in Phenol und Toluol.

Es wurde auch versucht, Anisol unter den gleichen Bedingungen zu spalten. Diese Versuche verliefen jedoch ergebnislos.

Spaltungsversuche an den oben angeführten Äthern, bei denen der Zusatz von Kobaltchlorid unterblieb, verliefen ebenfalls negativ.

## Zusammenfassung.

Allyl-phenyläther und Phenyl-benzyläther, die durch Lithiumaluminiumhydrid bei der Siedetemperatur des Äthyläthers nicht angegriffen werden, lassen sich in gewissem Umfange durch Lithiumaluminiumhydrid zu Phenol verseifen, wenn als Katalysator etwas Kobalt(II)-chlorid zugesetzt wird.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 109. Über eine vektorielle Methode zur Berechnung molekularer Trägheitsmomente

von R. Süess und Hs. H. Günthard.

(24. III. 50.)

Bei der Berechnung der thermodynamischen Funktionen aus spektroskopischen und molekularen Eigenschaften von Molekeln tritt die Aufgabe auf, das Produkt der Hauptträgheitsmomente zu ermitteln. Man hat dies bisher meistens in der Weise vorgenommen, dass eine masstäbliche Zeichnung eines Molekelmodells hergestellt wurde und aus diesem die für die Berechnung der Elemente des Trägheitstensors  $T$  benötigten geometrischen Grössen in bezug auf ein beliebiges kartesisches Koordinatensystem abgelesen wurden<sup>1)</sup>. Diese geometrischen Grössen sind die folgenden in den Trägheits- und Deviationsmomenten auftretenden Koordinaten der eine Molekel aufbauenden Massenpunkte bzw. Atome:

$$T = \begin{pmatrix} J_{xx} - J_{xy} - J_{xz} \\ -J_{yx} & J_{yy} - J_{yz} \\ -J_{zx} - J_{yz} & J_{zz} \end{pmatrix}$$

$$J_{xx} = \sum m_k (y_k^2 + z_k^2)$$

$$J_{yx} = \sum m_k x_k y_k \quad \text{usw.}$$

Für die Berechnung der Hauptträgheitsmomente muss der Ursprung des Koordinatensystems in den Schwerpunkt gelegt werden, es kann jedoch beliebig orientiert sein. Dies folgt daraus, dass die Determinante des Trägheitstensors invariant gegen orthogonale Drehungen des Koordinatensystems ist und im Hauptachsensystem gerade  $J_I J_{II} J_{III}$  beträgt, wo die Grössen  $J_I$ ,  $J_{II}$ ,  $J_{III}$  die Hauptträgheitsmomente sind. Der Übergang von einem beliebig gewählten Koordinatensystem zu einem parallel orientierten, im Schwerpunkt liegenden, ist eine einfache Translation, die wie folgt gefunden wird:

Sei  $OXYZ$  ein beliebig gewähltes Koordinatensystem (KS), in welchem die Massenpunkte (Atome)  $m_k$  die Ortsvektoren  $r_k$  besitzen, dann besitzt der Ortsvektor  $R$  des Schwerpunktes in bezug auf  $OXYZ$  die Grösse

$$R = \frac{\sum_k m_k r_k}{\sum_k m_k}$$

<sup>1)</sup> O. A. Hougen-Watson, *Chemical Process Principales*, New York 1948; G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure*, New York 1945.

und der Ortsvektor  $r'_k$  des  $k$ ten Massenpunktes in bezug auf ein parallel orientiertes, im Schwerpunkt beginnendes KS, folgt aus der Gleichung

$$r_k = R + r'_k$$

Statt die Komponente der Ortsvektoren  $r_k$  aus einer Zeichnung zu entnehmen, kann man folgendermassen vorgehen:

Man ordne jeder Bindung, die zwei Atome  $\mu$  und  $\nu$  im Raume verknüpft, einen Einheitsvektor  $e_{\mu\nu}$  zu, der vom Atom  $\mu$  zum Atom  $\nu$  weist und die Richtung der Bindung im Raum hat. Dann ist der Ortsvektor des Atoms  $\nu$  in bezug auf das Atom  $\mu$   $l_{\mu\nu} \cdot e_{\mu\nu}$ . Legt man den Ursprung des beliebig wählbaren KS in eines der Atome der Molekel, so ist es offenbar möglich, die Ortsvektoren  $r_k$  aller übrigen Atome durch Bildung der Summe  $r_k = \sum_{C_{0,k}} l_{\mu\nu} e_{\mu\nu}$  zu erhalten, wobei als Weg  $C_{0,k}$  ein beliebiger, über lauter Bindungen führender Weg vom Ursprung zum Atom  $k$  gewählt werden kann.

Bei der praktischen Berechnung solcher Ortsvektoren treten einige Grundaufgaben auf, die in der Stereochemie der Molekeln begründet sind.

1. Gegeben zwei Einheitsvektoren (EHV)  $e_{12}$ ,  $e_{13}$ ; gesucht der EHV der gemeinsamen positiven Normalenrichtung  $N^1$ ). Dann sind ihre Richtungskosinus durch das Verhältnis der Unterdeterminanten 2. Grad der Matrix

$$\begin{pmatrix} \alpha_{12} & \beta_{12} & \gamma_{12} \\ \alpha_{13} & \beta_{13} & \gamma_{13} \end{pmatrix}$$

gegeben.

$$\alpha_N : \beta_N : \gamma_N = \begin{vmatrix} \beta_{12} & \gamma_{12} \\ \beta_{13} & \gamma_{13} \end{vmatrix} : - \begin{vmatrix} \alpha_{12} & \gamma_{12} \\ \alpha_{13} & \gamma_{13} \end{vmatrix} : \begin{vmatrix} \alpha_{12} & \beta_{12} \\ \alpha_{13} & \beta_{13} \end{vmatrix}$$

Dabei sind  $\alpha_{\mu\nu}$ ,  $\beta_{\mu\nu}$ ,  $\gamma_{\mu\nu}$  bzw. der 1., 2. und 3. Richtungskosinus des EHV  $e_{\mu\nu}$ , wobei  $\alpha_{\mu\nu}^2 + \beta_{\mu\nu}^2 + \gamma_{\mu\nu}^2 = 1$ .

2. Gegeben  $e_{12}$  und  $e_{13}$  und gesucht ist ein EHV  $e_{14}$  mit der Eigenschaft, mit  $e_{12}$  den Winkel  $\varphi_{214}$ , mit  $e_{13}$  den Winkel  $\varphi_{314}$  einzuschliessen und in der Ebene von  $e_{12}$  und  $e_{13}$  zu liegen<sup>2)</sup>.

Dann ist

$$e_{14} = A e_{12} + B e_{13}$$

$$A = \frac{\cos \varphi_{214} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{314}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

$$B = \frac{\cos \varphi_{314} - \cos^2 \varphi_{213}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

<sup>1)</sup> Wir nehmen im folgenden immer als positive Normalenrichtung  $N$  denjenigen EHV, der aus  $e_{12}$  und  $e_{13}$  in dieser Reihenfolge aus einer Rechtsschraube hervorgeht.

<sup>2)</sup> Dabei werde vorausgesetzt, dass der positive Drehungssinn in der Ebene von  $e_{12}$  und  $e_{13}$  bestimmt sei, so dass ausnahmslos die Gleichung

$$\varphi_{213} + \varphi_{314} + \varphi_{312} = 0$$

erfüllt sei.

3. Gegeben eine Richtung  $\mathbf{e}_{12}$  und die positive Normalenrichtung einer Ebene  $\mathbf{N}$ , und gesucht ist die Richtung  $\mathbf{e}_{13}$ , die in der gegebenen Ebene liegt und mit  $\mathbf{e}_{12}$  den Winkel  $\varphi_{213}$  einschliesst:

$$\mathbf{e}_{13} = A \mathbf{e}_{12} + B[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_N]$$

$$A = \cos \varphi_{213}, \quad B = \sqrt{1 - A^2} = \sin \varphi_{213}$$

4. Gegeben  $\mathbf{e}_{12}$  und  $\mathbf{e}_{13}$ , gesucht  $\mathbf{e}_{14}$  so, dass  $\mathbf{e}_{14}$  mit  $\mathbf{e}_{12}$  den Winkel  $\varphi_{214}$  und mit  $\mathbf{e}_{13}$  den Winkel  $\varphi_{314}$  einschliesst.

$$\mathbf{e}_{14} = A \cdot \mathbf{e}_{12} + B \cdot \mathbf{e}_{13} + C \frac{[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_{13}]}{\sin \varphi_{213}}$$

$$A = \frac{\cos \varphi_{214} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{314}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

$$B = \frac{\cos \varphi_{314} - \cos \varphi_{213} \cdot \cos \varphi_{214}}{\sin^2 \varphi_{213}}$$

$$C = \pm \sqrt{1 - (A^2 + 2AB \cos \varphi_{213} + B^2)}$$

Im Spezialfall eines regulären Tetraeders mit dem Zentralatom 1, den Aussenatomen 2, 3 und 4 folgt hieraus

$$\mathbf{e}_{14} = -1/2 \cdot (\mathbf{e}_{12} + \mathbf{e}_{13}) \pm \frac{[\mathbf{e}_{12}, \mathbf{e}_{13}]}{2 \cdot \cos \vartheta/2}$$

$\vartheta$  = Tetraederwinkel

Mit Hilfe dieser Formeln ist bei Kenntnis der Atomabstände und der Valenzwinkel die Berechnung der Ortsvektoren aller Atome und damit die Elemente des Trägheitstensors (in bezug auf den Schwerpunkt) möglich. Hat eine Molekel Symmetrie, so wird die Berechnung durch die Benützung der Darstellungen der Symmetriegruppe durch Matrizen vereinfacht<sup>1)</sup>.

Man erhält auf diese Weise den Trägheitstensor einer ganz bestimmten Form einer Molekel. Viele der organischen Molekeln besitzen innere Freiheitsgrade der Drehung um gewisse Bindungen, so dass mehrere Formen möglich sind, die voneinander verschiedene Trägheitstensoren besitzen. Alle diese Formen lassen sich — Konstanz der Bindungslängen und Valenzwinkel vorausgesetzt — durch eine endliche Anzahl von Drehungen eines Teiles der Molekel um bestimmte Drehachsen und Drehwinkel ineinander überführen. Die Matrix, die eine Drehung eines Vektors des OXYZ-Raumes um eine gegebene Drehachse und mit einem gegebenen Drehwinkel  $\varphi$  bewirkt, ist die folgende:

$$\begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{pmatrix}$$

<sup>1)</sup> Die durch einen Vektor des OXYZ-Raumes erzeugte (reduzible Darstellung der in Frage kommenden Punktsymmetriegruppen sind z. B. bei *Seitz*, Z. Kristallographie, A 88, 433 (1934), zu finden.

Sind  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  die Richtungskosinus, so sind Azimut  $H$  (gezählt von der positiven  $x$ -Achse aus) und die Poldistanz  $\Delta$  der Drehachse zu finden aus:

$$\begin{aligned}\alpha &= \sin \Delta \cos H \\ \beta &= \sin \Delta \sin H \\ \gamma &= \cos \Delta\end{aligned}$$

Mit den Grössen  $H$  und  $\Delta$  sind die *Euler*'schen Winkel der Drehung wie folgt verknüpft:

$$\begin{aligned}\psi &= H + \pi/2 \\ \varphi &= \Phi \\ \delta &= \Delta\end{aligned}$$

Dann sind die Koeffizienten  $R_{ik}$  der Drehungsmatrix

$$\begin{aligned}R_{11} &= \cos \Phi + \sin^2 \delta \sin^2 \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{21} &= \cos \delta \sin \Phi - \sin^2 \delta \sin \psi \cos \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{31} &= \sin \delta \sin \Phi \cos \psi + \sin \delta \cos \delta \sin \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{12} &= -\cos \delta \sin \Phi - \sin^2 \delta \sin \psi \cos \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{22} &= \cos \Phi + \sin^2 \delta \cos^2 \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{32} &= \sin \delta \sin \Phi \sin \psi - \sin \delta \cos \delta \cos \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{13} &= -\sin \delta \sin \Phi \cos \psi + \sin \delta \cos \delta \sin \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{23} &= -\sin \delta \sin \Phi \sin \psi - \sin \delta \cos \delta \cos \psi (1 - \cos \Phi) \\ R_{33} &= \cos \Phi \cos^2 \delta (1 - \cos \Phi)\end{aligned}$$

Der Beweis folgt aus einer längeren aber einfachen Berechnung mittels der Darstellungstheorie der dreidimensionalen Drehungsgruppe<sup>1)</sup>.

Die Brauchbarkeit obiger Berechnungsmethode wurde erprobt, indem die Trägheitsmomente von Aceton, Isopropylalkohol und trans-Dekalin bestimmt und weiter ihre Absolutentropien berechnet wurden. Von den beiden erstgenannten Substanzen sind die Entropien experimentell bestimmt worden<sup>2)</sup>. Ausserdem sind bereits statistisch errechnete Entropiewerte bekannt, die zum Vergleich mit den von uns ermittelten Daten hier angeführt sind<sup>2)</sup>.

Entropie (aus kalorimetrischen Messungen) beim Siedepunkt

von a) Aceton	72,7 ± 0,5 (cal)/(g-Mol)(°K)	(329,3° K)
b) Isopropylalkohol	78,33 ± 0,7	„ (355,5° K)

Für die Berechnung der Trägheitsmomente wurden folgende Atomabstände in *Angström*-Einheiten verwendet:

$$\text{C—C } 1,54; \text{ C—H } 1,09; \text{ C—O } 1,24; \text{ O—H } 0,98.$$

<sup>1)</sup> Siehe z. B. *E. Wigner*, Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Atom-spektren, Bd. 85, Die Wissenschaft.

<sup>2)</sup> Vgl. *S. C. Schumann & J. G. Aston*, *J. Chem. Phys.* 6, 485—88 (1938).

## a) Entropie von Aceton bei 329,3°K (ideales Gas).

Eigene Werte		Werte von <i>Schumann &amp; Aston</i>	
$S_t^0$	38,57 (cal)/(g-Mol) (°K)		
$S_r^0$	23,07		
$S_{r'}^0$	7,26	$S_{t,r}^0$	69,14 <sup>1)</sup> (cal)/(g-Mol)(°K)
$S_{vib}^0$	4,65	$S_{vib}^0$	3,99
$2(S_r^0 - S_{r'}^0)$	0,65	$2(S_r^0 - S_{r'}^0)$	0,48
(CH <sub>3</sub> , 1000 cal)		(CH <sub>3</sub> , 1000 cal)	
Total	72,90	Total	72,65
Abweichung vom exp. Wert	0,20	Abweichung vom exp. Wert	0,0
$I'_x I'_y I'_z = 3,160 \cdot 10^5$ atomare Einh.			

Der Berechnung des vibratorischen Anteils wurden folgende Frequenzen zugrunde gelegt<sup>2)</sup>.

a) für das Skelett: 376, 489, 518, 787, 1068, 1707 cm<sup>-1</sup>

b) C—H Frequenzen: 2690, 2846, 2922, 2965, 3006, 2922, 2 × 1346, 4 × 903, 4 × 1225 cm<sup>-1</sup>

## b) Entropie von Isopropylalkohol bei 355,5° K (ideales Gas).

Eigene Werte		Werte von <i>Schumann &amp; Aston</i>	
$S_t^0$	39,05 (cal)/(g-Mol) (°K)		
$S_r^0$	24,98	$S_{t,r}^0$	64,10 (cal)/(g-Mol) (°K)
$S_{r'}^0$ (OH, 5000 cal)	2,72	$S_{r'}^0$ (OH, 5000 cal)	3,07
$2 S_{r'}^0$ (CH <sub>3</sub> , 3300 cal)	5,23	$S_{r'}^0$ (CH <sub>3</sub> , 3400 cal)	4,96
$S_{vib}^0$	5,53	$S_{vib}^0$	6,15
Total	77,51	Total	78,28
Abweichung vom exp. Wert	-0,79	Abweichung vom exp. Wert	0,0
$I'_x I'_y I'_z = 4,295 \cdot 10^5$ atomare Einh.			

<sup>1)</sup> Mit den Elementen des Trägheitstensors, die *Aston & Schumann* angeben, konnte von uns der Wert, den diese Autoren für den rotatorischen Entropieanteil fanden, nicht reproduziert werden.

<sup>2)</sup> Die Frequenzen wurden einem Ramanspektrum (siehe *K.W.F. Kohlbrausch*, Raman-Spektren, p. 280 (Leipzig 1943)) sowie einem Infrarotspektrum (siehe American Petroleum Institute Research Project 44, National Bureau of Standards, Selected values of Properties of Hydrocarbons, Tables of I.R.-Spectra, Serial Nr. 428, contributed by the University of Oklahoma Research Institute, *Norman*, Oklahoma) entnommen.

Frequenzen für die Berechnung des vibratorischen Anteils<sup>1)</sup>.

a) Skelett: 815, 875, 940, 370, 420, 490  $\text{cm}^{-1}$ ;

b) C—H-Frequenzen:  $2 \times 2870$ ,  $4 \times 2920$ , 2970,  $2 \times 1380$ , 1470, 955,  $4 \times 1110$ ,  $2 \times 1135$ , 1160, 1350, 1310, 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

Der Vibrationsanteil des Skeletts wurde unter Verwendung derselben Frequenzen, welche *Schumann & Aston* gebrauchten, berechnet. Dagegen unterscheidet sich die Zuordnung der Frequenzen für die C—H-Schwingungen, woraus sich die Differenz von 0,6 (cal)/(g-Mol) ( $^{\circ}\text{K}$ ) zwischen unserem Wert und dem von den beiden vorgenannten Autoren erklärt.

c) Entropie von trans-Dekalin bei 298,1 $^{\circ}$  K (ideales Gas).

$S_t^{\circ}$	28,12 (cal)/(g-Mol) ( $^{\circ}\text{K}$ )
$S_r^{\circ}$	40,60
$S_r^{\prime\prime}$	0,00
$S_{\text{vib}}^{\circ}$	20,64
Total	89,36
$I'_x I'_y I'_z$	$= 6,8574 \cdot 10^7$ atomare Einh.

Die vibratorischen Anteile wurden nach der empirischen Methode von *Bennewitz & Rossner* ermittelt, welche jedem Bindungstyp zwei charakteristische Frequenzen zuweist<sup>2)</sup>.

Der eine von uns (*Hs. G.*) dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Zusammenfassung.

Es wurde eine vektorielle Methode zur Berechnung von molekularen Trägheitsmomenten angegeben, welche ermöglicht, das Trägheitsmoment jedes beliebigen Moleküls mit geringem Aufwand zu ermitteln.

Mit Hilfe der abgeleiteten Formeln wurden die Trägheitsmomente von Aceton, Isopropylalkohol und trans-Dekalin bzw. ihre Entropien berechnet.

<sup>1)</sup> *Dadieu, Pongratz & Kohlrausch*, M. 61, 369 (1932).

<sup>2)</sup> *Bennewitz & Rossner*, Z. physik. Chem. 39 B, 126 (1938).

## 110. Über Phosphatasen II<sup>1)</sup>. Über eine neue Adenosintri-phosphatase

von E. A. Zeller.

(24. III. 50.)

Bisse von Schlangen und anderen giftigen Tieren führen häufig zu schweren Schockzuständen. Nach einer neuern Auffassung wird der Schock mit einem Mangel an leicht verfügbarer Energie in Form von besondern Phosphatverbindungen, wie sie beispielsweise in der Adenosintri-phosphorsäure (ATP) vorliegen, in Zusammenhang gebracht<sup>2)</sup>. Es wurde deshalb geprüft, ob in tierischen Giften ein Prinzip vorhanden sei, das ATP zerstört, was in der Tat der Fall ist<sup>3)</sup>. Bald stellte es sich heraus, dass es sich um ein Ferment handelt, das von den bisher bekannten Adenosintri-phosphatasen (ATPase) verschieden ist. Es schien deshalb der Mühe wert zu sein, das verantwortliche Agens einer genauern Prüfung zu unterwerfen.

In der vorliegenden Mitteilung werden einige einfache, das Fermentensystem charakterisierende Reaktionen beschrieben, während die genauere Analyse des Vorgangs und das Verhalten desselben in Gegenwart von mehreren biologisch aktiven Stoffen<sup>4)</sup> in den folgenden Publikationen zur Diskussion gelangen werden.

### Experimentelles.

**Aktivitätsbestimmung:** Das Volumen der Ansätze beträgt gewöhnlich 0,5 bis 1,0 ml. Die Fermentlösungen werden in 6 × 60 mm Reagensgläsern während 10–15 Minuten bei 37° inkubiert. Ausser den Giften und ATP werden alle Zusätze in Puffer gelöst. Wenn keine andern Angaben gemacht werden, so handelt es sich stets um 0,1-m. Glykoll-Puffer pH 8,3. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen. Die Reaktion wird mit dem gleichen Volumen eiskalter 10-proz. Trichloressigsäure gestoppt. Wenn Gifte als Fermentquelle benützt werden, erübrigt sich ein Abzentrifugieren des minimalen Präzipitats für die Phosphatbestimmung. Zur Lösung aller mit dem Ferment in Berührung gelangenden Substanzen wird aqua bidestillata (Glas) verwendet.

**Phosphatbestimmung:** Je nach der Menge des zu erwartenden anorganischen Phosphat werden 0,1–0,7 ml der obigen Versuchsansätze in die „units“ des in der vorangehenden Mitteilung<sup>5)</sup> beschriebenen Apparats eingefüllt. Die Bestimmung wird genau in der angegebenen Weise durchgeführt.

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: *E. A. Zeller*, *Helv.* **32**, 2512 (1949). Die vorliegende Mitteilung ist zugleich die siebente über die Biochemie tierischer Gifte (6. Mitteilung: *E. A. Zeller & D. C. Utz*, *Helv.* **32**, 338 (1949)).

<sup>2)</sup> *G. A. LePage*, *Am. J. Physiol.* **147**, 446 (1946).

<sup>3)</sup> *E. A. Zeller*, *Exper.* **4**, 194 (1948); *id.*, *Am. J. Physiol.* **155**, 480 (1948).

<sup>4)</sup> *E. A. Zeller*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **69**, 450 (1948); *id.*, *Federation Proc.* **8**, 267 (1949).

<sup>5)</sup> 1. Mitteilung, l. c.

Bestimmung des Amino-Stickstoffs: Volumetrische Methode nach *van Slyke*, modifiziert nach *F. C. Koch*<sup>1)</sup>.

Ammoniakbestimmung: Methode nach *Conway*; Titration mit 0,01-n. Natronlauge.

Absorptionsspektrum: *Beckman*-Spektrophotometer mit Ausrüstung für den ultravioletten Spektralbereich. Die Messungen werden in ähnlicher Weise durchgeführt, wie sie bei *H. M. Kalekar*<sup>2)</sup> beschrieben wurden.

Aktivitätsbestimmung des Papains: Es wird eine Methode verwendet, die dem Milchgerinnungstest von *A. K. Balls & S. R. Hoover*<sup>3)</sup> nachgebildet ist: an Stelle von Milchpulver, suspendiert in Acetat-Puffer, dient kondensierte Milch. 1 ml Kondensmilch wird mit 0,2 ml einer mit Schwefelwasserstoff aktivierten Papainlösung versetzt und bei 37° inkubiert. Der Zeitpunkt der Gerinnung lässt sich leicht durch Kippen der Reagensgläser erkennen.

Gifte: Es wurden dieselben rohen und getrockneten Schlangengifte benützt, die in frühern Mitteilungen beschrieben wurden<sup>4)</sup>. Das Gift des Skorpions *Euscorpio italicus* wurde in folgender Weise gewonnen: Das Endglied der äthernarkotisierten Tiere wird mit einer Pinzette, deren Enden mit einem dünnen Gummischlauch geschützt sind, ausgepresst und der Gifttropfen in ein gewogenes Stückchen Filterpapier aufgesaugt. Nach Zurückwägung des im Exsikkator getrockneten Papiers wird dasselbe mit Veronal-Puffer extrahiert.

Substrate: Das Bariumsalz der ATP (*Sigma*, St. Louis; *Armour*, Chicago) wird in Zentrifugengläser eingewogen, in Wasser suspendiert und mit Eiswasser gekühlt. Es werden  $\frac{9}{10}$  der berechneten 0,1-n. Schwefelsäure tropfenweise zugefügt, die Suspension nach energischer Behandlung mit einem Glasstab zentrifugiert und der Niederschlag erneut in aqua dest. aufgewirbelt und mit dem Rest der Schwefelsäure versetzt. Die überstehenden Lösungen werden vereinigt und mit Hilfe von 0,1-n. Natronlauge und Potentiometer (Glaselektrode) auf das gewünschte pH von 8,3 gebracht. Anorganisches Phosphat, Gesamtphosphat und säurelabiles Phosphat dieser Lösung werden in üblicher Weise bestimmt<sup>5)</sup>. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf den Gehalt an säurelabilem Phosphat (2 Mol säurelabiles Phosphat per Mol ATP).

Die übrigen organischen Substrate stammen von der Firma *General Biochemicals*, Chagrin Falls.

Darstellung der Ergebnisse: Diese erfolgt in der Form von  $Q_{\mu p}$ -Werten, die die Zahl der umgesetzten  $\mu$ Mol Phosphorsäure pro mg Trockengift pro Stunde angeben. Diese Angaben stellen ausnahmslos die reinen, durch die Enzymwirkung freigesetzten Phosphatmengen dar, da das im Substrat und im Gift vorhandene anorganische Phosphat bei der Berechnung berücksichtigt werden.

## Ergebnisse.

### 1. Fermentnatur.

Um entscheiden zu können, ob das dephosphorylierende Prinzip ein Enzym sei, wurden folgende Versuche durchgeführt:

#### a) Temperaturempfindlichkeit:

Die durch Schlangengifte bewirkte Dephosphorylierung von ATP wird durch vorangehendes viertelstündiges Erwärmen der Gifte bei 60° fast völlig zum Verschwinden

<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **84**, 601 (1929).

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **167**, 429 (1947).

<sup>3)</sup> J. Biol. Chem. **121**, 737 (1937).

<sup>4)</sup> *E. A. Zeller, B. Iselin & A. Maritz*, *Helv. physiol. pharmacol. acta* **4**, 233 (1946); *E. A. Zeller*, *Helv.* **32**, 94 (1949).

<sup>5)</sup> *W. W. Umbreit, R. H. Burris & J. F. Stauffer*, *Manometric Techniques* (Minneapolis 1949).

gebracht. Wenn die Erwärmung in Gegenwart von 0,05-m. Glykokoll-Puffer, pH = 8,3, durchgeführt wird, dann tritt die Inaktivierung schon bei 55° ein (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Inaktivierung des ATP-dephosphorylierenden Prinzips durch Erwärmen. 1 mg Gift von *Bitis gabonica* wird in 1 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung gelöst (a). Diese Lösung a wird mit dem gleichen Volumen 0,05-m. Glykokoll-Puffer, pH = 8,3, versetzt (b). Beide Lösungen werden nach viertelstündigem Erwärmen ausgewertet. Lösung a wird aufs 8fache, Lösung b aufs 4fache mit dem erwähnten Puffer verdünnt. ATP 1,5-milli-m.; MgCl<sub>2</sub> 4-milli-m.; Giftmenge 12,5  $\gamma$ ; Volumen 0,5 ml; Inkubation 15'.

Behandlung	Lösung	Gebildetes Phosphat	Q <sub><math>\mu</math>P</sub>	Zerstörung
unbehandelt	a	$\gamma$ 13,1	110	% —
55°	a	8,9	92	16
60°	a	0,6	6	95
55°	b	1,3	13	88
60°	b	0	0	100

Eine merkliche Zerstörung tritt schon bei 50° und selbst bei 37° ein. Nach 16stündiger Inkubation von *B. gabonica*-Gift in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° sinkt die Aktivität von Q <sub>$\mu$ P</sub> 116 auf 23 ab. Es handelt sich hier nicht um eine allgemeine Zerstörung des Gifts, wie das Verhalten der 5-Nucleotidase des gleichen Gifts während desselben Versuchs beweist. Dieses Ferment erfährt eine Abnahme von Q <sub>$\mu$ P</sub> 112 auf 83.

Die Myosin-ATPase ist allerdings noch bedeutend wärmelabiler als das Schlangengift-Ferment<sup>1)</sup>.

### b) Zerstörung durch Papain und Trypsin:

Die Versuche des voranstehenden Abschnitts deuten auf die Eiweissnatur des dephosphorylierenden Agens hin. Um diesen Hinweis weiter zu prüfen, wurde Papain dem Schlangengift zugefügt.

Das benützte Papainpräparat wurde am Milchgerinnungstest (vgl. Experimentelles) geprüft; 0,9 mg brachten 1 ml Kondensmilch in 7 Minuten (Durchschnittswert von 3 Bestimmungen) zur Gerinnung. 0,4 mg Papain, gelöst in 0,1 ml destilliertem Wasser und mit Schwefelwasserstoff gesättigt, wurden mit 0,013 mg Gift von *Bitis gabonica*, gelöst in 0,5 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung, vermischt und eine Stunde lang bei 37° inkubiert. Als Kontrolle wurde ein im übrigen völlig gleichartiger Ansatz mitgeführt, in dem die Papainlösung durch eine solche ersetzt wurde, die durch Eintauchen in ein siedendes Wasserbad für 2—3 Minuten inaktiviert wurde. Die Auswertung der übriggebliebenen dephosphorylierenden Aktivität wurde in üblicher Weise vorgenommen (1-milli-m. ATP, 3-milli-m. Mg<sup>++</sup>), nachdem der Schwefelwasserstoff durch einen Luftstrom entfernt worden war. Q <sub>$\mu$ P</sub> des mit dem erhitzten Papain behandelten Gifts war 73, Q <sub>$\mu$ P</sub> des andern Gifts 10. Das native Papainpräparat bewirkte somit einen Aktivitätsverlust von 86 Prozent. In einem ähnlichen Versuch betrug die Abnahme 94 Prozent.

<sup>1)</sup> Zusammenfassung bei V. A. Engelhardt, *Advances in Enzymology* 6, 147 (1946).

Krystallisiertes Trypsin ( *Armour* ) bringt ebenfalls die Dephosphorylierungsfähigkeit zum Verschwinden.

0,5 mg Trypsin (dialysiert gegen physiologische Kochsalzlösung) und 20  $\gamma$  B. gabonica-Gift wurden in 1 ml Glykokoll-Puffer pH 8,3 über Nacht inkubiert und am folgenden Morgen die übriggebliebene Aktivität bestimmt und mit derjenigen einer Kontrolle verglichen, die, unter Weglassung des Trypsins, in gleicher Weise behandelt wurde. Der Verlust betrug 69 Prozent.

Zweifellos übt Papain unter den angegebenen Bedingungen eine stärkere zerstörende Wirkung aus als Trypsin.

### c) Dialysierbarkeit:

Wenn Schlangengifte während 5 Tagen unter Bedingungen dialysiert werden, die mikromolekulare Stoffe wohl vollständig eliminieren würden, so bleibt ihre Fähigkeit, ATP zu dephosphorylieren, zu einem erheblichen Anteil erhalten (Tabelle 2). Die Freisetzung von Phosphorsäure wird vor und nach der Dialyse durch Magnesiumionen erheblich beschleunigt (vgl. Abschnitt 3).

Tabelle 2.

Einfluss der Dialyse auf die ATP-dephosphorylierende Wirkung von Schlangengiften.

5 mg Schlangengift (*C. terrificus*, *N. melanoleuca*) bzw. 2,5 mg (*B. gabonica*) werden in 5 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung gelöst und während 5 Tagen bei ungefähr 4° gegen die gleiche Kochsalzlösung dialysiert. Die Aussenflüssigkeit (ungefähr 50 ml) wird tagsüber mehrere Male gewechselt. 0,1 ml der dialysierten Lösungen werden mit 1-milli-m. ATP-Lösung und 4-milli-m.  $\text{CaCl}_2$  bzw.  $\text{MgCl}_2$  für 15 Minuten inkubiert. Das Volumen beträgt 0,5 ml.

Zusätze	$Q_{\mu P}$					
	<i>Naia melanoleuca</i>		<i>Crotalus horridus</i>		<i>Bitis gabonica</i>	
	vor Dialyse	nach Dialyse	vor Dialyse	nach Dialyse	vor Dialyse	nach Dialyse
—	6	2	15	8	16	15
Mg <sup>++</sup>	10	6	18	19	116	55
Ca <sup>++</sup>	7	4	16	10	19	16

### d) Variationen von Pufferlösung und Wasserstoffionen-konzentration:

Die durch Schlangengift verursachte Dephosphorylierung findet in Gegenwart von 0,1-m. Borat-, Veronal- und Glykokoll-Puffer statt. Beim pH 8,3 ist in den beiden letztern Pufferlösungen die Reaktionsgeschwindigkeit nahezu dieselbe ( $Q_{\mu P} = 52$  und 55) und etwas grösser als in Borat-Puffer ( $Q_{\mu P} = 32$ ; B. gabonica-Gift,  $\text{MgCl}_2$  3-milli-m.).

In einem gegebenen Puffer ist die Dephosphorylierungsgeschwindigkeit eine Funktion der Wasserstoffionenkonzentration. In dem in

Figur 1 wiedergegebenen Beispiel für Veronal-Puffer und Calciumchlorid liegt das Optimum beim pH 8,0—8,4.

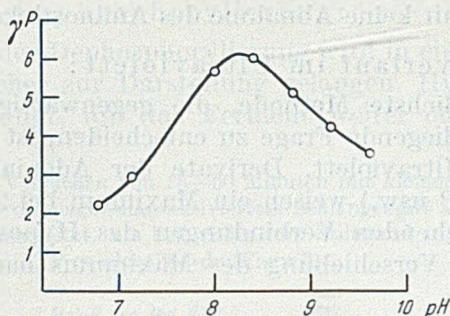


Fig. 1.

Dephosphorylierungsgeschwindigkeit als Funktion der Wasserstoffionenkonzentration.

Bitis gab.- Gift 50  $\gamma$ ; ATP 1-milli-m.; Veronal-Puffer 0,1-m.;  $\text{CaCl}_2$  4-milli-m.; Volumen 0,5 ml; Inkubation 20 Minuten. Abszisse: pH; Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor ( $\gamma$  P).

## 2. Desaminierung und Dephosphorylierung.

Obwohl eine enzymatische Desaminierung von ATP noch nicht bekannt geworden ist, besteht doch a priori die Möglichkeit, dass in einem in dieser Hinsicht nicht untersuchten Material ATP zuerst zu Inosintriphosphat desaminiert wird, und dass somit diese Verbindung und nicht ATP das Substrat des dephosphorylierenden Ferments ist. Um diese Frage abzuklären, wurden folgende Verfahren benützt:

### a) Freisetzen von Ammoniak:

Es wurde ATP in Gegenwart von *Bitis gabonica*-Gift und 3-milli-m. Calciumchlorid für 45 Minuten inkubiert und 1,8  $\mu\text{Mol}$  Phosphorsäure pro Milliliter in Freiheit gesetzt. Eine Ammoniakbildung war nicht nachweisbar. Die *Conway'sche* Methode, wie sie hier gehandhabt wird, hätte das Vorhandensein von mindestens 0,2—0,3  $\mu\text{Mol}$  Ammoniak pro Milliliter angezeigt.

In einem andern Versuch wurde mit 6 verschiedenen Giften die Inkubation auf 16 Stunden ausgedehnt. Unter diesen Bedingungen traten kleine Mengen von Ammoniak auf. Für das Gift von *Sepedon haemachates* fanden sich 7,3  $\mu\text{Mol}$  Phosphorsäure und 1,2  $\mu\text{Mol}$  Ammoniak, für das Gift von *Bitis arietans* 6,8  $\mu\text{Mol}$  Phosphorsäure und 1,1  $\mu\text{Mol}$  Ammoniak.

Eine der Dephosphorylierung vorangehende Desaminierung ist somit ausgeschlossen.

### b) Aminostickstoff:

Die Verdünnungen, wie sie für die vorliegenden Versuche benötigt werden, sind so gross, dass die Genauigkeit des *van Slyke'schen* Verfahrens nicht das übliche Mass erreicht. Trotzdem war es möglich, eindeutige Ergebnisse zu erhalten.

Ein Ansatz von 2 Milliliter (*Bitis gabonica*, 1-milli-m.  $MgCl_2$ , Veronal-Puffer pH 8,3) wies 9,0  $\mu$ Mol Aminostickstoff zu Beginn der Inkubation und 9,7  $\mu$ Mol nach der Inkubation von 45 Minuten auf, die 3,6  $\mu$ Mol Phosphorsäure lieferte.

Es findet somit keine Abnahme des Aminostickstoffs statt.

### c) Absorptionsverlauf im Ultraviolett:

Die empfindlichste Methode, die gegenwärtig zur Verfügung steht, um die vorliegende Frage zu entscheiden, ist die Messung der Absorption im Ultraviolett. Derivate der Adeninreihe (Adenosin, Adenylsäure, ATP usw.) weisen ein Maximum bei 2600 Å auf, während die entsprechenden Verbindungen des Hypoxanthins (Inosin, Inosinsäure) eine Verschiebung des Maximums nach 2470—2500 Å erfahren<sup>1)</sup>.

Es wurde eine Fermentlösung benutzt (*B. gabonica*), die in 45 Minuten 1,6  $\mu$ Mol Phosphorsäure freisetzt. Ungefähr 80 Prozent des ATP (bei Annahme der Abspaltung von 1 Mol Phosphorsäure per Mol ATP) waren in diesem Zeitpunkt umgesetzt. Wie aus Figur 2 hervorgeht, weist die Absorption vor und nach der Inkubation dasselbe Maximum auf. Die Kurve, die dem Reaktionsprodukt entspricht, besitzt nicht die geringste Andeutung eines Maximums bei 2500 Å.

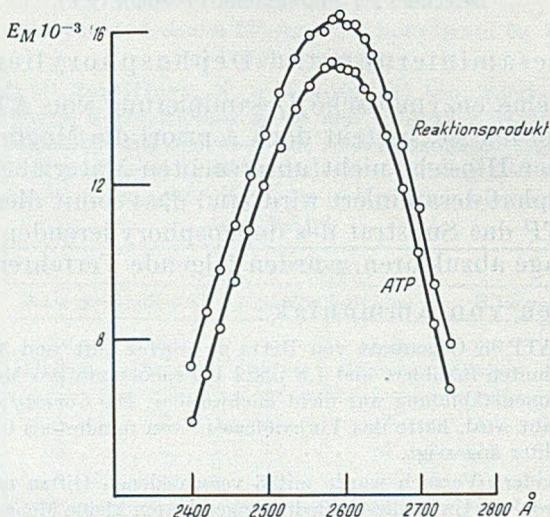


Fig. 2.

### Absorption von ATP und Reaktionsprodukt.

Gift von *B. gabonica* 50 $\gamma$ ; ATP 1,33-milli-m.;  $MgCl_2$  3-milli-m.; Glykokoll-Puffer pH 8,3; Volumen 2,0 ml; Inkubation 45 Minuten. Abszisse: Wellenlänge in Å; Ordinate: molarer Extinktionskoeffizient ( $E_M$ ).

Es führen somit alle drei Verfahren zu dem gleichen Ergebnis. Wenn überhaupt eine Desaminierung im Laufe des enzymatischen Abbaues von ATP eintritt, so findet diese sicher nicht vor der De-

<sup>1)</sup> H. M. Kalckar, l. c.; F. Schlenk, *Advances in Enzymology* 9, 455 (1949).

phosphorylierung statt. Somit ist ATP wirklich das Substrat des dephosphorylierenden Agens.

#### d) Verlauf der Dephosphorylierung:

Der Verlauf der Dephosphorylierung wird in einer folgenden Mitteilung ausführlicher zur Darstellung gelangen. Hier sei nur so viel mitgeteilt als genügt, um das Ferment weiter charakterisieren zu können.

In kurzfristigen Versuchen von 15–60 Minuten mit kleinen Giftmengen wird anorganisches Phosphat von magnesium-aktiviertem Schlangengift anfänglich mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt, um fast völlig zum Stillstand zu gelangen, wenn 1 Mol Phosphorsäure pro Mol ATP gebildet wurde (Figur 3).

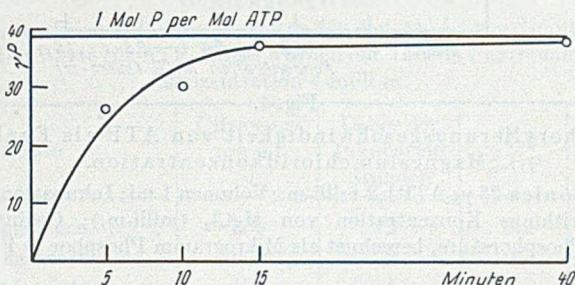


Fig. 3.

#### Verlauf der Dephosphorylierung von ATP.

Gift von *B. gabonica* 25  $\gamma$ ; ATP 0,63-milli-m.;  $MgCl_2$  3-milli-m.; Volumen 2 ml.  $Q_{\mu P}$  für den 5-Minuten-Wert 245, korrigiert entsprechend dem Kurvenverlauf 210. Abszisse: Minuten; Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor ( $\gamma P$ ).

Wenn um diesen Zeitpunkt die Reaktionslösung mit Säure erhitzt wird, so erscheint annähernd ein weiteres Mol Phosphorsäure (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Anorganisches und säurelabiles Phosphat nach Inkubation.

*B. gabonica*-Gift 25  $\gamma$ ;  $MgCl_2$  3-milli-m.; Volumen 2 ml. Nach 15' wird die Lösung mit dem doppelten Volumen n.  $H_2SO_4$  20' im kochenden Wasserbad erhitzt.

Säurelabile Phosphorsäure vor Inkubation	39 $\gamma$
Anorganisches Phosphat nach 5' Inkubation	13 $\gamma$
Anorganisches Phosphat nach 10' Inkubation	17 $\gamma$
Anorganisches Phosphat nach 15' Inkubation	17 $\gamma$
Säurelabiles Phosphat nach 15' Inkubation	43 $\gamma$

### 3. Einfluss von Magnesium- und Calciumionen.

Für die Systematisierung der ATPasen ist ihr Verhalten gegenüber Magnesium- und Calciumionen von Interesse.

Magnesiumionen bewirken in allen Fällen eine Aktivierung der ATP-Dephosphorylierung in Schlangengiftlösungen (vgl. Tabelle 2), die vor allem für die beiden Bitis-Gifte sehr ausgeprägt ist. Während in Abwesenheit von Magnesium die Enzymaktivität

nicht wesentlich verschieden von der anderer Gifte ist, so bilden die magnesium-aktivierten Bitis-Gifte eine Klasse für sich (Tabelle 7). Die Aktivierung ist eine Funktion der Magnesiumkonzentration. Unter den Bedingungen des in Fig. 4 dargestellten Versuchs weist die Enzymaktivität ein Maximum bei einer 4-milli-m. Magnesiumchlorid-Lösung auf.

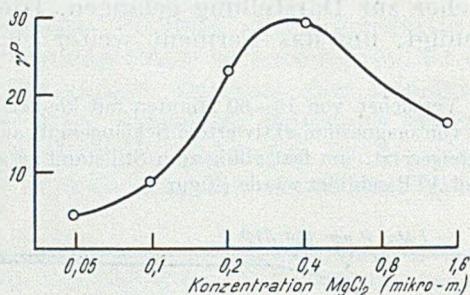


Fig. 4.

#### Dephosphorylierungsgeschwindigkeit von ATP als Funktion der Magnesiumchloridkonzentration.

Gift von *B. gabonica* 25  $\gamma$ ; ATP 1,2-milli-m.; Volumen 1 ml; Inkubationszeit 20 Minuten. Abszisse: Logarithmus Konzentration von MgCl<sub>2</sub> (milli-m.); Ordinate: freigesetzte Phosphorsäure, berechnet als Mikrogramm Phosphor ( $\gamma$  P).

Calciumionen üben in den meisten Fällen ebenfalls einen aktivierenden Einfluss aus, der aber wesentlich geringer als der der Magnesiumionen ist (vgl. Tabellen 2 und 7). Diese geringere Wirkung der Calciumionen ist nicht auf deren ungenügende Affinität für das Enzym zurückzuführen: wenn nämlich Calcium- und Magnesiumionen gleichzeitig zugefügt werden, dann liegt die resultierende Geschwindigkeit der Phosphatabspaltung regelmässig näher beim Wert, der für den alleinigen Calciumzusatz gefunden wird (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Wirkung des gleichzeitigen Zusatzes von Calcium- und Magnesiumionen auf die Dephosphorylierungsgeschwindigkeit.

Gift von *B. gabonica* 20  $\gamma$ ; Inkubation 15 Minuten; ATP 1-milli-m., Glykokoll-Puffer pH 8,3; Calcium- und Magnesiumchlorid je 3-milli-m.

Zusatz	—	Ca	Mg	Ca + Mg
Q <sub>μP</sub> . . .	11	14	152	49

#### 4. Spezifität.

Es ist bekannt, dass in einigen Schlangengiften Phosphomonoesterasen und Phosphodiesterasen vorhanden sind<sup>1)</sup>. Um die Gewissheit zu erhalten, dass es sich bei dem vorliegenden Ferment nicht etwa um eine unspezifische Phosphatase handle, wurden parallele Versuche mit ATP und Glycerinphosphat und andern Phosphatestern durchgeführt.

<sup>1)</sup> J. M. Gulland & E. M. Jackson, *Biochem. J.* **32**, 590 (1938).

Aus den Zahlen der Tabelle 5 geht hervor, dass zwar tatsächlich einige Gifte eine mit Magnesium aktivierbare Phosphatase besitzen (*Naia melanoleuca* und *Sepedon haemachates*), dass aber kein Zusammenhang mit der ATP-Dephosphorylierung besteht. In *B. gabonica*-Gift, das die bei weitem stärkste Wirkung auf ATP aufweist, ist nicht die geringste Spur eines Abbaues von Glycerinphosphat zu entdecken, obwohl grössere Giftmengen und längere Inkubationszeiten als für ATP verwendet werden (insgesamt 64fache Steigerung der Reaktionsbedingungen).

Tabelle 5.

Dephosphorylierung von Glycerinphosphorsäure und ATP durch Schlangengifte.

Die angegebenen Reaktionsbedingungen gelten für den Abbau von 2-milli-m.  $\beta$ -Glycerinphosphorsäure. Die Werte für ATP-Abbau wurden der Tabelle 7 entnommen. Magnesiumkonzentration 4-milli-m.

Gifte	Giftmenge pro ml '	Dauer der Inkubation Stunden	$Q_{\mu P}$ $\beta$ -GP	$Q_{\mu P}$ ATP
<i>Naia melanoleuca</i> . . .	200	2	0,2	16
<i>Sepedon haemachates</i> .	200	2	0,7	7
<i>Bungarus fasciatus</i> . . .	100	$\frac{1}{2}$	0	19
<i>Naia naia</i> . . . . .	200	$\frac{1}{2}$	0	9
<i>Denisonia superba</i> . . .	200	2	0	5
<i>Crotalus terrificus</i> . . .	200	2	0	27
<i>Bitis gabonica</i> . . . . .	50	2	0	116

Die Affinität der  $\beta$ -Glycerinphosphorsäure für die ATPase ist so gering, dass ein Zusatz derselben in einer 2-milli-molaren Konzentration zu 1-milli-molarer ATP die Abbaugeschwindigkeit der letzteren nicht beeinflusst (*N. melanoleuca*, 3-milli-m.  $Mg^{++}$ ).

Da die Fähigkeit der Schlangengifte, Phosphatester und verwandte Verbindungen zu spalten, in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung für die hier interessierenden Fragen ist, wurden noch weitere Stoffe dieser Gruppe geprüft, nämlich 1-Glucosephosphorsäure, 6-Glucosephosphorsäure und Pyrophosphorsäure. Um deutliche Ausschläge zu erhalten, gelangten erhebliche Mengen von Schlangengift (0,4 mg pro ml) zur Anwendung, und die Inkubationsdauer wurde bis auf 4 Stunden ausgedehnt. Die 3 Viperidengifte waren vollkommen, oder nahezu vollkommen, frei von einer dephosphorylierenden Wirkung (Tabelle 6), während die beiden Colubridengifte einen deutlichen Abbau verursachten. Die in Tabelle 6 angeführten Ergebnisse sind mit der Annahme vereinbar, dass Pyrophosphat,  $\beta$ -Glycerophosphat, 1- und 6-Glucosephosphat durch ein und dasselbe Ferment angegriffen werden. Es besteht keine Parallelität zwischen diesem und dem ATP-abbauenden Ferment.

Tabelle 6.

Abbau von Phosphorsäurederivaten durch Schlangengifte.

0,4 mg Gift pro ml (Ausnahme *B. arictans* mit 0,2 mg pro ml); Inkubationsdauer 2—4 Stunden;  $MgCl_2$  4-milli-m., Substrate 2-milli-m. Die Werte für ATP-Abbau wurden der Tabelle 7 entnommen.

Gifte	$Q_{\mu P}$				
	ATP	$\beta$ -GP	1-GP	6-GP	PyroP
<i>Bitis arictans</i> . . . . .	29	0	0	0	0
<i>Bothrops atrox</i> . . . . .	20	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,1
<i>Vipera Russelli</i> . . . . .	13	0	0	0	0
<i>Naia melanoleuca</i> . . . . .	10	0,2	0,3	0,2	0,5
<i>Sepedon haemachates</i> . . . . .	7	0,5	1,2	0,4	1,8

Meines Wissens ist eine Spaltung von Pyrophosphat, 1- und 6-Glucosephosphorsäure durch Schlangengifte zum erstenmal hier beschrieben worden.

## 5. Vorkommen.

In allen bisher geprüften Schlangengiften fand sich ein durch Magnesiumionen aktivierbares Ferment, das ATP dephosphoryliert. Obwohl die in Tabelle 7 zusammengefassten Bestimmungen nicht unter identischen Bedingungen gemacht worden sind, zeigen sie doch, dass die ohne Zusätze gemessene Aktivität und die Aktivierbarkeit durch Magnesium- und Calciumionen von Art zu Art verschieden sind.

Eine der grössten Enzymwirkungen wurde im Gift des Skorpions (*Euscorpio italicus*) gefunden. In Abwesenheit eines Aktivators war  $Q_{\mu P}$  9, in Gegenwart von Magnesiumionen (2,5-milli-m., Veronal-Puffer pH 8,3) 30. Eine erhebliche ATP-Dephosphorylierung wurde auch in den Extrakten der Giftdrüsen von Wespen (Art und Gattung nicht identifiziert) gefunden.

## Diskussion der Ergebnisse.

Alle Ergebnisse über Wärmeempfindlichkeit, Dialysierbarkeit, Zerstörbarkeit durch proteolytische Fermente und pH-Abhängigkeit führen zur Annahme einer Eiweissnatur des ATP-abbauenden Prinzips. Unter der Voraussetzung, dass dieses Protein ein Molekulargewicht von mindestens 20000 besitze, und dass das Gift von *Bitis gabonica* nur aus diesem bestünde, lässt sich eine Wechselzahl von 60 errechnen. Nun sind in diesem Gift mehrere Fermente, darunter eine Protease, Phospholipase, 5-Nucleotidase, ein Cozymase-spaltendes Enzym<sup>1)</sup> und eine L-Aminosäureoxydase<sup>2)</sup> festgestellt worden, so dass das ATP-abbauende Prinzip nur einen Bruchteil des Rohgifts bildet. Die Wechselzahl dürfte daher das Mehrfache des angegebenen

<sup>1)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>2)</sup> E. A. Zeller, B. Iselin & A. Maritz, l. c.

Tabelle 7.

Dephosphorylierung von ATP durch Schlangengifte.

ATP 0,5- bis 1,5-milli-m.; MgCl<sub>2</sub> 2- bis 4-milli-m., CaCl<sub>2</sub> 3- bis 4-milli-m. Bei *Naia bungarus* wird Veronal-Puffer, bei den übrigen Glykokoll-Puffer verwendet.

Spezies	Q <sub>μP</sub>		
	ohne Aktivator	Mg <sup>++</sup>	Ca <sup>++</sup>
<b>Colubridae</b>			
<i>Acanthophis antarcticus</i> . . . . .	0	12	7
<i>Bungarus fasciatus</i> . . . . .	4	19	
<i>Demansia textilis</i> . . . . .	2	4	
<i>Dendraspis angusticeps</i> . . . . .	0	6	
<i>Denisonia superba</i> . . . . .	1	5	1
<i>Elaps corallinus</i> . . . . .	1	2	2
<i>Naia bungarus</i> . . . . .		8	
<i>Naia flava</i> . . . . .	9	11	8
<i>Naia melanoleuca</i> . . . . .	5	16	
<i>Naia naia</i> . . . . .	5	9	8
<i>Naia nigricollis</i> . . . . .	3	10	
<i>Notechis scutatus</i> . . . . .	2	8	4
<i>Pseudechis australis</i> . . . . .	10	21	17
<i>Sepedon haemachates</i> . . . . .	2	7	5
<b>Viperidae</b>			
<i>Agkistrodon piscivorus</i> . . . . .	5	7	
<i>Bitis arietans</i> . . . . .	5	29	9
<i>Bitis gabonica</i> . . . . .	16	116	19
<i>Bothrops atrox</i> . . . . .	7	20	
<i>Bothrops jararaca</i> . . . . .	9	12	12
<i>Bothrops Neuwiedii</i> . . . . .	6	9	
<i>Crotalus cinereus (atrox)</i> . . . . .	7	12	
<i>Crotalus horridus</i> . . . . .	15	18	16
<i>Crotalus terrificus terrificus</i> . . . . .	8	27	
<i>Crotalus terrificus basilicus</i> . . . . .	4	6	
<i>Echis carinatus</i> . . . . .	4	12	
<i>Sistrurus catenatus</i> . . . . .	6	8	7
<i>Trimeresurus gramineus</i> . . . . .	3	8	5
<i>Vipera ammodytes</i> . . . . .	9	21	10
<i>Vipera aspis</i> . . . . .	5	17	5
<i>Vipera aspis, weisses Gift</i> . . . . .	9	15	8
<i>Vipera Russellii</i> . . . . .	5	13	

Wertes sein. Damit sind wohl alle Voraussetzungen erfüllt, um das neue Agens als ein katalytisch aktives Eiweiss, ein Enzym also, zu bezeichnen. Somit ist für eine weitere Komponente tierischer Gifte die Enzymnatur nachgewiesen worden<sup>1)</sup>.

Das Verhalten der Schlangengifte gegenüber verschiedenen Phosphorsäureestern und Pyrophosphorsäure lässt mit Sicherheit darauf schliessen, dass es sich bei dem ATP-spaltenden Enzym nicht um eine unspezifische „alkalische“ Phosphatase oder um eine Pyrophosphatase handelt. Wenn fernerhin die Ergebnisse über die Desaminierung und über den Dephosphorylierungsverlauf in Erwägung gezogen werden, dann bleibt gegenwärtig keine andere Möglichkeit als die der Annahme des Vorhandenseins einer echten Adenosintriphosphatase in Schlangengiften übrig, ohne Rücksicht darauf, ob der Vorgang in einer oder in mehreren Stufen erfolgt.

Die bisher beschriebenen ATPasen weichen in mehrfacher Hinsicht von derjenigen der tierischen Gifte ab. Als Beispiel ist in Tabelle 8 das Verhalten dieser Fermente gegenüber Calcium- und Magnesiumionen zusammengefasst worden.

Tabelle 8.  
Adenosintriphosphatasen<sup>2)</sup>.

Ferment	Calcium- ionen	Magnesium- ionen	Literatur
Myosin-ATPase . . . . .	Aktivierung	Hemmung	<sup>3)</sup>
Myosinfreie ATPase des Muskels . .	Hemmung	Aktivierung	<sup>4)</sup>
ATPase des elektrischen Organs von Torpedo . . . . .	Hemmung	Aktivierung	<sup>5)</sup>
Schlangengift-ATPase . . . . .	geringe Aktivierung	starke Aktivierung	
Apyrase der Kartoffeln . . . . .	starke Aktivierung		<sup>6)7)</sup>

Es muss daher das Enzym der Schlangengifte als von den übrigen ATPasen verschieden betrachtet werden, was, dem bisherigen Gebrauch folgend, durch die Bezeichnung Ophio-Adenosintriphosphatase (Ophio-ATPase) zum Ausdruck gebracht werden soll.

Die höchste bisher registrierte Aktivität für ATPasen, darunter die der kristallisierten Myosin-ATPase, beträgt nach der hier verwen-

<sup>1)</sup> Zusammenfassung über die Enzyme der Schlangengifte vgl. *E. A. Zeller*, *Advances in Enzymology*, **8**, 459 (1948).

<sup>2)</sup> Die ausserhalb des Muskels vorkommenden ATPasen sind nicht angeführt, weil die Aktivierungsverhältnisse noch nicht völlig abgeklärt sind.

<sup>3)</sup> Zusammenfassung bei *V. A. Engelhardt*, l. c.

<sup>4)</sup> *W. W. Kielley & O. Meyerhof*, *J. Biol. Chem.* **176**, 591 (1948).

<sup>5)</sup> *G. D. Greville & H. Lehmann*, *Nature* **152**, 81 (1943).

<sup>6)</sup> *H. M. Kalckar*, *J. Biol. Chem.* **154**, 267 (1944).

<sup>7)</sup> *P. S. Krishnan*, *Arch. Biochem.* **20**, 261, 272 (1949).

deten Darstellung  $Q_{\mu P} 175^1)^2$ ). Dieser Wert wurde mehrfach mit dem rohen Gift von *Bitis gabonica* erreicht (vgl. Fig. 3). Wenn ausserdem berücksichtigt wird, dass die Ophio-ATPase nur einen Bruchteil des Rohgifts darstellt, dann wird es klar, dass wir es hier mit einem aussergewöhnlich aktiven Enzym zu tun haben.

Die weitere Verbreitung und die grosse Aktivität sprechen gegen eine zufällige Anwesenheit von Ophio-ATPase in den tierischen Giften. Neben einer Funktion, wie sie in der Einleitung angedeutet ist, könnte noch folgende Erwägung gemacht werden: Mehr und mehr stellt es sich heraus, dass ATP für die Synthese zahlreicher Verbindungen notwendig ist, u. a. für Acetylcholin (Cholinacetylase). Nun ist in allen Colubridengiften eine teilweise recht aktive Cholinesterase vorhanden<sup>3</sup>). Die Ophio-ATPase unterstützt die Wirkung dieses Ferments, indem es verhindert, dass in dem von der Schlange gebissenen Tier das durch die Cholinesterase zerstörte Acetylcholin durch die Wirkung der Cholinacetylase und ATP ersetzt wird.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. In tierischen Giften findet sich ein Agens, das Adenosintriphosphorsäure (ATP) dephosphoryliert und Fermentnatur besitzt.

2. Die Dephosphorylierung ist nicht mit einer Desaminierung von ATP verknüpft.

3. Calcium- und vor allem Magnesiumionen üben einen aktivierenden Einfluss auf die Dephosphorylierung aus. In Gegenwart von Calciumionen und Veronal-Puffer liegt das Optimum im Bereich von pH 8,0–8,4.

4. Die Reaktion kommt nahezu zum Stillstand, wenn ein Mol säurelabile Phosphorsäure in Freiheit gesetzt worden ist.

5. Einzelne Gifte greifen  $\beta$ -Glycerinphosphorsäure, 1-Glucosephosphorsäure, 6-Glucosephosphorsäure und Pyrophosphorsäure an. Doch besteht keine Parallelität zwischen der enzymatischen Spaltbarkeit dieser Verbindungen und ATP.

6. Das Ferment findet sich in den Giften aller bisher untersuchten 21 Schlangenarten und eines Skorpions. Die Aktivität des Rohgifts von *Bitis gabonica* ist von derselben Grössenordnung wie die der kristallisierten Myosin-ATPase.

7. Das in den Schlangengiften vorkommende Enzym ist in mehrfacher Hinsicht verschieden von den bisher charakterisierten Adenosintriphosphatasen.

Ich danke Fr. *June Ann Scanlan* für die zuverlässige Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Department of Biochemistry, Mayo Foundation,  
Rochester (Minnesota).

<sup>1</sup>) Zusammenfassung bei *V. A. Engelhardt*, l. c.

<sup>2</sup>) *W. W. Killely & O. Meyerhof*, *J. Biol. Chem.* **176**, 591 (1948).

<sup>3</sup>) *E. A. Zeller*, *Helv.* **32**, 94 (1949).

### III. Interaction de films d'antigène avec des anticorps homologues et des enzymes

par Alexandre Rothen.

(24 III 50)

Au cours de ces dernières années, nous avons publié le résultat d'une série d'études<sup>1)2)</sup> concernant l'interaction de couches de protéines, d'une épaisseur d'un ordre de grandeur moléculaire, avec des enzymes et des anticorps appropriés. Le but de cet article est de résumer d'une façon aussi concise que possible les données expérimentales déjà mentionnées dans plusieurs articles précédents, de présenter les nouvelles données acquises depuis lors, et de discuter les différentes interprétations qui s'offrent pour l'explication de l'ensemble des phénomènes observés.

Lorsqu'une goutte d'une solution diluée de protéine est déposée à la surface d'une eau propre, dépourvue de tout film superficiel, les molécules de protéine s'étalent rapidement en couche mince, et s'il n'y a pas excès de protéine par rapport à la surface aqueuse, la couche ainsi formée est d'une épaisseur moyenne de 6 à 8 Å, quel que soit en général le poids moléculaire de la protéine utilisée. Ceci démontre que lors de l'étalement des molécules, ces dernières subissent une transformation qui détruit l'architecture originale de la molécule native. Si l'on admet que les molécules de protéines sont constituées d'une série de feuillettes déposés les uns sur les autres, il y a, lors de l'étalement, rupture des liens réunissant les feuillettes. Les films superficiels ainsi obtenus ont des propriétés physiques entièrement différentes de celles des molécules natives. Ils sont insolubles dans l'eau, sont réversiblement compressibles et peuvent soutenir des pressions considérables avant de s'effondrer. Ils peuvent aussi être transférés de la surface liquide à une surface solide, lorsqu'on plonge le solide dans l'eau recouverte par le film qui doit être maintenu sous une compression de 2 à 8 dynes selon les conditions. Généralement il se dépose une première couche lors de l'immersion, et une seconde lors de l'émersion du solide. Une double couche ainsi déposée par immersion et émersion successives est appelée «couche aller et retour». On peut aussi déposer les couches par émersion seulement, ce que l'on accomplit en formant le film superficiel après avoir plongé dans la cuve le solide sur lequel la déposition se fera. Après émersion, la surface de l'eau est nettoyée, et l'opération est recommencée. Pour les détails de la technique il convient de consulter les articles précédemment parus. Certains auteurs nomment ces couches ainsi formées, couches monomoléculaires. Alors que ce terme est correct lorsqu'il s'agit de molécules qui ne sont qu'orientées par l'étalement, par exemple des acides gras à longue chaîne, il n'est pas correct dans le cas de molécules de protéines, car la couche a, comme nous venons de le dire, une épaisseur plus faible que la plus petite dimension de la molécule native.

Un problème d'importance fondamentale en immunologie est celui de la nature des forces de liaison entre molécules d'antigène et d'anticorps homologues. Ce problème est loin d'être entièrement élucidé malgré un nombre impressionnant de données expérimentales ac-

1) *A. Rothen, J. Biol. Chem.* **168**, 75 (1947).

2) *A. Rothen, Am. Soc.* **70**, 2732 (1948).

cumulées au cours de ce siècle. Une question fondamentale a souvent été posée. Est-il nécessaire que la molécule native d'antigène conserve intacte son architecture originale pour réagir avec la molécule d'anticorps? Autrement dit, les molécules de protéines, dénaturées par action de surface et d'une épaisseur moyenne de 6 à 8 Å, sont-elles encore capables de réagir spécifiquement avec des anticorps homologues? A cette question il peut être répondu affirmativement sur la base des faits expérimentaux. Une molécule de protéine dénaturée par action de surface ne perd pas entièrement ses propriétés de réagir spécifiquement avec des anticorps.

L'expérience consiste à transférer une ou plusieurs couches d'une protéine antigénique, sur des plaques métalliques ou des plaques de verre métallisées par évaporation du métal dans un vide poussé. Une goutte d'immunsérum dilué est ensuite déposée sur les plaques. Après quelques minutes, les plaques sont lavées, séchées, et l'épaisseur de la couche adsorbée est mesurée par une méthode optique que nous allons brièvement décrire. L'expérience montre que lorsque l'immunsérum est homologue, il s'ensuit une augmentation d'épaisseur pouvant aller de 20 Å à 600 Å suivant les cas et les conditions, augmentation due à une adsorption spécifique d'anticorps. Si au contraire l'immunsérum est hétérologue, l'augmentation d'épaisseur n'est que de quelques unités d'Angström.

Les plaques métalliques servant de support sont polies, de façon à réfléchir un rayon lumineux sous une incidence déterminée. Le principe de l'appareil que nous avons construit<sup>1)</sup>, communément appelé «ellipsomètre», est le suivant: un faisceau de lumière monochromatique, polarisé à 45° du plan d'incidence, est réfléchi par la plaque métallique dont la partie supérieure a été recouverte d'une couche, et la partie inférieure de trois couches d'un film de référence, tel que du stéarate de baryum, avec une ligne de démarcation nette entre les 2 plages. Du fait que les épaisseurs du film de référence déposé sur les 2 plages de la plaque diffèrent d'environ 49 Å, les deux ellipses, caractérisant la lumière réfléchie par les plages, sont d'orientation et d'excentricité différentes. Le faisceau lumineux traverse ensuite un mica quart d'onde orienté avec ses directions principales bissectant l'angle formé par les axes correspondants des deux ellipses. Le faisceau redevient polarisé à peu près rectilignement, mais les directions de vibration de la lumière réfléchie par chacune des plages forment un angle d'environ 3°. Finalement la lumière traverse un Nicol analyseur et l'observation est faite à l'aide d'un oculaire mis au point sur la plaque. La situation est analogue à celle d'un polarimètre à pénombre du type de *Lippich*. Pour une position déterminée de l'analyseur, les 2 plages apparaissent de la même intensité. Si un film d'épaisseur inconnue est alors déposé sur la ligne de démarcation des deux plages de la plaque (il suffit qu'il recouvre une surface de 1 mm<sup>2</sup>), les plages apparaissent d'intensité différente. L'analyseur doit être tourné d'un certain angle, proportionnel à l'épaisseur du film lorsque ce dernier est mince, pour rétablir l'égalité lumineuse. Les films de référence ne sont pas nécessairement des films de matière organique. Une très bonne jauge optique peut être formée en évaporant sur la partie inférieure et supérieure de la plaque respectivement 25 et 50 Å d'or. Ces épaisseurs sont suffisamment petites pour qu'il y ait réflexion aux deux interfases air-or et or-métal de la plaque. La sensibilité de la méthode est telle qu'on peut apprécier des différences d'épaisseur de l'ordre de  $\pm 0,2$  Å. Il va de soi que ces épaisseurs sont des épaisseurs moyennes et que la mesure peut être comparée à celle que donnerait un microscope à une dimension seulement. Cette méthode optique ne donne aucun renseignement sur l'hétérogénéité ou, dirons-nous, la granulation du film. Il semble nécessaire d'insister sur ce point, car certaines critiques portées contre la méthode font grand cas de ce fait, qui nous avait paru évident.

<sup>1)</sup> *A. Rothen*, Rev. Scient. Instr. 16, 26 (1945); *A. Rothen & M. Hanson*, ibid. 19, 839 (1948); 20, 66 (1949).

En général, l'épaisseur de la couche d'anticorps adsorbés est indépendante du nombre de couches d'antigène, excepté quand ce dernier est de l'albumine de sérum de bœuf. Dans ce cas, l'épaisseur de la couche d'anticorps est proportionnelle au nombre des couches d'albumine sous-jacentes et peut atteindre 60 à 70 Å par double couche d'albumine. Il est très remarquable que souvent la nature de la substance sur laquelle l'antigène est déposé, joue un rôle dans la quantité d'anticorps qui peut être adsorbée. Par exemple, une épaisseur de 3 à 4 Å du polysaccharide obtenu du pneumocoque du type III (polymère de l'acide gluco-glucuronique) peut être adsorbée, d'une solution aqueuse diluée, directement sur une plaque recouverte soit de stéarate de baryum soit d'octadécylamine. La plaque au stéarate pourra ensuite adsorber une épaisseur d'environ 100 Å d'un anticorps de sérum de lapin tandis que la plaque à l'octadécylamine, qui, elle aussi, n'a adsorbé que 3 à 4 Å de polysaccharide, pourra adsorber une épaisseur d'anticorps allant jusqu'à 600 Å.

Il fut aussi trouvé que les ferments protéolytiques, notamment la trypsine, agissent très rapidement sur des couches de protéines transférées sur plaques. Après un traitement de quelques secondes par une solution diluée de trypsine (0,01%), l'épaisseur des couches d'antigène diminue, et ce qui reste des couches originales est devenu complètement incapable d'adsorber des anticorps homologues. Le film a été complètement inactivé au point de vue réaction immunologique.

Les films d'antigène une fois transférés sur les plaques, peuvent être recouverts d'écrans de nature assez différente. On peut, par exemple, les recouvrir de couches de stéarate de baryum ou d'amines à longue chaîne, d'après la méthode de *Blodgett & Langmuir*. On peut aussi les recouvrir d'écrans de plastiques, tel que du Formvar (polymère formalisé de vinyle, poids moléculaire 13000 à 15000), du polystyrène, etc. La déposition peut se faire directement sur la plaque recouverte des couches d'antigène, par évaporation d'une goutte d'une solution diluée du polymère dans un solvant approprié — du chlorure d'éthylène par exemple — qui n'a pas d'action sur les couches antigéniques. On peut aussi former les écrans sur des plaques de verre d'où ils sont détachés en plongeant les plaques dans l'eau, suivant la méthode courante utilisée dans la préparation des supports servant à la microscopie électronique. Les films flottant à la surface de l'eau sont ensuite transférés sur les plaques recouvertes d'antigène.

Si un écran est déposé sur une plaque recouverte de couches d'antigène, on constate que la plaque peut adsorber des anticorps spécifiques malgré l'écran, et qu'il est nécessaire que l'écran ait plusieurs centaines d'Angströms d'épaisseur pour empêcher toute réaction. D'une façon analogue, on peut démontrer une action de la trypsine à travers de tels écrans.

Une goutte d'une solution de trypsine dans un tampon de véronal (pH 7,5) est déposée sur l'écran protecteur. Au bout de quelques minutes la plaque est lavée, l'écran dissout, et l'on constate que les couches d'antigène, l'albumine de bœuf par exemple, ne sont plus capables d'adsorber des anticorps homologues, alors que des plaques de contrôle préparées d'une façon analogue mais traitées par une goutte de tampon sans trypsine, n'ont pas perdu leur propriété de réagir avec des anticorps. La déposition et la dissolution de l'écran n'ont pas d'action sur la quantité d'anticorps qui peut être adsorbée par un nombre donné de couches.

Ces expériences très simples soulèvent immédiatement une question d'intérêt fondamental. Est-ce que les molécules d'anticorps ou les molécules d'enzymes d'une part, entrent en contact immédiat d'autre part avec les antigènes déposés en couche mince, malgré les écrans protecteurs? S'il n'y a pas contact, quel est le mécanisme qui entre en jeu, car les théories actuelles n'admettent pas une interaction spécifique à une distance de l'ordre de plusieurs centaines d'Angströms? Dans des articles précédents, après avoir soumis les données expérimentales à un examen critique, nous avons proposé l'hypothèse d'une action à distance comme pouvant expliquer le mieux l'ensemble des faits connus jusqu'alors. Vu de nombreuses observations nouvelles, il semble opportun de présenter une réévaluation de la question.

Il convient de classer les différentes hypothèses et de les passer successivement en revue.

*Première hypothèse:* Les molécules d'anticorps et d'enzymes diffusent librement à travers les écrans et entrent en contact avec les couches d'antigène déposées sur les plaques.

*Deuxième hypothèse:* Les couches d'antigène sont détachées de la plaque et traversent l'écran par diffusion libre<sup>1)</sup> pour aller réagir soit avec les molécules d'anticorps soit avec les molécules d'enzyme déposées à la surface supérieure.

*Troisième hypothèse:* Les molécules d'antigène d'une part, et celles d'anticorps ou d'enzymes d'autre part, déposées en solution sur l'écran, subissent une interaction mutuelle à travers l'écran. Sous l'effet combiné de cette force à grande distance et d'une force de diffusion, soit les antigènes soit les anticorps ou enzymes traversent l'écran pour réagir à courte proximité.

*Quatrième hypothèse:* Les molécules réagissent par interaction à travers l'écran sans entrer en contact.

#### *Première hypothèse.*

Il semble être acquis que cette hypothèse est définitivement exclue. Parmi les données montrant le non fondé de la diffusion libre des anticorps et enzymes il faut citer les faits suivants.

a) Des molécules d'insuline peuvent être adsorbées en couches épaisses (200 Å) par des couches minces de protamine (10 Å) adsorbées sur des plaques. Un mince écran protecteur de stéarate de baryum ou de Formvar de 50 Å d'épaisseur empêche toute réaction.

<sup>1)</sup> Nous définissons par le terme «diffusion libre» tout processus de diffusion qui n'a lieu que sous l'influence d'un gradient de concentration.

Comme les molécules d'insuline sont plus petites que celles des anticorps il faut en conclure que si l'écran n'est pas perméable à l'insuline, à plus forte raison ne doit-il pas l'être aux anticorps.

b) Des couches d'albumine de bœuf déposées sur plaques peuvent être inactivées, en ce qui concerne leur propriété de réagir spécifiquement avec des anticorps, par bombardement par particules  $\alpha^1$ ). Si par exemple six couches d'albumine de bœuf déposées par émersion sont irradiées pendant 2 heures par les rayons  $\alpha$  de 5 millicuries de polonium, ces couches ne sont plus capables d'adsorber que 100 Å d'anticorps alors qu'elles en adsorbent 180 Å lorsqu'elles ne sont pas irradiées. Suivant les conditions, environ 100 Å d'anticorps peuvent être adsorbés à travers un écran de Formvar de 80 Å protégeant six couches non irradiées, alors qu'il n'y a aucune adsorption s'il y a eu irradiation. Si donc les anticorps diffusaient librement à travers les écrans, on devrait observer une adsorption, quoique plus faible, par des couches irradiées et protégées d'un écran, ce qui n'est pas le cas.

c) L'épaisseur minimum nécessaire d'un écran pour empêcher l'inactivation de couches d'albumine de bœuf par une solution de trypsine, dépend du nombre de couches de cet antigène et du mode de déposition des couches. Plus il y a de couches, plus l'écran doit être épais. Un écran de 60 Å de Formvar protège complètement une couche «aller et retour» alors qu'il faut environ 160 Å pour protéger trois couches «aller et retour». Lorsque les couches sont déposées par émersion seulement, l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation est environ quatre fois plus épais que celui qui est suffisant pour protéger le même nombre de couches «aller et retour». Ceci indique que la trypsine ne pénètre pas par diffusion libre à travers l'écran, car si c'était le cas, l'inactivation devrait être indépendante du nombre et du mode de déposition des couches sous-jacentes d'albumine de bœuf. En effet, les couches déposées par émersion ou «aller et retour» sont inactivées sensiblement avec la même rapidité par la trypsine en l'absence d'écran. Les données plus récentes suivantes sont en bon accord avec cette notion de l'imperméabilité des écrans à la trypsine, pour autant qu'aucun champ de force supplémentaire n'est introduit. Des couches multiples d'albumine de bœuf deviennent partiellement inactivées par chauffage à 105° pendant 10 minutes. Six couches déposées par émersion et chauffées n'absorbent plus que 100 Å d'anticorps au lieu de 200 Å. La trypsine détruit leur activité résiduelle tout aussi rapidement que si elles n'avaient pas été chauffées, et cependant, un écran de Formvar de 130 Å d'épaisseur les protège mais n'offrirait aucune protection à des couches non chauffées.

d) Finalement on peut démontrer que les molécules de trypsine dissoutes dans de petites gouttes de tampon, déposées à la surface d'un écran de Formvar de 200 Å flottant sur une grosse goutte de tampon, ne diffusent pas à travers l'écran, dans un temps beaucoup plus long que celui qui serait nécessaire pour l'inactivation de couches d'albumine à travers le même écran. L'absence de diffusion se démontre aisément en prélevant le liquide de la grosse goutte dans lequel on ne trouve pas de trypsine.

### *Deuxième hypothèse.*

Si les couches d'antigène, ou des fragments de celles-ci, parviennent à la surface extérieure de l'écran, il faut 1° qu'elles soient détachées, 2° qu'elles puissent diffuser.

L'eau par elle-même ne peut détacher aucun fragment de couches d'albumine déposées sur plaques. Par contre une solution-tampon de phosphate (0,02-m.; pH 7,5) est capable de détacher à 20° (mais pas à 4°) les couches d'albumine de bœuf déposées les unes sur les autres à l'exception des deux premières. Des couches multiples d'ovalbumine sont adsorbées plus fermement car elles ne sont pas détachées par la solution-tampon de phosphate. Remarquons que si un écran mince de Formvar ou de stéarate de baryum est déposé sur des couches multiples d'albumine de bœuf, on observe une perte d'albumine après un lavage de quelques minutes avec la solution de phosphate. Comme d'autre part, de

<sup>1</sup>) A. Rothen, J. Biol. Chem. 172, 841 (1948).

nombreuses expériences faites avec des antisérums dilués  $1/10$  avec des tampons de phosphate ont démontré qu'il y a adsorption d'anticorps malgré la présence d'écrans de Formvar de plus de 200 Å d'épaisseur, déposés sur trois couches aller et retour d'albumine de bœuf, on peut se demander si, dans ce cas, les couches d'antigène n'ont pas diffusé et réagi en émergeant à la surface supérieure de l'écran. Des expériences analogues ont été faites avec des immunsérums dilués dans un tampon de véronal (pH 7,5; 0,05-m.) qui par lui-même ne détache pas les couches, comme nous l'avons mentionné plus haut. On peut déceler une adsorption spécifique d'anticorps avec des sérums dilués  $1/10$  dans un tampon de véronal, malgré la présence d'écrans de Formvar allant jusqu'à 80 Å d'épaisseur. Il est donc naturel de penser que la grande épaisseur des écrans de Formvar (200 Å) nécessaire pour empêcher une adsorption spécifique d'anticorps, lorsque les sérums sont dilués dans une solution de phosphate, provient en partie du fait qu'il y a détachement partiel et diffusion de l'antigène à travers l'écran. Mais insistons bien sur le fait que cette explication n'est pas valable dans le cas d'une couche «aller et retour» qui reste solidement attachée à sa base, mais qui peut néanmoins adsorber spécifiquement des anticorps malgré un écran de 60 Å de Formvar ou deux doubles couches de stéarate de baryum, comme le montre le tableau 1.

Tableau 1.

*Action d'écrans de stéarate de baryum déposés sur une couche «aller et retour» d'ovalbumine ou d'albumine de bœuf.*

Ecran, nombre de couches de stéarate de Ba, 24,4 Å par couche	Acroissement en unités d'Angström			
	film d'ovalbumine, après traitement par un immunsérum antiovalbumine	film d'albumine de bœuf après traitement par un immunsérum antiovalbumine	film d'albumine de bœuf après traitement par un immunsérum antialbumine de bœuf	film d'ovalbumine après traitement par un immunsérum antialbumine de bœuf
0	26	0	65	0
1	21	0	39	0
2	21	5	33	0
3	21	7	25	0
4	17	11	23	6
6	16	15	10	10

Lorsque des expériences de contrôle sont faites avec des sérums normaux ou des immunsérums hétérologues on constate qu'il y a un facteur présent dans le sérum qui facilite le détachement ou l'inactivation des couches. En effet si trois couches «aller et retour» sont traitées par un sérum hétérologue dilué dans une solution de véronal, la quantité d'anticorps qui peut être ultérieurement adsorbée est très inférieure à celle que l'on trouverait si la plaque avait été traitée directement par le sérum homologue dilué (40 Å au lieu de 140 Å). Comme nous l'avons dit plus haut, un traitement préalable par une solution de véronal n'a pas d'action sur la quantité d'anticorps que peut adsorber la plaque. S'il n'y a qu'une couche «aller et retour», le traitement par un sérum hétérologue ne produit aucun effet.

En résumé, l'hypothèse d'une diffusion libre des couches antigéniques, sous l'influence des ions du tampon, est loin d'expliquer l'ensemble des faits observés; elle permet cependant d'expliquer pourquoi une adsorption spécifique d'anticorps, ainsi qu'une action de la trypsine, peuvent être décelées avec des écrans beaucoup plus épais, lorsque les antisérums ou la trypsine sont dilués dans une solution de phosphates.

*Troisième hypothèse.*

Les données expérimentales sont d'accord avec cette interprétation. Il semble nécessaire d'invoquer une force à grande distance se superposant à l'action des ions du tampon et aux forces de diffusion. Les expériences d'inactivation de couches d'albumine de bœuf par la trypsine sont particulièrement instructives. Une solution de véronal, ou une solution de véronal et d'une protéine telle que l'ovalbumine, n'a aucune action sur des couches d'albumine de bœuf protégées par un écran de Formvar. On peut donc supposer que, sous l'influence des ions du tampon, combinée avec une interaction à grande distance entre les molécules situées sous l'écran et les molécules de trypsine placées sur l'écran, la couche supérieure d'albumine est détachée, et les molécules diffusent à travers l'écran dans la direction des molécules de trypsine. On pourrait penser que chaque molécule d'antigène est inactivée lorsqu'elle émerge à la surface supérieure de l'écran. Si c'était

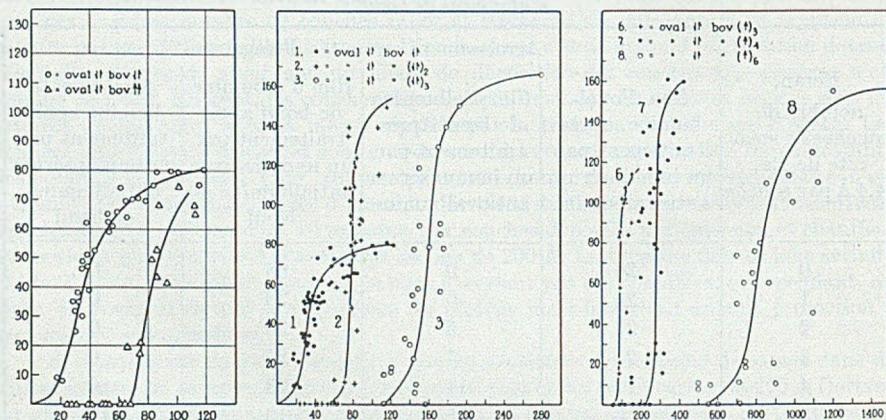


Fig. 1.

Inactivation de films d'albumine de bœuf par la trypsine à travers des écrans de Formvar. Les abscisses représentent en Å l'épaisseur des écrans de Formvar protégeant les couches antigéniques. Les ordonnées indiquent en Å l'épaisseur de la couche d'anticorps qui peut être adsorbée par les antigènes, après traitement par la trypsine et dissolution subséquente de l'écran.

le cas, une plaque couverte de quatre couches, après avoir eu ses deux couches supérieures inactivées à la sortie de l'écran, devrait se comporter pour l'inactivation des deux dernières couches comme une plaque recouverte au début de deux couches seulement. L'expérience montre qu'il n'en est rien. En effet, ainsi que l'indique la figure 1, les courbes d'inactivation sont très caractéristiques; il y a une épaisseur critique de l'écran au dessous de laquelle les couches sont entièrement inactivées et au dessus de laquelle elles sont entièrement protégées. La transition a lieu dans un intervalle très restreint d'épaisseurs. Il en

résulte qu'un écran de 90 Å par exemple, protège complètement deux couches déposées par émersion, car après lavage et dissolution de l'écran, la plaque peut adsorber 80 Å d'anticorps, tandis que si la plaque avait été recouverte de quatre couches, la trypsine aurait agi, et on ne pourrait déceler aucune adsorption d'anticorps après dissolution de l'écran et traitement par l'antisérum. On pourrait donc supposer que lors de l'inactivation des molécules les plus proches de la trypsine, il y aurait une distribution plus ou moins continue de molécules d'antigène dans l'épaisseur de l'écran, et que par une réaction en chaîne l'inactivation serait transmise à toutes les molécules y compris celles ancrées à la base. On pourrait aussi supposer que la trypsine hydrolyse la molécule la plus proche et crée ainsi un trou par lequel elle pénètre, et le procédé se répétant de proche en proche, la molécule de trypsine finirait par atteindre la première couche ancrée. Tout ceci n'est qu'hypothèse mais conforme aux faits. Dans le mécanisme, soit de l'adsorption des anticorps, soit de l'inactivation, il convient de séparer le travail nécessaire pour amener les molécules d'antigène près de la surface supérieure de l'écran, en deux parties, 1<sup>o</sup> l'énergie de détachement, 2<sup>o</sup> l'énergie de transport à travers l'écran. On devrait donc pouvoir modifier expérimentalement ces deux facteurs séparément, et les faits semblent indiquer qu'il en est bien ainsi. En effet, dans le cas de couches multiples d'albumine de bœuf, les couches supérieures ont une énergie d'adsorption plus faible que les couches inférieures. Par conséquent l'énergie d'interaction nécessaire pour détacher la couche supérieure est plus faible, et il s'ensuit que l'on devrait inactiver à travers des écrans d'autant plus épais qu'il y a davantage de couches, ce qui est conforme à l'expérience. On peut aussi remarquer que des couches déposées par émersion adhèrent avec moins d'énergie que les couches «aller et retour», et qu'il faut un écran plus épais pour protéger contre l'action de la trypsine les couches déposées par émersion. Il est également très remarquable que la présence d'une couche d'octadécylamine, déposée sur une jauge optique de stéarate de baryum avant le transfert des couches multiples d'albumine de bœuf, a pour effet d'accroître dans une très large mesure l'épaisseur de l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation par la trypsine. Nous avons aussi observé la grande importance du pH de l'eau à la surface de laquelle les films d'albumine de bœuf sont formés. Une eau qui a été en contact avec l'atmosphère pendant plusieurs heures, contient suffisamment de CO<sub>2</sub> pour que les films formés à sa surface se comportent très différemment vis-à-vis de la trypsine, après transfert sur plaque, de ceux formés sur une eau dépourvue de CO<sub>2</sub>. Si cinq films sont transférés par émersion d'une eau «vieille», ils peuvent être inactivés par la trypsine à travers un écran de 400 Å de Formvar. Par contre si l'eau, sur laquelle les films ont été formés, est fraîche, un écran de 200 Å de Formvar les protège complètement. Il

semble que ce soit la condition du film au moment de la déposition de l'écran de Formvar qui est importante. En effet, puisque la trypsin est dissoute dans un milieu bien tamponné, le pH, durant l'inactivation, est le même quelles qu'aient été les conditions de formation du film. Il faut en conclure qu'il y a probablement interaction entre le Formvar et certains groupes basiques des molécules d'antigène.

Tous ces faits sont en harmonie avec l'hypothèse que dans ce cas la variable est peut-être l'énergie de détachement. Le fait que d'une part, les écrans de stéarate de baryum, d'octadécylamine, de Formvar, de chlorure de polyvinyle et de polystyrène ont des influences sensiblement égales, et que d'autre part des écrans de parlodion (nom commercial d'un certain collodion) sont très efficaces pour empêcher une action à distance, indique que ce serait l'énergie de transport à travers l'écran qui serait en cause ici. Nous avons aussi observé que des écrans de Formvar relativement minces empêchaient toute action à distance lorsqu'ils étaient recouverts d'une trentaine d'Angströms d'or. Il semble peu probable que l'énergie de transport à travers l'écran soit sensiblement modifiée par la très mince couche d'or et il est fort possible que dans ce cas ce soit l'interaction à grande distance qui soit arrêtée par l'écran métallisé.

On peut se demander quel est l'ordre de grandeur des pores d'un écran de Formvar. La comparaison d'un tel écran à un tamis à mailles rigides est probablement très mauvaise; en effet le passage d'une molécule d'une taille déterminée ne dépend pas uniquement de la grandeur moyenne des pores, mais aussi dans une très forte mesure, des champs de force s'exerçant à travers l'écran sur la molécule en question. Un écran peut-être parfaitement imperméable à une espèce moléculaire dans des conditions données, et devenir perméable à la même espèce moléculaire dans d'autres conditions. Nous avons fait une série d'expériences pour déterminer la résistance opposée par des écrans de Formvar d'épaisseur variée, à la diffusion des molécules relativement petites d'acide stéarique, animées de leur énergie thermique seulement.

Une couche d'acide stéarique d'environ 50 Å d'épaisseur, fut déposée sur des plaques métalliques recouvertes d'une jauge optique de stéarate de baryum ou d'or. Ces plaques, dont certaines avaient été recouvertes d'un écran de Formvar, furent ensuite chauffées à 32° dans un vide d'environ  $10^{-5}$  mm Hg et l'on put constater que les plaques non protégées par un écran avaient perdu 44 Å d'acide stéarique en une heure, alors que celles recouvertes de 100 Å de Formvar n'en avaient perdu que 2 ou 3 Å. Par conséquent la maille d'un écran de Formvar est très serrée.

Des expériences d'un autre ordre ont aussi démontré la finesse du réseau d'écrans de Formvar ou de couches de protéine d'une épaisseur de 8 Å. En effet, la rapidité d'inactivation de couches d'albumine de bœuf par bombardement par particules  $\alpha$ , diminue dans une très large mesure si la couche antigénique est recouverte d'un écran mince. Ce fait paraît surprenant à première vue, si l'on veut concevoir que l'in-

activation est produite par choc direct des particules  $\alpha$  contre les molécules de protéine. Si c'était le cas, comme la perte d'énergie d'une particule  $\alpha$  en traversant un écran de Formvar ou de protéine d'une épaisseur de l'ordre de  $10^{-7}$  à  $10^{-5}$  cm, est tout à fait négligeable, un écran de cette épaisseur ou d'une épaisseur moindre ne devrait avoir aucun effet. Mais l'expérience montre que l'inactivation par bombardement  $\alpha$  est produite par les ions formés dans l'atmosphère entourant la plaque. Ceci découle du fait qu'il n'y a pas d'inactivation si le bombardement est effectué dans un vide poussé. On pourrait penser que l'inactivation est d'ordre chimique, due à la formation d'ozone par exemple. Cela n'est pas le cas car l'inactivation est tout aussi rapide si l'on remplace l'oxygène par l'azote. Une série d'expériences a démontré clairement que le facteur influent était le diamètre des atomes ou molécules constituant l'atmosphère entourant la plaque soumise au bombardement. Toutes autres conditions étant égales, l'inactivation augmente en présence des gaz suivants, dans l'ordre:  $H_2 < He < O_2 = N_2 < CO_2 = A$ . Il fut aussi trouvé que les ions négatifs étaient l'agent principal de l'inactivation. En effet si la plaque est portée à un potentiel positif d'environ 300 volts par rapport à la source de polonium (distance plaque-source = 0,3 cm), une

Tableau 2.

*Protection de couches d'albumine de bœuf par des couches d'ovalbumine contre l'inactivation par 3,8 millicuries de polonium.*

Couches déposées	Ecran	Temps d'irradiation minutes	Augmentation d'épaisseur en Å après traitement par un antisérum contre l'albumine de bœuf
alb 0 ↓↑ alb B ↑	—	0	82
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↑	0	75
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↓	0	72
alb 0 ↓↑ alb B ↑	—	30	0
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↓	30	35
alb 0 ↓↑ alb B ↑	alb 0 ↑	30	40
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	—	0	120
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	alb 0 ↓↑	0	92
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	—	30	29
alb 0 ↓↑ alb B ↓↑	alb 0 ↓↑	30	53

Les abréviations alb 0 et alb B signifient ovalbumine et albumine de bœuf, respectivement. Les symboles ↓ et ↑ représentent respectivement une couche déposée par immersion et par émergence, le symbole ↓↑ une double couche «aller et retour». Comme il l'est indiqué dans la première colonne, une double couche d'ovalbumine a été déposée directement sur la jauge optique avant la déposition des couches d'albumine de bœuf. La présence de l'ovalbumine a pour effet de doubler la quantité d'anticorps qui peut être fixée par l'albumine de bœuf.

augmentation de la rapidité d'inactivation s'ensuit. Si le potentiel est renversé, il n'y a pas sensiblement de différence avec une expérience faite sans champ accessoire. L'efficacité des écrans de Formvar provient de ce qu'ils retardent effectivement la diffusion des ions vers les couches antigéniques. Ils arrêtent la pénétration d'ions gazeux de petites dimensions, par conséquent leur porosité est certainement d'une dimension de même ordre ou moindre. Il est très remarquable d'observer l'efficacité extraordinaire d'un écran de protéine de 6 Å d'épaisseur pour empêcher l'inactivation de la couche sous-jacente d'une autre protéine, alors que le même écran n'offre qu'un faible obstacle à la réaction immunologique. Le tableau 2 résume ce contraste, étonnant surtout si l'on considère les dimensions d'un ion gazeux par rapport à la taille d'une molécule d'anticorps ( $M \sim 180\,000$ ).

#### *Quatrième hypothèse.*

Cette hypothèse est étroitement liée à la précédente, si étroitement qu'il est très difficile pour le moment de décider définitivement en faveur de l'une ou de l'autre. La différence fondamentale réside dans le fait que dans la 3<sup>e</sup> hypothèse, les forces à grande distance ne sont pas nécessairement spécifiques; en effet les forces spécifiques pourraient n'entrer en jeu que lorsque les molécules ne sont séparées plus que par de faibles distances. Dans la 4<sup>e</sup> hypothèse, les forces à grande distance doivent au contraire être spécifiques. Pour la réaction immunologique aussi bien que pour la réaction enzymatique, il semble bien que des forces à grande distance entièrement non spécifiques ne soient pas suffisantes pour expliquer les résultats obtenus. Cela ressort de l'expérience qu'il y a interaction mutuelle entre antigène et trypsine à travers l'écran. Les faits cependant ne permettent pas de conclure que l'inactivation se produise pendant cette phase de l'interaction. Comme nous l'avons vu, sous l'influence d'un champ de force suffisant, les molécules d'antigène peuvent forcer leur passage à travers l'écran. A quel moment sont-elles inactivées? On a émis l'assertion qu'il était impossible que la trypsine pût agir sur la protéine à travers l'écran, vu l'énergie d'activation nécessaire. De telles objections ne sont pas valables tant qu'on ignore tout du mécanisme de l'inactivation. En outre, inactivation ne veut pas nécessairement dire hydrolyse de la protéine dans le cas particulier.

Il convient à cette place de passer brièvement en revue deux articles parus récemment et qui sont en désaccord avec notre interprétation. Dans le premier de ces articles, *Singer*<sup>1)</sup> conclut que toutes nos données peuvent s'expliquer sans l'hypothèse de forces à grande distance et qu'en outre ses propres résultats ne sauraient s'interpréter avec cette hypothèse. Nous sommes loin d'être d'accord avec cette

<sup>1)</sup> *S. J. Singer*, *J. Biol. Chem.* **182**, 189 (1950).

conclusion. En effet, parmi la masse des faits que nous avons cités comme évidence en faveur de forces à grande distance, *Singer* omet de mentionner ceux qui sont les plus difficiles à expliquer par tout autre hypothèse. Ce sont, en particulier, les résultats qui démontrent que l'épaisseur de l'écran nécessaire pour empêcher l'inactivation de couches d'albumine par la trypsine, varie, comme nous l'avons indiqué plus haut, par un facteur de 1 à 10 suivant, premièrement, la nature de la couche de base à laquelle la première couche d'albumine est ancrée; deuxièmement, le nombre et le mode de déposition des couches d'albumine; troisièmement, le traitement qu'elles ont subi: chaleur ou bombardement par particules  $\alpha$ . Tous ces faits indiquent clairement que les molécules de trypsine ne peuvent pas pénétrer normalement par diffusion libre à travers l'écran, comme l'affirme *Singer* sans aucune donnée expérimentale pour justifier son hypothèse. Si les molécules de trypsine pénètrent, elles ne peuvent le faire que par suite d'une interaction à grande distance, comme nous l'avons indiqué dans notre troisième hypothèse. *Singer* se base sur les trois faits suivants, ressortant de ses propres expériences, qui selon lui, indiquent directement ou indirectement la présence de trous dans les écrans, qui permettent ainsi aux molécules réagissant d'entrer en contact par diffusion libre.

1. Certains écrans dérivés de la cellulose sont très efficaces, par contraste avec le Formvar, pour empêcher toute réaction.

Nous avons déjà trouvé antérieurement, comme nous l'avons mentionné à *Singer* au cours d'une conversation particulière en juin 1948, que le collodion est un écran efficace. Le fait qu'il n'y a pas d'adsorption d'anticorps par des couches d'antigène protégées par un écran de collodion, ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y ait pas d'interaction à grande distance. Cela indique en conformité avec notre troisième hypothèse que les molécules ne peuvent pas pénétrer dans l'écran à une distance suffisamment proche pour qu'il y ait immobilisation de l'anticorps.

2. La présence de protubérances à la surface d'un écran de Formvar, après adsorption d'anticorps, indique que l'adsorption est localisée.

Cet argument, pour les mêmes raisons que le premier, n'est pas contradictoire avec notre troisième hypothèse. Il convient aussi de noter que *Singer* n'a pas trouvé d'hétérogénéité lorsque l'écran intermédiaire est en stéarate de baryum. Il interprète ce résultat comme indiquant que dans ce cas, les trous sont très petits et régulièrement distribués. Cette interprétation „ad hoc“ enlève beaucoup de sa valeur à son argument.

3. On observe une réaction à travers un écran entre anticorps et antigènes consistant d'un haptène conjugué à une protéine.

Nous avons nous-même indiqué<sup>1)</sup> l'intérêt que présenterait l'étude de tels antigènes. *Singer* pose axiomatiquement que dans ce cas les forces en jeu ne peuvent être que des forces à courte distance, et par conséquent que les anticorps et antigènes entrent en contact. On peut cependant parfaitement concevoir qu'il y ait interaction à grande distance, même lorsque l'antigène est un haptène conjugué à une protéine. D'autre part les conditions expérimentales de *Singer* sont dans ce cas entièrement différentes. Les immunsérums ne furent pas dilués, et les antigènes qui auraient dû être étalés en couches minces, furent directement adsorbés en couches épaisses sur les plaques (18 et 45 Å). Dans un des deux cas cités, un écran de Formvar de 40 Å suffit pour protéger une couche adsorbée d'antigène de 45 Å d'épaisseur. Il en résulte que l'expérience n'est pas concluante et peut être interprétée, suivant le désir de l'expérimentateur, comme indiquant soit la présence soit l'absence d'une interaction.

Dans le deuxième article, *Trurnit*<sup>2)</sup> s'appuie sur le fait qu'une solution tampon de phosphate est capable de détacher de multicouches d'albumine de bœuf, des fragments suffisamment petits pour diffuser à travers de minces écrans de Formvar, et il en conclut que dans toutes les interactions antigène-anticorps à travers un écran de Formvar, il y a réaction par suite de la diffusion libre des antigènes. Nous avons déjà discuté le cas à propos de la deuxième hypothèse et montré que la diffusion libre est insuffisante pour expliquer la totalité des faits. Dans l'action de la trypsine à travers un écran, *Trurnit*, comme *Singer*, postule la diffusion libre de la trypsine. Cette explication est inacceptable comme nous venons de le voir.

Puisque des forces à grande distance doivent être invoquées pour expliquer l'ensemble des faits, on peut spéculer quant à leur origine. De toutes les théories proposées, il semble que la plus plausible soit celle des oscillateurs étendus de *London*. La condition requise est d'avoir une grande molécule, et la possibilité d'un transfert de charge étendu. Cette condition n'implique pas nécessairement un système de doubles liaisons conjuguées. On peut concevoir les forces résultant d'un tel oscillateur comme des forces de *van der Waals* dégénérées. Les mots suivants de *London*<sup>3)</sup> s'appliquent spécialement bien au problème que nous avons traité ici.

«On peut se demander si à présent, nous pouvons envisager toutes les conséquences de la mécanique des quanta avec l'assurance que nous pouvons exclure l'existence de forces spécifiques entre grandes molécules, qui ne pourraient pas être obtenues à partir de forces élémentaires atomiques ou moléculaires, mais dépendraient plutôt des propriétés de la grande molécule considérée comme un tout. Dans beaucoup de cas, il semble que les forces chimiques ordinaires et celles de *van der Waals* soient inadéquates pour l'opération de mécanismes biologiques, car leur action ne s'étend pas spatialement et elles ne possèdent pas le caractère spécifique qui semble nécessaire pour les phénomènes biologiques.»

<sup>1)</sup> *A. Rothen*, *J. Biol. Chem.* **168**, 75 (1947).

<sup>2)</sup> *H. J. Trurnit*, *Science* **1950**, 111.

<sup>3)</sup> *F. London*, *Surface Chemistry*, monographie publiée par l'American Association for the Advancement of Science, p. 141 (1943).

C. A. Coulson<sup>1)</sup> et P. L. Davies, dans des études théoriques récentes, ont étendu les recherches de London et sont arrivés à calculer des forces de dispersion pouvant agir à grande distance. Leurs résultats très intéressants indiquent que lorsque la distance séparant deux oscillateurs étendus est de l'ordre de grandeur de l'oscillateur, les forces diminuent suivant la puissance inverse troisième ou quatrième de la distance, au lieu de la puissance septième comme dans le cas des forces ordinaires de *van der Waals*. On comprend donc que des interactions puissent avoir lieu à des distances de l'ordre de quelques centaines d'Angströms. Le modèle de Coulson par contre ne prévoit aucune spécificité.

Avant de terminer il est une question fondamentale qui mérite d'être discutée, une question qui fut posée dès les premiers travaux d'immunologie et qui est loin d'être résolue complètement. La combinaison antigène-anticorps est-elle en proportions stœchiométriques? Partant de l'analyse, dans le précipité de la réaction, des proportions d'antigène et d'anticorps de poids moléculaires connus, certains auteurs en déduisent la valence de l'antigène et de l'anticorps. Mais comme c'est si souvent le cas, la composition du précipité varie suivant les quantités initiales d'antigène et d'anticorps en présence, et on peut toujours expliquer les résultats en admettant que l'on a toute une série de composés tels que  $A_1B_1$ ,  $A_1B_2$ ,  $A_1B_3$ , etc...  $A_2B_1$ ,  $A_2B_3$ , etc...

L'immunologiste Bordet par contre a toujours insisté sur une combinaison en proportions variables.

Si une interaction spécifique a lieu à distance, la notion de valence perd aussitôt toute signification. On aurait un champ de force qui ne deviendrait pas saturé d'une façon discontinue. Même en refusant d'admettre une interaction spécifique à distance, il y a certains faits sur lesquels il faut insister. Nous avons cité plus haut le cas du polysaccharide de pneumocoque du type III qui, adsorbé en couche de 3 à 4 Å d'épaisseur (les plans des noyaux gluco-glucuroniques sont vraisemblablement orientés parallèlement à la surface adsorbante), est capable d'adsorber une couche de 500 à 600 Å d'anticorps. Une telle épaisseur est plus grande, et de beaucoup, que la plus grande dimension d'une molécule d'anticorps de sérum de lapin. Il faut en conclure que la majorité des molécules d'anticorps adsorbées ne sont pas en contact avec l'antigène. On pourrait supposer qu'il y a une réaction stœchiométrique entre l'antigène et la première couche de molécules d'anticorps mais que les molécules des couches supérieures adhèrent par polarisation induite. Quoi qu'il en soit, il faut renoncer à la notion de valence, soit des antigènes soit des anticorps, déduite de l'analyse d'un précipité antigène-anticorps puisqu'une molécule d'anticorps peut être apparemment adsorbée spécifiquement sans contact immédiat avec l'antigène.

<sup>1)</sup> Communication personnelle du Professeur C. A. Coulson, University of London, King's College.

On a suggéré cependant qu'il se pourrait qu'au moment de l'interaction, les molécules du polysaccharide se relèvent, et que leur longue chaîne de noyaux gluco-glucuroniques se trouve placée plus ou moins perpendiculairement à la surface de la plaque. Cette hypothèse n'est pas entièrement exclue mais elle semble peu probable. En effet, pour obtenir une épaisseur d'anticorps de cinq à six cents Å, il faut utiliser des immunosérums de lapin; des immunosérums de cheval ne donnent que des épaisseurs d'environ 60 Å. Il faut en conclure que les grandes épaisseurs obtenues avec des immunosérums de lapin ne peuvent s'expliquer uniquement par le fait que les molécules d'antigène se relèvent dans ce cas, mais que la structure même de l'anticorps a une grande importance. D'autre part, nous avons aussi montré<sup>1)</sup> que la partie antigénique de la molécule du polysaccharide qui entre en jeu est probablement plus longue dans l'interaction avec l'anticorps de lapin qu'avec l'anticorps de cheval. En effet, une couche adsorbée de polysaccharide peut être modifiée par un enzyme spécifique, dépolymérisant le polysaccharide. Après un tel traitement, le polysaccharide n'est plus capable d'adsorber qu'une couche de 30 Å d'anticorps de lapin alors que cette épaisseur est de plusieurs centaines d'Angströms, comme nous l'avons dit, si le polysaccharide n'a pas été soumis à l'action de l'enzyme.

Si la plaque, après traitement par l'enzyme, est recouverte d'une goutte d'un immunosérum de cheval, l'épaisseur de la couche d'anticorps adsorbés est d'environ 40 Å, du même ordre de grandeur que l'épaisseur obtenue sans traitement enzymatique. Comme l'action de l'enzyme a pour effet de diminuer la longueur des chaînes, on en conclut donc qu'un segment relativement long de l'antigène est nécessaire dans l'interaction avec l'anticorps de lapin. On en arrive tout naturellement à l'idée qu'une configuration étendue et déterminée de groupes puisse réagir comme un tout avec une molécule d'anticorps. Comme l'a remarqué, il y a déjà quelque années, *Landsteiner*<sup>2)</sup>, «il semble que les anticorps réagissant avec les glucosides disaccharidiques reflètent le schéma de l'antigène homologue considéré comme un tout». Si le nombre des groupes contribuant à la réaction est considérable, il semble qu'il serait indiqué de considérer l'interaction entre antigène et anticorps comme une interaction de modes de vibration caractéristiques d'une portion de chaque molécule<sup>3)</sup>, plutôt que d'un ajustement stérique de groupes, comme deux pièces d'un «jigsaw puzzle»<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> *A. Rothen*, *Am. Soc.* **70**, 2732 (1948).

<sup>2)</sup> *K. Landsteiner*, *The specificity of serological reactions*, p. 268 (Cambridge 1945).

<sup>3)</sup> *I. Langmuir*, *Proc. Phys. Soc.* **51**, 591 (1939).

<sup>4)</sup> Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Un travail tout récent (*M. Hanig*, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **73**, 381 (1950)) paru après l'envoi de cet article, montre qu'il peut y avoir interaction entre une solution d'hémoglobine et une solution de trypsine séparées l'une de l'autre par une mince membrane de collodion. On observe une libération de tyrosine. Les expériences montrent qu'il n'y a pas diffusion de la trypsine.

## RÉSUMÉ.

Des couches minces d'antigène de quelques Angströms d'épaisseur sont capables d'adsorber spécifiquement des anticorps homologues en épaisseur variant de 20 Å à 600 Å. Les plus grandes de ces valeurs dépassent de beaucoup les dimensions d'une molécule d'anticorps de lapin. La trypsine peut inactiver complètement, du point de vue immunologique, des couches antigéniques de protéine. Certains écrans d'acides ou d'amines gras, ou de plastiques déposés sur les couches antigéniques n'empêchent pas une adsorption spécifique d'anticorps ou une inactivation par la trypsine.

Une explication basée uniquement sur la diffusion libre des molécules d'antigène, d'anticorps ou de trypsine est insuffisante pour l'interprétation de tous les faits expérimentaux. On arrive à la conclusion qu'une interaction à grande distance doit être invoquée pour expliquer les phénomènes observés. Cette interaction pourrait, selon les circonstances, rapprocher les molécules réagissant, à une distance plus faible que l'épaisseur de l'écran qui les sépare à l'origine.

Laboratories of *The Rockefeller Institute for Medical Research*, New York.

## 112. Sur une méthode de séparation par électrolyse à haute tension<sup>1)</sup>

par Pierre Jolibois.

(30 III 50)

Avant d'aborder le sujet précis qui doit faire l'objet principal de ce mémoire, il convient d'abord de rappeler brièvement quelques résultats obtenus antérieurement<sup>2)</sup>. Cela montrera mieux les principes directeurs qui nous ont amenés à la réalisation pratique d'une méthode de fractionnement qui jusqu'ici semble ne jamais avoir été employée.

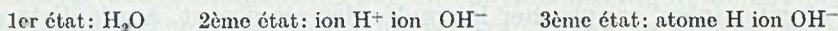
Cette méthode est fondée sur le transport par le courant électrique des ions au cours de l'électrolyse aqueuse. Lorsqu'on analyse de près ce transport on est amené aujourd'hui (et tous les physiciens sont d'accord sur ce point) à considérer les ions comme entourés d'un certain nombre de molécules d'eau qui leur font cortège pendant leur mouvement.

<sup>1)</sup> Communication présentée le 5 mars 1950 à l'assemblée de printemps de la Société Suisse de Chimie et publiée avec l'autorisation du Comité de rédaction.

<sup>2)</sup> *P. Jolibois*, Bl. Soc. Philom. de Paris, 124 (1942).

Considérons une solution très étendue: les ions y étant rares, on peut étudier au sein de celle-ci le comportement d'un ion isolé arrivant au contact d'une électrode; ceci en se plaçant sur le terrain de l'électrostatique classique.

Soit un cation ( $\text{Ag}^+$  par exemple). Il est attiré par la cathode supposée reliée à la terre (fig. 1). Le champ au voisinage de l'ion est celui formé entre une charge supposée ponctuelle et son image négative par rapport à la cathode. Il est donc évident que ce champ devient considérable lorsque l'ion va atteindre la paroi. Dans ce champ très important les molécules d'eau qui sont des dipôles sont rigidement orientées, leur côté hydrogène dirigé vers l'électrode. L'ion ne peut atteindre la paroi; une couche double se forme, c'est une couche de molécules d'eau orientées. Lorsque l'électrolyse a lieu, elle porte uniquement sur cette couche de molécules d'eau qui subit la rupture  $\text{H/OH}$ . On imagine cette rupture donnant naissance au processus suivant:



On voit donc de cette manière qu'à chaque rupture de molécule d'eau un électron a quitté la cathode et a pénétré dans le liquide attaché à un ion  $\text{OH}^-$ ; c'est de cette manière qu'on peut expliquer la conduction du courant. Les ions  $\text{OH}^-$  se trouvant ainsi concentrés à la cathode, le milieu devient alcalin, ce qui en présence des ions métalliques  $\text{Ag}^+$  amène souvent une précipitation d'oxyde (hydraté ou anhydre<sup>1</sup>).

D'autre part cet alcali se trouve en présence d'hydrogène atomique de grande réactivité; lorsque les conditions chimiques sont favorables, l'oxyde est réduit à la forme métallique. On voit ainsi que cette façon de voir explique parfaitement le dépôt métallique à la cathode, mais lui donne l'allure d'un phénomène secondaire; c'est exactement l'inverse de ce qui était supposé dans les théories classiques.

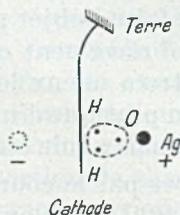


Fig. 1.

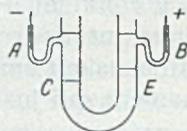


Fig. 2.

Nous désirons spécialement dans ce travail examiner les répercussions de cette manière de voir, sur la répartition des électrolytes à l'intérieur d'un récipient parcouru par le courant. Ce problème a été

<sup>1</sup>) A. Nicol, Ann. Chim. [12] 2, 2, 670 (1947); Mme Dominé-Bergès, Ann. Chim. [12] 5, 106 (1950).

étudié par *Hittorf* qui lui a donné une solution grâce à laquelle la vitesse absolue des ions a pu être abordée. Nous allons examiner comment cette nouvelle théorie permet d'envisager le même problème.

Si nous considérons un acide  $RH$  dans lequel plonge une cathode, au voisinage de cette dernière les ions  $H^+$  s'approchent et l'eau qui les entoure se décompose comme il a été dit précédemment. Il s'ensuit que l'hydrogène qui se dégage est emprunté à l'eau et non à l'acide. L'ion  $OH^-$  libéré par l'eau se combine à l'ion  $H^+$  de l'acide pendant que l'ion  $R^-$  sollicité par le champ se dirige vers l'anode. Dans ces conditions une couche d'eau sans cesse grandissante s'accumule à la cathode. Dans un tube cylindrique où l'électrolyte n'est pas agité, une surface de séparation se crée entre de l'eau pure et de l'acide qui fuit vers l'anode avec la vitesse de l'ion  $R^-$ . Cette propriété a été mise à profit par mon élève *Clerin*<sup>1)</sup> pour mesurer la vitesse des ions. Un raisonnement identique règle le phénomène symétrique qui se produit en présence des bases. Il suffit de considérer alors ce qui se passe à l'anode au lieu de la cathode. On explique ainsi une propriété des bases et des acides que j'ai publiée antérieurement<sup>2)</sup>, à savoir qu'au bout d'un certain temps de passage du courant électrique à voltage constant l'électricité cesse pratiquement de passer dans l'électrolyte.

Le cas des sels est également facile à analyser. Considérons un sel placé dans un tube en U et supposons que les électrodes soient susceptibles d'absorber les acides et les bases qui viennent s'y concentrer; ceci est facile à réaliser expérimentalement, il suffit de disposer au sommet du tube deux petits tubes en U auxiliaires où plongent les électrodes et où s'accumulent les produits de l'électrolyse (fig. 2).

Plaçons dans ce tube un sel alcalin  $R \cdot Na$  et supposons, ce qui est très fréquent, que l'acide  $RH$  ne soit pas oxydable. Le tube étant primitivement rempli de solution saline de conductibilité moléculaire  $A$ , Après un certain temps de passage du courant, du côté de la cathode il s'est créé entre la soude et le sel une surface de séparation  $C$  se mouvant vers l'anode avec la vitesse  $V$  de l'ion  $R^-$ . Du côté de l'anode une surface de séparation analogue  $E$  sépare l'acide du sel; elle se meut vers la cathode avec la vitesse  $U$ .

1° Si nous considérons la soude concentrée dans le petit tube  $A$ , c'est celle qui a disparu dans la portion  $BE$ .

2° La soude formée en  $AC$  est due à l'éloignement de la surface  $C$ .

La somme de ces deux quantités de soude représente la totalité de soude mise en liberté. D'après la loi de *Faraday* qui exclut toute con-

1) *Jacques Clerin*, Ann. Chim. [11] 20, 244 (1945).

2) *P. Jolibois*, C. r. 217, 133 (1943).

ductibilité métallique, s'il passe  $F$  coulombs dans le liquide, une molécule de soude doit être libérée.

Or la 1ère partie est  $\frac{UF}{A}$  exprimée en fraction de molécule-gramme:

La deuxième partie:  $\frac{VF}{A}$ .

La somme des deux doit être égale à 1 molécule, d'où une démonstration de la loi de Kohlrausch:

$$\frac{UF}{A} + \frac{VF}{A} = 1.$$

C'est ce phénomène que nous avons mis à profit dans la méthode de séparation qui fait l'objet de ce mémoire<sup>1)</sup>.

On place dans un tube en U primitivement rempli d'eau distillée la substance à étudier. Elle y est introduite soit sous forme de solution à l'aide d'une pipette capillaire, soit à l'intérieur d'une branche de tube dans une cupule en papier filtre lorsqu'elle est à l'état solide.

Ensuite on coiffe les deux extrémités du tube en U au moyen de deux « tubes de concentration » A et B comprenant les électrodes. Ces « tubes de concentration » sont des tubes droits fermés à leur extrémité inférieure et munis d'un renflement extérieur destiné à les maintenir à une hauteur fixe pendant la durée de l'expérience. Un peu au dessous du niveau du liquide une ouverture d'environ 2 mm permet le passage du courant. Celui-ci est amené au moyen de fils de platine situés à l'intérieur de tubes fins descendant jusqu'au fond des « tubes de concentration ». Cette manière d'enrober les électrodes permet aux bulles gazeuses qui se dégagent au cours de l'électrolyse de ne pas brasser le liquide des « tubes de concentration »; sinon il se créerait une convection du liquide empêchant la concentration de la substance formée par électrolyse, qui ainsi peut se concentrer au fond du tube laboratoire (fig. 3).

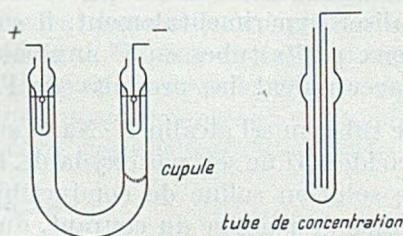


Fig. 3.

Au début de l'expérience il faut vaincre la résistance de l'eau distillée et appliquer aux électrodes une différence de potentiel continue, de l'ordre de plusieurs milliers de volts. Elle va en diminuant avec les progrès de l'électrolyse. Elle augmente de nouveau lorsque le produit à décomposer est épuisé. Afin d'éviter l'échauffement du liquide il convient de ne pas dépasser une intensité de quelques milliampères. Lorsque l'expérience est terminée il suffit de retirer les « tubes de concentration » afin d'en étudier le contenu.

On peut faire, grâce à cette technique, les opérations les plus variées. Je citerai quelques applications réalisées très facilement avec cet appareillage dans notre laboratoire<sup>2)</sup>. Nous avons pu extraire quantitativement la césine du sulfate de césium, qui se trouve ainsi décomposé en acide sulfurique et oxyde.

<sup>1)</sup> P. Jolibois, C. r. 225, 609 et 653 (1947).

<sup>2)</sup> P. Jolibois & M. Dominé-Bergès, C. r. 230, 888 (1950).

Le picrate de phénanthrène est totalement séparé en ses constituants et l'acide picrique formé cristallise dans le tube anodique.

Le sulfate de baryum est décomposé et on forme dans le tube cathodique par 24 heures 15 mg de baryte hydratée qui vient y cristalliser.

Le fluorure de calcium très insoluble résiste à ce mode de fractionnement.

Les sels complexes sont isolés en leurs éléments ioniques. Ainsi le chloroplatinate de potassium placé dans une cupule est séparé en potasse et acide chloroplatinique. Une électrolyse ordinaire ne permet pas ce résultat car l'hydrogène qui se dégage à la cathode réagit sur le sel qui entoure cette dernière et par son pouvoir réducteur fait apparaître du platine métallique. L'électrolyse est ainsi partiellement masquée par la superposition avec une réaction chimique secondaire.

Certains minéraux sont susceptibles d'être étudiés de cette manière. Les phosphates naturels réagissent d'une manière très variable suivant leur provenance.

Voici les taux d'extraction totale de l'acide phosphorique suivant l'origine du minéral :

Phosphate de Kola	4%
Phosphate de La O Kay	43%
Phosphate d'Océanie	83%
Phosphate de Floride	82%
Phosphate de Gafsa	96%
Phosphate du Maroc	98%
Phosphate cendre d'os	99%
Phosphate bicalcique (hydraté ou anhydre)	100%

Il ne s'agit là que de simples exemples car nous restons persuadé que cette technique peut dans bien des cas permettre très simplement des séparations quelquefois difficiles par les moyens classiques et, cela sans le secours d'aucun réactif. Cette méthode est parfois longue quand les sels sont peu solubles, mais elle n'exige que peu de surveillance et qu'une dépense insignifiante de courant électrique.

#### RÉSUMÉ.

Après avoir rappelé les résultats que nous avons précédemment obtenus sur la répartition des substances au cours d'une électrolyse aqueuse, nous avons indiqué comment on peut dans un grand nombre de cas réaliser pratiquement les fractionnements qui en résultent.

L'appareil décrit permet, dans les cas envisagés, des fractionnements puissants qui s'appliquent même à des corps presque insolubles comme le sulfate de baryum.

Laboratoire de chimie de l'Ecole Nationale Supérieure  
des Mines, Paris.

### 113. Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch. III<sup>1)</sup>. Entstehen bei der Labgerinnung der Milch gerinnungsaktive Stoffe?

von Hs. Nitschmann und P. Zahler.

(30. III. 50.)

Die nachfolgenden Ausführungen befassen sich mit den experimentellen Grundlagen einer Arbeit von *E. Baur & E. Herzfeld*<sup>2)</sup> „Über die Labgerinnung der Milch als Reizleitung“. Diese beiden Autoren hatten Versuche angestellt, in deren Ergebnis sie den Beweis dafür ersahen, dass die peptid- oder peptonartigen Abbauprodukte, welche unter der Wirkung des Labes, das als ein proteolytisches Ferment betrachtet wird, aus dem Casein entstehen, ihrerseits Labaktivität besitzen. Wenn dies richtig wäre, so würde es sich um eine für die Deutung der Vorgänge bei der Labung überaus wichtige Tatsache handeln. Da die These von *Baur & Herzfeld* aber mit anderen Beobachtungen in Widerspruch steht, nahmen wir uns die Mühe, die Versuche sorgfältig nachzuarbeiten.

Die Arbeit der beiden Autoren enthält zwei wichtige Versuche.

Beim ersten Versuch wurde Magermilch bei 37° gelabt und die zur Gerinnung erforderliche Zeit bestimmt. Die Schotte wurde im Verhältnis 1:10 zur Labung neuer Milch verwendet, und so fort, bis im letzten, d. h. vierten Ansatz das ursprüngliche Lab 1:1000 verdünnt war. Nach dem *Stroch-Segelecke*'schen Gesetz sollten die Labungszeiten im Verhältnis 1:10:100:1000 ansteigen. Aus der Tatsache, dass die Zeiten weniger anstiegen, ja vom dritten zum vierten Versuch wieder fielen, wurde von den Autoren auf die Anwesenheit gerinnungsaktiver Caseinspaltprodukte in der Schotte geschlossen.

Wir wollen zunächst unsere eigenen Versuche beschreiben und dann auf die von *Baur & Herzfeld* zurückkommen.

Die Gerinnungsversuche wurden in Reagenzgläsern im Thermostaten bei 35° ausgeführt. 10 cm<sup>3</sup> Magermilch (täglich frische Mischmilch der *Berner Verbandsmolkerei*) wurden 5 Minuten vorgewärmt, dann mit 1 cm<sup>3</sup> Lablösung bzw. Molke vom vorhergehenden Versuch versetzt und gut durchgemischt. Als Gerinnungszeit wurde diejenige Zeit genommen, die verstrich, bis beim Kippen des Reagenzglases an der Wand die ersten

<sup>1)</sup> Die ersten zwei Publikationen dieser Reihe sind: 1. *Hs. Nitschmann & W. Lehmann*, Zum Problem der Labwirkung auf Casein, *Hely.* **30**, 804 (1947), und 2. *Hs. Nitschmann & W. Lehmann*, Elektrophoretische Differenzierung von Säure- und Labcasein, *Exper.* **3**, 153 (1947).

<sup>2)</sup> *Z. physikal. Ch.* **98**, 460 (1921).

Flöckchen sichtbar wurden. Von diesem Moment an wurde die Probe noch 15 Minuten<sup>1)</sup> im Thermostaten gelassen; dann wurde zentrifugiert und im Überstehenden das pH potentiometrisch gemessen. Die Molke wurde dann entweder sofort weiterverwendet oder bis zur Verwendung im nächsten Versuch im Eisschrank aufbewahrt. Jede der Versuchsreihen wurde innerhalb eines Tages durchgeführt. Parallel zu den Molkenverdünnungsreihen wurden mit der gleichen Milch Gerinnungsreihen ausgeführt, bei denen direkt verdünnte Lablösungen ( $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{1000}$ ) zugesetzt wurden. Diese entscheidend wichtige Kontrolle fehlt merkwürdigerweise bei den Versuchen von *Baur & Herzfeld*. Die Lablösung für die erste Labung enthielt 1 g Labpulver *Marschall* pro 1000 cm<sup>3</sup>.

Tabelle 1.

Milchprobe	Verdünnung des Lab	Gerinnung mit Lab		Gerinnung mit Molke	
		Zeit in Minuten	pH nach der Ger.	Zeit in Minuten	pH nach der Ger.
I roh	1	0,5	6,58		
	1:10	5,0	6,58	5,6	6,55
	1:100	53,2	6,56	57,8	6,54
	1:1000	321,0	5,98	390,0	6,04
II roh	1	0,48	6,54		
	1:10	4,25	6,54	4,5	6,52
	1:100	47,0	6,50	38,2	6,50
	1:1000	240,0	6,01	250,0	5,95
III roh	1	1,5	6,64		
	1:10	6,5	6,66	6,0	6,65
	1:100	56,5	6,60	58,0	6,61
	1:1000	412,0	6,01	363,0	6,06
IV roh	1	1,5	6,62		
	1:10	7,0	6,62	7,0	6,63
	1:100	56,0	6,60	74,0	6,58
	1:1000	493,0	6,09	524,0	5,88
III 10 Minuten bei 62° pasteurisiert	1	0,75	6,62		
	1:10	6,5	6,62	6,5	6,62
	1:100	74,0	6,58	74,0	6,59
	1:1000	429,0	6,23	416,0	6,24
IV 10 Minuten bei 80° pasteurisiert	1	2,0	6,62		
	1:10	9,0	6,61	8,15	6,62
	1:100	97,5	6,61	85,0	6,59
	1:1000	508,0	6,36	521,0	6,32

Die Ergebnisse von 6 Versuchsreihen (siehe Tabelle) lassen sich wie folgt zusammenfassen.

<sup>1)</sup> Eine längere Wartezeit verändert das Resultat nicht, sofern inzwischen das pH nicht sinkt.

1. Die Zeiten für die Labgerinnungen und für die Molkengerinnungen sind bei Verwendung derselben Milch für entsprechende Verdünnungen annähernd gleich. Bei 18 vergleichbaren Gerinnungszeiten finden wir die Molkengerinnung im Vergleich zur Labgerinnung in 9 Fällen bis um 10% und in 3 Fällen bis um 20% langsamer; in 4 Fällen bis um 10% und in 2 Fällen bis um 20% rascher. Im Durchschnitt ergibt somit die Molkengerinnung eher etwas längere Zeiten als die Labgerinnung. In den Molken befinden sich somit ausser dem entsprechend verdünnten Lab keine gerinnungsaktiven Stoffe.

2. Das Proportionalitätsgesetz ( $\text{Zeit} \times \text{Konz.} = \text{Konst.}$ ) stimmt nur bis zur Verdünnung 1:100 leidlich. Bei 1:1000 sind die gemessenen Zeiten beträchtlich kürzer als die theoretisch zu erwartenden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von *Baur & Herzfeld*. Die Deutung ist aber eine ganz andere als die von den beiden Autoren gegebene: es handelt sich einfach um einen pH-Effekt. Bei den Verdünnungen bis zu 1:100 haben wir bis zur Gerinnung nahezu pH-Konstanz. Die Verdünnung 1:1000 aber braucht zur Gerinnung durchschnittlich 5—6 Stunden, in welcher Zeit bereits ein deutlicher pH-Abfall durch die Milchsäuregärung eintritt. Dass durch sinkendes pH die Labgerinnungszeiten stark herabgesetzt werden, ist wohl bekannt. *Baur & Herzfeld* waren sich dieses Umstandes auch bewusst; sie hatten sich aber begnügt, festzustellen, dass mit Lakmuspapier nicht vor 4 Stunden eine Säuerung nachweisbar wird und glaubten deshalb, innerhalb dieser Zeit der pH-Verschiebung keine Bedeutung beimessen zu müssen. Ihre Zeiten gehen auch in der Tat nicht über diese Grenze hinaus.

3. Unterschiede in den Gerinnungszeiten der einzelnen Versuchsreihen sind auf eine verschiedene Gerinnungsfähigkeit der Milchproben zurückzuführen.

Der zweite Versuch, mit dem *Baur & Herzfeld* ihre Reizleitungstheorie bewiesen zu haben glaubten, ist ihr Kapillarversuch.

Zwei Reagenzgläser sind in ihrem unteren Teil durch ein einige Zentimeter langes Kapillarrohr, das durch einen Glashahn abgeschlossen werden kann, miteinander verbunden. Die beiden durch die Kapillare kommunizierenden Gläser werden mit Magermilch gefüllt. Nachdem der Glashahn geschlossen wurde, gibt man in eines der beiden Reagenzgläser Lab. Bei 35° tritt Gerinnung darin ein, und es bildet sich am Anfang der Kapillare eine Front, wo Milchgel an flüssige Milch grenzt. Nun wird eine eventuelle Wanderung dieser Grenzfläche, die dank der verschiedenen Lichtdurchlässigkeit der beiden Phasen leicht erkenntlich ist, beobachtet. *Baur & Herzfeld* berichten nun über ein erstaunlich rasches Vorrücken der Grenzfläche, das im Mittel bei verschiedenen Versuchen 0,8 cm pro Stunde betrug, was weit über der abschätzbaren Diffusionsgeschwindigkeit des Labes liegt. Daraus wurde wiederum geschlossen, dass die Abbauprodukte des Caseins selbst labaktiv sind. Basierend auf dieser Annahme wurden Betrachtungen über den Mechanismus des raschen Vorrückens der Gerinnungsfront angestellt.

Wir haben diesen Versuch mehrere Male mit Kapillaren von 0,2, 0,4 und 0,6 mm Durchmesser wiederholt. Wir konnten aber nie ein merkliches Vorrücken der Gerinnungs-

front feststellen. Nach einigen Stunden tritt natürlich auf der ganzen Länge der Kapillare Milchsäuregerinnung ein, welcher gewöhnlich das Auftreten kleiner Bläschen vorausgeht. Durch Verwendung pasteurisierter Milch können diese Vorgänge hinausgezögert werden. Wir haben auch Versuche gemacht, wo eine Kapillare in senkrechter Stellung gerade in die Milch eintauchte. Es wurde Milch hochgesogen, die Kapillare verschlossen und nun unten im Gefäß Lab zugesetzt. Hier hätte die Koagulationsfront nach oben wandern müssen, aber auch das wurde nie beobachtet.

Es lässt sich natürlich nicht mit Sicherheit ermitteln, weshalb *Baur & Herzfeld* einen Effekt fanden, den wir nie reproduzieren konnten. Wir nehmen an, dass sie eine viel weitere Kapillare hatten (Angaben fehlen!) und dass Konvektionsströme, bedingt durch das Absinken kleiner Flöckchen geronnener Milch, für den Transport des Labes in der Kapillare verantwortlich waren.

Unsere Versuche schliessen also die Möglichkeit aus, dass bei der Labung labaktive Abbauprodukte des Caseins entstehen, die sich der Koagulation entziehen und in die Schotte übergehen. Sie schliessen aber nicht aus, dass die Labgerinnung als Ganzes betrachtet autokatalytisch verläuft. Dies ist sogar sicher der Fall, wenn man als Kriterium für das Fortschreiten der Reaktion die Teilchenvergrößerung nimmt, die der groben Flockung vorausgeht und die optisch leicht registriert werden kann. Streulichtmessungen<sup>1)</sup> z. B. an geeignet verdünnter Magermilch nach Labzusatz ergeben S-Kurven, wenn Lichtintensität gegen Zeit aufgetragen wird. Es ist aber nicht die Primärreaktion (enzymatischer Abbau), welche, wie *Baur & Herzfeld* meinten, autokatalytisch verläuft, sondern die Sekundärreaktion der Koagulation. Über diese Streulichtmessungen, die weitergeführt werden, wird später ausführlicher zu berichten sein.

### Zusammenfassung.

Es wurden die experimentellen Grundlagen einer Arbeit von *E. Baur & E. Herzfeld* über die Labgerinnung der Milch als Reizleitung nachgeprüft. Es wurde festgestellt, dass nach der Labgerinnung keine labaktiven Abbauprodukte des Caseins in der Molke zu finden sind. Die beiden Autoren gelangten zu ihrem Fehlschluss, weil sie der Milchsäuregärung zu wenig Aufmerksamkeit schenkten.

Institut für organische Chemie der Universität Bern.

<sup>1)</sup> Mit *R. Varin*.

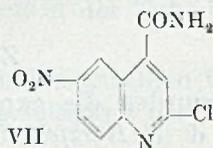
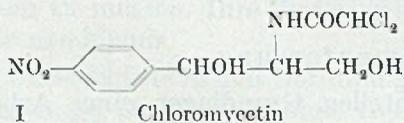
## 114. Die tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen

von J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr.

(15. IV. 50.)

### A. Einleitung.

Mit der Entdeckung des Chloromycetins (I) ist zum ersten Male eine natürliche Nitro-Verbindung in die Chemotherapie eingeführt worden<sup>1)</sup>. Die relativ geringe Toxizität und die gute Verträglichkeit dieses wirksamen Antibiotikums lenkten die Aufmerksamkeit wieder vermehrt den Nitro-Verbindungen zu. Die bisher untersuchten Nitro-Körper zeigten trotz guter Wirkung schlechte Verträglichkeiten, was ihrer Einführung in die Therapie hindernd im Wege stand. *Dann & Möller*<sup>2)</sup> versuchten, die chemotherapeutische Wirkungsweise von Nitro-Verbindungen mit ihrem Redox-Potential in Verbindung zu bringen. Wenn es zutreffen sollte, dass die Reduktion der Nitrogruppe durch die Mikroorganismen eine Voraussetzung für ihre spezifisch wachstumshemmende Wirkung darstellt, dann könnte die Messung des Redox-Potentials für die Bestimmung der Hemmwirkung herangezogen werden.



2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid

In einer früheren Arbeit<sup>3)</sup> haben wir bereits die tuberkulostatische Wirksamkeit von Chinolin-Derivaten beschrieben. In Anlehnung an die chemische Konstitution des Chloromycetins<sup>4)</sup> stellten wir nun eine Reihe von Nitrochinolin-Verbindungen her, die in 2-Stellung ein Chloratom und in 4-Stellung eine Säureamidgruppe besitzen. Dabei zeigte das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) ebenso starke Hemmwirkung auf das Wachstum der Tuberkelbakterien *in vitro* wie sie von *Youmans*<sup>5)</sup> beim Chloromycetin festgestellt werden konnte. Die Einführung von Alkyl-Resten in die

<sup>1)</sup> Ehrlich, Bartz, Smith & Joslyn, Science 106, 417 (1947).

<sup>2)</sup> Dann & Möller, B. 82, 76 (1949).

<sup>3)</sup> Büchi, Hurni & Lieberherr, Helv. 32, 1806 (1949).

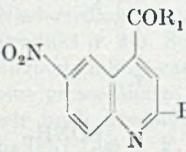
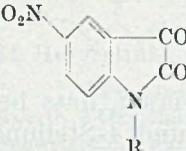
<sup>4)</sup> Controulis, Rebstock & Crooks, Am. Soc. 71, 2463 (1949).

<sup>5)</sup> Youmans, Youmans & Osborne, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 67, 426 (1948).

Säureamid-Gruppe der obigen Chinolin-Verbindung bewirkte dagegen eine starke Erniedrigung der Hemmwirkung. Beim Ersatz der Chlorgruppe durch eine Monoalkylaminogruppe bei gleichzeitiger Alkylierung der Säureamid-Gruppe wurde die Hemmwirkung ebenfalls stark erniedrigt. Überraschenderweise zeigte dann das 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI) wieder eine stärkere Hemmwirkung. Die zur Synthese dieser Nitrochinoline benötigten nitrierten Zwischenprodukte (die 5-Nitro-isatine II und III) wurden ebenfalls auf ihre tuberkulostatische Wirkung untersucht, waren aber nur schwach wirksam. Alle erwähnten Verbindungen sind von *H. Hurni* in vitro in der Nährlösung von *Dubos*<sup>1)</sup> mit Zusatz von Tween 80 geprüft worden<sup>2)</sup>.

Tabelle.

Tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen in vitro; Mittelwerte gegen 4 verschiedene Stämme vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis*.

Verbindung	Mol.-Gewicht	Grenzkonzentration der Wirkung in $W = \text{neg. Log. der molaren Konzentration}$
Chloromycetin <sup>3)</sup>	I <sup>4)</sup> 322	4,4
	$R_1 = -NH_2; R_2 = -Cl$ VII 251	4,6
	$R_1 = -NHCH_3; R_2 = -Cl$ VIII 265	3,0
	$R_1 = -NHC_2H_5; R_2 = -Cl$ IX 279	3,0
	$R_1 = -NHC_4H_9;$ $R_2 = -NHC_4H_9$ X 355	3,0
	$R_1 = -N(C_2H_5)_2;$ $R_2 = -N(C_2H_5)_2$ XI 355	4,1
	$R_1 = -OH; R_2 = -OH$ IV 234	3,3
		$R = -H$ II 192
$R = -COCH_3$ III 234		3,3

### B. Synthese der heterocyclischen Nitro-Verbindungen.

Wir stellten zunächst die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) nach dem von *Camps*<sup>5)</sup> zur Synthese der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure aus N-Acetyl-isatin benutzten Verfahren dar. 5-Nitro-N-

1) *Dubos*, Exper. 3, 45 (1947).

2) Genaue Bedingungen siehe *Hirt & Hurni*, Helv. 32, 378 (1949).

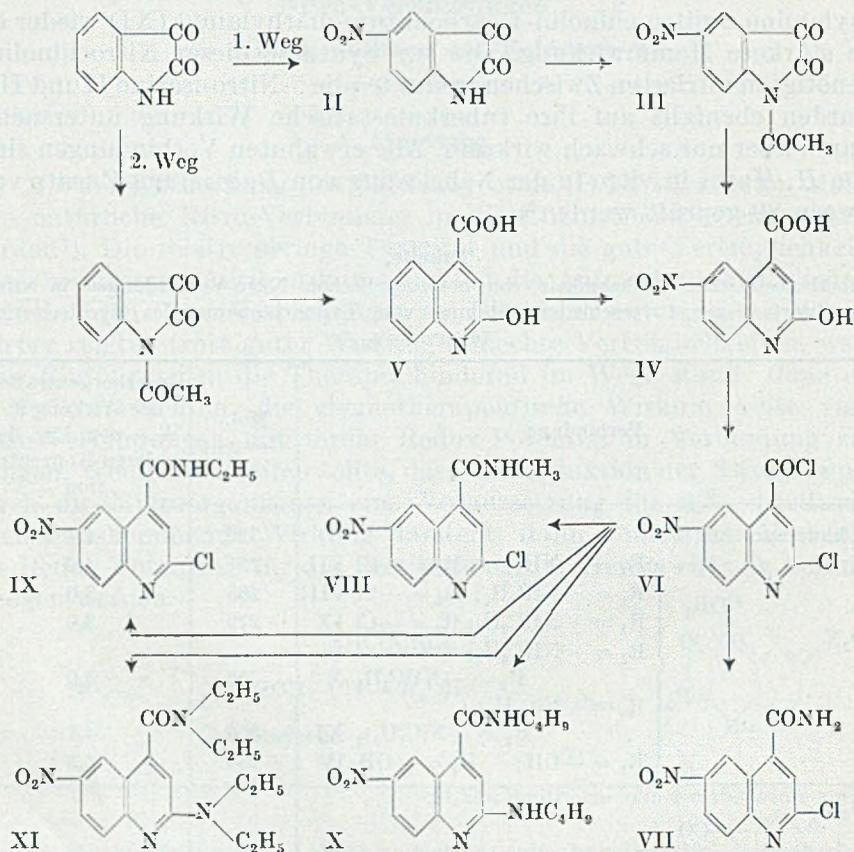
3) *Youmans, Youmans & Osborne*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 67, 426 (1948).

4) Die römischen Ziffern beziehen sich auf die Bezeichnungen im Reaktions-Schema.

5) *Camps*, Arch. Pharm. 237, 687 (1899).

acetyl-isatin (III)<sup>1)2)</sup> kochten wir mit verdünnter Natronlauge, um den heterocyclischen 5-Ring in einen 6-Ring zu erweitern. Auf diese Weise erhielten wir aber nur sehr wenig der gewünschten Säure (IV).

## Reaktions-Schema.



*Tschitschibabin*<sup>3)</sup> und später *Jensch*<sup>4)</sup> haben nachgewiesen, dass bei der Nitrierung von Chinolinverbindungen, die in 2- und 4-Stellung substituiert sind, nur 6-Nitro-chinolin-Derivate entstehen. Entsprechend gelang es uns, die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) durch Nitrierung von 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (V)<sup>5)</sup> in guter Ausbeute herzustellen. Zur Bestätigung der Stellung der Nitrogruppe am Chinolin-Kern oxydierten wir die so erhaltene Säure (IV) mit Kaliumpermanganat zu der die 6-Stellung beweisenden 2-Amino-5-

<sup>1)</sup> Baeyer, B. 12, 1312 (1879).

<sup>2)</sup> Schunck & Marchlewski, B. 28, 546 (1895).

<sup>3)</sup> Tschitschibabin, Witkowsky & Lapschin, B. 58, 803 (1925).

<sup>4)</sup> Jensch, DRP. 591 480.

<sup>5)</sup> Camps, Arch. Pharm. 237, 687 (1899).

nitro-benzoesäure. Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) entstand das Säurechlorid (VI), das mit konz. Ammoniak sehr leicht in das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) übergeführt werden konnte. Die entsprechende Umsetzung mit Methylamin bzw. Äthylamin, welche nur kurze Zeit beanspruchte, führte zum 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid (VIII) resp. -äthylamid (IX). Sobald wir aber die Alkylamine während längerer Zeit auf das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid (VI) einwirken liessen, wurde auch das 2-Chloratom durch die Alkylaminogruppe ersetzt. Auf diese Weise gelang uns die Herstellung von 2-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-butylamid (X) und von 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI).

### Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im Organisch-technischen Mikrolaboratorium der ETH, Zürich ausgeführt.

#### I. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 1. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 15 g 5-Nitro-N-acetyl-isatin trugen wir langsam in eine heisse Lösung von 7,5 g Natronlauge in 450 cm<sup>3</sup> Wasser ein und kochten 1 Stunde. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei ein orange-roter Niederschlag entstand. Zur Trennung der Säure von 5-Nitro-isatin lösten wir das rohe Produkt in 2-n. Sodalösung, extrahierten die Lösung mit Äther und fällten die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure mit Salzsäure wieder aus. Aus der Ätherlösung konnte dann eine grosse Menge 5-Nitro-isatin zurückgewonnen werden. Diese Operation wiederholten wir noch zweimal und reinigten die Säure durch Umkristallisation aus Eisessig. Erhalten: 1,05 g. F. 330—335° (Zers.). Ausbeute = 6,1%.

22,02 mg Subst. gaben 2,42 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 733 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 11,98% Gef. N 12,26%

#### II. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 2. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 20 g reinste, aus Eisessig umkristallisierte 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure wurden unter guter Kühlung in 200 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure durch Zerreiben mit Hilfe eines Pistills gelöst. Nach Kühlung auf -5° trugen wir 10 g fein verriebenes Kaliumnitrat ein und liessen die Mischung 1 Stunde in der Eis-Kochsalz-Kühlung stehen. Dann wurde auf Eis gegossen und das ausgeschiedene Nitroprodukt abfiltriert. Umkristallisation aus Eisessig ergab gelbe Kristalle. F. 339—344° (Zers.). Erhalten: 19 g, Ausbeute = 79%.

17,82 mg Subst. gaben 1,85 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 736 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 11,98% Gef. N 11,70%

#### III. Konstitutionsbeweis durch oxydativen Abbau.

2-Amino-5-nitro-benzoesäure. 1 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure lösten wir in 500 cm<sup>3</sup> kochendem Wasser und trugen portionenweise festes Kaliumpermanganat ein bis zur bleibenden Rotfärbung. Die Lösung wurde 2 Stunden gekocht, das überschüssige Permanganat mit Methanol zerstört und filtriert. Am Vakuum dampften wir die klare

Lösung auf ca. 40 cm<sup>3</sup> ein und fällten die Säure mit verdünnter HCl. Nach dem Erkalten entstanden gelbe Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert den Schmelzpunkt der 2-Amino-5-nitro-benzoesäure<sup>1)</sup> zeigten. F. 263—265° (Literatur: 265°).

9,25 mg Subst. gaben 1,27 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 734 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 15,39% Gef. 15,24%

#### IV. Herstellung der Säureamide.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid. 16 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure wurden mit 40 g Phosphorpentachlorid 1 Stunde am Rückfluss auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch destillierten wir in einem Wurstkolben am Vakuum. Es entstand ein gelbes Öl, das bald erstarrte. K<sub>p</sub>11 mm = 226—228°. Erhalten: 17 g, Ausbeute = 92,5%. Das frisch destillierte Säurechlorid lösten wir in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol und verwendeten diese Lösung für die folgenden Umsetzungen.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid. Die wasserfreie Toluol-Lösung von 6 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid gossen wir portionenweise und unter guter Kühlung in 100 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak, wobei sofort ein weisser, voluminöser Niederschlag entstand. Dieser wurde nach 15 Minuten Stehen abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol entstanden weisse Nadeln, F. 273—275°. Erhalten: 4,4 g, Ausbeute = 79%.

20,03 mg Subst. gaben 35,07 mg CO<sub>2</sub> und 4,51 mg H<sub>2</sub>O

6,12 mg Subst. gaben 0,92 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 734 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl Ber. C 47,72 H 2,41 N 16,70%

Gef. ,, 47,78 ,, 2,52 ,, 16,58%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid. 3 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurden in Toluol-Lösung mit 50 cm<sup>3</sup> einer 33-proz. wässrigen Methylamin-Lösung versetzt und 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid filtrierten wir ab, wuschen mit Toluol und kristallisierten aus Alkohol um. Erhalten: 2,1 g gelbe Nadeln. F. 268—269°. Ausbeute = 71%.

11,82 mg Subst. gaben 1,75 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 724 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl Ber. N 15,81% Gef. N 16,06%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-äthylamid. 3 g des oben erwähnten Säurechlorids in Toluol-Lösung liessen wir mit 50 cm<sup>3</sup> 33-proz. wässriger Äthylamin-Lösung während 15 Minuten bei Zimmertemperatur reagieren. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Erhalten: 1,9 g gelbe Nadeln, F. 257—258°. Ausbeute = 61%.

8,48 mg Subst. gaben 1,17 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (29°, 727 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl Ber. N 15,02% Gef. N 14,92%

2-n-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-n-butylamid. Eine wasserfreie Toluol-Lösung von 2,5 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurde mit 15 g n-Butylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Aus der ursprünglichen Toluol-Lösung konnte durch Einengen noch mehr Säureamid gewonnen werden. Erhalten: 1,8 g gelbe Nadelchen aus Alkohol, F. 195—196°. Ausbeute = 64%. Die Substanz war erst nach 5maligem Unkristallisieren analysenrein.

9,12 mg Subst. gaben 1,35 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 727 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 16,28% Gef. N 16,55%

2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid. 2,5 g des beschriebenen Säurechlorids wurden in Toluol-Lösung mit 15 g reinem Diäthylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es war nur wenig Säureamid aus-

<sup>1)</sup> Griess, B. II, 1730 (1878).

gefallen. Dieses wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Toluol-Lösung konnten wir noch mehr des gleichen Produktes gewinnen. Erhalten: 1,4 g gelbe Nadeln, F. 103–104°. Ausbeute = 50%.

19,71 mg Subst. gaben 45,18 mg CO<sub>2</sub> und 12,54 mg H<sub>2</sub>O

10,40 mg Subst. gaben 1,56 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 728 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 62,68 H 7,02 N 16,28%

Gef. „ 62,56 „ 7,12 „ 16,40%

### Zusammenfassung.

Es wurde auf die tuberkulostatische Wirksamkeit einiger Nitro-Verbindungen aufmerksam gemacht. Wir stellten das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid her, das wie das Antibiotikum Chloromycetin, Chlor-, Nitro- und Säureamid-Gruppen trägt. Sowohl die Einführung von Alkylresten in die Säureamid-Gruppe als auch der Ersatz der Chlorgruppe durch alkylierte Amine erniedrigt die tuberkulostatische Wirksamkeit der obigen Chinolin-Verbindung erheblich.

Pharmazeutisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;  
Wissenschaftliche Forschungsabteilung  
der Dr. A. Wander AG., Bern.



## 115. Über das $\beta$ -Dihydro-thebain

von H. Schmid und P. Karrer.

(18. IV. 50.)

Im Jahr 1905 liess *M. Freund*<sup>1)</sup> auf Thebain (I) Phenylmagnesiumbromid einwirken und erhielt dabei eine phenolische Base, die sich von I durch den Mehrgehalt von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> · H unterscheidet, das Phenyl-dihydro-thebain. *L. Small* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> haben beim sorgfältigen Studium dieser Reaktion sowie derjenigen mit Methylmagnesiumjodid, gefunden, dass dabei 2 Isomere ((+)  $\alpha$  und (+)  $\delta$ ) entstehen, die durch Hitze in (–)  $\delta$  und (–)  $\alpha$  Phenyl- bzw. Methyl-dihydro-thebain umgelagert werden. Nach *R. Robinson*<sup>3)</sup> kommt dem Phenyl-dihydro-thebain die Formel II zu, in der das Auftreten von vier Isomeren einerseits durch das asymmetrische C-Atom 10 und andererseits durch den atropisomeren Diphenylkern seine Erklärung findet. Es war nun in diesem Zusammenhang reizvoll, die Einwirkung des dem *Grignard*-Reagens ähnlichen Lithiumaluminiumhydrids auf Thebain (I) zu untersuchen, wobei bei analoger Reaktion III hätte entstehen müssen.

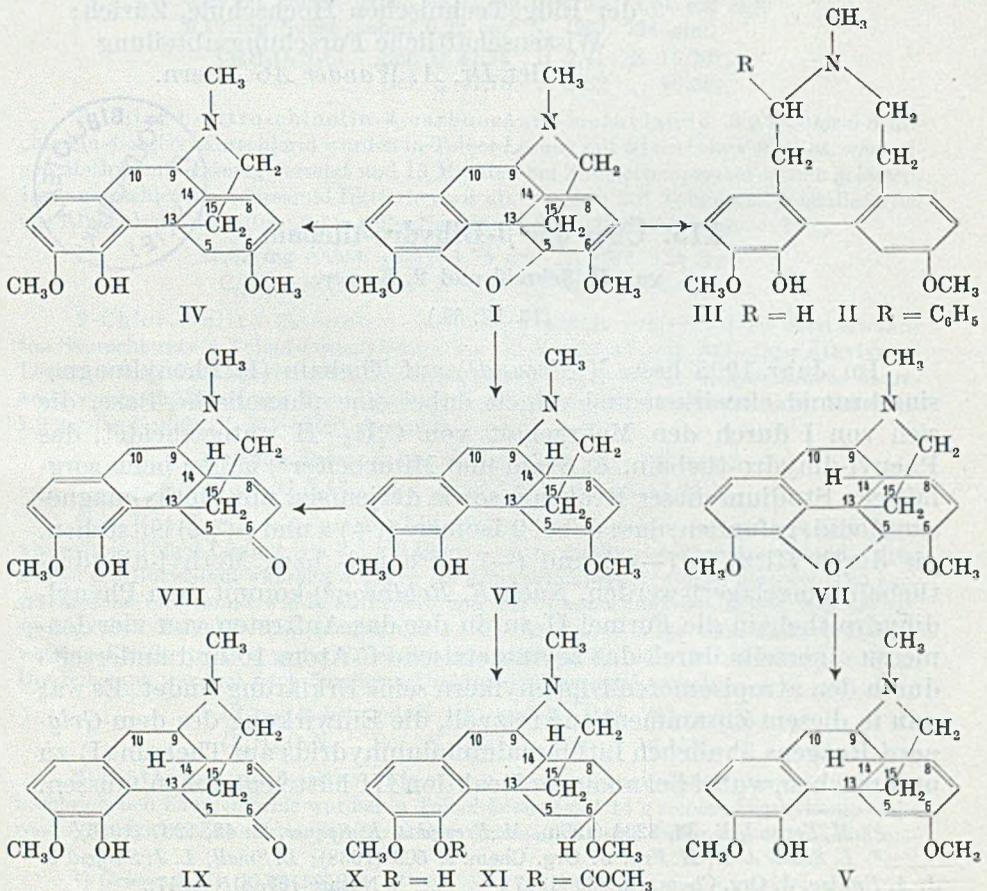
<sup>1)</sup> *M. Freund*, B. 38, 3234 (1905), *M. Freund & E. Speyer*, B. 49, 1287 (1916).

<sup>2)</sup> *L. Small & E. M. Fry*, J. Org. Chem. 3, 509 (1938); *L. Small, L. J. Sargent & J. A. Bralley*, J. Org. Chem. 12, 839 (1947).

<sup>3)</sup> *Nature* 160, 815 (1947).

Bei der Ausführung dieser Reaktion in siedendem Benzol-Äther-Gemisch erhielten wir in etwa 30-proz. Ausbeute ein Dihydro-thebain  $C_{19}H_{23}O_3N$  vom Smp.  $171-172^\circ$ , für das wir die Bezeichnung  $\beta$ -Dihydro-thebain vorschlagen. Die Verbindung ist stark rechtsdrehend,  $[\alpha]_D = +307^\circ$  (in Alkohol) und enthält ein nach *Zerewitinoff* nachweisbares aktives H-Atom. Dieses gehört einem schwach sauren Phenolhydroxyl an. Man kann das neue Dihydro-thebain aus seiner ätherischen Lösung mit 40-proz. Kalilauge ausziehen, wobei ein festes Kaliumsalz ausfällt. Die Farbreaktion mit Dichlorchinon-chlorimid ist intensiv blau, die Eisen(III)-chlorid-Reaktion grün. Es gelang aber wegen der Zersetzlichkeit des Dihydro-thebains nicht, ein definiertes Acylderivat zu erhalten. Bemerkenswert ist ferner seine Reduktionswirkung gegenüber ammoniakalischer Silbernitratlösung. Zur Charakterisierung stellten wir ferner das kristallisierte Pikrat sowie das Jodmethylat dar, letzteres kristallisiert mit 1 Mol. Pyridin.

Für ein Dihydro-thebain mit phenolischer Hydroxylgruppe sind in erster Linie die folgenden Strukturformeln III-VI in Betracht zu ziehen.



Für das  $\beta$ -Dihydro-thebain fällt III als mögliche Formel sicher weg. Zwar besitzt jenes wie Phenyl- und Methyl-dihydro-thebain<sup>1)</sup> (II) im UV. ein Maximum bei 283 m $\mu$  (Fig. 1), doch sind seine grosse Säureempfindlichkeit, seine leichte Reduzierbarkeit und seine reduzierenden Eigenschaften unvereinbar mit Formel III. Phenyl- und Methyl-

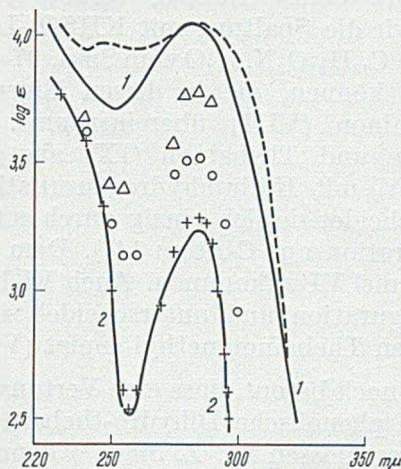


Fig. 1.

1  $\beta$ -Dihydro-thebain in Alkohol---  $\beta$ -Dihydro-thebain in 0,1-n. NaOH + 10% Alkohol2 Tetrahydro- $\beta$ -dihydro-thebain (Alkohol) $\beta$ -Dihydro-thebain in 0,1-n. HCl + 10% Alkohol

Δ nach ~6 Minuten seit Lösung ○ nach ~19 Minuten seit Lösung + Endwert

dihydro-thebain lassen sich nämlich nur schwer katalytisch hydrieren und sind gegenüber heisser konz. Salzsäure stabil. Das Maximum bei 283 m $\mu$  im Spektrum dieser Verbindungen ist allein auf den Guajakolteil der Molekel zurückzuführen, da es bei derselben Wellenlänge, erwartungsgemäss weniger intensiv, auch bei hydrierten Verbindungen wie X auftritt.

Die Basen IV, das phenolische Dihydro-thebain, und V, Thebainon-enol-methyläther, sind bereits bekannt. Ersteres bildet sich aus Thebain (I) durch Reduktion mit Natrium und Alkohol<sup>2)</sup>), letzteres aus Codeinmethyläther (VII) durch Erhitzen mit Natriumäthylat<sup>3)</sup>. Beide unterscheiden sich deutlich, namentlich in der spez. Drehung (+ 25,5<sup>0</sup> bzw. 9,6<sup>0</sup> gegenüber + 307<sup>0</sup>) von  $\beta$ -Dihydro-thebain und sind daher von letzterem verschieden.

Bemerkenswert am  $\beta$ -Dihydro-thebain ist die Leichtigkeit, mit der verdünnte Mineralsäure seine enolische Methoxylgruppe hy-

1) L. Small, L. J. Sargent &amp; J. A. Bralley, J. Org. Chem. 12, 839 (1947).

2) M. Freund &amp; C. Hölthof, B. 32, 175 (1899).

3) L. Small &amp; G. L. Browning, J. Org. Chem. 3, 618 (1938).

drolysiert. Das Fortschreiten der Reaktion lässt sich in der Veränderung des Absorptionsspektrums (Fig. 1) und im Absinken der spez. Drehung verfolgen. Eine 0,3-proz. Lösung von  $\beta$ -Dihydro-thebain in 0,1-n. Salzsäure erlitt bei 14° innerhalb einer Stunde einen Drehungsabfall von  $\sim 300^\circ$  auf den konstanten Endwert  $+ 47^\circ$  (siehe experimenteller Teil). Selbst Eisessig veränderte die Verbindung. Präparativ haben wir die Spaltung mit  $\text{KHSO}_4$ -Lösung<sup>1)</sup> ausgeführt und dabei eine Base  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  vom Smp. 97—99°,  $[\alpha]_D = +114^\circ$  (Alkohol), isolieren können, die in diesen Eigenschaften mit dem bekannten  $\beta$ -Thebainon (VIII) übereinstimmt. VIII bildet sich, neben  $\alpha$ -Thebainon und Thebainon (IX) aus dem phenolischen Dihydro-thebain (IV) mit Kaliumhydrogensulfatlösung<sup>1)</sup>. Vom Thebainon (IX) unterscheidet sie sich einzig durch entgegengesetzte (unnatürliche) Konfiguration am C-Atom 14<sup>1)</sup>. Dem  $\beta$ -Dihydro-thebain muss daher die Formel VI zukommen. Auch VI besitzt am C-14 die unnatürliche Konfiguration und unterscheidet sich darin von dem sonst gleich gebauten Thebainonmethyl-enolat (V).

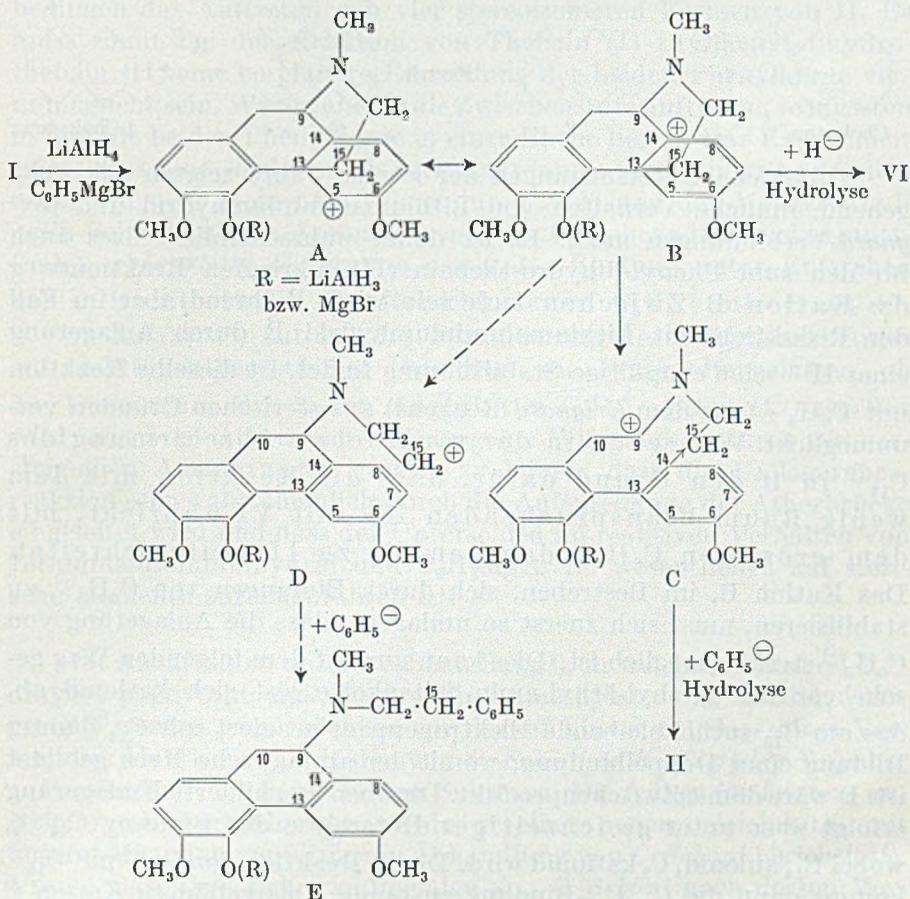
Schliesslich sei noch betont, dass eine Vertauschung der Formeln IV und VI für das phenolische Dihydro-thebain *Small's* und  $\beta$ -Dihydro-thebain ausgeschlossen ist. *L. Small*<sup>1)</sup> konnte nämlich zeigen, dass phenolisches Dihydro-thebain katalytisch zum Dihydro-thebainon- $\Delta^{6,7}$ -methyl-enolat reduzierbar ist, welches dann durch Hydrolyse in Dihydro-thebainon überging. Dihydro-thebainon entstand auf dem gleichen Weg auch aus Thebainonmethyl-enolat (V) über Dihydro-thebainon- $\Delta^{5,6}$ -methyl-enolat. Die Ähnlichkeit von IV, V und VI kommt im übrigen in der gemeinsamen, gegenüber Thebain (I) stark gesteigerten Säureempfindlichkeit zum Ausdruck. VI nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig ziemlich rasch 2 Mole Wasserstoff auf. Als Hauptprodukt isolierte man eine kristallisierte Tetrahydroverbindung X. Sie bildet ein Acetat XI, besitzt Phenolcharakter und wird durch 1-n. Salzsäure nicht verändert. Auch der für das Hydrochlorid des Acetates XI gefundene pK-Wert von 9,31 (in 0,1-n. KCl) ist mit der Formel XI im Einklang.

Über den Mechanismus der durch Lithiumaluminiumhydrid bewirkten Umwandlung von Thebain (I) in  $\beta$ -Dihydro-thebain (VI) lassen sich die folgenden Vorstellungen vertreten: Untersuchungen der letzten Zeit haben gezeigt, dass Lithiumaluminiumhydrid grundsätzlich befähigt ist, Äther, namentlich Allyläther, zu spalten<sup>2)</sup>. Auch bei der Thebainreduktion ist der primäre Angriffspunkt des Hydrids der Äther-Sauerstoff, der als einer Allyläther-Gruppe angehörig auf-

<sup>1)</sup> *L. Small & G. L. Browning*, J. Org. Chem. **3**, 618 (1938).

<sup>2)</sup> *A. Chatterjee & P. Karrer*, Helv. **33**, 802 (1950); *P. Karrer & O. Rüttner*, Helv. **33**, 812 (1950).

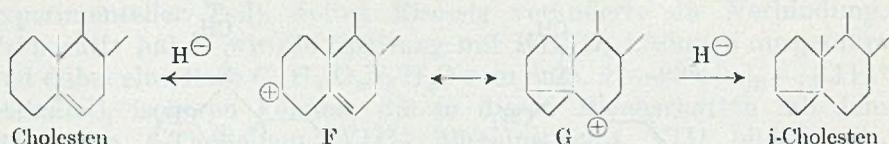
gefasst werden kann<sup>1</sup>). Unter Ringaufsprengung entsteht zunächst das Kation A. Dieses ist mesomer zu B und erfährt dadurch eine gewisse Stabilisierung. In die Elektronenlücke am C<sub>14</sub> springt nun das H<sup>⊖</sup> aus Lithiumaluminiumhydrid, womit die Reaktion ihren Abschluss findet. Hydrolyse der Gruppe –O–(LiAlH<sub>3</sub>) führt dann zu VI.



Es erscheint möglich, dass in geringem Umfang auch die Grenzform A mit dem Wasserstoffanion reagiert, wobei das phenolische Dihydro-thebain IV entstehen müsste. Bei unseren Versuchen haben wir IV zwar nicht angetroffen, seine Anwesenheit in geringer Menge im Reaktionsprodukt ist aber damit nicht ausgeschlossen.

<sup>1</sup>) Nach den Befunden von *L. Small* und Mitarbeitern reagieren nur solche Morphinalkaloide mit *Grignard*-Verbindungen, die sich vom Pseudocodein mit einer Doppelbindung zwischen C<sub>6</sub> und C<sub>7</sub> (Allyläther-Typen) ableiten. *R. E. Lutz & L. Small*, *Am. Soc.* **57**, 2651 (1935); *L. Small & K. C. Yuen*, *Am. Soc.* **58**, 192 (1936); *L. Small, H. M. Fitch & W. E. Smith*, *Am. Soc.* **58**, 1457 (1936); *L. Small, S. G. Turnbull & H. M. Fitch*, *J. Org. Chem.* **3**, 204 (1938).

Der oben geschilderte Reaktionsverlauf findet eine Parallele in der von uns untersuchten reduktiven Spaltung von Cholesterintosylat<sup>1)</sup>. Auch in diesem Falle tritt ein mesomeres Kation  $F \leftrightarrow G$  auf, das mit  $H^\ominus$  in beiden Richtungen unter Bildung von Cholesten einerseits und i-Cholesten andererseits reagiert.



Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre zeigten das weitgehend ähnliche Verhalten von Lithiumaluminiumhydrid und Grignard-Verbindungen auf<sup>2)</sup>. Es ist daher wahrscheinlich, dass auch für den zum Phenyl-dihydro-thebain (II) führenden Reaktionsweg das Kation B Zwischenstufe sein wird. Während aber im Fall der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid B durch Anlagerung eines  $H^\ominus$  seine endgültige Stabilisierung findet, ist dieselbe Reaktion mit  $C_6H_5^\ominus$  (aus dem Grignard-Reagens) aus sterischen Gründen verunmöglicht. Wir sehen in der räumlichen Abschirmung des  $C_{14}^\oplus$  in B den Grund dafür, dass die Reaktion mit dem wenig Raum beanspruchenden  $H^\ominus$  mit VI abbricht, mit dem grösseren  $C_6H_5^\ominus$  dagegen bis zu II weiterschreitet. Das Kation B, im Bestreben, sich durch Einfangen von  $C_6H_5^\ominus$  zu stabilisieren, muss sich zuerst so umlagern, dass die Anlagerung von  $C_6H_5^\ominus$  sterisch möglich ist. Dies kann nur auf dem folgenden Weg geschehen: Die Methyl-äthyl-amin-Seitenkette löst sich kationid ab, das am  $C_{13}$  zurückbleibende Elektronenpaar reagiert mit  $C_{11}^\oplus$  unter Bildung einer Doppelbindung, womit der aromatische Kern gebildet ist. D wäre damit Zwischenprodukt. Die oben geschilderte Umlagerung erfolgt aber unter gleichzeitiger Heterolyse der Bindung  $C_{14}-C_9$ , wobei  $C_{14}$  anionid,  $C_9$  kationid wird. Durch Reaktion von  $C_{14}^\ominus$  mit  $C_{15}^\oplus$  kommt dann die  $C_{14}-C_{15}$ -Bindung zustande. Das gebildete Kation C stabilisiert sich jetzt durch Anlagerung des  $C_6H_5^\ominus$  unter Bildung des metallorganischen Komplexes von II, dessen Hydrolyse unter Bindung eines Protons an das phenolische Sauerstoffatom das Phenyl-dihydro-thebain (II) liefert. Der Ablauf dieser Reaktion wird durch die Erzeugung des zweiten Benzolkernes gefördert. Die Ursache, weshalb die Grenzform D, die sich ohne weiteres mit  $C_6H_5^\ominus$  zu E um-

<sup>1)</sup> H. Schmid & P. Karrer, Helv. 32, 1371 (1949).

<sup>2)</sup> Zum Beispiel: Carbonylgruppen: R. F. Nystrom & W. G. Brown, Am. Soc. 69, 1197, 2548 (1947). Epoxyde: Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1885 (1948). Toluolsulfosäureester: H. Schmid & P. Karrer, Helv. 32, 1371 (1949). Ungesättigte quartäre Ammoniumsalze: H. Schmid & P. Karrer, Helv. 32, 960 (1949).

setzen könnte, nicht auftritt, ist offensichtlich auch sterischer Natur. *R. Robinson*<sup>1)</sup> hat gezeigt, dass im Phenyl-dihydro-thebain (II) die beiden Phenylkerne des Diphenyls nicht co-planar, sondern in einem Winkel zueinander angeordnet sind. Die dadurch hervorgerufene Atropisomerie, zusammen mit dem asymmetrischen C-Atom 9 (in II) bedingen das Auftreten von vier stereoisomeren Formen von II. Es muss somit bei der Reaktion von Thebain (I) zu Phenyl-dihydro-thebain (II) eine co-planare Einstellung der beiden Phenylkerne verunmöglicht sein. Würde aber D als Zwischenstufe auftreten, so müssten in ihm die beiden Phenylkerne in einer Ebene liegen. Das Experiment zeigt, dass eine solche co-planare Anordnung nicht eintritt. Folglich erfolgt in dem Moment, in dem durch Ablösung der Methyl-äthylamin-Seitenkette die Aromatisierung des Cyclohexadienstückes stattfindet, gleichzeitig Heterolyse der C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>-Bindung unter Entstehen von C. Damit führt die Reaktion von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>⊖</sup> mit B zu II.

*R. Robinson*<sup>1)</sup> hat bei der Formulierung des Reaktionsablaufes auf elektronentheoretischer Grundlage die Frage offengelassen, ob die Umlagerung durch den Angriff von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>⊖</sup> gegen C<sub>9</sub> ausgelöst wird oder vom Äthersauerstoff ausgeht. Wir glauben durch die vorstehenden Ausführungen gezeigt zu haben, dass die Umlagerungsreaktion sehr wahrscheinlich durch die Aufspaltung der Ätherbrücke eingeleitet wird und dass der Unterschied im reaktiven Verhalten von Lithiumaluminiumhydrid und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr im wesentlichen auf sterische Momente zurückzuführen ist.

Im Nachtrag zu unserer Abhandlung<sup>2)</sup>, in welcher N-Methyl-1,2-dihydro-papaverin aus Papaverin-jodmethylat und LiAlH<sub>4</sub> dargestellt worden war, möchten wir darauf hinweisen, dass diese Verbindung identisch ist mit der von *C. Schöpf & K. Tierfelder*<sup>3)</sup> früher auf anderem Wege hergestellten Substanz. Die früher für letztere angenommene Formulierung wurde in einer neuen, gleichzeitig mit unserer Mitteilung publizierten Abhandlung von *C. Schöpf* berichtigt<sup>4)</sup>. Unsere Base liess sich wie diejenige von *C. Schöpf* nach dessen Vorschrift (l. c.) in N-Methylpavin überführen.

### Experimenteller Teil.

#### β-Dihydro-thebain.

Man löste 3,0 g reines Thebain in 48 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol, destillierte davon 20 cm<sup>3</sup> ab, fügte 60 cm<sup>3</sup> absoluten Äther und 500 mg Lithiumaluminiumhydrid hinzu und hielt unter Stickstoff- (oder Wasserstoff-)atmosphäre 48 Stunden im Sieden. Nachher wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zerstört, das Reaktionsgemisch

<sup>1)</sup> Nature **160**, 815 (1947).

<sup>2)</sup> Helv. **32**, 960 (1949).

<sup>3)</sup> A. **497**, 22 (1932).

<sup>4)</sup> Exper. **5**, 201 (1949).

auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniak versetzt und über Hyflo-Supercel filtriert. Den Rückstand hat man mit fester Soda verrieben und mit Äther-Chloroform öfters ausgekocht; das Filtrat wurde mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Äther-Chloroform gut ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge haben wir mit 2-proz. Kalilauge, die etwas Natriumhydrogensulfid enthält, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Soda getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser-Gemisch erhielt man 1,12 g fast farbloser Kristalle; 0,09 g liessen sich aus der eingengten Mutterlauge gewinnen. Die durchschnittliche Ausbeute an einmal umkristallisiertem  $\beta$ -Dihydrothebain betrug 42%. Zur weiteren Reinigung wurde es noch mehrmals aus Äther und Alkohol umkristallisiert. Smp. 171—172°.

$$[\alpha]_D^{18} = +307^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,638; \text{absoluter Alkohol})$$

$C_{19}H_{23}O_3N$	Ber. C 72,80	H 7,40	N 4,47	2 OCH <sub>3</sub> 19,82	1 akt. H 0,32 <sup>1)</sup>
(313,20)	Gef. ,, 72,98	,, 7,39	,, 4,73	,, 19,94	,, ,, 0,31; 0,30%

Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung zuerst eine braune, flockige Fällung, die auf Zugabe von mehr Reagens in eine schmutziggriene, trübe Lösung übergeht; konz. Salpetersäure löst sie unter schwacher Gelbfärbung. Mit konz. Schwefelsäure werden die Kristalle gelb angefärbt; ihre Lösung in Schwefelsäure ist schwach gelb. Kaliumpermanganat in saurer Lösung wird von  $\beta$ -Dihydrothebain momentan entfärbt. Dessen alkoholische Lösung reduziert ammoniakalische Silbernitrat-Lösung langsam schon in der Kälte, rasch beim Erwärmen<sup>2)</sup>. Die Acetonlösung gibt bei Gegenwart von etwas verdünnter Lauge mit Dichlorchinonchlorimid eine intensive blaue Farbreaktion.

Pikrat: Man löste 70 mg Substanz in möglichst wenig Alkohol und versetzte mit überschüssiger, gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung. Nach 1 Stunde wurde das Pikrat abgesaugt (109 mg) und aus Aceton-Alkohol umkristallisiert. Es färbte sich ab 160° dunkel und schmolz unter Zersetzung bei 173°.

$C_{25}H_{28}O_{10}N_4$	Ber. C 55,33	H 4,83	N 10,33	2 OCH <sub>3</sub> 11,45%
(542,24)	Gef. ,, 55,46	,, 4,57	,, 10,45	,, 11,41%

Jodmethylat: Man löste 60 mg  $\beta$ -Dihydrothebain in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Tetrahydrofuran, kühlte auf -15 bis -20° ab und tropfte 0,4 cm<sup>3</sup> frisch destilliertes Methyljodid zu. Nach einigen Minuten trat Trübung und Ausscheidung eines farblosen Öles ein. Man hielt das Reaktionsgemisch noch einige Minuten in der Kältemischung, hierauf 15 Minuten bei 18° und dampfte es dann im Vakuum bei tiefer Temperatur ein. Nach dem Verreiben mit trockenem Äther erhielt man ein farbloses Pulver, das aus trockenem Aceton-Äther-Gemisch umgefällt und dann 3mal aus Pyridin-Äther umkristallisiert wurde. Fast farblose Nadeln, die sich beim Erhitzen über 120° allmählich zersetzen; sie enthalten Kristallpyridin. Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_3NJ, C_5H_5N$	Ber. C 56,16	H 5,85	N 5,25	2 OCH <sub>3</sub> 11,62	2 CH <sub>3</sub> an N geb. 5,63%
(534,19)	Gef. ,, 56,63	,, 6,08	,, 5,49	,, 11,69	,, an N geb. 5,02%

$$[\alpha]_D^{16} = +54^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,931; \text{absoluter Alkohol})$$

Das obige pyridinhaltige Jodmethylat wurde 4mal mit je 2 cm<sup>3</sup> reinstem Chloroform abgedampft und dann aus Chloroform-Äther umgefällt, wobei es nach längerem Reiben als fast farbloses, amorphes Pulver herauskam. Zur Analyse wurde es bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_3NJ, H_2O$	Ber. C 50,83	H 5,98	N 2,97	2 OCH <sub>3</sub> 13,15%
(472,16)	Gef. ,, 50,54	,, 5,85	,, 3,04	,, 13,58%

1) Für Thebain fand man nur Spuren (0,06%) aktiven Wasserstoff.

2) Die feste Substanz kann durch oftmaliges Verreiben mit 0,5-n. Kalilauge in Lösung gebracht werden; sie fällt aus der Lauge auf Zusatz von Ammoniumchlorid wieder aus. Beim Ausschütteln der ätherischen Lösung mit 40-proz. Kalilauge fällt ein festes Kaliumsalz aus.

Die wässrige Lösung des Jodmethylates zeigte auf Zusatz von Hydrogencarbonat keine Trübung und es liess sich aus der alkalischen Lösung mit Äther nichts ausschütteln; sie gab mit verdünntem Wasserstoffsuperoxyd eine trübe, orange Färbung.

**Acylierungsversuche:** Beim Versuch,  $\beta$ -Dihydro-thebain mit Pyridin und Essigsäureanhydrid zu acetylieren, beobachtete man auch beim Arbeiten unter mildesten Bedingungen Dunkelfärbung und Verharzung. Als man  $\beta$ -Dihydro-thebain in Chloroform-Äther-Lösung bei Gegenwart von 2-n. Kalilauge mit Essigsäureanhydrid im Vakuum zuerst bei 0°, dann bei 20° zwei Stunden schüttelte, isolierte man nur unverändertes Ausgangsmaterial. Mit Benzoylchlorid trat unter ähnlichen Bedingungen starke Verharzung ein. Erwähnt sei noch, dass  $\beta$ -Dihydro-thebain beim Erwärmen mit Phenylhydrazin in Essigsäure gleichfalls verharzte.

$\beta$ -Dihydro-thebain reagierte nicht mit Phenylsenfö. Nach 14tägiger Einwirkung des Senföles bei 30° im Vakuum konnte man nur unverändertes Ausgangsmaterial isolieren.

**Einwirkung von Säure auf  $\beta$ -Dihydro-thebain:** Durch Säureeinwirkung veränderte sich  $\beta$ -Dihydro-thebain rasch, was aus der Abnahme der Drehung und der Veränderung des UV.-Absorptionsspektrums (siehe theoretischer Teil) hervorgeht. Es wurde dabei u. a. eine Methoxylgruppe abgespalten.

a) 30 mg reinstes  $\beta$ -Dihydro-thebain hat man in 10 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure gelöst und in Zeitabständen die Drehung gemessen.

Zeit in Minuten seit Lösung	$[\alpha]_D^{13,5}$	Zeit in Minuten seit Lösung	$\alpha_D^{13,5}$
0	$\approx +300^\circ$ (extrapol. Wert)	28	+77°
7	+190°	39	+70°
9	+160°	69	+50°
12	+130°	85	+46,7°
17	+100°	105	+46,7 $\pm$ 3° (Endwert)

b) 18,7 mg reinstes  $\beta$ -Dihydro-thebain hat man in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und wie oben die Drehung bestimmt.

Zeit seit Lösung	$[\alpha]_D^{18}$
17 Minuten	+313°
36 Minuten	+292°
19 Stunden	+12,8° $\pm$ 3° (Endwert)

c) **Präparativer Ansatz:** 353 mg  $\beta$ -Dihydro-thebain liess man in 8 cm<sup>3</sup> Wasser mit 310 mg Kaliumhydrogensulfat 15 Stunden<sup>1)</sup> bei 18° stehen. Dann wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und die Base durch tropfenweise Zugabe von Sodalösung ausgefällt. Man ätherte aus und arbeitete in üblicher Weise auf. Da sich das Reaktionsprodukt nicht kristallisieren liess, haben wir es an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) (Säule 10  $\times$  1,6 cm) chromatographiert. Benzol sowie Benzol-Äthergemische eluierten nur Spuren ölicher Substanz. Nachher hat man mit Äther eluiert. Die ersten neun Fraktionen, welche beim Anreiben mit sehr wenig feuchtem Essigester kristallisierten, wurden vereinigt, getrocknet, in Essigester gelöst und mit Äther etwas Harz ausgefällt. Aus dem Filtrat erhielt man nach

<sup>1)</sup> Bei 5-stündiger Einwirkungsdauer konnte die Ausbeute an  $\beta$ -Thebain beträchtlich erhöht werden.

der Zugabe von wenig Wasser in geringer Menge farblose Nadeln, die nochmals aus Essigester-Äther-Wasser umkristallisiert wurden. Zur Analyse gelangte ein lufttrockenes Präparat. Smp. 97—99° nach vorgängigem Sintern.

$C_{18}H_{21}O_3N, H_2O$  Ber. C 68,10 H 7,31 N 4,42  $OCH_3$  9,79%  
(317,20) Gef. „ 68,20 „ 6,98 „ 4,74 „ 10,42%

$[\alpha]_D^{18} = +114,3^\circ (\pm 2^\circ)$  ( $c = 1,067$ , Alkohol)

Die späteren Äthereluatete aus dem Chromatogramm sowie Äther-Chloroform-Alkohol-Eluatete gaben nur Öle, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

Die obige Verbindung ist offensichtlich identisch mit dem  $\beta$ -Thebainon von *L. Small & G. L. Browning*<sup>1)</sup>. Dieser Körper kristallisiert gleichfalls als Hydrat, schmilzt bei 98—99° und besitzt  $[\alpha]_D^{27} = +114,9^\circ$  ( $c = 0,496$ ; Alkohol).

#### Katalytische Hydrierung von $\beta$ -Dihydro-thebain.

a) 34,356 mg Substanz, in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 40 mg PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff geschüttelt, nahmen bei 21,3° und 728 mm Druck innerhalb einer Stunde 5,75 cm<sup>3</sup> Wasserstoff, entsprechend 1,99 Mol., auf.

b) 121,0 mg Substanz in 6 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 100 mg PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff geschüttelt, absorbierten bei 18° und 733 mm Druck innerhalb einer Stunde, wonach die Hydrierung zum Stillstand kam, 20,05 cm<sup>3</sup> Wasserstoff. Dies entspricht 2,10 Mol.

c) Zur präparativen Hydrierung löste man 630 mg frisch umgelöstes  $\beta$ -Dihydro-thebain in 6 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und hydrierte bei Gegenwart von 400 mg in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig aushydriertem PtO<sub>2</sub>. In knapp einer Stunde kam die Hydrierung nach der Aufnahme von 2,05 Mol. H<sub>2</sub> zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte die Lösung im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und setzte die Base mit Ammoniak in Freiheit. Nach dem Extrahieren mit Äther wurde die ätherische Lösung 3mal mit 1-n. Kalilauge ausgeschüttelt, wobei eine geringe Menge Substanz in die Lauge ging. Nach der üblichen Aufarbeitung nahm man den teilweise kristallinen Rückstand in Benzol auf und chromatographierte an Aluminiumoxyd (*Brockmann*). Benzol-Petroläther-Gemisch und Benzol eluierten nur Spuren Substanz. Benzol-Äther-Gemisch 10:0,5 eluierte in geringer Menge eine kristalline Verbindung, die wir nicht weiter untersucht haben. Die Hauptmenge wurde mit Benzol-Äther-Gemisch 10:2 ausgewaschen. Das Tetrahydro- $\beta$ -dihydro-thebain stellte nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther, Äther und Alkohol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 143,5—144,5° dar<sup>2)</sup>.

$C_{19}H_{27}O_3N$  Ber. C 71,87 H 8,58  $OCH_3$  19,57 aktiv. H 0,32%  
(317,23) Gef. „ 71,81 „ 8,15 „ 19,50 „ „ 0,34%

$[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ (\pm 2^\circ)$  ( $c = 0,986$ ; absoluter Alkohol)

Die Farbreaktion mit dem *Gibb*'schen Reagens ist intensiv blauviolett. Die alkoholische Lösung gab mit Eisen(III)-chlorid zuerst eine braune Fällung, dann eine grüne Lösung.

50 mg Tetrahydrobase wurden mit 2 cm<sup>3</sup> 1-n. Salzsäure 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Durch vorsichtige Ammoniakzugabe fällte man die Base kristallin aus. Ihr Schmelzpunkt lag nach der Sublimation bei 130° (Badtemperatur) unter 0,02 mm und nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 140—141°. Sie zeigte in der Mischung mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunkterniedrigung.

$C_{19}H_{27}O_3N$  Ber. C 71,87 H 8,58 N 4,42  $OCH_3$  19,57%  
(317,23) Gef. „ 72,02 „ 8,49 „ 4,37 „ 19,43%

Acetat: Das Acetat der Tetrahydrobase bereitete man in üblicher Weise entweder durch 1 ½ stündiges Erwärmen mit Natriumacetat-Eisigsäureanhydrid oder mit Pyridin-

<sup>1)</sup> *J. Org. Chem.* **3**, 618 (1938).

<sup>2)</sup> Die Verbindung ist vermutlich identisch mit Dihydro-thebainol-6-methyläther, für den der Smp. 140,5—142°,  $[\alpha]_D^{21} = -23,4$  und eine emeraldgrüne Eisen(III)-chloridreaktion angegeben wird; *L. Small & G. L. Browning*, *J. Org. Chem.* **3**, 618 (1938).

Essigsäureanhydrid bei 30° während 24 Stunden. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Eiswasser gelöst, die Flüssigkeit mit Soda vorsichtig auf alkalische Reaktion gebracht und ausgeäthert. Der Äther wurde über Natriumhydrogencarbonat getrocknet, abdestilliert und der Rückstand bei 160° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm destilliert. Man erhielt ein farbloses Glas, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisierte. Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Petroläther und Alkohol-Wasser-Gemisch bei 110–111°.

$C_{21}H_{29}O_4N$	Ber. C 70,15	H 8,20	2 $OCH_3$ 17,28%
(359,25)	Gef. „ 70,15; 70,55	„ 8,14; 8,35	„ 17,22%

Die Substanz zeigte bei der potentiometrischen Titration als Hydrochlorid in 0,1-n. KCl-Lösung bei einer Konzentration von  $9,03 \cdot 10^{-4}$  den pK-Wert 9,31. Es muss sich demnach bei dem oben beschriebenen Acetat um eine O-Acetylverbindung handeln.

### Zusammenfassung.

Thebain wird durch  $LiAlH_4$  in ein Dihydro-thebain ( $\beta$ -Dihydro-thebain, VI) übergeführt, dessen Konstitution ermittelt worden ist. Die Verbindung ist stereoisomer mit dem schon bekannten „Thebainon-enol-methyläther“ (V) und unterscheidet sich von diesem durch Konfigurationsänderung am C-Atom 14. Die primäre Reaktion bei der Einwirkung von  $LiAlH_4$  auf Thebain ist eine Spaltung der Äthergruppe des Alkaloids.

Es wird eine Erklärung zu geben versucht, warum bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumchlorid auf Thebain die Bildung des Phenyl-dihydro-thebains mit einer tiefgreifenden Umlagerung in der Molekel verbunden ist, während beim Umsatz mit  $LiAlH_4$  die Reaktion in einer frühen Stufe abbricht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 116. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

3. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Alkaloide M und N aus der Fraktion der „schwachen Basen“

von W. Friedrich<sup>2)</sup> und E. Schlittler.

(19. IV. 50.)

In der ersten Mitteilung<sup>3)</sup> über die Alkaloide aus *Buxus sempervirens* L. haben wir gezeigt, wie die alkaloidischen Gesamtinhaltsstoffe in zwei Rohfraktionen zerlegt werden können. Ausschütteln der wässrigen Alkaloidlösungen beim Neutralpunkt lieferte die „schwachen

<sup>1)</sup> 2. Mitt. K. Heusler & E. Schlittler, Helv. 32, 2226 (1949).

<sup>2)</sup> Diese Arbeit bildet den zweiten Teil der Dissertation Werner Friedrich, Basel 1949.

<sup>3)</sup> E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, Helv. 32, 2209 (1949).

Basen“, wogegen die „starken Basen“ erst bei stark ammoniakalischer Reaktion vom Chloroform aufgenommen wurden.

In unserer ersten Arbeit haben wir dann für die Auftrennung der „starken Basenfraktion“ und für die Isolierung einzelner Alkaloid-individuen ein Verfahren ausgearbeitet, bei welchem die Trennung über äthanol-lösliche und äthanol-unlösliche Oxalate eine wichtige Rolle spielt. In der vorliegenden Mitteilung haben wir dieses Verfahren auf die „schwachen Basen“ übertragen, die bis jetzt überhaupt noch nicht bearbeitet worden sind.

Die äthanolische Lösung der „schwachen Basen“ wird mit 10-proz. äthanolischer Oxalsäure genau auf Lackmus neutralisiert. Im Gegensatz zu den „starken Basen“ liefern die „schwachen Basen“ nur geringe Mengen von schwerlöslichen, dunkelgefärbten Oxalaten, die verworfen wurden. Die abfiltrierte Lösung hinterlässt nach dem Eindampfen die rohen, schaumigen, äthanol-löslichen Oxalate, die nach Schema IV (Schema I—III siehe 1. und 2. Mitteilung) aufgearbeitet werden. Die Ausbeuten sind wie früher auf eine Menge von 10 kg getrockneter Buchsblätter umgerechnet. Für die Einzelheiten verweisen wir auf den experimentellen Teil.

Aus dem Schema ist ersichtlich, dass es uns gelang, zwei neue Alkaloide M ( $C_{27}H_{46}ON_2$ ) und N ( $C_{22}H_{35}O_2N$ ) zu isolieren. Die Ausbeuten an kristallisierten Individuen sind auch hier sehr klein und betragen, berechnet auf getrocknete Blätter, etwa ein bis zwei hundertstel Promille.

#### Alkaloid M.

Das Alkaloid M kristallisiert aus Aceton in glänzenden Schuppen und schmilzt bei 203—205°. Es besitzt als bisher einziges Buchsalkaloid einen negativen Drehwert ( $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ , in Chloroform). Die Analysen stimmen ausgezeichnet auf die Bruttoformel  $C_{27}H_{46}ON_2$ , eine Molekulargewichtsbestimmung in Campher ergab aber einen um ca. 20% zu tiefen Wert. C-Methylbestimmungen nach *Kuhn-Roth* lieferten 1,98 und 2,16 Mol Essigsäure. Die *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigte zwei aktive Wasserstoffatome an und die N-Methylbestimmung eine einzige N-Methylgruppe. Auf Grund dieser analytischen Resultate und der bei den Buchsalkaloiden A<sup>1)</sup> und L<sup>2)</sup> gesammelten Erfahrungen erscheint es naheliegend anzunehmen, dass das eine N-Atom sekundär gebunden als  $-NH-CH_3$ -Gruppe vorliegt, während das andere an einer Ringbildung beteiligt ist. Das zweite aktive Wasserstoffatom dürfte von einer Hydroxylgruppe herrühren.

#### Alkaloid N.

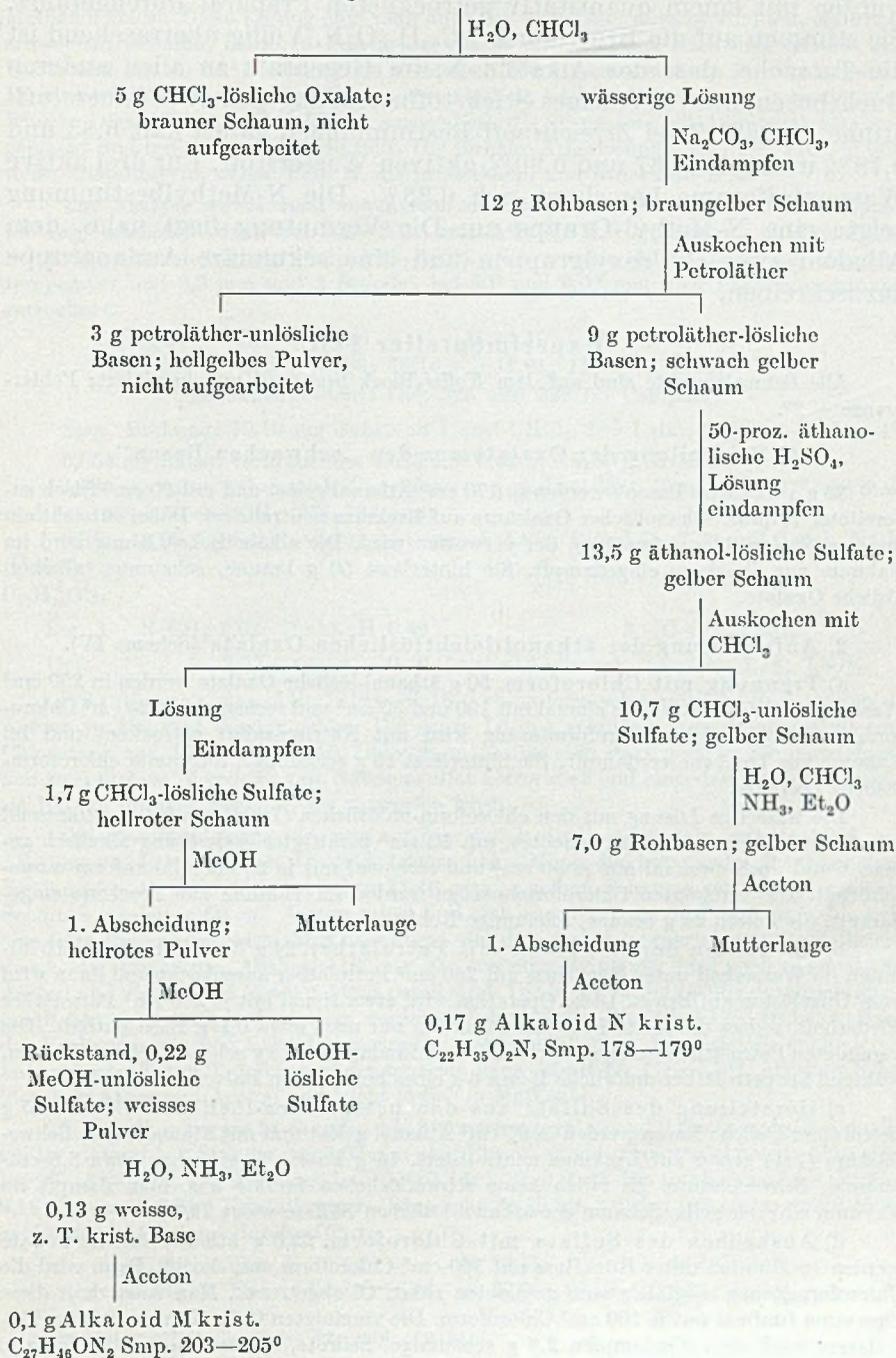
Die länglichen, sechseckigen und farblosen Kristalle des Alkaloids N werden auf dem *Kofler*-Block bei 120° undurchsichtig und schmel-

<sup>1)</sup> Vgl. 2. Mitteilung, Helv. 32, 2209 (1949).

<sup>2)</sup> Vgl. 4. Mitteilung, siehe folgende Arbeit S. 878.

Schema IV.

25 g äthanol-lösliche Oxalate



zen dann scharf bei 178—179°. Bei der quantitativen Trocknung ergibt sich eine totale Gewichtsabnahme von 9,18%. Alle Analysen wurden mit einem quantitativ getrockneten Präparat durchgeführt. Sie stimmen auf die Bruttoformel  $C_{22}H_{35}O_2N$ . Völlig überraschend ist die Tatsache, dass das Alkaloid N, im Gegensatz zu allen anderen Buchsbasen, nur ein einziges Stickstoffatom, dagegen zwei Sauerstoffatome enthält. Zwei *Zerewitinoff*-Bestimmungen gaben kalt 0,83 und 0,78% und heiss 0,87 und 0,90% aktiven Wasserstoff. Für drei aktive Wasserstoffatome berechnet sich 0,88%. Die N-Methylbestimmung zeigte eine N-Methyl-Gruppe an. Die Vermutung liegt nahe, dem Alkaloid zwei Hydroxylgruppen und eine sekundäre Aminogruppe zuzuschreiben.

### Experimenteller Teil.

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

#### 1. Herstellung der Oxalate aus den „schwachen Basen“.

35 g „schwache Basen“ werden in 170 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und mit 60 cm<sup>3</sup> frisch zubereiteter 10-proz. äthanolischer Oxalsäure auf Lackmus neutralisiert. Dabei entsteht ein dunkler Niederschlag (etwa 1 g), der verworfen wird. Die alkoholische Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Sie hinterlässt 50 g braune, schaumige alkoholische Oxalate.

#### 2. Aufarbeitung der äthanol-leichtlöslichen Oxalate (Schema IV).

a) Trennung mit Chloroform. 50 g äthanol-lösliche Oxalate werden in 250 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, filtriert und je einmal mit 100 und 50 cm<sup>3</sup> und sechsmal mit 25 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft. Sie hinterlässt 10 g schaumige, rotbraune chloroform-lösliche Oxalate.

Die wässrige Lösung mit den chloroform-unlöslichen Oxalaten wird anschliessend mit 50 cm<sup>3</sup> Chloroform unterschichtet, mit 50 cm<sup>3</sup> gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und noch zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> und sechsmal mit je 25 cm<sup>3</sup> Chloroform geschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Sie liefern 24 g braune, schaumige Rohbasen.

b) Auskochen der Rohbasen mit Petroläther. 24 g Rohbasen werden 15 Minuten im Wasserbad unter Rückfluss mit 250 cm<sup>3</sup> Petroläther ausgekocht und dann wird vom Ungelösten abfiltriert. Diese Operation wird etwa 10mal mit je 200 cm<sup>3</sup> Petroläther wiederholt, sodass die letzte Petrolätherfraktion nur noch etwa 0,1 g Base enthält. Die vereinigten Petrolätherauszüge liefern nach dem Eindampfen 18 g schwachgelben Schaum, während als petroläther-unlösliche Basen 6 g eines hellbraunen Pulvers zurückbleiben.

c) Herstellung des Sulfats aus den petroläther-löslichen Basen. 15 g petroläther-lösliche Basen werden in 90 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und mit äthanolischer Schwefelsäure (1:1) genau auf Lackmus neutralisiert. 15 g Basen verbrauchen etwa 3,5 cm<sup>3</sup> 50-proz. Schwefelsäure. Es fallen keine schwerlöslichen Sulfate aus. Man dampft im Vakuum ein; der gelbe Schaum der äthanol-löslichen Sulfate wiegt 22,6 g.

d) Auskochen des Sulfats mit Chloroform. 22,6 g äthanol-lösliche Sulfate werden 10 Minuten unter Rückfluss mit 100 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgekocht. Dann wird die Chloroformlösung sorgfältig vom gebildeten zähen Öl abgetrennt. Man wiederholt diese Operation fünfmal mit je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform. Die vereinigten Chloroformfraktionen hinterlassen nach dem Eindampfen 2,8 g schaumige, hellrote, chloroform-lösliche Sulfate.

Das chloroform-schwerlösliche Öl verwandelt sich im Vakuum in einen gelben Schaum. Diese chloroform-schwerlöslichen Sulfate (18 g) werden unter f) weiter behandelt.

e) Isolierung des Alkaloids M. 2,8 g chloroform-lösliche Sulfate werden in Methanol gelöst. Diese Lösung engt man auf etwa 3 cm<sup>3</sup> ein, nutschts vom ausgefallenen, schwer filtrierbaren, hellroten Pulver ab, wäscht mit Methanol nach und verreibt den Rückstand mit 80 cm<sup>3</sup> Methanol. Es verbleiben 360 mg eines weissen Pulvers ungelöst. Dieses ist in Methanol und in Wasser schwer löslich, leicht löslich dagegen in verdünnten Säuren. Dieses Sulfat wird in Wasser suspendiert, die Suspension mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die farblose Ätherlösung hinterlässt 210 mg teilweise kristallisierte, weisse Base M, die in Methanol und Äther löslich ist.

Zur Analyse wurde 4mal aus Aceton umkristallisiert. Die glänzenden Schuppen (85 mg) schmolzen dann bei 203–205°, mit Alkaloid L<sup>1)</sup> ergaben sie eine deutliche Schmelzpunktniedrigung (Smp. 170–183°). Sie wurden 10 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,5 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,02 mm über Phosphorperoxyd getrocknet.

C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 78,20 H 11,18 N 6,76%  
(414,66) Gef. „ 78,38; 78,16 „ 11,01; 11,19 „ 6,92; 6,70%

Molekulargewicht: Gef. 325 und 322 (in Campher)

Spez. Drehung: 10,10 mg Subst. in 1 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>, l = 1 dm; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -80° ± 4°.

6,054 mg Subst. verbrauchten 4,023 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (N-Methyl)

4,630 mg Subst. gaben nach *Zerevitinoff* in Anisol bei 20° 0,47 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (27°, 738 mm) und bei 100° 0,50 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (27°, 738 mm)

5,252; 13,99 mg Subst. verbrauchten nach *Kuhn-Roth* 2,51; 7,26 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH (C-Methyl)

C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>

Ber. 1 >N-CH<sub>3</sub> 3,62 2 akt. H 0,49 2 >C-CH<sub>3</sub> 7,25%  
Gef. „ „ 3,33 „ „ 0,40 (kalt); 0,43 (heiss) „ „ 7,18; 7,80%

f) Isolierung des Alkaloids N. 18 g chloroform-schwerlösliche Sulfate von d) werden in 180 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die saure Lösung schüttelt man 4mal mit 20 cm<sup>3</sup> Chloroform aus. Die beiden ersten Chloroformauszüge sind stark gefärbt, die nachfolgenden zwei farblos. Vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, hinterlassen sie 160 mg braunen Schaum, der verworfen wird.

Die wässrige Lösung wird nun mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit total 200 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt, bis die wässrige Lösung keine *Mayer*-Reaktion mehr gibt. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung bleiben 11,46 g eines gelben Schaums zurück. 5,1 g dieses Schaums werden in 50 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und man engt dann ein (auf ca. 8 cm<sup>3</sup>), bis sich eine feste Base ausscheidet. Man dekantiert von dem festen Körper ab und kristallisiert diesen aus Aceton um; Ausbeute 130 mg. Zur weiteren Reinigung wird noch zweimal aus Aceton und viermal aus Methanol umkristallisiert. Die in der Lösung völlig durchsichtigen, länglichen, sechseckigen Blättchen werden auf dem *Kofler*-Block bei 120° trübe, so dass das Vorhandensein von Kristalllösungsmittel wahrscheinlich ist. Die Kristalle sublimieren teilweise ab 160° in Tröpfchen und schmelzen dann scharf bei 178–179°. Alkaloid N ist löslich in Äther und Aceton und leicht löslich in Methanol.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,4 mm und dann quantitativ viermal je 2 Stunden bei 0,02 mm über Phosphorperoxyd getrocknet. 1. Abnahme bei 90°: 3,93%; 2.—4. Abnahme bei 100°: 3,46; 1,79; 0,00%. Die totale Abnahme beträgt 9,18% (entspr. 2 Mol Kristallwasser). Sämtliche Analysen wurden mit einem quantitativ getrockneten Präparat durchgeführt.

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 76,46 H 10,21 N 4,05%  
(345,51) Gef. „ 76,43; 76,07 „ 10,35; 10,10 „ 3,95; 4,03%

<sup>1)</sup> Vgl. 1. Mitteil., *Helv.* 32, 2209 (1949).

Spez. Drehung: 10,05 mg Subst. in 1 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>,  $l = 1$  dm;  $[\alpha]_D^{25} = +150^\circ \pm 4^\circ$   
 2,510 mg Subst. verbrauchten 2,041 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (N-Methyl)  
 7,650; 7,065 mg Subst. gaben nach *Zerevitinoff* in Anisol bei 20° 1,60; 1,38 cm<sup>3</sup>  
 CH<sub>4</sub> (25°, 743 mm) und bei 100° 1,67; 1,61 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (25°, 743 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N Ber. 1  $\text{>N-CH}_3$  4,34 3 akt. H 0,88%  
 Gef. „ 4,07 „ „ 0,83; 0,78 (kalt); 0,87; 0,90 (heiss) %

Die Methylierung der aus den chloroform-schwerlöslichen Sulfaten gewonnenen Rohbasen mit Formaldehyd und Ameisensäure lieferte geringe Mengen an kristallisierten Produkten.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. *H. Gysel*) und dem Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*).

### Zusammenfassung.

Aus den äthanol-leichtlöslichen Oxalaten der „schwachen Basenfraktionen“ von *Buxus sempervirens* L. werden die beiden neuen Alkaloide M und N isoliert. Die beiden Basen besitzen folgende Charakteristika:

Alkaloid M: C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>ON<sub>2</sub>, Smp. 203—205°,  $[\alpha]_D^{26} = -80^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>),

Alkaloid N: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N, Smp. 178—179°,  $[\alpha]_D^{25} +150^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>).

Base N unterscheidet sich von allen bisher bekannten Buchsalkaloiden dadurch, dass sie nur ein einziges Stickstoffatom besitzt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 117. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

4. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Alkaloid L und kristallisiertes „Alkaloidgemisch“

von E. Schlittler und W. Friedrich<sup>2</sup>).

(25. IV. 50.)

Bereits in der ersten Mitteilung<sup>3</sup>) über die Alkaloide von *Buxus sempervirens* haben wir über das Alkaloid L und ein kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ berichtet. In der vorliegenden Arbeit sollen nun das Alkaloid L weiter untersucht und Versuche wiedergegeben werden, in welchen sowohl Alkaloid L als auch das kristallisierte „Alkaloidgemisch“ mit Selen dehydriert werden.

<sup>1</sup>) 3. Mitteilung: *W. Friedrich & E. Schlittler*, *Helv.* **33**, 873 (1950).

<sup>2</sup>) Diese Arbeit bildet den dritten Teil der Dissertation *Werner Friedrich*, Basel 1949.

<sup>3</sup>) *E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich*, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

## A) Alkaloid L und seine Derivate.

Das Alkaloid L von der Formel  $C_{27}H_{48}N_2$  und dem Smp. 198 bis  $203^\circ$  besitzt in Chloroform die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ <sup>1)</sup>. Die C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* lieferte 1,36 Mol Essigsäure, woraus auf 2 C-Methylgruppen geschlossen werden kann. Die N-Methylbestimmung ergab zwei N-Methylgruppen. Durch Methylieren mit Formaldehyd und Ameisensäure konnte eine dritte Methylgruppe eingeführt werden. Die Analysen dieses Methylierungsprodukts stimmen auf die Formel  $C_{28}H_{50}N_2$ . Eine *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigte, dass das Alkaloid L ein aktives H-Atom besitzt. Es darf somit angenommen werden, dass das eine Stickstoffatom aliphatisch gebunden ist und das zweite Stickstoffatom einem Heteroring angehört. Dass beiden Stickstoffatomen basischer Charakter zukommt, beweist die Bildung eines Dihydrochlorids, das als Monohydrat  $C_{27}H_{48}N_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$  gute Analysen lieferte. Acetylierungs- und Benzoylierungsversuche ergaben keine Neutralprodukte. Die Analysen zeigten eindeutig Monoacylderivate an. Es müssen also je ein sekundäres und ein tertiäres Stickstoffatom vorliegen.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nimmt das Alkaloid L ein Mol Wasserstoff auf. Die Analysen des Hydrierungsproduktes lassen die Formeln  $C_{27}H_{48}N_2$  oder  $C_{27}H_{50}N_2$  als möglich erscheinen.

Die Schmelzpunkte des Alkaloids L und seiner Derivate sind unscharf. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass vielleicht Spuren anderer Basen das prächtig kristallisierende Alkaloid L begleiten, die sich aber nicht abtrennen lassen. Im Gegensatz dazu hat das Monojodmethylat des methylierten Alkaloids L einen scharfen Schmelzpunkt ( $262\text{--}263^\circ$ ). Seine Analyse stimmt auf die erwartete Summenformel  $C_{29}H_{53}N_2J$ .

Das UV.-Absorptionsspektrum von L zeigt keinerlei Maximum, was bei der starken Sättigung der Molekel und beim Fehlen einer eigentlichen chromophoren Gruppe vorauszusehen war. Hingegen erfolgt ein gradliniger Anstieg der „Absorptionskurve“ gegen  $210\text{ m}\mu$ .

B) Der *Hofmann*'sche Abbau des Alkaloids L.

*K. Heusler & E. Schlittler*<sup>2)</sup> gelang es, beim Alkaloid A beide Stickstoffatome, die dort aliphatisch gebunden sind, zu entfernen und, ausgehend vom Alkaloid  $C_{25}H_{42}ON_2$ , mit sehr geringen Ausbeuten einen ungesättigten Alkohol  $C_{23}H_{36}O$  zu erhalten. Bei diesem Abbau wurde beobachtet, dass die beiden Stickstoffatome gegenüber Methyljodid keineswegs gleich reaktionsfähig sind. Infolgedessen kann zuerst das eine und anschliessend das zweite Stickstoffatom entfernt werden.

<sup>1)</sup> *E. Schlittler, K. Heusler & W. Friedrich, Helv. 32, 2209 (1949).*

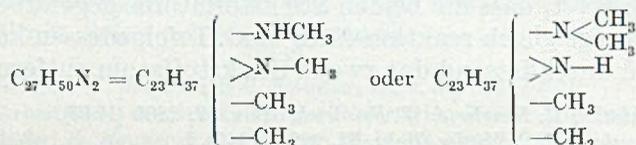
<sup>2)</sup> *K. Heusler & E. Schlittler, Helv. 32, 2226 (1949).*

Für unsern Abbau diente als Ausgangsmaterial methyliertes Alkaloid L  $C_{28}H_{50}N_2$ , das durch viertägiges Stehen mit Methyljodid bei Zimmertemperatur in guter Ausbeute in das entsprechende Monojodmethylat  $C_{29}H_{53}N_2J$  übergeführt werden konnte. Als noch einfacher erwies sich eine Methode, bei welcher die für die Chromatogramme zur Gewinnung von Alkaloid L verwendeten Rohbasen mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert wurden. Die so erhaltene kristallisierte Base mit einem Schmelzpunktsintervall von  $10-20^\circ$  führten wir anschliessend wie oben mit Methyljodid in das Jodmethylat über. Die nach den beiden Methoden hergestellten Jodmethylate waren identisch.

Beim Erhitzen des Monojodmethylats mit Alkali in Äthylen-glykol auf ca.  $150^\circ$  erhielten wir eine Trimethylaminabspaltung, was darauf hindeutet, dass zuerst das aliphatisch gebundene Stickstoffatom abgespalten wird. Allerdings entwickelte sich nur ungefähr 40% des theoretisch berechneten Trimethylamins und in entsprechender Ausbeute isolierten wir die doppelt ungesättigte Des-N-Base  $C_{26}H_{43}N$  vom Smp.  $122-123^\circ$ . Gleichzeitig entstanden bei dieser ersten Stufe des *Hofmann'schen* Abbaus Nebenprodukte, die immer noch zwei Stickstoffatome enthalten und die in Äther löslich, also nicht mehr quaternär sind. Zum Teil sind diese Verbindungen auch sauerstoffhaltig. Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm die oben erhaltene Des-N-Base 2 Mol Wasserstoff auf und lieferte die Tetrahydro-des-N-Base  $C_{26}H_{47}N$  vom Smp.  $109-111^\circ$ .

Zur Herstellung des Jodmethylats der Des-N-Base musste diese mit Methyljodid im Bombenrohr auf  $75^\circ$  erhitzt werden. Dieses Des-N-Basen-jodmethylat  $C_{27}H_{46}NJ$  konnte in schlechter Ausbeute analysenrein erhalten werden und schmolz dann bei  $243^\circ$ . Für die zweite Stufe des *Hofmann'schen* Abbaus wurde aber ein rohes Jodmethylat verwendet. Leider standen nur 300 mg zur Verfügung. Titrimetrisch wurde festgestellt, dass bei dieser Reaktion nur 11% der berechneten Trimethylamin-Abspaltung eintrat. Beim Aufarbeiten des Reaktionsansatzes konnte überhaupt keine stickstofffreie Neutralsubstanz isoliert werden. Hingegen erhielten wir 160 mg einer reinen Base, die mit der Des-N-Base keine Schmelzpunktserniedrigung ergab. Es hatte also zur Hauptsache Methanol-Abspaltung stattgefunden.

Für das Dihydroalkaloid L kommen infolgedessen folgende zwei Partialformeln in Betracht.



Daraus leitet sich ein Kohlenwasserstoff der Bruttoformel  $C_{24}H_{42}$  ab. Wie dem Alkaloid A, so liegt auch dem Alkaloid L ein hochhydriertes, mehrcyclisches System zugrunde.

C) Selendehydrierung des Alkaloids L und des kristallisierten „Alkaloidgemischs“.

K. Heusler und E. Schlittler<sup>1)</sup> haben durch Selendehydrierung des Alkaloids A einen Kohlenwasserstoff isoliert, dem sie die Bruttoformel  $C_{19}H_{24}$  zuerteilen.

Wir haben sowohl unser kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ als auch das methylierte Alkaloid L mit Selen im Einschussrohr dehydriert. In beiden Fällen wurde das rote Dehydrierungsöl durch Chromatographieren in eine farblose Hauptfraktion und eine gelbe Nebenfraktion aufgeteilt. Fraktionierte Destillation der Hauptfraktion im HV. lieferte ein farbloses Öl, das im Molekularkolben bei 95–100° Badtemperatur und 0,01 mm Druck überging. Auch in Kohensäureschnee erstarrte das Öl nicht, mit Tetranitromethan gab es eine rotbraune Färbung. Die Analysen stimmen auf die Summenformel  $C_{19}H_{26}$ , die Molekulargewichtsbestimmung ergab den Wert von 282 (ber. 254,6).

Der erhaltene Kohlenwasserstoff lässt sich mit Selen nicht weiter dehydrieren. Er erwies sich als optisch aktiv ( $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$ , Hexan). Die C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth lieferte 2,13 Mol Essigsäure, so dass mindestens 2 C-Methylgruppen vorhanden sind. Mit Pikrinsäure gibt der Kohlenwasserstoff in gesättigter alkoholischer Lösung keine Fällung.

Bei der Hydrierung des Kohlenwasserstoffs  $C_{19}H_{26}$  mit Platin in Hexan-Eisessig nimmt er rasch ein Mol Wasserstoff auf. Auch das Dihydroprodukt ist ein farbloses Öl. Es gibt mit Tetranitromethan immer noch eine starke Färbung und besitzt die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{26} = +36^\circ$  (Hexan). Seine Analysen stimmen auf die Formel  $C_{19}H_{28}$ .

100 mg des Kohlenwasserstoffs  $C_{19}H_{26}$  haben wir mit  $KMnO_4$  oxydiert. Auch bei Anwendung von energischen Bedingungen konnten nur geringe Mengen saurer Anteile gefasst werden. Zur Hauptsache entstand ein neutrales Oxydationsprodukt, dem vielleicht die Formel  $C_{19}H_{22}O$  zukommt.

Das Absorptionsspektrum des Kohlenwasserstoffs  $C_{19}H_{26}$  weist sechs Maxima auf, von denen diejenigen von 260  $m\mu$  und 350  $m\mu$  nach dem Hydrieren verschwunden sind.

Wir haben uns auch mit der Frage befasst, ob unsere Dehydrierungsprodukte einheitlich sind oder nicht, können sie aber noch nicht mit Sicherheit beantworten. Für die Einheitlichkeit sprechen die

<sup>1)</sup> Helv. 32, 2226 (1949).

Analysen der chromatographischen Fraktionen von mehreren Aufarbeitungen und die konstanten Hydrierwerte. Ferner stimmen vier Absorptionsmaxima der beiden Kohlenwasserstoffe  $C_{19}H_{26}$  und  $C_{19}H_{28}$  überein. Gegen die Einheitlichkeit könnte die Tatsache sprechen, dass weder die beiden Kohlenwasserstoffe noch deren Derivate kristallisiert erhalten werden konnten.

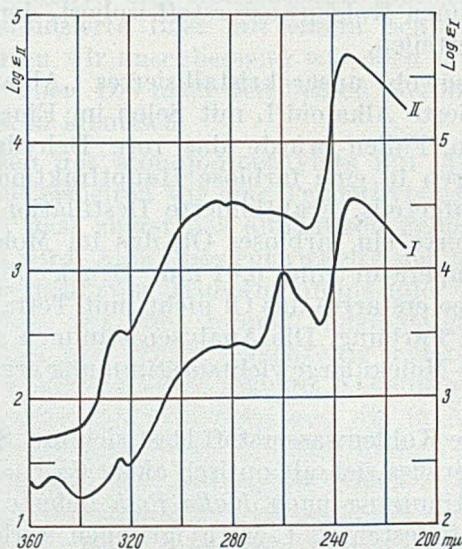


Fig. 1.

UV.-Spektren von  $C_{19}H_{26}$  und von dessen Dihydroprodukt (Feinsprit).

Kurve I: Dehydrierungsprodukt  $C_{19}H_{26}$

Kurve II: Dihydro-Dehydrierungsprodukt  $C_{19}H_{28}$

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis  $250^\circ$ :  $\pm 2^\circ$ , über  $250^\circ$ :  $\pm 3^\circ$ .

#### A) Alkaloid L und seine Derivate.

Weitere analytische Bestimmungen<sup>1)</sup>. Für alle Bestimmungen wurde eine 4mal aus Aceton umkristallisierte Base vom Smp.  $198-203^\circ$  verwendet, die 7 Stunden bei  $25^\circ$  und 0,02 mm über  $P_2O_5$  getrocknet wurde.

5,135 mg Subst. verbrauchten  $7,831 \text{ cm}^3$  0,02-n.  $Na_2S_2O_3$  ( $>N-CH_3$ )

4,63; 4,06 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* in Anisol bei  $20^\circ$  0,09; 0,06  $\text{cm}^3$   $CH_4$ , bei  $100^\circ$  0,25; 0,17  $\text{cm}^3$   $CH_4$

6,674 mg Subst. verbrauchten  $2,26 \text{ cm}^3$  0,01-n. KOH ( $>C-CH_3$  nach *Kuhn-Roth*)

$C_{27}H_{48}N_2$  Ber. 2  $>N-CH_3$  7,50 1 akt. H 0,25 1  $>C-CH_3$  3,75 2  $>C-CH_3$  7,50%  
(400,68) Gef. „ 7,64 „ 0,08; 0,07 (kalt)  $>C-CH_3$  5,09%  
„ 0,22; 0,17 (heiss)%

<sup>1)</sup> CH- und N-Analysen sowie spez. Drehung siehe *Helv.* 32, 2225 (1949).

Hydrochlorid. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182–202°) werden in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol gelöst und mit vier Tropfen alkoholischer Salzsäure (3:1) versetzt. Die ausgeschiedenen hygroskopischen, weissen Nadeln werden 2mal aus absolutem Äthanol-Äther umkristallisiert. Sie sublimieren ab 240° in Nadeln, verfärben sich ab 280°, ohne bei 320° geschmolzen zu sein.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm und 2 Stunden bei 105° und 0,01 mm getrocknet.

$C_{27}H_{18}N_2$ , 2 HCl, H <sub>2</sub> O	Ber. C 65,96	H 10,66	N 5,70	Cl 14,42%
(491,61)	Gef. „ 65,83	„ 10,78	„ 5,91	„ 14,41%

Dihydro-alkaloid L. 45 mg Alkaloid L vom Smp. 198–203° werden mit 15 mg Platin in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig hydriert. Nach 30 Minuten kommt die Hydrierung zum Stillstand. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 1,04 Mol (3,00 cm<sup>3</sup> bei 23° und 729 mm; ber. für 1 Mol: 2,93 cm<sup>3</sup>). Man filtriert vom Katalysator ab, verdünnt mit Wasser, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit 50 cm<sup>3</sup> Äther aus. Dieser hinterlässt 45 mg weisse, feste Base, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton glitzernde Blättchen bildet, welche teilweise ab 192° in Tröpfchen sublimieren und bei 198–200° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigt keine ausgesprochene Depression (192–196°).

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,02 mm und 2 Stunden bei 70° und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

$C_{27}H_{50}N_2$ (402,69)	Ber. C 80,53	H 12,51	N 6,96%
$C_{27}H_{48}N_2$ (400,67)	Ber. „ 80,93	„ 12,08	„ 6,99%
	Gef. „ 80,78; 81,27	„ 11,94; 11,94	„ 6,88; 7,36%
	Gef. „ 80,90; 80,69	„ 12,28; 12,20%	

Molekulargewicht: Gef. 415–440 (in Campher).

Mono-methyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182–202°) werden mit 40 mg 35-proz. Formaldehyd und 65 mg 100-proz. Ameisensäure versetzt und auf dem Dampfbad unter Rückfluss 8 Stunden erhitzt. Bereits nach 15 Minuten ist die anfangs starke Gasentwicklung fast völlig beendet. Man verdünnt mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser und schüttelt nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 3mal mit 5 cm<sup>3</sup> Äther aus. Dieser wird mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, das Waschwasser zur sauren Lösung gegeben, diese mit Ammoniak alkalisch gemacht und 3mal mit 15 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen. Er hinterlässt 55 mg Rohprodukt, das in Aceton schwerer löslich ist als das Ausgangsmaterial.

Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton und 3mal aus Petroläther umkristallisiert. Die länglichen, glänzenden, regelmässigen Blättchen schmolzen dann bei 201–210°. Sie wurden 8 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

$C_{28}H_{50}N_2$	Ber. C 81,09	H 12,15	N 6,76%
(414,70)	Gef. „ 80,98	„ 12,09	„ 6,83%

Mono-acetyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L vom Smp. 190–198° werden in 5 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und zusammen mit 0,25 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 60 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird Äther zugesetzt und die Lösung mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser ausgeschüttelt. Man macht die wässrige Lösung alkalisch und zieht mit Äther aus. Die Ätherlösung wird 6mal mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 45 mg feste, weisse Base, welche, 1mal aus Aceton und 2mal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, ein anscheinend uneinheitliches Kristallgemisch lieferte. Einzelne Kristalle schmolzen scharf bei 222°, während andere erst bei 235° völlig geschmolzen sind.

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 60° und 0,02 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

$C_{29}H_{50}ON_2$	Ber. C 78,67	H 11,38	N 6,33%
(442,71)	Gef. „ 78,30	„ 11,22	„ 6,64; 6,51%

Mono-benzoyl-alkaloid L. 50 mg kristallisiertes Alkaloid L (Smp. 182—202°) werden in 2 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 70 mg Benzoylchlorid versetzt. Nach kurzem Stehen (30 Minuten) wird mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, ammoniakalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung (50 cm<sup>3</sup>) wäscht man mit Wasser. Dann setzt man 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure zu. Dabei fällt ein schwerlösliches Hydrochlorid aus, das abgetrennt wird. Nach Zusatz von Ammoniak zur wässrigen Suspension nimmt man die Base in Äther auf. Dieser hinterlässt 50 mg feste, weisse Base, die, 1mal aus Äther und 2mal aus Aceton umkristallisiert, feine Nadelchen vom Smp. 220—229° liefert.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 25° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 60° und 0,02 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 80,89	H 10,38	N 5,55%
(50±,77)	Gef. „ 81,06	„ 10,75	„ 5,42; 5,92%

## B) Der Hofmann'sche Abbau des Alkaloids L.

### 1. Mono-methyl-alkaloid-L-monojodmethylat.

a) Aus Mono-methyl-alkaloid L: 60 mg Mono-methyl-alkaloid L vom Smp. 198—205° werden in 2 cm<sup>3</sup> Methyljodid gelöst. Nach einigen Minuten tritt Trübung ein, die sich allmählich verstärkt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird nochmals 1 cm<sup>3</sup> Methyljodid zugegeben und das Gemisch weitere 48 Stunden stehen gelassen. Dann filtriert man ab und wäscht den Rückstand mit absolutem Äther gut nach. Die Ausbeute ist quantitativ (80 mg). Das Jodmethylat kristallisiert aus Aceton in feinen, farblosen Nadeln und schmilzt scharf bei 262—263° unter Zersetzung und Trimethylaminentwicklung.

Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton umkristallisiert, 14 Stunden bei 20° und 0,01 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>29</sub> H <sub>53</sub> N <sub>2</sub> J	Ber. C 62,57	H 9,60	N 5,03	J 22,80%
(556,65)	Gef. „ 62,76	„ 9,52	„ 5,01	„ 22,83; 23,23%

b) Aus den Rohbasen des Alkaloids L: Die für die Gewinnung von Alkaloid L verwendeten Rohbasen werden in üblicher Weise methyliert. 900 mg auf diese Art erhaltenes, kristallisiertes Methylprodukt vom Smp. 198—207° werden in 30 cm<sup>3</sup> Methyljodid gelöst. Es bildet sich allmählich ein gallertiger Niederschlag, den man nach 50 Stunden abfiltriert. Das Filtrat hinterlässt nach dem Eindampfen 90 mg Substanz, die man verwirft. Das auf dem Filter zurückbleibende Jodmethylat wird mit 30 cm<sup>3</sup> Äther verrieben. Ungelöst bleiben 1,14 g (Ausbeute 95%), die in 300 cm<sup>3</sup> Aceton aufgenommen werden. Nach dem Abfiltrieren von 40 mg Unlöslichem engt man die Lösung auf 70 cm<sup>3</sup> ein, worauf sich 710 mg feine Nadeln vom Smp. 259—261° abscheiden. Nochmals umkristallisiert, zeigen sie mit den aus Mono-methyl-alkaloid L erhaltenen Nadeln (siehe unter a)) keine Schmelzpunktsdepression.

### 2. Hofmann'scher Abbau des Mono-methyl-alkaloid-L-mono-jodmethylats.

Dieser wurde nach einer von Julian et al.<sup>1)</sup> angegebenen Vorschrift mit 225 mg Jodmethylat in Äthylenglykol vorgenommen, wobei die Reaktion in analoger Weise durchgeführt wurde, wie sie früher beschrieben worden ist<sup>2)</sup>. Die Trimethylaminausbeute schwankte zwischen 22 und 40%. Bei einer Badtemperatur von 200° ist die Abspaltung nach 40 Minuten beendet. Immer entstanden Nebenprodukte, deren Ausbeuten grösser sind als die Ausbeuten der erwarteten Des-N-Base.

Aufarbeitung: Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 40 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, 2mal mit 20 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgezogen und die Chloroformlösung 4mal mit 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Die Aufarbeitung der salzsauren Lösung wird weiter unten beschrieben. Sie enthält die Nebenprodukte als wasserlösliche Dihydrochloride.

<sup>1)</sup> P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy, Am. Soc. **70**, 1887 (1948).

<sup>2)</sup> K. Heusler & E. Schlittler, Helv. **32**, 2236 (1949).

Die Chloroformlösung wird noch 2mal mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Sie hinterlässt 80 mg festes, meist hellgelbes Hydrochloridgemisch, das in Chloroform gut löslich, in Wasser dagegen schwer löslich ist. Es wird 3mal mit 5 cm<sup>3</sup> absolutem Äther ausgekocht, wobei 5 mg Verunreinigungen entfernt werden und dann in 30 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und die frei gewordene Base mit 200 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterlässt 60 mg halbste Base, die, einmal aus Aceton-Methanol umkristallisiert, bei 110–119° schmilzt.

Zur Analyse wurde noch 4mal aus Aceton umkristallisiert. Das reine Produkt schmolz dann bei 122–123° und wurde 4 Stunden bei 0,01 mm und Zimmertemperatur über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>26</sub> H <sub>43</sub> N	Ber. C 84,48	H 11,73	N 3,79%
(369,61)	Gef. ,, 84,39; 84,29	,, 11,86; 11,65	,, 4,00; 4,09%

Diese Base entspricht in ihrer Zusammensetzung der erwarteten Des-N-Base.

Die salzsaure, mit Chloroform gewaschene Lösung der Aufarbeitung des *Hofmann*'schen Abbaus wird jetzt mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, 4mal mit 20 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung eingedampft. Der feste, weisse Rückstand (90 mg) wird 4mal aus Aceton umkristallisiert und schmilzt dann bei 229–230°.

Zur Analyse wurden die kleinen Blättchen 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm und 2 Stunden bei 80° und 0,02 mm getrocknet.

C <sub>29</sub> H <sub>54</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 77,96	H 12,18	N 6,27%
(446,74)	Gef. ,, 78,45; 77,98	,, 12,06; 12,11	,, 6,24; 6,36%

### 3. Hydrierung der Des-N-Base.

85 mg kristallisierte Des-N-Base werden mit 20 mg Platin in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig hydriert. Nach 4 Stunden kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es werden 2,11 Mol. Wasserstoff aufgenommen (12,3 cm<sup>3</sup> bei 19° und 738 mm; ber.: 11,6 cm<sup>3</sup>). Man filtriert vom Katalysator ab, die farblose Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit total 60 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterlässt 80 mg farbloses Öl, aus Aceton erhält man daraus 20 mg Tetrahydro-des-N-Base vom Smp. 101–111°.

Zur Analyse wurde noch 4mal aus Äther-Methanol umkristallisiert. Die Nadelbüschel schmolzen dann bei 109–111° und wurden 14 Stunden bei 25° und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>26</sub> H <sub>47</sub> N	Ber. C 83,57	H 12,67	N 3,75%
(373,64)	Gef. ,, 83,64	,, 12,28	,, 4,02%

### 4. Des-N-Basen-jodmethylat.

270 mg Des-N-Base werden in 5 cm<sup>3</sup> Methyljodid gelöst und 4 Stunden im Einschlußrohr bei einer Temperatur von 75° gehalten. Dann filtriert man das ausgeschiedene Produkt vom überschüssigen Methyljodid ab und wäscht den Rückstand mit absolutem Äther. Ungelöst bleiben 360 mg (Ausbeute 96%) eines schwach gelben Pulvers, das bei 239° unter teilweiser Zersetzung schmilzt.

Aus 60 mg wurden zur Analyse durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther ca. 5 mg farblose Nadeln gewonnen, die bei 243° unter Braunwerden und teilweiser Zersetzung schmolzen. Dabei bildeten sich auf dem *Kofler*-Block aus den Zersetzungsprodukten einige Kristalle, die erst über 300° sinterten.

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,2 mm und 2 Stunden bei 50° und 0,003 mm getrocknet.

C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> NJ (511,56)	Ber. C 63,39	H 9,06%	Gef. C 62,84	H 8,76%
---	--------------	---------	--------------	---------

## 5. Hofmann'scher Abbau des Des-N-Basen-jodmethylats.

Der Abbau des Jodmethylats der Des-N-Base (300 mg) wurde wie früher beschrieben durchgeführt und der Reaktionsansatz wie folgt aufgearbeitet:

Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und mit total 80 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung wird mit 15 cm<sup>3</sup> Wasser, dann 3mal mit je 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und 2mal mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 215 mg festen, weissen Rückstand, der halogen- und stickstoffhaltig ist.

Der salzsaure Auszug gibt mit *Mayer's* Reagens und mit Ammoniak keine Trübung.

Die 215 mg werden in 40 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert, die Suspension wird alkalisch gemacht und mit 50 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Der Ätherlösung setzt man 2-n. Salzsäure zu. Wie zu erwarten war, fällt dabei ein in Wasser unlösliches Hydrochlorid aus. Man trennt von diesem ab, schüttelt den Äther noch 5mal mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und schliesslich mit total 20 cm<sup>3</sup> Wasser, trocknet ihn und dampft ein. Er enthält kein Neutralprodukt.

Die vereinigten Salzsäureauszüge mit dem suspendierten Hydrochlorid werden alkalisch gemacht. Dann wird mit Äther ausgeschüttelt. Er hinterlässt 160 mg weisse, feste Base, die aus Aceton kristallisiert; Smp. 119—120°, keine Schmelzpunktsdepression mit der Des-N-Base. Ausbeute, berechnet für Des-N-Base aus dem Jodmethylat, 73%.

## C) Selen-Dehydrierungen.

## 1. Dehydrierung des kristallisierten „Alkaloidgemischs“.

Die Isolierung des kristallisierten „Alkaloidgemisches“ wurde in der ersten Mitteilung beschrieben. Bei einer Aufarbeitung nach jenen Vorschriften lag der Smp. bei 118—175°. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton schmolzen die unregelmässigen Blättchen bei 130—185°.

Zur Analyse wurde 7 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> (?) (384,63)	Ber. C 81,18	H 11,53	N 7,28%
	Gef. „ 81,32; 81,16	„ 11,19; 11,25	„ 7,22%

Das kristallisierte „Alkaloidgemisch“ besteht mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls aus sauerstofffreien und zwei Stickstoffatome enthaltenden, hochhydrierten Basen. Das Gemisch löst sich sehr leicht in Benzol, Äthanol und Methanol und leicht in Aceton. Die übliche Methylierung führte zu keinen einheitlichen Produkten. Bei der Acetylierung entstanden 34% neutrale und 63% basische Produkte. Beide Fraktionen kristallisierten schlechter als das Ausgangsmaterial.

Da uns auch durch Chromatographieren eine Auftrennung des Gemisches in Individuen nicht gelang, setzten wir dieses Material für Selendehydrierungen ein.

500 mg kristallisiertes „Alkaloidgemisch“ vom Smp. 110—162° werden mit 2 g Selen verrieben und im Einschlussrohr 20 Stunden auf 330° erhitzt. Der Bombeninhalt wird mit 50 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen, dann im Mörser zermahlen und anschliessend mit 50 cm<sup>3</sup> Äther ausgekocht. Die filtrierte, rotbraune Ätherlösung wird 2mal mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge, 4mal mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und 2mal mit Wasser gewaschen, wobei die ausfallenden selenhaltigen, roten Flocken abgetrennt werden. Die in der Aufsicht grün fluoreszierende Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rotbraune Rückstand von 200 mg wird in 5 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und durch eine Säule von 15 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten 40 cm<sup>3</sup> Petroläther eluieren 100 mg farbloses Öl und weitere 90 cm<sup>3</sup> 15 mg gelbes Öl als zweite Fraktion. Fraktion 2 und die auf der Säule zurückbleibenden selenhaltigen Produkte werden verworfen.

Fraktion 1 fluoresziert blauviolett und ist sehr leicht löslich in Äther, Chloroform, Pentan und Hexan, leicht löslich in Aceton und löslich in Alkohol. Gesättigte alkoholische Lösungen von Fraktion 1 und Pikrinsäure ergeben keine Fällung.

50 mg der Fraktion 1 werden im Molekularkolben bei 0,01 mm destilliert:

Dauer	Badtemperatur	Destillat	Fraktion
5'	95°	5 mg	1
30'	95—100°	30 mg	2
30'	100—110°	5 mg	3
30'	140°	5 mg	4

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und nochmals bei 0,01 mm und 100° Badtemperatur destilliert. Man erhielt so 30 mg eines fast farblosen, zähflüssigen Öls, das 36 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub> Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,82; 89,80 H 10,15; 10,07%  
Mol. Gew. Ber. 254,4 Gef. 282 und 282 (in Campher)

## 2. Dehydrierung des kristallisierten methylierten Alkaloids L.

1,5 g aus der Mutterlauge des kristallisierten methylierten Alkaloids L gewonnene Kristalle vom Smp. 117—160° werden mit 4,5 g Selen vermischt und im Einschlussrohr 22 Stunden auf 325—330° erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht wie unter 1. und liefert 690 mg rotbraunes Öl, das in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 30 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Die ersten 100 cm<sup>3</sup> Petroläther eluieren 320 mg als erste Fraktion und die weitem 400 cm<sup>3</sup> als zweite Fraktion 55 mg gelbes Öl.

160 mg der Fraktion 1 werden im Kugelrohr bei 0,01 mm und einer Blocktemperatur von 180° destilliert, wobei 120 mg in Kugel 1 und 2 übergehen. Diese werden bei 0,2 mm auf 150° erwärmt, wobei 100 mg in Kugel 3 destillieren, und diese liefert schliesslich unter den gleichen Bedingungen in Kugel 4 ein fast farbloses Öl, das im Molekularkolben noch einmal bei 0,8 mm und 150° Badtemperatur und ein zweites Mal bei 0,15 mm und 100 bis 130° Badtemperatur destilliert wird.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur und 5 mm getrocknet.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub> (254,4) Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,55 H 10,25%  
Spez. Drehung: 6,36 mg in 2 cm<sup>3</sup> Hexan, *l* = 1 dm

$\alpha_D^{25} = +0,13^\circ; +0,12^\circ$  Gef.  $[\alpha]_D^{25} = +41 \pm 5^\circ; +38 \pm 5^\circ$

5,090 mg Subst. verbrauchten 4,25 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH ( $\text{>C-CH}_3$  nach *Kuhn-Roth*)

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub> (254,4) Ber. 2  $\text{>C-CH}_3$  11,81% Gef.  $\text{>C-CH}_3$  12,57%

## 3. Wiederholung der Dehydrierung mit chromatographiertem Dehydrierungsprodukt.

260 mg mit Petroläther aus Chromatogrammen eluiertes Dehydrierungsprodukt werden mit 800 mg Selen verrieben und im Einschlussrohr 28 Stunden auf 325—340° und 20 Stunden auf 335—350° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe entweicht noch etwas Selenwasserstoff. Die übliche Aufarbeitung ergibt 230 mg rotgelbes Öl, das durch eine Säule von 23 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Die ersten 50 cm<sup>3</sup> Pentan liefern 120 mg farbloses Öl als erste Fraktion, während die folgenden Pentanfraktionen mit total 65 mg gelb gefärbt sind.

Zur Analyse wurden 40 mg der ersten Fraktion im Molekularkolben bei 0,4 mm und 110° und ein zweitesmal bei 100° Badtemperatur destilliert. Das völlig farblose Öl wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,03 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub> (254,4) Ber. C 89,70 H 10,30% Gef. C 89,45 H 10,51%

4. Hydrierung des Kohlenwasserstoffs  $C_{19}H_{26}$ .

40 mg des Kohlenwasserstoffs  $C_{19}H_{26}$ , in 15 cm<sup>3</sup> Hexan-Eisessig (2:1) mit 20 mg Platin hydriert, nehmen in 20 Minuten 1,01 Mol.  $H_2$  (4,2 cm<sup>3</sup> bei 27°, 741 mm; ber. 4,10 cm<sup>3</sup>) auf; in den nächsten 10 Minuten erfolgt keine Wasserstoffaufnahme mehr. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft die Lösung im Vakuum ein.

Zur Analyse wurde das erhaltene, farblose Öl (40 mg) im Molekularkolben bei 0,4 mm und 110–120° und nochmals bei 0,6 mm und 120–130° Badtemperatur destilliert und 14 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,5 mm über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_{19}H_{28}$	Ber. C 89,00	H 11,01%
(256,4)	Gef. „ 88,80; 89,02	„ 10,81; 10,85%

Spez. Drehung: 7,93 mg in 1 cm<sup>3</sup> Hexan,  $l = 1$  dm

$$\alpha_D^{26} = +0,28^\circ; +0,29^\circ \quad \text{Gef. } [\alpha]_D^{26} = +35 \pm 4^\circ; +37 \pm 4^\circ$$

Das Destillat gibt mit Tetranitromethan eine blutrote Färbung.

Bei einer anderen Hydrierung nahmen 50 mg  $C_{19}H_{26}$  mit 50 mg Platinoxid rasch 1 Mol. Wasserstoff (5,00 cm<sup>3</sup> bei 27°, 740 mm; ber. 5,15 cm<sup>3</sup>) auf; in den nächsten 8 Stunden erfolgte keine Wasserstoffaufnahme mehr.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel (Leitung Dr. H. Gysel), dem Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen) und dem mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser). Die Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer (Modell DU) der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel aufgenommen.

## Zusammenfassung.

Das aus den äthanol-leichtlöslichen Oxalaten der „starken Basenfraktionen“ aus *Buxus sempervirens* L. isolierte, sauerstofffreie Alkaloid L enthält eine Doppelbindung, ein sekundäres und ein tertiäres Stickstoffatom. Das eine ist aliphatisch gebunden, während das andere sich in einem Ring befinden dürfte.

Die Selen-Dehydrierungen des Alkaloids L und des kristallisierten „Alkaloidgemisches“ führten zu einem öligen Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{26}$ , der eine leicht hydrierbare Doppelbindung enthält.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 118. Zur Kenntnis der Triterpene.

150. Mitteilung<sup>1)</sup>.Abbau von  $\alpha$ -Amyrin bis zum  
1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin

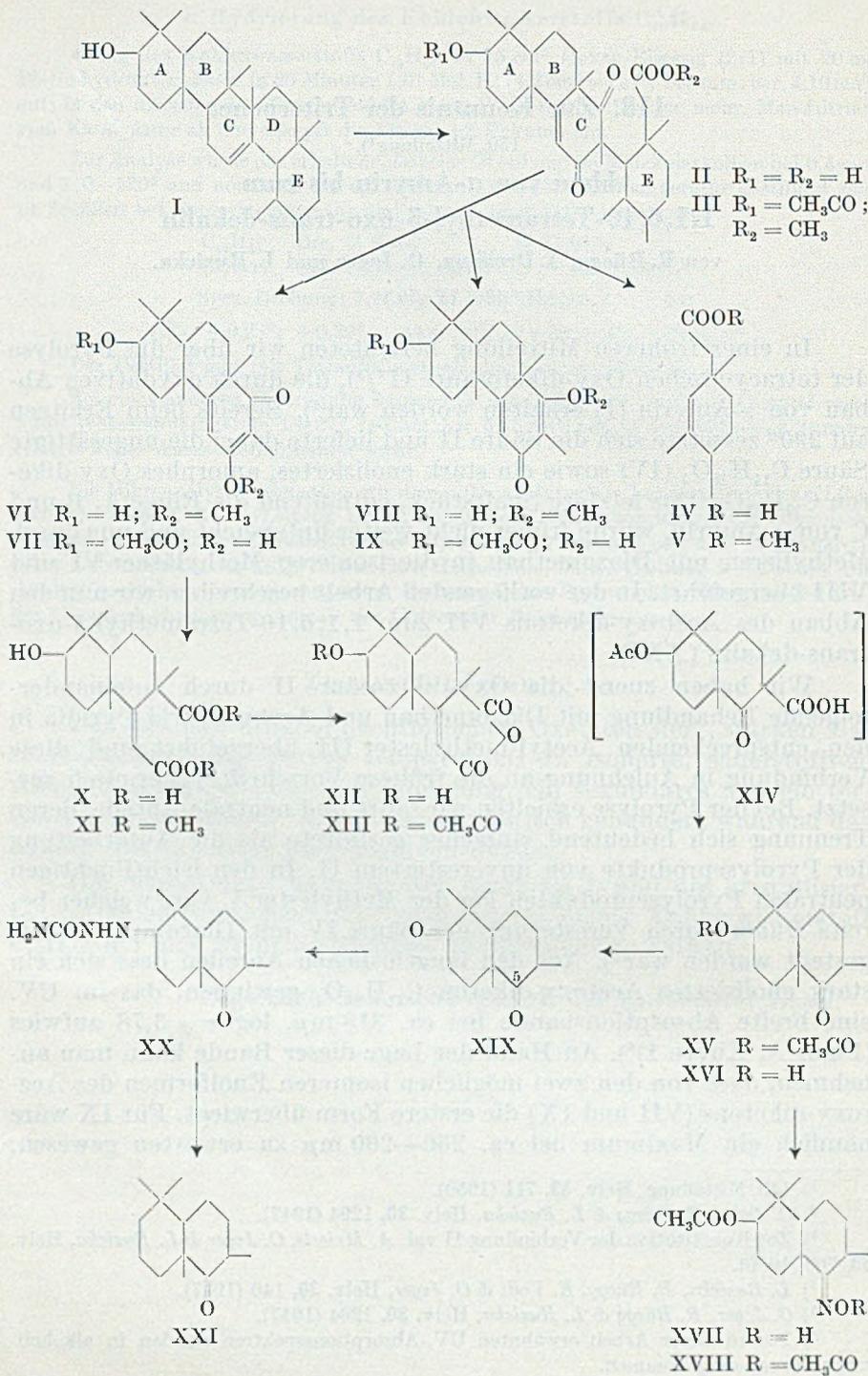
von R. Rüegg, J. Dreiding, O. Jeger und L. Ruzicka.

(26. IV. 50.)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Pyrolyse der tetracyclischen Oxy-diketosaure II<sup>2)3)</sup>, die durch oxydativen Abbau von  $\alpha$ -Amyrin (I) erhalten worden war<sup>4)</sup>. Bereits beim Erhitzen auf 290° zersetzte sich die Säure II und lieferte dabei die ungesättigte Säure C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (IV) sowie ein stark enolisiertes, amorphes Oxy-diketon C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>. Das letztere Spaltstück, enthaltend die Ringe A, B und C von  $\alpha$ -Amyrin, wurde früher nicht weiter untersucht und nur durch Methylieren mit Diazomethan in die isomeren Methyläther VI und VIII übergeführt. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir nun den Abbau des Acetoxy-diketons VII zum 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI).

Wir haben zuerst die Oxy-diketosaure II durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Diazomethan und Acetanhydrid-Pyridin in den entsprechenden Acetyl-methylester III übergeführt und diese Verbindung in Anlehnung an die frühere Vorschrift<sup>5)</sup> thermisch zersetzt. Bei der Pyrolyse erhielten wir saure und neutrale Anteile, deren Trennung sich bedeutend einfacher gestaltete als die Aufarbeitung der Pyrolyseprodukte von unverestertem II. In den leichtflüchtigen neutralen Pyrolyseprodukten lag der Methylester V vor, welcher bereits früher durch Veresterung der Säure IV mit Diazomethan hergestellt worden war<sup>5)</sup>. Aus den laugelösllichen Anteilen liess sich ein stark enolisiertes Acetoxy-diketon C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> gewinnen, das im UV. eine breite Absorptionsbande bei ca. 318 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,78 aufwies (Figur A, Kurve 1)<sup>6)</sup>. An Hand der Lage dieser Bande kann man annehmen, dass von den zwei möglichen isomeren Enolformen des Acetoxy-diketons (VII und IX) die erstere Form überwiegt. Für IX wäre nämlich ein Maximum bei ca. 250–260 m $\mu$  zu erwarten gewesen.

<sup>1)</sup> 149. Mitteilung, Helv. 33, 711 (1950).<sup>2)</sup> O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947).<sup>3)</sup> Zur Konstitution der Verbindung II vgl. A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 33, 700 (1950).<sup>4)</sup> L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, Helv. 30, 140 (1947).<sup>5)</sup> O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947).<sup>6)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.



Beim Abbau der Verbindung VII mit Bromlauge entstand unter Verlust von 2 Ringkohlenstoffatomen und gleichzeitiger Verseifung des Acetoxyrestes die ungesättigte Oxy-dicarbonsäure X, die sich nicht in freier Form isolieren liess, sondern spontan  $\pm$  Mol Wasser abspaltete und in das Oxy-anhydrid XII überging. Durch Methylierung von XII mit Dimethylsulfat und Natronlauge erhielten wir den Oxy-dimethylester XI und durch Umsetzung mit Acetanhydrid-Pyridin das Acetoxy-anhydrid XIII, wodurch alle vier Sauerstofffunktionen von XII genügend charakterisiert wurden. Da zudem die Abbauprodukte XI, XII und XIII im UV. eine identische Absorptionskurve mit einem Maximum bei  $225\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,2$  (Figur A, Kurve 2) aufweisen, ist die für das Oxy-anhydrid XII angenommene Konstitution eindeutig bewiesen.

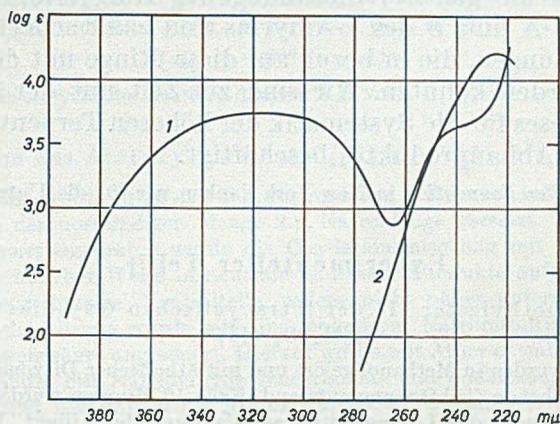


Fig. A.

Kurve 1: Acetoxydiketon VII

Kurve 2: Oxyanhydrid XII

Für den weiteren Abbau wurde das Acetat XIII gewählt und in Tetrachlorkohlenstofflösung ozonisiert. Unter Verlust von weiteren 2 Kohlenstoffatomen entstand dabei die in reiner Form nicht isolierte  $\beta$ -Ketosäure XIV, welche 1 Mol Kohlendioxyd abspaltete und in das bicyclische Acetoxy-keton XV überging. Das letztere wurde mit methanolischer Kalilauge zum Oxy-keton XVI verseift. Die Carbonylgruppe von XVI ist, wohl infolge der sterischen Hinderung, ziemlich reaktionsträge und konnte erst unter energischen Bedingungen mit Ketonreagenzien umgesetzt werden. So gelang die Herstellung eines Oxims erst bei längerem Kochen von XV mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridinlösung. Das so gewonnene amorphe Derivat XVII wurde mit Acetanhydrid-Pyridin nachbehandelt und das kristalline Oxim-diacetat XVIII analysiert.

Zur Überführung des Oxy-ketons XVI in das 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI) musste die Hydroxylgruppe von XVI auf einem Wege eliminiert werden, der Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts eindeutig ausschliesst. Von den in Betracht kommenden Reaktionsvarianten wählten wir die nachfolgende, welche sich auf die bemerkenswerte Reaktionsträgheit des Carbonyls in Stellung 5 stützt. Durch vorsichtige Oxydation von XVI mit Chromsäure stellten wir zuerst das Diketon XIX her, das bei der Umsetzung mit Semicarbazid und Natriumacetat in Methanollösung bei 20° quantitativ das Monosemicarbazon XX lieferte. Das letztere wurde schliesslich nach *Wolff-Kishner* durch Erhitzen mit 10-proz. Natriumäthylat auf 190° in die gesuchte Verbindung XXI übergeführt.

Das optisch aktive trans-Tetramethyldekalon XXI,  $[\alpha]_D = -32^\circ$ , besitzt die gleiche Anordnung der Ringverknüpfungsstellen wie die Ringe A und B des  $\alpha$ -Amyrins und zahlreicher Di- und Triterpenverbindungen, die in bezug auf diese Ringe mit dem  $\alpha$ -Amyrin verknüpft werden konnten. Wir sind zur Zeit mit der Synthese des Racemates dieses für die Systematik der höheren Terpenverbindungen interessanten Abbauproduktes beschäftigt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Acetyl-methylester III der tetracyclischen Oxy-diketosaure  
 $C_{30}H_{46}O_5$  (II)<sup>2)</sup>.

35 g Säure wurden in Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis eine bleibende Gelbfärbung entstand. Nach 10 Minuten wurden einige Tropfen Eisessig zugegeben und das Lösungsmittel am Vakuum abdestilliert. Der so erhaltene Methylester konnte nicht kristallisiert werden und wurde zur Acetylierung in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 100 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und die Lösung 12 Stunden bei 20° gelassen. Nach der üblichen Anfarbung wurden 38 g Substanz erhalten, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert feine Nadeln vom Smp. 167–169° lieferten. Das Analysenpräparat wurde am Hochvakuum 24 Stunden bei 100° getrocknet.

3,632 mg Subst. gaben 9,696 mg CO<sub>2</sub> und 2,941 mg H<sub>2</sub>O

$C_{33}H_{50}O_6$  Ber. C 73,03 H 9,29% Gef. C 72,85 H 9,06%

$[\alpha]_D = -66^\circ$  (c = 1,00)

Es liegt die Verbindung III vor.

Thermische Spaltung des tetracyclischen Acetyl-methylesters  
 $C_{33}H_{50}O_6$  (III)<sup>3)</sup>.

Je 700 mg Substanz wurden in einem am Hochvakuum zugeschmolzenen Glasrohr 20 Minuten auf 290° erhitzt. Das honigartige Produkt wurde in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge unter Eiskühlung ausgeschüttelt. Man er-

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, R. Rüegg, E. Volli & O. Jeger, *Helv.* **30**, 140 (1947).

<sup>3)</sup> Vgl. O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1294 (1947).

hielt aus 38 g Ausgangsmaterial 16 g neutrale und 22 g saure Pyrolyseprodukte. Der neutrale Teil wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert; Sdp. 100° (11 mm). Zur Analyse wurde eine kleine Probe nochmals destilliert.

3,618; 3,619 mg Subst. gaben 9,730; 9,731 mg CO<sub>2</sub> und 3,335; 3,304 mg H<sub>2</sub>O

4,165 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Brecher & Vieböck 6,365 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 73,42	H 10,27	1 OCH <sub>3</sub> 15,81%
	Gef. „ 73,39; 73,38	„ 10,31; 10,22	„ 15,80%

[α]<sub>D</sub> = +38° (c = 1,48)

Es liegt der Methylester V vor<sup>1)</sup>.

Der saure Teil der Pyrolyseprodukte kristallisierte aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch. Nach fünfmaligem Umkristallisieren schmolz die Substanz konstant bei 217–222°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden am Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,786 mg Subst. gaben 10,095 mg CO<sub>2</sub> und 2,984 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. H 72,76 H 8,81%

[α]<sub>D</sub> = +68° (c = 0,88)

Es liegt das tricyclische Acetoxy-diketon VII vor.

Oxydation des Acetoxy-diketons C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (VII) mit Bromlauge.

1 g Substanz wurde in 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge gelöst und mit einer Lösung von 1,68 g Brom in der notwendigen Menge 2-n. Natronlauge versetzt. Nach ½stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Oxydationsmischung mit Äther und Wasser versetzt und in üblicher Weise in neutrale und saure Produkte aufgetrennt. Im Äther verblieben 150 mg harzige Neutralteile, welche nicht näher untersucht wurden. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit überschüssigem Natriumsulfid versetzt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Hierauf wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat- und Sodalösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurden 430 mg einer farblosen, kristallinen Substanz erhalten, die viermal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert wurde; feine Nadeln vom Smp. 131–132°. Das Analysenpräparat trocknete man 96 Stunden am Hochvakuum bei 60°.

3,882 mg Subst. gaben 9,786 mg CO<sub>2</sub> und 2,820 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 69,83 H 8,27% Gef. C 69,87 H 8,26%

[α]<sub>D</sub> = +99° (c = 0,71)

Es liegt das Anhydrid XII der Oxy-dicarbonsäure X vor.

Acetat XIII. Das mit Pyridin-Acetanhydrid wie üblich hergestellte Acetat bildet Blättchen vom Smp. 160–162°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden am Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 9,556 mg CO<sub>2</sub> und 2,700 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 68,24 H 7,84% Gef. C 68,27 H 7,91%

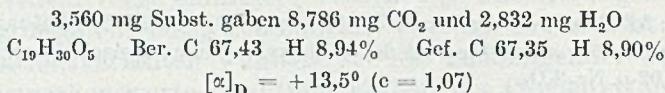
[α]<sub>D</sub> = +110° (c = 0,76)

Oxy-dicarbonsäure-dimethylester XI.

150 mg Oxy-anhydrid XII wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Methanol, 200 mg Kaliumhydroxyd und 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser 4 Stunden am Rückfluss gekocht; sodann gab man 2 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat zu und erhitzte die Lösung weitere 3 Stunden zum Sieden. Nach der üblichen Auf-

<sup>1)</sup> Vgl. O. Jeger, R. Rüegg & L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947).

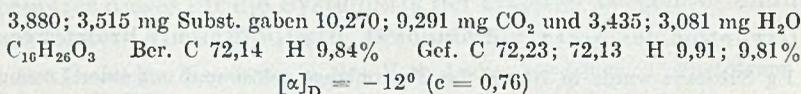
arbeitung wurden 75 mg eines neutralen, kristallinen Produktes erhalten, das man aus Äther-Petroläther umkristallisierte; Smp. 108—109°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.



Durch Ansäuern des Laugeauszuges und Extraktion mit Äther wurden 75 mg Ausgangsmaterial (XII) zurückgewonnen.

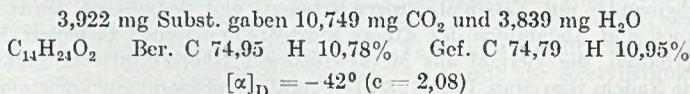
### Ozonisation des Acetoxy-anhydrids XIII.

230 mg Substanz wurden in 20 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei 0° 30 Minuten mit einem Ozonstrom behandelt. Hierauf wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur das Lösungsmittel verdampft und der ölige Rückstand mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde am Rückfluss gekocht, wobei ein Teil der Substanz kristallisierte. Nach der Aufarbeitung erhielt man 180 mg neutrale Ozonisationsprodukte, die im Hochvakuum bei 80° sublimiert wurden. Sodann löste man das Sublimat in Petroläther-Benzol (10:1) und filtrierte durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 128—129°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80° Blocktemperatur sublimiert.



Es liegt das Acetoxy-ke-ton XV vor.

Alkalische Verseifung. 250 mg Acetoxy-ke-ton XV wurden 3 Stunden mit 50 cm<sup>3</sup> 10-proz. äthanolischer Kalilauge verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Verseifungsprodukt zweimal im Hochvakuum destilliert. Sdp. 110—120° (0,02 mm). Das Analysenpräparat kristallisierte nach längerem Aufbewahren; Smp. 50°.



Es liegt die Verbindung XVI vor.

Bei der Acetylierung von XVI mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur wurden Kristalle vom Smp. 127° gewonnen, welche nach der Mischprobe mit dem Acetoxy-ke-ton XV identisch sind.

Oxim-diacetat XVIII. 250 mg Acetoxy-ke-ton XV wurden in 30 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, die Lösung mit 250 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man 0,3 g ölige Reaktionsprodukte, die in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	100 cm <sup>3</sup> Benzol	0,01 g Öl
2—5	400 cm <sup>3</sup> Benzol	0,07 g Kristalle, Smp. 126°
6	250 cm <sup>3</sup> Benzol	0,02 g Kristalle, Smp. 124°
7	150 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (1:1)	0,14 g Öl
8—11	400 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (1:1)	0,06 g Öl

Fractionen 2—6 wurden als Ausgangsmaterial XV identifiziert. Die öligen Fraktionen 7—11 wurden vereinigt, in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit je 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und Pyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Darnach wurde am Vakuum zur Trockene eingedampft, mit etwas Wasser kurz am Rückfluss gekocht und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das ölige Acetylierungsprodukt wurde nun im Hochvakuum bei 130—150° sublimiert, wonach es in kleinen Nadeln kristallisierte. Nach fünfmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat konstant bei 120° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° Blocktemperatur sublimiert.

3,784 mg Subst. gaben 9,274 mg CO<sub>2</sub> und 3,043 mg H<sub>2</sub>O

5,172 mg Subst. gaben 0,204 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 738 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 66,84 H 9,04 N 4,33%

Gef. „ 66,88 „ 9,00 „ 4,51%

[α]<sub>D</sub> = +15° (c = 1,50)

Oxydation des Oxy-ketons XVI mit Chromsäure zum Diketon

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (XIX).

940 mg Substanz wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und unter Rühren während 2 Stunden mit einer Lösung von 420 mg Chromtrioxyd in 4,5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure (1,5 Atome O) versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht bei 0° stehen, zerstörte hierauf das überschüssige Oxydationsmittel mit Methanol und arbeitete in üblicher Weise auf. Man erhielt so 880 mg neutrale Oxydationsprodukte, welche in Petroläther-Benzol (10:1) gelöst und durch eine Säule aus 27 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatografiert wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—4	1000 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (10:1)	500 mg Kristalle, Smp. 46°
5—7	750 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1)	160 mg Kristalle, Smp. 46°
8—9	500 cm <sup>3</sup> Benzol	30 mg Kristalle, Smp. 46°
10—11	500 cm <sup>3</sup> Äther	80 mg Öl

Fractionen 1—9 des Chromatogramms wurden vereinigt und zur Analyse im Hochvakuum bei 90—100° Badtemperatur destilliert.

3,660 mg Subst. gaben 10,124 mg CO<sub>2</sub> und 3,204 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 75,63 H 9,98% Gef. C 75,47 H 9,80%

[α]<sub>D</sub> = -73° (c = 1,24)

Es liegt das Diketon XIX vor.

Semicarbazon XX. 650 mg Diketon XIX in 10 cm<sup>3</sup> Methanol versetzte man mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat und liess über Nacht bei 20° stehen. Nach der Aufarbeitung erhielt man aus Methylenchlorid-Methanol Kristalle vom Smp. 207—208°. Das Analysenpräparat trocknete man im Hochvakuum über Nacht bei 80°.

3,747 mg Subst. gaben 8,850 mg CO<sub>2</sub> und 2,985 mg H<sub>2</sub>O

3,267 mg Subst. gaben 0,440 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 722 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 64,48 H 9,02 N 15,04%

Gef. „ 64,46 „ 8,91 „ 14,85%

Überführung des Semicarbazons XX in 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalin (XXI)<sup>1</sup>.

440 mg Substanz wurden mit Natriumäthylat, hergestellt aus 2 g Natrium und 20 cm<sup>3</sup> absolutem Feinsprit, über Nacht im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Nach der üblichen

<sup>1</sup>) Bearbeitet von Herrn Dr. Armin Meyer.

Aufarbeitung dampfte man die ätherische Lösung vorsichtig ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Zwischen 120—150° (0,04 mm) gingen 338 mg eines farblosen, glasigen Destillates über. Dieses wurde in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 160 mg Chromtrioxyd in 3,1 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure behandelt. Nach 2 Stunden wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Methanol zerstört und die nach der Aufarbeitung gewonnenen Oxydationsprodukte mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat versetzt. Nach 2 Tagen bei Zimmertemperatur wurde aufgearbeitet, das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen und die Lösung durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. 200 cm<sup>3</sup> Benzol eluierten 121 mg Öl, welches in einem Kragenkolben bei 150—170° Badtemperatur (12 mm) destillierte. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Hochvakuum destilliert; Sdp. 75—77° (0,01 mm).

3,402 mg Subst. gaben 10,046 mg CO<sub>2</sub> und 3,582 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O Ber. C 80,71 H 11,61% Gef. C 80,59 H 11,78%

$[\alpha]_D = -32^\circ$  (c = 0,65)

Es liegt die Verbindung XXI vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurde die Gewinnung des 1,1,6,10-Tetramethyl-5-oxo-trans-dekalins (XXI) aus  $\alpha$ -Amyrin (I) beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 119. Zur Kenntnis der Triterpene.

151. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Überführung der Chinovasäure in Chinoven-triol und Chinoven-diol

von *H. Diener*, *O. Jeger* und *L. Ruzicka*.

(26. IV. 50.)

Von den zwei Carboxyl-Gruppen der Oxy-triterpensäure Chinovasäure (I) konnte die eine mühelos in eine Aldehyd-<sup>2)</sup> bzw. Oxy-methyl-Gruppe<sup>3)</sup> umgewandelt werden. Dagegen war es bisher nicht möglich, das zweite Carboxyl zu reduzieren, da es sich leicht abspaltete<sup>2)</sup>. In dieser Arbeit berichten wir über die Reduktion der Chinovasäure zu Chinoven-triol (III), sowie der 2-Desoxy-chinovasäure [Chinoven-disäure (VI)] zu Chinoven-diol (XI).

Wir haben zuerst das bereits von *H. Wieland* & *H. Schlenk*<sup>4)</sup> beschriebene Benzoyl-chinovasäure-dichlorid (II) mit Lithiumalumi-

<sup>1)</sup> 150. Mitteilung, *Helv.* **33**, 889 (1950).

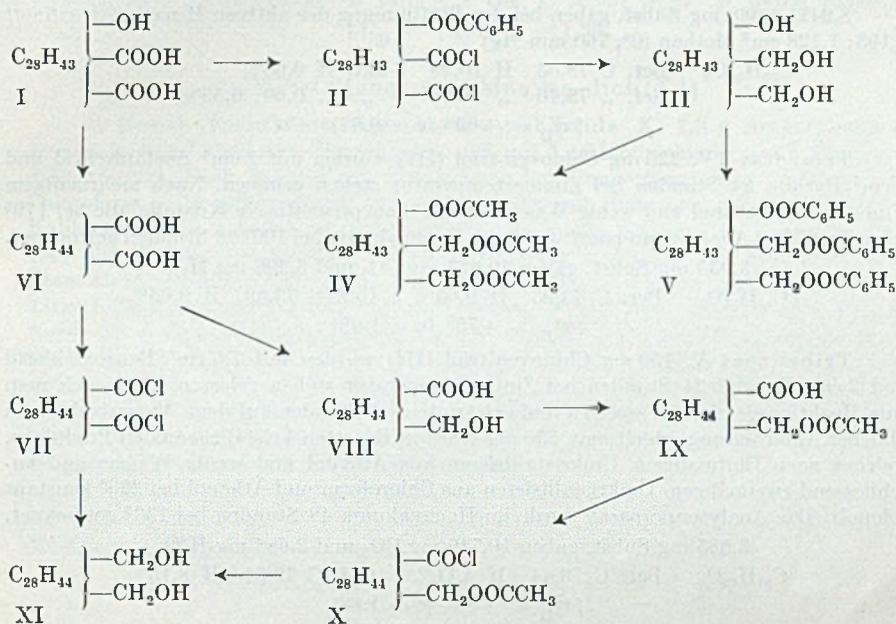
<sup>2)</sup> *L. Ruzicka* & *A. Marzer*, *Helv.* **25**, 1561 (1942).

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka*, *S. Szpilfogel* & *O. Jeger*, *Helv.* **29**, 1520 (1946).

<sup>4)</sup> *A.* **539**, 254 (1939).

niumhydrid in siedender Dioxanlösung reduziert und erhielten dabei das Chinoven-triol (III), welches durch das kristalline Triacetat IV und Tribenzoat V charakterisiert wurde.

Anschliessend an diese Versuche haben wir die von *L. Ruzicka & A. Marxer*<sup>1)</sup> beschriebene 2-Desoxy-chinovasäure (VI) bei gleichen Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt und erhielten so eine Oxy-säure  $C_{30}H_{48}O_3$  (VIII), die in das Acetat IX übergeführt wurde. Bei der Reduktion der Disäure ist also nur ein Carboxyl zum Oxymethyl reduziert worden und das andere, wohl das leichter abspaltbare, blieb dabei unverändert. Dieses lässt sich also nur in Form des Säurechlorids mit Lithiumaluminiumhydrid in Reaktion bringen.



Schliesslich wurde die Acetylsäure IX mit Thionylechlorid und Pyridin bei Zimmertemperatur in das Säurechlorid X übergeführt und dieses Umwandlungsprodukt erneut mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei das Chinoven-diol (XI) entstand. Das Chinoven-diol haben wir noch auf einem zweiten Wege durch Reduktion des Chinoven-disäure-dichlorides (VII) mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Die Acetyl- und Benzoyl-ester von XI konnten bisher nicht in kristalliner Form erhalten werden.

Wir sind mit der Überführung des Chinoven-diols in den Stammkohlenwasserstoff der Chinovasäure beschäftigt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> *Helv.* 25, 1561 (1942).

Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

## Herstellung von Chinoven-triol (III).

10 g Benzoyl-chinovasäure-dichlorid (II)<sup>2)</sup> wurden in 120 cm<sup>3</sup> Dioxan suspendiert, portionenweise mit 10 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 24 Stunden am Rückfluss bei Feuchtigkeitsschluss gekocht. Nach Erkalten wurde auf Eis gegossen, mit Schwefelsäure angesäuert, in Äther aufgenommen und aufgearbeitet. Die sauren Anteile der Reduktion (0,6 g) lieferten ein kristallines Produkt vom Smp. 265—269°, das noch nicht weiter untersucht wurde. Die neutralen Anteile (6,6 g) wurden über 110 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert, die Benzol-Äther-(1:1)-Eluate (5,72 g) vereinigt und aus Äther achtmal umkristallisiert. Die gut ausgebildeten Nadeln gaben mit Tetranitromethan eine sehr schwache Gelbfärbung und schmolzen scharf bei 214°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,577 mg Subst. gaben 10,284 mg CO<sub>2</sub> und 3,501 mg H<sub>2</sub>O

8,942; 8,688 mg Subst. gaben bei der Bestimmung des aktiven H nach Zerewitinoff 1,193; 1,128 cm<sup>3</sup> Methan (0°, 760 mm Hg)

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 78,55	H 10,99	3 akt. H 0,66%
	Gef. „ 78,46	„ 10,95	„ „ 0,60; 0,59%
	[α] <sub>D</sub> = +69° (c = 0,87)		

Triacetat IV. 220 mg Chinoven-triol (III) wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äthanol und wenig Wasser erhielt man prismatische Kristalle, die bei 179° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° 48 Stunden getrocknet.

3,935 mg Subst. gaben 10,654 mg CO<sub>2</sub> und 3,396 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 73,93	H 9,65%	Gef. C 73,89	H 9,66%
	[α] <sub>D</sub> = +75° (c = 1,08)			

Tribenzoat V. 150 mg Chinoven-triol (III) wurden mit 1,5 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann gab man zum Reaktionsgemisch Wasser zu und erwärmte es 4 Stunden auf dem Wasserbad. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 250 mg eines in Rosetten kristallisierenden Produktes, welches nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und wenig Wasser und anschliessend zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform und Äthanol bei 226° konstant schmolz. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 130° getrocknet.

3,685 mg Subst. gaben 10,740 mg CO<sub>2</sub> und 2,685 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>51</sub> H <sub>62</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 79,44	H 8,11%	Gef. C 79,54	H 8,15%
	[α] <sub>D</sub> = +90° (c = 1,82)			

Reduktion der 2-Desoxy-chinovasäure (VI)<sup>3)</sup>

mit Lithiumaluminiumhydrid zur Oxy-säure C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> (VIII).

3,0 g Substanz wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan suspendiert und nach Zugabe von 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid während 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde auf Eis gegossen, mit Schwefelsäure angesäuert und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschen. Die in Kalilauge löslichen Anteile — 200 mg eines öligen Produktes — wurden nicht weiter untersucht. Die in 2-n. Kalilauge unlöslichen Anteile wurden in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Die vereinigten Benzol-Äther-(1:1)-Eluate lieferten 2,5 g Kristalle, die mehrmals aus Chloroform-Petroläther umgelöst wurden und

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschnittenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> H. Wieland & H. Schlenk, A. 539, 254 (1939).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka & A. Marxer, Helv. 25, 1561 (1942).

dann bei 180° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 3 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,639; 3,732 mg Subst. gaben 10,499; 10,772 mg CO<sub>2</sub> und 3,492; 3,493 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 78,74; 78,76 H 10,74; 10,47%  
 $[\alpha]_D = +121^\circ$  (c = 0,56)

Es liegt die Oxy-säure VIII vor.

Acetoxy-säure IX. 140 mg Oxy-säure VIII wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt, 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und wenig Wasser schmolz das Produkt bei 243°. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,657; 3,800 mg Subst. gaben 10,312; 10,718 mg CO<sub>2</sub> und 3,296; 3,398 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 76,95; 76,97 H 10,09; 10,00%  
 $[\alpha]_D = +101^\circ$  (c = 1,36)

#### Herstellung von Chinoven-diol (XI).

a) Durch Reduktion des Acetoxy-chlorids X. 1,3 g Acetoxy-säure IX wurden in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 5 g Thionylchlorid und 5 Tropfen Pyridin versetzt. Nach 24stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde in Äther-Chloroform (1:1) aufgenommen und nacheinander mit Eiswasser, mit eisgekühlter 1-n. Kalilauge und 1-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Nach dem Verjagen des Äthers verblieben 1,4 g ölige Substanz, in welcher wohl die Verbindung X vorliegt. Da diese in kristalliner Form nicht erhalten werden konnte, wurde sie in 40 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und direkt mit 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach 24stündigem Kochen am Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und auf übliche Weise aufgearbeitet. Den Neutralteil (1,1 g) löste man in Benzol und chromatographierte über eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II). Mit Benzol-Äther (1:1) konnten insgesamt 870 mg kristallisierende Substanz eluiert werden. Nach siebenmaligem Umkristallisieren aus Petrol-äther-Chloroform wurde der konstante Smp. 152° erreicht. Das Analysenpräparat wurde 48 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,612 mg Subst. gaben 10,760 mg CO<sub>2</sub> und 3,675 mg H<sub>2</sub>O

9,898 mg Subst. gaben bei der Bestimmung des aktiven H nach Zerewitinoff 0,943 cm<sup>3</sup> Methan (0°, 760 mm Hg)

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,39 H 11,39 2 akt. H 0,44%  
 Gef. „ 81,30 „ 11,39 „ „ 0,43%  
 $[\alpha]_D = +74^\circ$  (c = 1,25)

b) Durch Reduktion des Chinoven-disäure-dichlorids (VII)<sup>1)</sup>. 5,6 g Chinoven-disäure (VI) wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol suspendiert, mit 25 g Thionylchlorid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel am Vakuum abgedampft und Spuren von Pyridin und Thionylchlorid durch mehrmalige Zugabe von absolutem Dioxan und erneutes Abdampfen entfernt. Nach dieser Behandlung fiel das Säurechlorid kristallin aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus absolutem, alkoholfreiem Aceton wurde das Säurechlorid VII in derben, glasklaren Nadeln vom Smp. 161° erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80° während 2 Tagen getrocknet.

3,979 mg Subst. gaben 10,310 mg CO<sub>2</sub> und 3,140 mg H<sub>2</sub>O

4,989 mg Subst. gaben 2,859 mg AgCl

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Ber. C 70,90 H 8,73 Cl 13,97%  
 Gef. „ 70,71 „ 8,83 „ 14,18%

<sup>1)</sup> Die Verbindung VII wurde bereits von A. Marzer, Diss. ETH., Zürich 1940, als amorphes Öl beschrieben.

6,3 g der Verbindung VII wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan suspendiert und unter Zugabe von 8,0 g Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig erwärmt. Bei ca. 50° tritt die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung ein. Anschliessend liess man 24 Stunden am Rückfluss sieden. Die Aufarbeitung war gleich wie bei den vorstehend beschriebenen Reduktionen. Der Neutralteil (4,9 g Öl) wurde an einer Säule aus 110 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Die Benzol-Äther (1:1)-Fraktionen ergaben 3,4 g Kristalle, die nach sechsmaligem Umlösen aus Petroläther-Chloroform bei 152° schmolzen und mit dem oben beschriebenen Chinoven-diol (XI) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

$$[\alpha]_D = +77^{\circ} \quad (c = 0,95)$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurde die Herstellung von Chinoven-triol (III) und Chinoven-diol (XI) beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

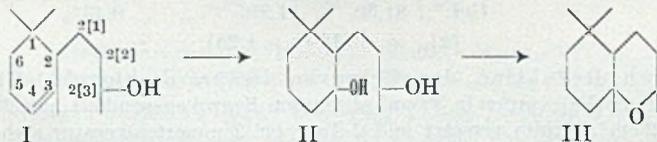
## 120. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques II<sup>1)</sup>. Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane

par *M. Stoll* et *P. Bolle*.

(18 I 48)<sup>2)</sup>.

Nous avons montré<sup>1)</sup> que les époxydes de poids moléculaire égal ou supérieur à 264 n'avaient plus aucune odeur.

Nous avons donc dirigé nos recherches sur les époxydes de poids moléculaire inférieur, soit 196 et moins, dérivant de l'ionone.



L'époxyde le plus simple de cette série nous a paru être l'anhydride III du tétrahydro-ionane-diol-3,2[3] (II).

Après bien des essais infructueux, nous sommes tombés par hasard sur une bonne méthode de préparation. En voulant préparer le diacétate du glycol II au moyen d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique, nous avons obtenu directement l'époxyde III. En modifiant légèrement les conditions expérimentales, nous avons réussi

<sup>1)</sup> 1ère communication, *Helv.* 31, 849 (1948).

<sup>2)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction le 29 IV 50 à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie (Succrs. de Chuit, Naef & Cie)*, Genève.

à le préparer avec un rendement de 29 %. A côté de l'époxyde III, il se forme un mélange de dihydro-ionols acétylés<sup>1)</sup> et un peu d'hydrocarbure. C'est ce dernier qui rend parfois la purification de l'époxyde assez difficile.

Le spectre d'absorption de l'époxyde dans l'ultra-violet n'a fait apparaître que des bandes très peu nettes entre 2500—2400 Å avec un  $\log \epsilon$  très faible (2—2,3).

L'odeur de ce nouvel époxyde est très camphrée et dépourvue de tout intérêt olfactif.

### Partie expérimentale.

#### *Epoxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane III.*

On dissout 12,5 g de dihydro-ionol- $\alpha^2$ ) dans un mélange de 60 g d'acide acétique glacial et 15 g d'acide sulfurique concentré. En laissant reposer ce mélange pendant 35 jours à 0°, il devient d'un rouge violacé. Le produit de réaction est alors versé dans 500 g d'eau glacée, puis extrait à l'éther; ce dernier est lavé à l'eau, au carbonate et de nouveau à l'eau. A la fin du traitement habituel, on sépare le produit par distillation en les fractions suivantes: 1° 9 mm, 78,5—99°, 0,55 g; 2° 9 mm, 102,5—103,5°, 4,35 g; 3° 0,17 mm, 84,5—88,5°, 6,22 g.

La fraction 1° est constituée par un hydrocarbure.

La fraction 2° est constituée par l'oxyde recherché.

La fraction 3° contient l'acétate du mélange des dihydro-ionols.

#### *Fraction 3.*

$C_{15}H_{26}O_2$	Calculé C 75,6	H 10,9%	I.E. 235,5
	Trouvé „ 75,2	„ 10,98%	„ 228
	$d_4^{22} = 0,9401$	$n_D^{22} = 1,4687$	

#### *Fraction 2.*

Purifié par plusieurs distillations sur sodium<sup>3)</sup>, le produit distille finalement, sous 8 mm de pression, entre 93—96°.

$C_{13}H_{24}O$ (III)	Calculé C 79,53	H 12,25%	Trouvé C 79,72	H 12,47%
	$d_4^{19,3} = 0,9337$	$n_D^{19,3} = 1,4744$	RM <sub>D</sub> Calculé 59,48	Trouvé 59,06

Le produit, placé sur un copeau de pin avec de l'acide chlorhydrique concentré, présente une faible coloration en rouge après 10 min. environ. Son odeur est assez forte et ressemble à un mélange de camphre et de cinéol.

### RÉSUMÉ.

L'époxy-3,2[3]-tétrahydro-ionane est sans intérêt olfactif.

Genève, Laboratoires de la Maison  
*Firmenich & Cie (Succrs. de Chuit, Naef & Cie).*

<sup>1)</sup> En se basant sur les expériences de *L. Ruzicka, G. Büchi & O. Jeger*, *Helv.* **31**, 293 (1948), on peut admettre que ce mélange contenait aussi le dihydro-ionol- $\gamma$ .

<sup>2)</sup> Préparé par réduction de la dihydro-ionone- $\alpha$  selon la méthode de *Ponndorf*. Pour d'autres méthodes de préparation, voir *Naves*, *Helv.* **26**, 2153 (1943).

<sup>3)</sup> La purification est assez difficile à cause de la présence d'un hydrocarbure. Les constantes et l'analyse ci-dessus ont été obtenues avec un produit préparé et distillé sur sodium un an plus tôt. Le produit réagit de nouveau assez fortement avec le sodium, de sorte qu'il fallut le distiller 2 fois sur ce métal avant de pouvoir l'analyser.

## 121. Pikrotoxin.

5. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Einwirkung von Diazomethan auf Brompikrotoxinin, Pikrotoxinin und $\alpha$ -Pikrotoxininsäure sowie über die Alkalibehandlung der $\alpha$ -Pikrotoxininsäure<sup>2)</sup>

von M. Sutter und E. Schlittler.

(29. IV. 50.)

In unseren bisherigen Mitteilungen haben wir die Alkalieinwirkung auf Pikrotoxinin und  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinin untersucht und neben der hochmolekularen Pikrotoxinincarbonsäure  $C_{15}H_{20}O_8$  zwei niedrigmolekulare Spaltstücke  $C_8H_{14}O_4$  und  $C_7H_8O_4$  isoliert und identifiziert<sup>3)</sup>. Es war uns aber nicht möglich, aus diesen beiden niedrigmolekularen Spaltstücken eine Konstitutionsformel für das Pikrotoxinin zu konstruieren, die wir als Arbeitshypothese hätten verwenden können.

Wie schon früher erwähnt, können gute Gründe dafür angeführt werden, dass Pikrotoxinin zum mindesten einen „normalen Lactonring“ enthält. Während Pikrotoxinin und  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinin bei der Alkalibehandlung in zwei Stücke aufgespalten werden, ist im Brompikrotoxinin  $C_{15}H_{15}O_6Br$  die Molekel derart stabilisiert, dass bei der Alkalieinwirkung nur gerade dieser „normale Lactonring“ geöffnet wird und in beinahe quantitativer Ausbeute Brompikrotoxininsäure  $C_{15}H_{17}O_7Br$  entsteht<sup>4)</sup>. Diese Säure lässt sich mit Zink und Alkohol entbromen und man gelangt derart zur  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure  $C_{15}H_{18}O_7$ , die die gleichen reduzierenden Eigenschaften besitzt wie das Pikrotoxinin. Auf diesem Umweg scheint es also möglich zu sein, den „normalen Lactonring“ des Pikrotoxinins ohne Beschädigung des unbekannteren reduzierenden Systems zu öffnen. Über die Zahl der Ringglieder können wir keine Angaben machen. Auf jeden Fall gelingt es nicht, den Ring wieder zu schliessen und derart Pikrotoxinin zu regenerieren.

Wir haben nun versucht, diesen Lactonring auch durch Diazomethaneinwirkung<sup>5)</sup> nachzuweisen und berichten im folgenden über unsere Beobachtungen.

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, Helv. **32**, 1860 (1949).

<sup>2)</sup> Teilweise vorgetragen am 1<sup>st</sup> International Congress of Biochemistry in Cambridge, 24. August 1949.

<sup>3)</sup> M. Sutter & E. Schlittler, Helv. **30**, 403, 2102 (1947); **32**, 1855 (1949).

<sup>4)</sup> R. J. Meyer & P. Bruger, B. **31**, 2958 (1898); P. Horrmann, B. **46**, 2793 (1913).

<sup>5)</sup> H. Fischer & H. J. Hofmann, Z. physiol. Ch. **245**, 139 (1937); O. Th. Schmidt und Mitarbeiter, B. **70**, 2402 (1937); O. Th. Schmidt & H. Kraft, B. **74**, 33 (1941); Y. Spencer & G. F. Whight, Am. Soc. **63**, 2017 (1941); W. Gruber, B. **76**, 135 (1943); J. R. Billeter & K. Miescher, Helv. **31**, 1302 (1948).

## Diazomethaneinwirkung auf Brompikrotoxinin.

Behandelt man Brompikrotoxinin in Gegenwart von Methanol mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung in der Kälte, so erhält man Brompikrotoxininsäure-methylester  $C_{16}H_{19}O_7Br^1$ ). Die bei dieser schonenden Öffnung des Lactonrings entstandene Carboxylgruppe liegt als Methylester vor, und die entstandene Hydroxylgruppe kann mit Acetanhydrid acetyliert werden. Bei der Oxydation der Brompikrotoxininsäure mit Chromtrioxyd bildet sich ein Keton, was auf das Vorliegen einer sekundären Hydroxylgruppe schliessen lässt. Im Gegensatz dazu lässt sich das Acetat nicht mehr mit Chromtrioxyd oxydieren. Die erhaltene Ketogruppe gibt jedoch keinerlei Derivate, eine Tatsache, die wir im Laufe unserer Untersuchungen auch bei der  $\beta$ -Isopropyl- $\delta$ -oxylävulinsäure beobachteten. Unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Ketogruppe zur Alkoholgruppe reduziert. Gleichzeitig wird das Brom entfernt und man erhält  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxininsäure.

Der Ablauf dieser Reaktion deutet wieder darauf hin, dass im Pikrotoxinin eine Lactongruppierung vorliegt. Diese kann mit Diazomethan normal geöffnet werden, falls der Rest der Molekel durch Einlagerung von Brom stabilisiert wird (sog. „normale Lactongruppe“). Die Verhältnisse sind also weitgehend jenen bei der Alkalibehandlung von Brompikrotoxinin ähnlich.

## Diazomethaneinwirkung auf Pikrotoxinin.

Die Einwirkung von Diazomethan auf Pikrotoxinin geht viel weiter als beim Brompikrotoxinin, und es ist nicht leicht, den Ablauf der Reaktion zu verfolgen. Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Pikrotoxinin in methylalkoholischer Lösung erhielten wir in anfänglich bescheidener Ausbeute die Verbindung C von der Formel  $C_{17}H_{22}O_7$ , die sich vom Pikrotoxinin durch den Mehrgehalt von 2  $CH_2$ -Gruppen und eines Mols Wasser unterscheidet. Zur Steigerung der Ausbeute erwies es sich als zweckmässig, eine Spur Kaliumhydroxyd in wenig Wasser gelöst als Katalysator zuzugeben. Die Ausbeuten an Verbindung C betragen dann 60—70%. Daneben bildet sich in kleiner Menge der Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure, der auch auf anderem Wege<sup>2)</sup> aus Pikrotoxinin erhalten werden kann.

Die gleiche Reaktion lässt sich auch mit  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinin durchführen, und man kommt dann, allerdings mit etwas geringeren Ausbeuten, zu der Verbindung Dihydro-C. Das Gelingen der Reaktion ist also nicht an das Vorliegen einer Doppelbindung geknüpft. Merkwürdigerweise versagt die Reaktion mit Diazomethan beim Pikrotoxinin.

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

<sup>2)</sup> P. Horrmann, A. 411, 273 (1916).

## Untersuchung der Verbindung C.

Die Substanz C vom Smp. 176—176,5° besitzt die Bruttoformel  $C_{17}H_{22}O_7$ . Sie enthält zwei Methoxygruppen, wovon die eine in Form einer Methylestergruppe (wie beim Produkt aus Brompikrotoxinin und Diazomethan) und die andere als Methyläther vorliegt. Daneben besitzt die Verbindung C noch eine alkoholische Hydroxylgruppe, die nur mit Acetylchlorid unter erschwerten Bedingungen acetylierbar ist und die sonderbarerweise mit Chromtrioxyd nicht zum entsprechenden Keton oxydiert werden kann. Diese Hydroxylgruppe kann nach *Purdie* alkyliert werden, dies jedoch nur mit Alkyljodid im Rohr bei hoher Temperatur. Die Verbindung C besitzt noch die Doppelbindung des Pikrotoxinins und kann leicht zum bereits erwähnten Dihydro-C hydriert werden. Eine *Zerewitinoff*-Bestimmung mit der Verbindung C lieferte 1,4 akt. Wasserstoffatome. Da es uns nicht gelang, aus früheren Abbauprodukten eine arbeitshypothetische Formel für Pikrotoxinin aufzustellen, haben wir nun die Substanz C eingehend untersucht, denn es schien ihr bei der Bearbeitung unseres Problems zentrale Bedeutung zuzukommen. Wenn wir auch den Ablauf der Reaktion Pikrotoxinin  $\rightarrow$  Substanz C nicht verfolgen können, und wenn angenommen werden muss, dass der Reaktionsmechanismus ein sehr komplexer ist, so hofften wir doch, dass wir aus der Strukturformel von C irgendwelche Schlüsse auf die Konstitution von Pikrotoxinin hätten ziehen können. Mit der Verbindung C haben wir vorerst folgende Reaktionen ausgeführt (siehe dazu auch nebenstehende Tabelle):

Im Gegensatz zum alkaliempfindlichen Pikrotoxinin wird bei Substanz C durch heisse alkalische Verseifung lediglich der Methylester verseift, und man gelangt zur Säure E. Wie C, so kann auch E zur entsprechenden Dihydroverbindung hydriert werden, denn beide Verbindungen enthalten noch die charakteristische Doppelbindung des Pikrotoxinins. Analog erhält man durch Ozonisation oder Chromtrioxyd-oxydation von C und E (bei letzterer mit nachfolgender Methylierung) den Körper P, der zur Säure H verseift werden kann. P und H sind durch Aufspaltung einer Isopropenylgruppe entstanden, welche unter Abspaltung des nachgewiesenen Formaldehyds ein Methylketon gibt. Die beiden Körper geben alle üblichen Carbonylderivate. Bei ihrer Oxydation mit unterbromiger Säure erhält man Bromoform und die entsprechenden Carbonsäuren. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich alle diese Reaktionen an der Carbo-methoxy- und an der Isopropenylgruppierung abspielen. Hydroxyl- und Methoxygruppe spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Besonderes Interesse beansprucht die Verbindung P,  $C_{16}H_{20}O_6$ , vom Smp. 162—163°. Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 281 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,43). Es scheint also eine einfache Ketogruppe vorzuliegen. P reduziert als einziges Produkt dieser Reihe sowohl Silber-



diammin als auch *Fehling'sche* Lösung. Diese Reduktionskraft hat nichts zu tun mit dem ursprünglichen Reduktionsvermögen des Pikrotoxinins. Sie stammt eher daher, dass die neugebildete Keto-gruppe in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung zu einer schon vorhandenen Hydroxyl-gruppe getreten ist. Obwohl die Substanz P alkaliempfindlich ist, gelingt es doch, durch schonende Verseifung die oben erwähnte Säure H zu erhalten, die durch Diazomethan wieder in Substanz P zurückgeführt werden kann. Auffallend ist, dass H nur noch geringe Reduktionskraft besitzt.

Die Säure H wird aber einfacher und mit besseren Ausbeuten durch Ozonisation oder Chromtrioxyd-oxydation der Säure E gewonnen. Die Säure H liefert ein Oxim, welches wir vergeblich nach *Beckmann* umzulagern versuchten. Die Ketogruppe von P und H kann leicht zu einer sekundären Alkoholgruppe reduziert werden, die zusammen mit einer weiteren vorhandenen Hydroxylgruppe ein Diacetat liefert.

#### Untersuchungen an der $\alpha$ -Pikrotoxininsäure.

Wir haben oben gesehen, dass man durch Einwirkung von Diazomethan auf Brompikrotoxinin zum Brompikrotoxininsäure-methylester gelangt. Diese Verbindung kann entbromt und verseift werden. Man erhält derart die bereits bekannte  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure (loc. cit.). Diese Verbindung zählt zu den interessantesten Pikrotoxininderivaten, denn sie unterscheidet sich vom Pikrotoxinin wahrscheinlich nur dadurch, dass der „normale Lactonring“ geöffnet ist. Alles andere, d. h. das reduzierende, säure- und alkaliempfindliche System und die Doppelbindung liegen noch unverändert vor. Wir haben nun auch  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure der Einwirkung von Diazomethan unterworfen und haben dabei nicht C, sondern den Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure in ungefähr 25% Ausbeute isolieren können. Auch dieser Befund zeigt wieder, dass die Bildung von C ein sehr komplexer Vorgang ist und nicht über die  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure führt. Behandelt man  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure nach *Horrmann*<sup>1)</sup> bei Zimmertemperatur mit wässriger Kalilauge, so erhält man neben 40% Pikrotoxinindicarbonsäure ein rotgelbes Öl, aus dem früher nichts isoliert werden konnte. Wie wir nun nachweisen konnten, enthält dieses Öl zu ungefähr 25% das Spaltstück  $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure<sup>1)</sup>, identifiziert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon und als Semicarbazon des Methylesters.

Wird nun  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxininsäure analog behandelt und das rotgelbe Öl anschliessend über Floridin XS chromatographiert, so isoliert man in verhältnismässig befriedigender Ausbeute die schon bei der Sodaspaltung des Dihydro-pikrotoxinins aufgefundenen Produkte,

<sup>1)</sup> P. *Horrmann*, A. 411, 273 (1916).

nämlich  $\beta$ -Isopropyl- $\delta$ -oxylävulinsäure<sup>1)</sup> und die oben genannte  $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure.

Es ist also wahrscheinlich, dass die von uns aufgefundene Spaltung des  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinins über die Zwischenstufe der  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxininsäure verläuft.

Als einziges Abbau- bzw. Umwandlungsprodukt des Pikrotoxinins besitzt die  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure noch die gleiche physiologische Wirksamkeit wie das Pikrotoxinin. Diese basiert also nicht auf dem „normalen Lactonring“, sondern auf einem noch unbekanntem kompliziert gebauten Sauerstoffsystem.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

#### Untersuchungen am Brompikrotoxinin.

Umsetzung von Brompikrotoxinin mit Diazomethan  $\rightarrow$  Brompikrotoxininsäure-methylester.

1,580 g durch Bromieren von Pikrotoxinin erhaltenes rohes Brompikrotoxinin suspendierte man in 50 cm<sup>3</sup> Methanol. Hierauf gab man 100 cm<sup>3</sup> ätherische Diazomethanlösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff dazu, worauf die Stickstoffentwicklung begann. Man liess 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und gab nochmals 10 cm<sup>3</sup> Diazomethanlösung zu. Nach 36stündigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich der Bodenkörper gelöst, worauf man abfiltrierte und im Vakuum bei 30° zur Trockene eindampfte. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol und man erhielt 0,800 g Brompikrotoxininsäure-methylester vom Smp. 226,5—227,5°. Aus der Mutterlauge erhielt man noch 0,261 g weniger reines Material.

Monoacetat: Hergestellt wie üblich mit Acetanhydrid und Pyridin. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Hexan schmolzen die Würfel bei 221,5°.

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>8</sub> Br	Ber. C 48,55	H 4,75	OCH <sub>3</sub> 6,96%
(445,25)	Gef. „ 48,82	„ 4,74	„ 7,17%

Verseifung und Entbromung des Brompikrotoxininsäure-methylesters zu  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure.

Verseifung: 1 g Ester wurde in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 0,350 g Kaliumhydroxyd (2,5 Mol) wie üblich kochend verseift. Nach der Aufarbeitung wurde 4mal aus heissem Wasser umkristallisiert, wobei 0,8 g lange Nadeln der Brompikrotoxininsäure vom Zersp. 239—239,5° erhalten wurden. Dieser Zersetzungspunkt ist nur schwer zu erhalten. Meistens zersetzt sich die Säure bei 233—234°.

C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>7</sub> Br (389,19)	Ber. C 46,28	H 4,40%	Gef. C 46,31	H 4,23%
--	--------------	---------	--------------	---------

Monoacetat: Hergestellt mit Acetanhydrid und Pyridin. Umkristallisiert aus heissem Wasser und anschliessend 2mal aus Äther-Pentan. Die Nadelbüschel zersetzten sich bei 232—233°.

C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>8</sub> Br	Ber. C 47,35	H 4,44	Br 18,53	Acetyl 9,97%
(431,23)	Gef. „ 47,67	„ 4,59	„ 18,68	„ 9,82%

Zur Entbromung wurden 1,35 g Brompikrotoxininsäure in 20 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol suspendiert und je 2mal mit Portionen von 1,08 g Ammoniumchlorid in 3,37 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,35 g Zink, wie weiter unten beschrieben, entbromt. Mit 20 cm<sup>3</sup> eiskalter 2-n. Schwefelsäure wurde bei 0° 2 Stunden stehengelassen, abgenutscht und der Rückstand aus heissem Wasser umkristallisiert. Die glasklaren Würfel der  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure wur-

<sup>1)</sup> M. Sutter & E. Schlittler, Helv. 30, 2102 (1947); 32, 1855 (1949).

den in einer Ausbeute von 1,01 g erhalten und zersetzten sich bei 197,5—198,5°. Reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung.

$C_{15}H_{18}O_7, H_2O$  (328,30) Ber. C 54,87 H 6,13% Gef. C 55,04 H 5,97%

Oxydation der Brompikrotoxininsäure mit Chromtrioxyd: 0,2 g Brompikrotoxininsäure wurden in wenig Eisessig gelöst und mit 0,210 g Chromtrioxyd in Eisessig (4 Mol) 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohkristallisat mit Diazomethan verestert und man erhielt den Ketoester in rhombischen, klaren Kristallen aus Äther mit einem Smp. von 151,5—152°.

$C_{16}H_{17}O_7Br$  Ber. C 47,90 H 4,27 Br 19,92  $OCH_3$  7,73%  
(401,20) Gef. „ 48,00 „ 4,33 „ 20,45 „ 7,70%

Entbromung des Brompikrotoxininsäure-methylesters: 0,3 g Bromester suspendierte man in 3 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol und gab zur siedenden Lösung 0,24 g Ammoniumchlorid in 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser und dann in kleinen Portionen total 0,3 g Zinkstaub zu. Nachdem sich das Zink schwammig abgeschieden hatte, gab man nochmals die gleichen Mengen portionenweise zu und kochte anschliessend 1 Stunde. Das Zink wurde abfiltriert, gut mit Alkohol mehrmals ausgekocht und die alkoholische Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Zum eiskalten Rückstand gab man 2,5 cm<sup>3</sup> kalte 2-n. Schwefelsäure und liess 2 Stunden im Eiskasten bei 0° stehen, nutschte ab und kristallisierte aus heissem Wasser um. Auf diese Weise erhielt man 0,182 g bromfreien  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure-methylester vom Smp. 184,5—185,5°. Reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung.

$C_{16}H_{20}O_7$  Ber. C 59,25 H 6,21  $OCH_3$  9,57%  
(324,32) Gef. „ 59,34 „ 6,28 „ 9,55%

Dihydroverbindung: 50 mg  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure-methylester wurden mit vorhydriertem Platinoxyd und 15 cm<sup>3</sup> Eisessig in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei sehr rasch die theoretische Menge von 4,0 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°, 760 mm) aufgenommen wurde. Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Eisessigs kristallisierte die Dihydroverbindung aus Äther-Hexan aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren erhielt man glasklare Würfel vom Smp. 152—153°.

$C_{16}H_{22}O_7$  (326,33) Ber. C 58,88 H 6,79% Gef. C 59,00 H 6,85%

3,5-Dinitrobenzoyl ester: 0,2 g Dihydro- $\alpha$ -pikrotoxininsäure-methylester wurden in 10 cm<sup>3</sup> Benzol mit 1,0 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und der gelbe, langsam kristallisierende Sirup aus Äther-Pentan und einigen Tropfen Petroläther (50/70) umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle konnten dann gut aus Chloroform-Äther-Pentan umkristallisiert werden. Die klaren gelblichen Nadelbüschel zersetzten sich bei 207—208°.

$C_{23}H_{21}O_{12}N_2$  Ber. C 53,08 H 4,65 N 5,38  $OCH_3$  5,96%  
(520,43) Gef. „ 52,95 „ 4,49 „ 5,69 „ 6,02%

### Substanz C.

Umsetzung von Pikrotoxinin mit Diazomethan  $\rightarrow$  Substanz C.

2 g Pikrotoxinin suspendierte man in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und übergoss das Ganze mit 100 cm<sup>3</sup> ätherischer Diazomethanlösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff. Unter leichten Umschwenken liess man 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser, enthaltend ein halbes Plätzchen Kaliumhydroxyd (ca. 50 mg) der Kolbenwand entlang hineinfließen. Es setzte sofort eine schwache, aber konstante Stickstoffentwicklung ein und man liess 2 Tage bei 0° stehen. Anschliessend wurden nochmals 2 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und weitere 2 Tage bei 0° stehengelassen. Hierauf engte man bei 30° im Vakuum ein, gab 20 cm<sup>3</sup> Wasser zu, neutralisierte mit 2-n. Salzsäure auf Lackmus und dampfte den Methylalkohol ganz ab. Den Kristallbrei nutschte man ab und kristallisierte aus heissem Wasser um. Die derben, weissen Nadeln schmolzen bei 176—176,5°. Aus der Mutterlauge liess sich durch fraktionierte Kristallisation eine weitere kleine Menge an Reinsubstanz gewinnen. Insgesamt erhielt man 1,350 g reine Substanz C.

$C_{17}H_{22}O_7$  Ber. C 60,34 H 6,55  $OCH_3$  18,34%  
(338,34) Gef. „ 60,11 „ 6,72 „ 18,77%

Akt. H = 0,43; 0,39% entspr. 1,45; 1,33 OH

Dihydroprodukt: Hydriert mit  $\text{PtO}_2$ . Smp.  $169^\circ$ , Nadelbüschel aus Wasser.

Umsetzung von  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinin mit Diazomethan  $\rightarrow$  Dihydro-C: Der Versuch wurde genau gleich durchgeführt wie oben beschrieben. 0,5 g  $\alpha$ -Dihydro-pikrotoxinin gaben in guter Ausbeute 0,430 g Substanz Dihydro-C vom Smp.  $168,5$  bis  $169^\circ$ , die mit hydrierter Substanz C keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

C-Monoacetat: 0,1 g Substanz C wurden in  $2\text{ cm}^3$  Chloroform gelöst und mit  $5\text{ cm}^3$  Acetylchlorid 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man dampfte im Vakuum bei  $30^\circ$  zur Trockene ein und kristallisierte aus Alkohol-Wasser um. Die feinen Nadelchen schmolzen nach dreimaligem Umkristallisieren bei  $147,5$ – $148^\circ$ . Alle anderen Acetylierungsmethoden versagen.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 59,99	H 6,36	$\text{OCH}_3$ 16,32%
(380,38)	Gef. „ 60,19	„ 6,46	„ 16,61%

Kein akt. H vorhanden.

Verseifung der Substanz C  $\rightarrow$  Substanz E.

0,5 g C wurden in  $15\text{ cm}^3$  Methylalkohol gelöst und mit 0,207 g Kaliumhydroxyd in  $2,5\text{ cm}^3$  Wasser während 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Den Methylalkohol dampfte man anschließend im Vakuum ab. Beim Ansäuern der alkalischen wässrigen Lösung fielen 0,398 g Nadeln aus, die nach dem Waschen mit eiskaltem Wasser bei  $226$ – $228^\circ$  schmolzen. Nach erschöpfendem Ausäthern lieferte die Mutterlauge noch 59 mg Substanz derselben Reinheit. Es wurde aus heissem Wasser umkristallisiert, wobei man derbe Nadeln vom Smp.  $229,5$ – $230^\circ$  erhielt.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$	Ber. C 59,25	H 6,21	$\text{OCH}_3$ 9,58%	Äq. Gew. 324,32
(324,32)	Gef. „ 59,53	„ 6,31	„ 9,53%	„ 329

Dihydroprodukt: Hydriert mit  $\text{PtO}_2$ . Nadeln aus Wasser. Smp.  $246,5$ – $248,5^\circ$ .

E-Monoacetat: Hergestellt mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur. Die Nadelbüschel schmolzen nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan bei  $193$ – $195^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 59,00	H 6,05%	Äq. Gew. 366,35
(366,35)	Gef. „ 59,00	„ 6,07%	„ 367

Ozonisation der Substanz C  $\rightarrow$  Substanz P.

0,5 g C wurden in  $20\text{ cm}^3$  frisch dest. Chloroform gelöst und 1 Stunde bei  $-20^\circ$  mit Ozon gesättigt. Nach Eindampfen im Vakuum verblieb ein Sirup, den man in  $35\text{ cm}^3$  warmem Wasser löste und dann stark einengte. Nach einigem Stehen kristallisierten 0,312 g Nadelbüschel aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus siedendem Wasser schmolzen die Kristalle bei  $162,5$ – $163^\circ$ . Die Substanz P reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8$	Ber. C 56,46	H 5,92	$\text{OCH}_3$ 18,23%
(340,32)	Gef. „ 56,61	„ 5,90	„ 18,21%
	[ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{23} + 107^\circ$ ( $c = 1,005$ in Aceton)		

Dihydroprodukt (Carbinol): Hydriert mit  $\text{PtO}_2$ . Würfel aus Äther-Hexan. Smp.  $172$ – $173^\circ$ .

P-Oxim: Dieses kristallisierte aus heissem Wasser in derben Prismen vom Smp.  $206$ – $207^\circ$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}$	Ber. C 54,08	H 5,95	N 3,94%
(355,33)	Gef. „ 53,91	„ 6,12	„ 4,03%

P-Monoacetat: 0,1 g P löste man in  $1\text{ cm}^3$  Chloroform und liess mit  $2\text{ cm}^3$  Acetylchlorid 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach üblichem Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Äther-Hexan schmolzen die glasklaren Nadeln bei  $136,5$ – $137,5^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_9$	Ber. C 56,53	H 5,79	$\text{OCH}_3$ 16,23%
(382,35)	Gef. „ 56,78	„ 6,02	„ 15,63%

Oxydation von C mit  $\text{CrO}_3$ .

0,5 g C wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 0,588 g Chromtrioxyd in Eisessig (4 Mol) 63 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir schöne Nadelbüschel, die mit dem Ozonisationsprodukt aus C – der Substanz P – identisch waren.

## Verätherung der Hydroxylgruppe an Substanz C mit Äthyljodid.

0,3 g C wurden mit 1,4 g frischem, trockenem Silberoxyd gut zerrieben und im Rohr mit 2 cm<sup>3</sup> Äthyljodid 20 Stunden bei 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, das Gemenge von Silberoxyd und Silberjodid gut mit Chloroform ausgekocht und die Lösung im Vakuum bei 40° eingedampft. Der resultierende gelbe Sirup wurde nach Lösen in 1 cm<sup>3</sup> Chloroform und Zugabe von 3 cm<sup>3</sup> Hexan über 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Chloroform-Hexan 1:3 eluierte man in den ersten 3 Fraktionen zu je 16 cm<sup>3</sup> das neue Produkt, während anschliessend unverändertes C herausgelöst wird. Man erhielt 0,122 g an C-Äthyläther als Nadelbüschel, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Hexan bei 107–109° schmolzen. Es empfiehlt sich, keine grösseren Mengen als 0,3 g Substanz C anzusetzen, da die Ausbeute sonst noch geringer wird.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$	Ber. C 62,27	H 7,15	$\text{OCH}_2/\text{OC}_2\text{H}_5$	25,41%
(366,40)	Gef. „ 62,21	„ 7,24	„	25,20%

Dihydroprodukt: Hydriert mit  $\text{PtO}_2$ . Smp. 119–120,5° derbe Nadelbüschel aus Hexan.

## Ozonisation von Substanz E → Substanz H.

0,3 g Substanz E wurden in 40 cm<sup>3</sup> heissem Chloroform gelöst, auf –20° abgekühlt und während 1 Stunde mit Ozon behandelt. Der Abdampfrückstand war ein farbloser Sirup, der während 4 Stunden mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser geschüttelt, dann kurz aufgeköcht und im Vakuum zur Trockene verdampft wurde. Aus Äther-Hexan kristallisierte der Rückstand – die Substanz H – in filzigen, büschelförmigen Nadelgruppen vom Smp. 188,5 bis 189° (sintern ab 178°). – Die Darstellung der Substanz H gelingt auf diese Weise leicht. Im Gegensatz dazu liefert die Verseifung der Substanz P vielfach Gemische, und die Ausbeute an H ist geringer.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8$	Ber. C 55,21	H 5,56	$\text{OCH}_3$	9,51%
(326,29)	Gef. „ 55,08	„ 5,47	„	9,40%

H-Oxim: Dieses kristallisiert aus heissem Wasser in büschelförmigen Prismen vom Smp. 229,5–230°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$	Ber. C 52,78	H 5,61	N	4,10%
(341,31)	Gef. „ 52,77	„ 5,56	„	4,18%

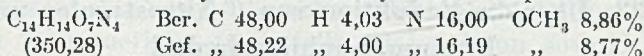
Untersuchungen an der  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure.

Umsetzung der  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure mit Diazomethan → Pikrotoxinindicarbonsäure-dimethylester: 2 g  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure löste man in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und gab unter Eiskühlung langsam 100 cm<sup>3</sup> ätherische Diazomethanlösung, bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, zu. Der Säureester bildete sich spontan. Nachdem die Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden war, gab man 50 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst hinzu und liess vorerst 2 Tage bei 0° und dann weitere 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Im Vakuum wurde bei 30° zur Trockene verdampft, wenig Wasser zugesetzt und mit einer Spur 2-n. Salzsäure auf Lakmus neutralisiert und abgenutscht. Aus heissem Wasser kristallisierte der Dimethylester der Pikrotoxinindicarbonsäure in einer Ausbeute von 0,520 g vom Smp. 181–182° aus. Die Mutterlauge erwies sich zumeist als  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure.

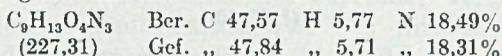
Verseifung der  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure: Verfahren nach *Hormann* (loc. cit.).

Derivate der neu erhaltenen Spaltprodukte: 80 mg des erhaltenen, mit Diazomethan veresterten rotgelben, öligen Verseifungsprodukts wurden in wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuss einer methylalkoholischen Lösung von 2,4-Dinitro-

phenylhydrazin-HCl heiss versetzt. Die spontan gebildete Fällung wurde abgenutzt und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Die gelblichen, kleinen Nadelchen zersetzten sich bei 189–190° und bildeten das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des  $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxycyclopenten-1-carbonsäure-methylesters, wie Analyse und Mischprobe bestätigen.



Das aus dem veresterten öligen Verseifungsprodukt bereitete Semicarbazon wurde 3mal aus Pyridin umgefällt und zersetzte sich ca. bei 250–255° unter Schwärzung.



Nach Analyse und Mischprobe mit authentischem Material liegt das Semicarbazon des  $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxycyclopenten-1-carbonsäureesters vor.

Verseifung der Dihydro- $\alpha$ -Pikrotoxininsäure: 5 g Dihydroverbindung wurden bei 0–5° in 20 cm<sup>3</sup> Kalilauge, enthaltend 5,35 g Kaliumhydroxyd (100-proz.) gelöst, und dann 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei Orangefärbung eintrat. Hierauf säuerte man mit konz. Salzsäure auf Kongo an und extrahierte mit Äther während 30 Stunden. Im Äther hatten sich 1,8 g grosse, farblose Würfel abgeschieden, die sich als Dihydropikrotoxinin-dicarbonensäure erwiesen. Der getrocknete und abdestillierte Äther ergab 3,53 g braunrotes Öl, das man in 20 cm<sup>3</sup> Äther löste und 2 cm<sup>3</sup> Petroläther (50/70) bis oben zur Trübung zugab. Man adsorbierte an 70 g Floridin XS und eluierte wie folgt:

Fraktionen	Lösungsmittel	
1	18 cm <sup>3</sup> Äther + 2 cm <sup>3</sup> Petroläther	gelbrotes Öl
2	18 cm <sup>3</sup> Äther + 2 cm <sup>3</sup> Petroläther	gelbrotes Öl
3–5	18 cm <sup>3</sup> Äther + 2 cm <sup>3</sup> Petroläther	gelbrotes Öl + Kristalle; 0,510 g reine $\beta$ -Isopropyl- $\delta$ -oxylävulinsäure, Smp. 109–110,5°
6–10	18 cm <sup>3</sup> Äther + 2 cm <sup>3</sup> Petroläther	gelbrotes Öl + Kristalle; 0,220 g reine $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxycyclopenten-1-carbonsäure, Smp. 157–158°

### Zusammenfassung.

Pikrotoxinin, Brompikrotoxinin und  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure wurden mit Diazomethan umgesetzt. Bei Pikrotoxinin und Brompikrotoxinin konnte die Öffnung eines Lactonrings nachgewiesen werden. Beim Pikrotoxinin findet noch eine weitere Umwandlung eines sauerstoffhaltigen, noch unbekanntem Systems statt, wobei man die Substanz C erhält. Diese wurde untersucht und die funktionellen Gruppen weitgehend bestimmt.

Durch kalte alkalische Verseifung war es möglich, aus  $\alpha$ -Pikrotoxininsäure neben der bereits bekannten Pikrotoxinin-dicarbonensäure erstmals die  $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-5-oxycyclopenten-1-carbonsäure zu isolieren und aus Dihydro- $\alpha$ -pikrotoxininsäure zusätzlich noch  $\beta$ -Isopropyl- $\delta$ -oxylävulinsäure.

## 122. Über die Reduktion von $\beta$ -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid

von Max Erne und F. Ramirez.

(1. V. 50.)

Die älteren Methoden zur Reduktion von  $\beta$ -Nitrostyrolen zu  $\beta$ -Phenyläthylaminen geben durchwegs schlechte und wechselnde Ausbeuten<sup>1)</sup>. Nach *Nystrom & Braun*<sup>2)</sup> und *Hamlin & Weston*<sup>3)</sup> können  $\beta$ -Nitrostyrol und 3,4-Methyldioxy-5-methoxy- $\beta$ -nitrostyrol mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den entsprechenden  $\beta$ -Phenyläthylaminen reduziert werden<sup>4)</sup>.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy- $\beta$ -phenyläthylamin (Mezkalin) (I), 2,3,4-Trimethoxy- $\beta$ -phenyläthylamin (II), DL- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyläthylamin (Benzedrin) (III) und 3,4-Methyldioxy- $\beta$ -phenyläthylamin (Homopiperonylamin) (IV) nach dieser Methode beschrieben. Die Ausbeuten sind gut und die Reduktion kann auch mit relativ grossen Mengen durchgeführt werden. Beim Versuch, das unbekannte 3,4-Methyldioxy-5-brom- $\beta$ -phenyläthylamin (X) darzustellen, zeigt sich, dass die Reduktion von 3,4-Methyldioxy-5-brom- $\beta$ -nitrostyrol (IX) je nach den Versuchsbedingungen einen verschiedenen Verlauf nimmt. Bei langer Reaktionsdauer und einem Überschuss an  $\text{LiAlH}_4$  wird das Brom aus dem Benzolkern weghydriert und man erhält Homopiperonylamin. Andererseits ist es gelungen, durch Anwendung der theoretischen Menge  $\text{LiAlH}_4$  und kurzer Reaktionsdauer das bromierte  $\beta$ -Phenyläthylamin X zu gewinnen.

Bei Bedingungen, die sich zwischen diesen beiden Extremen befinden, erhält man Mischungen der beiden Amine, die sich über die Pikrate trennen lassen. In den bisher in der Literatur beschriebenen  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionen von Verbindungen mit aromatischem Halogen<sup>5)</sup> wurde keine Eliminierung desselben beobachtet. Unser Resultat zeigt, dass mit der Möglichkeit zu rechnen ist, dass genügend aktiviertes,

<sup>1)</sup> *E. Späth*, M. 40, 129 (1919); *K. H. Slotta & H. Heller*, B. 63, 3029 (1930); *D. Hey*, Soc. 1930, 18; *G. A. Alles*, Am. Soc. 54, 271 (1932); *A. Skita & F. Keil*, B. 65, 424 (1932); *K. H. Slotta & G. Szyszka*, J. pr. 137, 339 (1933); *G. Hahn*, B. 67, 1210 (1934); *G. Hahn & H. Wassmuth*, B. 67, 696 (1934); *K. Kindler & E. Brandt*, Arch. Pharm. 273, 478 (1935).

<sup>2)</sup> Am. Soc. 70, 3738 (1948).

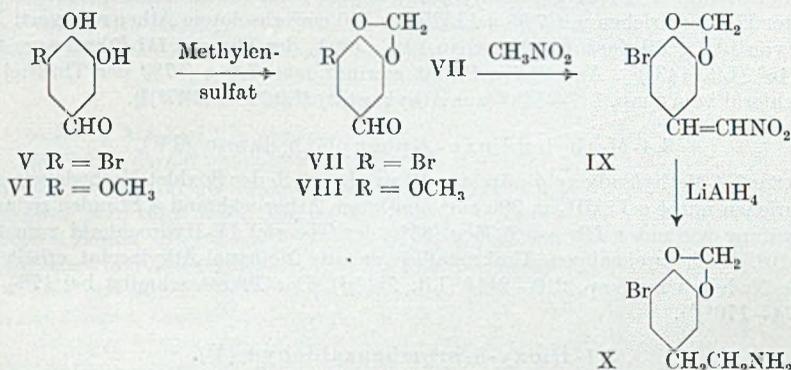
<sup>3)</sup> Am. Soc. 71, 2210 (1949).

<sup>4)</sup> Eine Arbeit über die Darstellung phenolischer  $\beta$ -Phenyläthylamine mittels  $\text{LiAlH}_4$  von *F. Ramirez & A. Burger* wird demnächst in Am. Soc. erscheinen.

<sup>5)</sup> *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, Am. Soc. 69, 2548 (1947); 70, 3738 (1948); *C. C. Price & G. H. Schilling*, Am. Soc. 70, 4265 (1948).

aromatisches Halogen durch  $\text{LiAlH}_4$  weghydriert wird, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit des letzteren eingeschränkt ist.

Das benötigte 3,4-Methyldioxy-5-brom- $\beta$ -nitrostyrol (IX) wurde aus 3,4-Methyldioxy-5-brombenzaldehyd (VII) durch Kondensation mit Nitromethan dargestellt. Dabei kann sowohl Natriumhydroxyd wie auch Ammoniumacetat als Katalysator verwendet werden. Der Aldehyd VII seinerseits entsteht, wenn man den bekannten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V) mit Methylensulfat in alkalischem Medium umsetzt. Diese Methode zur Darstellung von Methyldioxyverbindungen<sup>1)</sup> wurde auch auf 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI) angewandt, wobei man 3,4-Methyldioxy-5-methoxybenzaldehyd (Myristinaldehyd) (VIII) erhält, der bisher nur aus ätherischen Ölen gewonnen wurde.



### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### 3, 4, 5-Trimethoxy- $\beta$ -phenyläthylamin (I).

Eine Mischung von 2,29 g  $\text{LiAlH}_4$  und 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wird in einen Kolben gebracht, der mit Rührer, Rückflusskühler und einem 50 cm<sup>3</sup> Soxhlet versehen ist. Im Soxhlet befinden sich 3,68 g 3,4,5-Trimethoxy- $\beta$ -nitrostyrol<sup>3)</sup>, die während 4 Stunden extrahiert werden. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 150 cm<sup>3</sup> 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit Lithiumcarbonat<sup>4)</sup> auf pH 6 gebracht, zum Sieden erhitzt und filtriert (Kieselgur). Das noch heisse Filtrat wird mit einer konz. alkoholischen Lösung von 3,9 g Pikrinsäure versetzt. Nach dem Stehen über Nacht erhält man 5,76 g (77% der Theorie) des Pikrates von I. Smp. 216–218° (Lit. 216–218°)<sup>5)</sup>.

4,76 g des Pikrates werden mit 6-n.  $\text{HCl}$  zersetzt, die Pikrinsäure mit Nitrobenzol extrahiert und die saure Lösung zur Trockne verdampft. Aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert, bildet das Hydrochlorid von I farblose Kristalle vom Smp. 182–184° (Lit. 184°)<sup>3)</sup>. Ausbeute 2,2 g (85% der Theorie).

<sup>1)</sup> Siehe *W. Baker*, Soc. 1931, 1765.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> *K. H. Slotta & G. Szyszka*, loc. cit.

<sup>4)</sup> Man verwendet Lithiumcarbonat, weil Lithumpikrat erheblich löslicher ist, als die übrigen Alkalipikrate. Das auf Zusatz von Pikrinsäure ausfallende Pikrat ist deshalb nicht mit Alkalipikrat verunreinigt.

<sup>5)</sup> *E. Späth*, loc. cit.

2,3,4-Trimethoxy- $\beta$ -phenyläthylamin (II).

a) Eine Lösung von 4,8 g 2,3,4-Trimethoxy- $\beta$ -nitrostyrol<sup>1)</sup> in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wird während 2 Stunden unter Rühren in eine siedende Mischung von 2,7 g LiAlH<sub>4</sub> und 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äther eingetropfelt. Nachdem das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt wurde, zersetzt man vorsichtig mit 150 cm<sup>3</sup> 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und arbeitet wie unter I beschrieben auf. Ausbeute: 7,6 g (86% der Theorie) II-Pikrat von Smp. 136—137° (aus Äthylalkohol) (Lit. 137°)<sup>1)</sup>. Aus 4,4 g Pikrat erhält man 2,38 g (96% der Theorie) II-Hydrochlorid vom Smp. 167° (aus Äthylacetat) (Lit. 167°)<sup>1)</sup>.

b) In einem größeren Ansatz wurden 30 g 2,3,4-Trimethoxy- $\beta$ -nitrostyrol reduziert. Nach dem Zersetzen mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird die wässrige Lösung mit 33-proz. NaOH versetzt, bis sich das ausfallende Aluminiumhydroxyd wieder aufgelöst hat. Das Ganze wird ausgeäthert, die Lösung mit KOH getrocknet und filtriert. Durch Einleiten von HCl-Gas in diese ätherische Lösung desamins erhält man 25 g (80% der Theorie) II-Hydrochlorid.

DL- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyläthylamin (III).

Eine Lösung von 9,84 g  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -nitrostyrol<sup>2)</sup> in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wird wie unter IIa beschrieben mit 7,98 g LiAlH<sub>4</sub> in 350 cm<sup>3</sup> absolutem Äther reduziert. Nach Zusatz von 13,7 g Pikrinsäure erhält man 19,5 g (89% der Theorie) III-Pikrat vom Smp. 143—145° (Lit. 143°)<sup>3)</sup>. Aus 19,5 g Pikrat gewinnt man 7,9 g (87% der Theorie) III-Hydrochlorid vom Smp. 147—148° (aus Äthylacetat) (Lit. 145—147°)<sup>3)</sup>.

3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -phenyläthylamin (IV).

5,8 g 3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrol<sup>4)</sup> werden nach der Soxhlet-Methode wie unter I beschrieben mit 4 g LiAlH<sub>4</sub> in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther während 8 Stunden reduziert. Aufarbeitung wie unter IIb gab 5,35 g (86% der Theorie) IV-Hydrochlorid vom Smp. 206—210°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat erhält man farblose Nadeln vom Smp. 210—211° (Lit. 211°)<sup>5)</sup>. Das Pikrat schmilzt bei 176—177° (Lit. 174—176°)<sup>6)</sup>.

## 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V).

222 g Protocatechualdehyd<sup>7)</sup> werden unter schwachem Erwärmen in 2000 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Nach dem Erkalten gibt man eine Lösung von 100 cm<sup>3</sup> Brom in 500 cm<sup>3</sup> Eisessig zu und kühlt unter fließendem Wasser. Nach dreistündigem Stehen bei 10° wird der dicke, gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach mehrtägigem Stehen hat sich ein weiterer Niederschlag gebildet, der abgesaugt und mit dem ersten vereinigt wird. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man 162 g Aldehyd V (Smp. 226—228°). Durch Aufarbeiten der alkoholischen Mutterlauge gewinnt man weitere 58 g (Smp. 225—227°). Gesamtausbeute 220 g (63% der Theorie). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bildet der 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd farblose Nadeln vom Smp. 228—230° (unter Zersetzung) (Lit. 230° korr.)<sup>8)</sup>.

## 3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd (VII).

70 g V werden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einer Lösung von 107 g KOH in 700 cm<sup>3</sup> Wasser aufgelöst. Man erwärmt auf 50° und gibt unter Rühren 70 g Methylensulfat<sup>9)</sup> zu. Nachdem das Reaktionsgemisch noch zwei weitere Stunden bei 50° gerührt wurde, ver-

1) K. H. Slotta & G. Szyszka, loc. cit.

2) G. A. Alles, loc. cit.

3) D. H. Hey, loc. cit.

4) N. A. Lange & W. E. Hamburger, Am. Soc. 53, 3865 (1931).

5) F. Faltis, G. Wagner & E. Adler, B. 77, 686 (1944).

6) H. Decker, A. 395, 282 (1913).

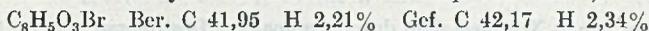
7) Org. Synth. Coll. Vol. II, 549.

8) R. Pschorr, A. 391, 23 (1912).

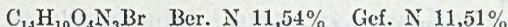
9) W. Baker, loc. cit.

setzt man mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser, um gebildetes Kaliumsulfat in Lösung zu bringen. Das Ganze wird nun mit Äther extrahiert. Aus der wässrigen Schicht fällt HCl unveränderten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (34g Trockengewicht), der noch feucht wieder mit Methylensulfat umgesetzt werden kann. Nach dreimaligem Wiederholen der Reaktion werden die Ätherextrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und der Äther abdestilliert.

Man erhält so 22 g (30% der Theorie) schwach gelb gefärbten 3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd vom Smp. 118–120°. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder Äthylacetat bildet der Aldehyd farblose Nadeln vom Smp. 124–125°<sup>1)</sup>.



p-Nitrophenylhydrazon: aus Eisessig rote Nadeln, Smp. 244–245° unter Zersetzung.

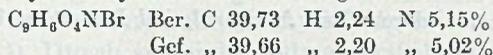


### 3,4-Methylenedioxy-5-methoxybenzaldehyd (VIII).

Werden 4 g 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI)<sup>2)</sup>, 7,6 g KOH in 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 g Methylensulfat wie unter VII beschrieben umgesetzt, erhält man 700 mg (17% der Theorie) des Aldehyds VIII in Form farbloser Nadeln vom Smp. 129–130° (aus Wasser) (Lit. 130°)<sup>3)</sup>. 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 231–232° (Lit. 232°)<sup>4)</sup>.

### 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol (IX).

a) 4,58 g Aldehyd VII werden durch Erwärmen auf 50° in 280 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol gelöst. Man kühlt darauf unter Rühren auf 15° ab, gibt 2,4 g Nitromethan zu und lässt bei derselben Temperatur eine Lösung von 2 g NaOH in 50 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol innert 30 Minuten eintropfen. Man rührt 2 Stunden weiter bei 15°, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt, der durch Zusatz von 100 cm<sup>3</sup> Wasser in Lösung gebracht wird. Die etwas trübe Lösung wird filtriert und unter Rühren innert einer halben Stunde in eine Mischung von 30 cm<sup>3</sup> konz. HCl und 30 cm<sup>3</sup> Wasser eingetroppt, wobei das gelbe Nitrostyrol ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol gewinnt man 2,75 g IX (51% der Theorie) vom Smp. 156–158°. Durch dreimaliges Umlösen aus Äthylalkohol erhält man das 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol analysenrein in Form hellgelber Nadeln vom Smp. 160–161°.



b) 3,44 g Aldehyd VII werden mit 3 g Ammoniumacetat und 1,2 g Nitromethan in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Die anfangs gelbe Lösung färbt sich dabei braun. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und der bräunlich gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol unter Zusatz von Norit erhält man 1,52 g (37% der Theorie) Nitrostyrol IX vom Smp. 156–158°<sup>5)</sup>.

### Reduktion von 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-nitrostyrol (IX) zu 3,4-Methylenedioxy-5-brom-β-phenyläthylamin (X).

Zu einer Mischung von 380 mg LiAlH<sub>4</sub> (93-proz.)<sup>6)</sup> und 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther lässt man unter Rühren bei Zimmertemperatur innert ungefähr 3 Minuten eine Lösung von

<sup>1)</sup> *S. Uyeo* [B. 73, 661 (1940)] erwähnt diese Verbindung, ohne eine Darstellungsmethode anzugeben. Nach einer Privatmitteilung von Prof. *S. Uyeo* hat er den Aldehyd auf ähnliche Weise gewonnen.

<sup>2)</sup> *W. Bradley, R. Robinson & G. Schwarzenbach*, Soc. 1930, 811.

<sup>3)</sup> *F. W. Semmler*, B. 24, 3818 (1891).

<sup>4)</sup> *W. Baker, A. R. Penfold & J. L. Simonsen*, Soc. 1939, 439.

<sup>5)</sup> Ein Versuch, das Nitrostyrol IX durch sechstägiges Stehenlassen des Aldehyds (0,5 g) mit 0,12 g Nitromethan und 50 mg Methylamin in 20 cm<sup>3</sup> Methanol herzustellen, führte zu 0,4 g einer sehr unlöslichen, über 300° schmelzenden Verbindung, die nicht näher untersucht wurde.

<sup>6)</sup> 10% mehr als die theoretische Menge nach *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, loc. cit.



## 123. Synthese des Isoeugenitols und verwandter Verbindungen

von H. Schmid und A. Bolleter.

(2. V. 50.)

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung von zwei in den Nelken wild wachsender *Eugenia caryophyllata* vorkommender Chromone, des Eugenitins<sup>1)</sup> und des Isoeugenitols<sup>2)</sup>. Die für diese Naturstoffe aufgestellten Formeln finden nun durch die im folgenden beschriebenen synthetischen Versuche eine Bestätigung.

Phloracetophenon wurde nach *F. H. Curd & A. Robertson*<sup>3)</sup> mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton in 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther (III) übergeführt. Als Nebenprodukt bildete sich Phloracetophenon-2,4-dimethyläther (IV). Die Verbindung III entstand in guter Ausbeute auch bei der Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf Methylphloracetophenon (VIII). Durch Kondensation mit Essigester und Natrium gewannen wir aus III das Diketon V vom Schmelzpunkt 116–117°, welches beim kurzen Erwärmen mit alkoholischer Salzsäure in das 2,8-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromon (VI) vom Doppelschmelzpunkt 132° und 174° überging. Dieses Präparat erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem Isoeugenitin-methyläther, den wir seinerzeit aus Isoeugenitin (VII) durch energische Methylierung mittels Dimethylsulfat erhalten hatten<sup>1)</sup>. Durch siedende Jodwasserstoffsäure wurde VI entmethyliert, wobei das mit Isoeugenitol identische Dioxychromon II vom Schmelzpunkt 237° entstand. Auch in der blauvioletten Eisen(III)chlorid-Reaktion beider Verbindungen war kein Unterschied feststellbar. Gleiche Eigenschaften besitzen ferner die aus ihnen durch partielle Methylierung mittels Diazomethan bereiteten 7-Methyläther VII (Isoeugenitin). Da Eugenitin durch kochende Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung der Methoxygruppe bei gleichzeitiger Umlagerung des  $\gamma$ -Pyronringes in Isoeugenitol (II) und durch dessen Methylierung in sein Isomeres, das Isoeugenitin (VII) übergeführt werden kann, ist somit auch die Strukturformel I des Eugenitins selbst gesichert.

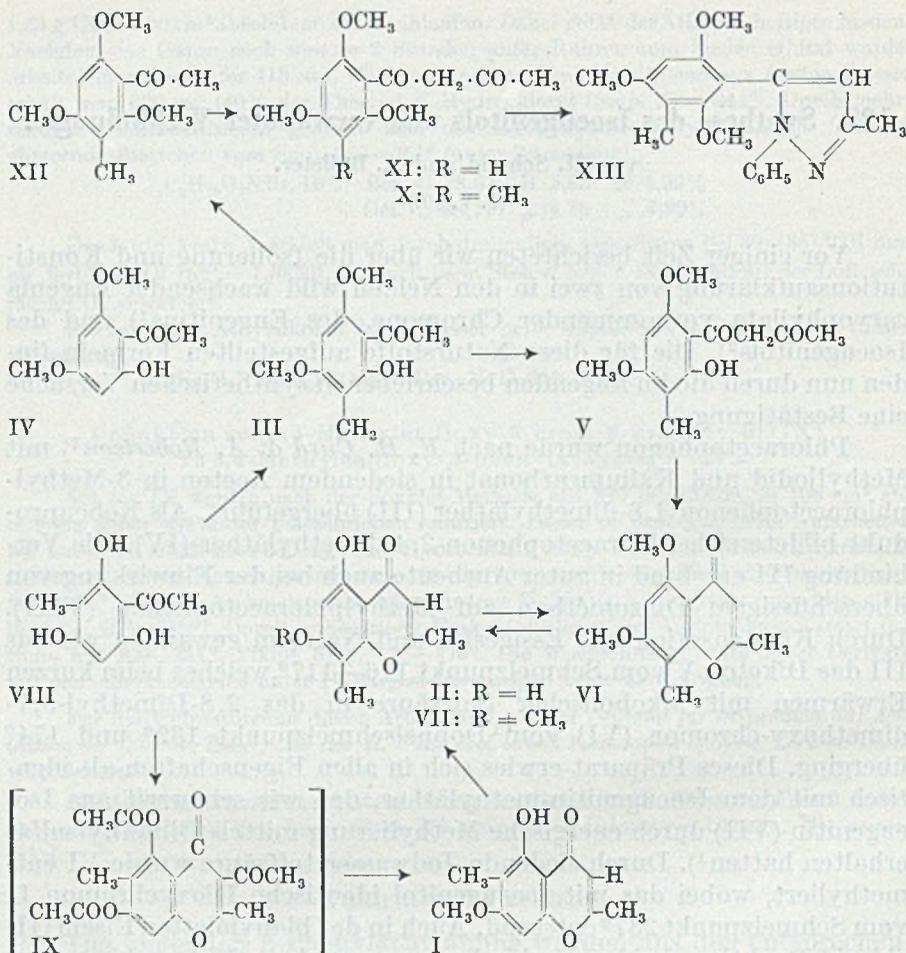
Wir haben ferner versucht, auch das Eugenitin (I) synthetisch zu gewinnen. Methylphloroglucin, für das wir im Versuchsteil eine gegenüber der Literaturangabe verbesserte Darstellung beschreiben, wurde nach *Hoesch* in Methylphloracetophenon<sup>4)</sup> (VIII) übergeführt. Daraus

<sup>1)</sup> *H. Schmid*, *Helv.* **32**, 813 (1949).

<sup>2)</sup> *H. Schmid & A. Bolleter*, *Helv.* **32**, 1358 (1949).

<sup>3)</sup> *Soc.* **1933**, 437.

<sup>4)</sup> *F. H. Curd & A. Robertson*, *Soc.* **1933**, 437.



sollte mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid das Zwischenprodukt IX entstehen, das nach der Abspaltung der Acetylgruppen mittels Natriumäthylat<sup>1)</sup> bei der partiellen Methylierung Eugenitin geben sollte. Aus der oben angeführten Eigenschaft des Eugenitins folgt, dass der Ringschluss zum  $\gamma$ -Pyronderivat vornehmlich im Sinne der Formel II, mit 8-ständiger Methylgruppe, bevorzugt sein dürfte. Wir haben deshalb auf die Reindarstellung und Charakterisierung der Zwischenprodukte verzichtet. Es gelang, nachdem aus dem rohen Methylierungsprodukt stärker saure Phenole mit 5-proz. Kalilauge herausgeholt worden waren — Eugenitin lässt sich mit 5-proz. Lauge, im Gegensatz zu Isoeugenitin, nicht aus seiner ätherischen Lösung ausschütteln — in allerdings sehr geringer Ausbeute, eine Verbindung vom Smp. 158° zu isolieren, die sich auf Grund der Mischprobe, der

<sup>1)</sup> W. Gruber & F. E. Hoyos, M. 78, 417 (1948).

blauen Eisen(III)-chlorid-Reaktion und des Absorptionsspektrums als identisch mit Eugenitin (I) erwies.

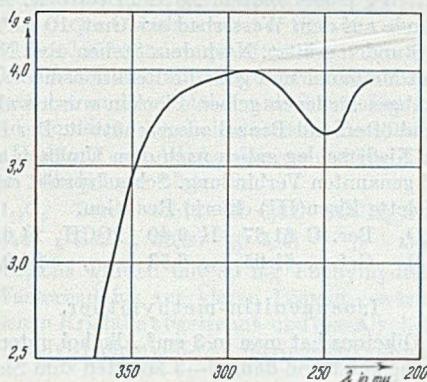


Fig. 1.

Methyleugenon (in Alkohol).

Von Interesse war schliesslich die Verbindung X, das Methylhomologe des Eugenons (XI). Eugenon haben wir früher, neben dem zugehörigen Chromon Eugenin, als Inhaltsstoff von *Eugenia caryophyllata* aufgefunden und als biogenetischen Vorläufer des letzteren aufgefasst<sup>1)</sup>. Entsprechend darf auch X als Naturprodukt erwartet werden. Seine Darstellung erfolgte auf dem Wege: III  $\rightarrow$  XII  $\rightarrow$  X. Das Keton XII wurde als Dinitrophenylhydrazon und das bei 71° schmelzende Diketon X als Pyrrazol XIII und durch sein UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) charakterisiert.

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

## Experimenteller Teil.

### 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther.

29,9 g Phloracetophenon wurden mit 100 cm<sup>3</sup> Methyljodid und 90 g Kaliumcarbonat in Aceton nach den Angaben von *F. H. Curd & A. Robertson*<sup>2)</sup> umgesetzt. Die Ausbeute an 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther vom Smp. 143–144° betrug 7,9 g (21% der Theorie).

$C_{11}H_{14}O_4$  (210,11) Ber. C 62,82 H 6,72% Gef. C 62,53 H 6,79%

Aus der alkoholischen Mutterlauge schieden sich beim starken Einengen 1,9 g Phloracetophenon-4,6-dimethyläther vom Smp. 78–79° ab. Braunrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{10}H_{12}O_4$  Ber. C 61,19 H 6,17  $2OCH_3$  31,64%  
(196,10) Gef. „ 60,85 „ 6,14 „ 31,25%

3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther entstand auch, als man auf die methanolische Lösung von Methylphloracetophenon bei 0° ätherische Diazomethanlösung im Überschuss einwirken liess. Aus 330 mg Keton liessen sich 245 mg Diäther vom Smp. und Mischsmp. 144–145° gewinnen.

$C_{11}H_{14}O_4$  (210,11) Ber. C 62,82 H 6,72% Gef. C 62,70 H 6,75%

<sup>1)</sup> *H. Schmid & Th. M. Meijer*, *Helv.* **31**, 748, 1603 (1948).

<sup>2)</sup> *Soc.* **1933**, 437.

## 2-Oxy-3-methyl-4,6-dimethoxybenzoyl-aceton.

5,0 g 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther wurden in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Essigester gelöst und mit 10 g pulverisiertem Natrium versetzt. Nach dem Abflauen der Reaktion wurde eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, 10 cm<sup>3</sup> frischer Essigester zugesetzt und weitere drei Stunden erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht zerstörte man unverbrauchtes Natrium mit Methanol und goss die Reaktionsmasse in 400 cm<sup>3</sup> verdünnte eiskalte Essigsäure. Die abgeschiedenen gelben Flocken wurden abgenußt, das Filtrat mit Kochsalz gesättigt und öfters mit Benzol ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand aus der Benzolphase und der Niederschlag gaben nach dem Umlösen aus Alkohol 3,2 g (55% der Theorie) der im Titel genannten Verbindung. Schmelzpunkt der fast farblosen Nadelchen 116—117°. Grün-violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 61,87	H 6,40	2OCH <sub>3</sub>	24,61%
(252,13)	Gef. „ 61,95	„ 6,53	„	24,0%

## Isoeugenitin-methyläther.

250 mg des obigen Diketons hat man in 3 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Erwärmen gelöst, drei Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt und dann 2—3 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierte eine grobkörnige, gelbe Verbindung aus, die sich in Wasser zunächst unter Entfärbung löste und dann in Form von farblosen Nadelchen wieder ausfiel (225 mg). Das 2,8-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromon besaß nach der Hochvakuumsublimation den Doppelschmelzpunkt 131—132° bzw. 173,5—174,5°. Ausbeute an Reinsubstanz 203 mg (87% der Theorie). Der Mischschmelzpunkt mit auth. Isoeugenitin-methyläther zeigte keine Erniedrigung.

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 66,64	H 6,03	2OCH <sub>3</sub>	26,50%
(234,11)	Gef. „ 67,05	„ 6,15	„	25,85%

## Isoeugenitol.

190 mg Isoeugenitinmethyläther wurden mit 4 cm<sup>3</sup> Jodwasserstoffsäure zwei Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man in 40 cm<sup>3</sup> sehr verdünnte Natriumhydrogensulfid-Lösung, stellte auf pH = 4 ein und saugte nach längerem Stehen im Eischrank die ausgeschiedenen Nadelchen ab. Diese wurden aus Essigester umkristallisiert (139 mg) und im Hochvakuum bei 160—175° (Luftbadtemperatur) sublimiert. Nach öfterem Umlösen aus Essigester schmolz das 2,8-Dimethyl-5,7-dioxychromon bei 237—237,5° (72 mg). Die Verbindung erwies sich auf Grund der Mischprobe und der blau-violetten Eisen(III)-chlorid-Reaktion als identisch mit Isoeugenitol.

C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	(206,08)	Ber. C 64,05	H 4,89%	Gef. C 63,62	H 4,93%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

Die methanolische Lösung der synthetischen Verbindung gab mit ätherischer Diazomethanlösung 2,8-Dimethyl-5-oxy-7-methoxy-chromon vom Smp. 145—146°, der im Gemisch mit Isoeugenitin keine Erniedrigung erfuhr. Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

## C-Methylphloracetophenon-trimethyläther.

2,5 g 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther wurden in 35 cm<sup>3</sup> 30-proz. Kalilauge gelöst. Unter stetem Rühren wurden innerhalb 3½ Stunden bei 80—90° 55 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat zutropfen gelassen; durch wiederholte Zugabe von 30-proz. Lauge sorgte man für andauernd stark alkalisches Milieu. Zum Schluss wurde noch 3½ Stunden bei 80° gerührt. Die Lösung hat man ausgeäthert, den Ätherauszug mit 20-proz. Kalilauge und gesättigter Kaliumchloridlösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Durch Destillation bei 12 mm und 140—160° (Badtemperatur) erhielt man den Triäther als viskoses, fast farbloses Öl, das nach längerem Stehen kristallisierte. Smp. 40—41°. Ausbeute 2,27 g.

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	(224,13)	Ber. C 64,25	H 7,20%	Gef. C 64,22	H 7,34%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methylphloracetophenon-trimethyläthers kristallisierte aus Benzol-Alkohol in roten Nadelchen vom Smp. 188—188,5°.

C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub>	(404,19)	Ber. C 53,44	H 4,99	N 13,86	3OCH <sub>3</sub>	23,03%
		Gef. „ 53,26	„ 4,98	„ 14,12	„	22,81%

## 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-benzoylacetone (Methyleugenon).

0,5 g C-Methylphloracetophenon-trimethyläther wurden mit 5 cm<sup>3</sup> trockenem Essigester und 1 g pulverisiertem Natrium wie früher beschrieben umgesetzt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl haben wir bei 10 mm vom Acetessigester befreit und dann bei 0,01 mm und 125–135° (Badtemperatur) destilliert. Das gelbe Öl nahm man in Äther auf und schüttelte das Diketon mit viel 10-proz. Sodälösung aus. Die Sodauszüge wurden vorsichtig angesäuert und mit Äther extrahiert. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte nach dem Anreiben mit Leichtbenzin. Das fast farblose Methyleugenon schmolz nach öfterem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 70–71°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in verdünntem Alkohol war blutrot.

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C	63,12	H	6,82	3OCH <sub>3</sub>	34,97%
(266,14)	Gef. „	62,90	„	7,08	„	34,88%

50 mg obigen Diketons wurden mit 80 mg Phenylhydrazin in 2 cm<sup>3</sup> verdünnter Essigsäure auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgetrennt und aus Alkohol umgelöst. Der Schmelzpunkt des farblosen 3-Methyl-1-phenyl-5-(2,4,6-trimethoxy-3-methyl)-phenylpyrazols ist 151–152°.

C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C	70,97	H	6,56	N	8,29	3OCH <sub>3</sub>	27,52%
(338,20)	Gef. „	71,08	„	6,49	„	8,63	„	27,39%

## C-Methylphloroglucin.

Die von *E. Späth*, *B. B. Dey* & *E. Tiryay*<sup>1)</sup> angegebene Darstellungsmethode, welche 34% Ausbeute an C-Methylphloroglucin aus Trinitrotoluol gibt, haben wir wie folgt modifiziert: 6,5 g Trinitrotoluol wurden mit 52 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure übergossen und dazu unter stetem Rühren langsam 15,5 g Zinnplättchen zugegeben (granuliertes Zinn ausgegossen und zerschnitten), wobei zeitweilig gekühlt werden musste. Nach beendeter Reaktion hat man mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniak abgestumpft (pH = 5). Nach dem Verdünnen auf 500 cm<sup>3</sup> wurde im Autoklaven 16 Stunden auf 125° erhitzt. Nachher hat man von leicht filtrierbarem Zinnhydroxyd abgetrennt und im Filtrat mit Schwefelwasserstoff den Rest des Zinns ausgefällt. Nach Filtration über Hyflo-Supercel wurde mit Ammoniumchlorid gesättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand lieferte nach der Hochvakuumsublimation 3,0–3,1 g bereits recht reines C-Methylphloroglucin vom Smp. 213–214°; Ausbeute 75% der Theorie.

C-Methylphloracetophenon haben wir nach den Angaben von *F. H. Curd* & *A. Robertson*<sup>2)</sup> gewonnen. Ausbeute 33% vom Smp. 211–212°. Die Methode nach *Org. Syntheses* (Coll. Vol. II, 522) gab schlechtere Resultate.

## Eugenitin.

1 g C-Methylphloracetophenon, 0,9 g frisch geschmolzenes Natriumacetat und 5,6 g Essigsäureanhydrid wurden 85 Stunden auf 150° erhitzt. Das braune Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser verrieben und mit Äther extrahiert. Durch Hochvakuumdestillation erhielt man bei 150–190° (Luftbadtemperatur) 0,68 g eines gelben Öles, die Verbindung IX enthaltend, das sofort weiter verarbeitet wurde.

Man kochte die Substanz 45 Minuten mit 9 cm<sup>3</sup> Salzsäure 1:1. Die Lösung färbte sich dunkelorange und schied nach dem Abkühlen 0,52 g rotbraune Kristalle vom Smp. 184–187° ab. Diese wurden mit 0,5-n. absolut alkoholischer Natriumäthylatlösung<sup>3)</sup> (124 mg Natrium enthaltend) 14 Stunden bei 0° und 3 Stunden bei 10° stehen gelassen. Nach der Zugabe von 40 cm<sup>3</sup> Wasser wurde im Vakuum (20° Badtemperatur) weitgehend vom Alkohol befreit, kongosauer gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der eingedampfte Ätherextrakt gab nach der Sublimation bei 0,005 mm und 150–170° Kristalle, die aus wenig Essigester umgelöst wurden. Smp. 220–226°; 80 mg.

1) *B.* 72, 53 (1939).2) *Soc.* 1933, 437.3) *W. Gruber* & *F. E. Hoyos*, *M.* 78, 417 (1948).

Diese Fraktion wurde nun in Methanollösung mit ätherischer Diazomethanlösung bei  $-10^{\circ}$  methyliert. Die mit Äther verdünnte Reaktionslösung hat man mit 8-proz. Soda-lösung und hierauf erschöpfend mit 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei  $125^{\circ}$  (Badtemperatur) im Hochvakuum (0,01 mm) sublimiert, das Sublimat mit Äther-Petroläther gewaschen, aus Alkohol unter Druck umgelöst und nochmals sorgfältig im Hochvakuum sublimiert. Man erhielt so etwa 2 mg farbloser Kristalle, die eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion gaben und bei  $157-158^{\circ}$  schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Eugenitin schmolz bei  $159-160^{\circ}$ . Auch das UV.-Spektrum der synthetischen Verbindung unterschied sich von demjenigen des Eugenitins nur unwesentlich.

### Zusammenfassung.

Durch die Synthese des Isoeugenitols (II) wurden die für dieses Chromon und für das Eugenitin (I) aufgestellten Formeln bestätigt. Eugenitin bildete sich aus C-Methylphloracetophenon bei der Chromon-Synthese nach *v. Kostanecki*, aber nur in sehr schlechter Ausbeute. Ferner wurde noch die Verbindung X, das Methylhomologe des Eugenons, dargestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 124. Über die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxyverbindungen des Zinks

von W. Feitknecht und E. Häberli.

(2. V. 50.)

### 1. Einleitung.

In verschiedenen Untersuchungen über basische Salze ist darauf hingewiesen worden, dass auch bei solchen komplizierteren Verbindungen das Löslichkeitsprodukt häufig eine sehr geeignete Grösse zur Charakterisierung der Stabilität ist<sup>1)</sup>. Bei Kenntnis der Löslichkeitsprodukte verschiedener möglicher Hydroxyverbindungen lässt sich die Konzentration berechnen, bei der zwei miteinander im Gleichgewicht sind. In früheren Arbeiten lagen nur ungenaue Bestimmungen für solche Berechnungen vor. Vor einiger Zeit wurde gezeigt, wie Löslichkeitsprodukte von basischen Salzen aus Titrationskurven berechnet werden können<sup>2)</sup>. Die genaue Kenntnis der Gleichgewichtsverhältnisse bei basischen Salzen und Hydroxyden ist, wie kürzlich gezeigt wurde, von grösserem Interesse für die Deutung von Korrosionserscheinungen bei Metallen<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> W. Feitknecht, Helv. 16, 1302 (1933); 18, 23 (1935); W. Feitknecht & W. Gerber, Helv. 20, 1344 (1937); W. Feitknecht & H. Bucher, Helv. 26, 2186 (1943).

<sup>2)</sup> W. Feitknecht, Helv. 28, 1444 (1945).

<sup>3)</sup> W. Feitknecht & Petermann, Korr. und Metallschutz 7, 181 (1943); F. Aebi, Diss. Bern 1946; W. Feitknecht, Métaux et Corrosion 22, 192 (1947).

Bei der Fällung schwerlöslicher Niederschläge entstehen häufig zuerst aktive Produkte, die durch Alterung in inaktivere und stabilere Verbindungen übergehen. Aus früheren Untersuchungen ergibt sich, dass dies bei der Ausscheidung von basischen Salzen und Hydroxyden sehr stark der Fall ist<sup>1)</sup>. Verschiedene Aktivität eines Niederschlags bedingt verschiedene Löslichkeit. Dies ist einer der Gründe, dass die Angaben verschiedener Forscher über die Grösse des Löslichkeitsproduktes bei ein und derselben Verbindung häufig beträchtlich schwanken. Deshalb kommt *Haïssinsky*<sup>2)</sup> zum Schluss, dass die Löslichkeiten der sehr schwerlöslichen und leicht kolloid ausfallenden Verbindungen nicht als wirkliche Konstanten mit bestimmter physikalischer Bedeutung betrachtet werden können. Ganz gleich verhält es sich mit andern Eigenschaften disperser fester Stoffe, wie z. B. mit dem Wärmehalt<sup>3)</sup>

Solche stark von der Aktivität abhängige Grössen wie das Löslichkeitsprodukt sind sehr geeignet, bestimmte Bildungsformen eines schwerlöslichen festen Stoffes zu charakterisieren. Es kommt dazu, dass das Löslichkeitsprodukt relativ leicht zu bestimmen ist. Zudem steht es in einfacher Beziehung zur freien Energie. *Hüttig & Steiner*<sup>4)</sup> haben denn auch vor längerer Zeit die Löslichkeit von Zinkoxydpräparaten in Natronlauge benutzt, um deren Aktivität zu charakterisieren. Es schien deshalb von Interesse, in Fortführung der Untersuchung von *Feitknecht & Weidmann*<sup>5)</sup> die Fällung von Zinksalzlösungen mit Lauge und die Alterung der Niederschläge weiter quantitativ mit Hilfe der Glaselektrode zu verfolgen und die Löslichkeitsprodukte der aktiven und gealterten Verbindungen zu berechnen.

Die untersuchten Zinksalze waren das Nitrat und das Chlorid. In den verwendeten verdünnten Lösungen waren die folgenden basischen Salze zu erwarten  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $4\text{Zn}(\text{OH})_2$ <sup>6)</sup>,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $4\text{Zn}(\text{OH})_2$  und das basische Chlorid III<sup>7)</sup> dessen Zusammensetzung noch nicht ganz sicher feststand, ferner amorphes  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxyd sowie Oxyd.

Aktive Niederschläge sind uneinheitlich und enthalten Anteile verschiedener Aktivität. Bei der gewählten Bestimmungsmethode wird das pH durch die aktivsten Anteile bestimmt, das berechnete Löslichkeitsprodukt bezieht sich deshalb auf diese.

Für die angewandte Methode ist charakteristisch, dass sich die schwerlösliche Verbindung in einer Lösung bekannter Salzionenkonzentration befindet und die Hydroxylionenaktivität experimentell

1) *W. Feitknecht & H. Weidmann*, *Helv.* **26**, 1911 (1943).

2) *M. Haïssinsky*, *Acta Physicochim. URSS.* **3**, 517 (1935).

3) *R. Fricke*, *Naturw.* **31**, 469 (1943).

4) *G. Hüttig & Steiner*, *Z. anorg. Ch.* **199**, 149 (1931).

5) *W. Feitknecht & H. Weidmann*, l. c.

6) *W. Feitknecht*, *Helv.* **13**, 22 (1930).

7) *W. Feitknecht & H. Weidmann*, *Helv.* **26**, 1560 (1943) und l. c.

ermittelt wird. Um das thermodynamische Löslichkeitsprodukt zu erhalten, müssen auch die Einzelaktivitäten der Salzionen bekannt sein. Die basischen Salze sind nun aber im allgemeinen nur bei Ionenstärken beständig, wo Ionenaktivitäten nicht mehr nach dem *Debye-Hückel*'schen Grenzgesetz berechnet werden können. Wir haben deshalb davon abgesehen, in diesen Fällen thermodynamische Löslichkeitsprodukte zu berechnen. Da aber die Hydroxylionenaktivität ermittelt wird, so erhält man auch nicht das Konzentrationslöslichkeitsprodukt. Aus den Versuchsdaten ergibt sich ohne weiteres ein „konventionelles Löslichkeitsprodukt“, gebildet aus der Hydroxylionenaktivität und der Salzionenkonzentration. Dieses ist für ein bestimmtes engeres Intervall der Ionenstärke annähernd konstant<sup>1)</sup>. Unter geeigneten Bedingungen bestimmt, gestattet es, die für die basischen Salze charakteristischen Beständigkeitsgrenzen zu berechnen (vgl. 7).

Bei den Hydroxyden ist es prinzipiell möglich, bis zu solchen Verdünnungen zu messen, dass durch Extrapolation das thermodynamische Löslichkeitsprodukt berechnet werden kann. Da es uns aber im wesentlichen um einen Vergleich der verschiedenen Formen ankam, haben wir vorläufig davon abgesehen und nur das „konventionelle Löslichkeitsprodukt“ für vergleichbare Ionenstärken bestimmt.

## 2. Versuchsmethodik.

Die Versuche bestanden im wesentlichen darin, dass kohlensäurefreie 0,1-m. oder 0,02-m. Zinknitrat- oder Zinkchloridlösungen mit 0,1-m. kohlensäurefreier Natronlauge titriert wurden. Die eingestellten Lösungen wurden unter Kohlendioxidabschluss in direkter Verbindung mit einer Bürette aufbewahrt. Die Titration erfolgte in einem geschlossenen, ca. 120 cm<sup>3</sup> fassenden Gefäss, das sich in einem Thermostaten von 25° befand, unter starkem mechanischem Rühren und Überleiten von kohlensäurefreiem Stickstoff. Fällungen, die nach dem Altern untersucht werden sollten, wurden in grosse Reagensgläser eingefüllt und verschlossen in einem Thermostaten rotierend aufbewahrt.

Die Identifizierung der Niederschläge erfolgte vor allem röntgenographisch, zudem auch mikroskopisch und elektronen-mikroskopisch. Die pH-Messungen wurden mit selbstverfertigten Glaselektroden, die mittelst einer Serie von Puffermischungen bis zu einem pH von 12 geeicht wurden, vorgenommen. Die Messgenauigkeit betrug  $\pm 0,02$  pH-Einheiten. Die Analyse der Niederschläge und Lösungen wurde soweit erforderlich nach bekannten Methoden vorgenommen. Zink wurde teils gravimetrisch als Zn<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, teils durch elektrolytische Abscheidung aus stark alkalischer Lösung bestimmt. Das Nitrat wurde in einem besonderen Apparat mit *Devarda*'scher Legierung zu NH<sub>3</sub> reduziert und dessen Gehalt nach Destillation titrimetrisch ermittelt. Die Bestimmung des Chloridgehaltes erfolgte durch potentiometrische Titration in schwefelsaurer Lösung.

## 3. Natur der Fällungs- und Alterungsprodukte.

### a) In Zinknitratlösungen.

Die ersten Fällungsprodukte bestehen nach neuesten Erfahrungen<sup>2)</sup> bei den verwendeten Konzentrationen aus amorphem Zinkhydroxyd. Nach Fällung mit nur wenig Lauge, d. h. bei noch merklicher Zinknitratkonzentration, geht das amorphe Produkt über

<sup>1)</sup> *W. Feitknecht*, *Helv.* **28**, 1444 (1945).

<sup>2)</sup> *H. Bürki*, *Diss.* Bern 1950.

$\alpha$ -Zinkhydroxyd rasch zunächst in ein unvollkommen gebautes hochbasisches Nitrat über, das im Röntgendiagramm nur ool und hko Reflexe zeigt, und dieses kristallisiert zum basischen Nitrat  $Zn(NO_3)_2 \cdot 4Zn(OH)_2$  (Hydroxynitrat II). Es bildet relativ grosse sechseckige Plättchen, die zu Parallelverwachsung neigen, und kann deshalb schon mikroskopisch leicht erkannt werden.

Unter zinknitratarmer Lösung wandelt sich das amorphe in  $\beta$ 1-Hydroxyd oder Oxyd um, je nachdem ob das System geschüttelt wird oder nicht<sup>1)</sup>. Die Bildungsgrenze zwischen basischem Nitrat und  $\beta$ 1-Hydroxyd bzw. Oxyd ist nicht bei jedem Versuch gleich, da offenbar in der Nähe der Gleichgewichtskonzentration leicht metastabile Zustände entstehen (vgl. 7).

Das beim Stehenlassen der Bodenkörper gebildete Oxyd tritt in Form von 1 bis 2 $\mu$  langen Spindeln auf, die häufig regelmässig verwachsen oder auch unregelmässig aggregiert sind. Diese Somatoide sind polykristallin, die Oxydkriställchen nach *Fricke & Meyring*<sup>2)</sup> zudem stark gestört.

#### b) In Zinkchloridlösungen.

Über die Natur der ersten Fällungsprodukte haben *Feitknecht & Weidmann*<sup>3)</sup> schon früher berichtet. Nach neueren Versuchen von *H. Bürki*<sup>4)</sup> lassen sich die Verhältnisse kurz wie folgt zusammenfassen.

Auch aus 0,1-m. Lösung fällt möglicherweise primär amorphes Hydroxyd aus, das sich aber, solange die Lösung noch überschüssiges Zinkchlorid enthält, rasch über  $\alpha$ -Hydroxyd in Hydroxychlorid I**b** bzw. III umwandelt. Dies bedingt, dass vor allem bei konzentrierteren Lösungen die Aufnahme der Titrationskurve auf Schwierigkeiten stösst.

Beim Altern der Niederschläge entsteht bei kleinem Laugenzusatz rasch Hydroxychlorid I**b**, das sich nur sehr langsam in II umwandelt. Bei etwas grösseren Laugenzusätzen entsteht Hydroxychlorid III. Die Grenze zwischen der Bildung der beiden Verbindungen variiert bei den verschiedenen Versuchen etwas, da sich nahe dem Gleichgewicht der stabile Zustand nur äusserst langsam einstellt. In der Versuchsreihe, in der die Titrationskurve für gealterte Niederschläge aufgenommen wurde, bestand der Bodenkörper bei 30% Laugenzusatz aus beiden Komponenten.

Das bei vollständiger Fällung entstehende amorphe Hydroxyd wandelt sich beim Altern in Oxyd um, und zwar auch, wenn die Präparate langsam geschüttelt werden. *Feitknecht & Weidmann* haben festgestellt, dass Hydroxychlorid I**b** hydroxyreicher ist als II, doch haben sie noch keine einwandfreien Analysendaten angegeben. Es wurden deshalb einige gealterte Fällungen analysiert. Die Analysendaten von zwei unter etwas verschiedenen Bedingungen erhaltenen, röntgenographisch als I**b** identifizierten Präparaten sind in der Tabelle 1 wiedergegeben. Der Hydroxydgehalt schwankt nur wenig um den Wert von 4,85 Formelgewichte Hydroxyd auf 1  $ZnCl_2$ . Es ist zu erwarten, dass diese Verbindung mit unvollkommenem Gitter keine einfach stöchiometrische Zusammensetzung besitzt. Die Variation ist nur gering, was mit dem geringen Unterschied der Zusammensetzung der Mutterlauge zusammenhängen dürfte. Der Wassergehalt ist nahezu 2 bei Trocknung über Calciumchlorid. Bei scharfer Trocknung wird ein beträchtlicher Teil dieses wahrscheinlich in den Zwischenschichten gebundenen Wassers zeolithartig abgegeben.

Für Hydroxychlorid III wurden seinerzeit 6,6 und 7 Formelgewichte  $Zn(OH)_2$  auf 1  $ZnCl_2$  gefunden. Es wurden zwei weitere Präparate analysiert, die mit besonderer Sorgfalt hergestellt und isoliert worden waren. Die Resultate sind ebenfalls in der Tab. 1 mitgeteilt. Aus diesen möchten wir schliessen, dass die Zusammensetzung dieser Verbindung konstant und einfach stöchiometrisch, nämlich  $ZnCl_2 \cdot 6Zn(OH)_2 \cdot 2H_2O$  ist. Bei scharfem Trocknen wird ein Teil des Wassers zeolithartig abgegeben. Dabei verändert sich

1) *W. Feitknecht*, *Helv.* **32**, 2294 (1949).

2) *Z. anorg. Ch.* **230**, 366 (1937).

3) *Feitknecht & Weidmann*, *Helv.* **26**, 1911 (1943).

4) *H. Bürki*, *Diss.* Bern 1950.

die Lage der Röntgenreflexe nicht, sie werden aber etwas unscharf und die Reflexe höherer Ordnung werden abgeschwächt, ein Zeichen, dass das Gitter fehlgeordnet wird.

Tabelle 1.

Verbindung	Verwendete NaOH %	Analysenres.		Formel	Mole H <sub>2</sub> O getrockn.	
		Zn %	Cl %		über CaCl <sub>2</sub>	über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
IIb	20	61,00	11,36	ZnCl <sub>2</sub> , 4,83 Zn(OH) <sub>2</sub>	1,9	0,5
	25	60,88	11,26	ZnCl <sub>2</sub> , 4,87 Zn(OH) <sub>2</sub>	1,9	0,6
III	60	61,36	9,58	ZnCl <sub>2</sub> , 5,95 Zn(OH) <sub>2</sub>	1,75	0,7
	75	61,02	9,60	ZnCl <sub>2</sub> , 5,90 Zn(OH) <sub>2</sub>	2,2	0,7

#### 4. Die Titrationskurven.

##### a) Von Zinknitratlösungen.

Die pH-Werte, die erhalten wurden, wenn 0,1-m. und 0,02-m. Zinknitratlösung mit zunehmenden Mengen 0,1-m. Natronlauge versetzt wurden, sind als Titrationskurven in Figur 1 und 2 als Kurven I wiedergegeben. Da eine derartige Aufnahme einer Titrationskurve eine bis anderthalb Stunden dauert, kann die Alterung der zuerst ausgeschiedenen Anteile Störungen verursachen. Bei der 0,02-m. Lösung wurde deshalb auch so vorgegangen, dass zur Aufnahme eines jeden Punktes eine neue Lösung verwendet wurde und die gewünschte Laugenmenge auf einmal zugefügt wurde. Im folgenden wird dies als die „punktweise Titration“ bezeichnet. Die ausgefüllten Kreise der Figur 2 entsprechen so erhaltenen Werten. Sie liegen befriedigend auf der in normaler Weise erhaltenen Titrationskurve.

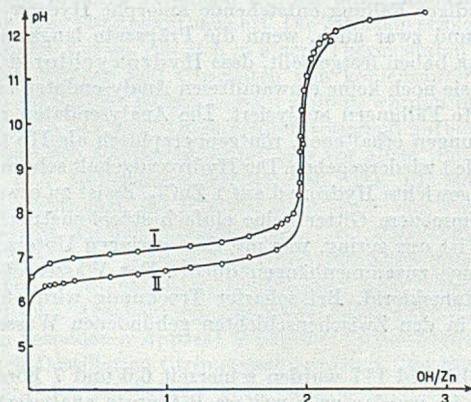


Fig. 1.

Titrationkurve von 0,1-m. Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

I Frische Fällung      II Nach Alterung

Bei beiden Konzentrationen liegt der Wendepunkt sehr nahe beim Äquivalenzpunkt. Der Bodenkörper besteht beim Endpunkt der Titration demnach aus Hydroxyd, das nur wenig Nitrat adsorbiert enthält.

Beim Altern der Niederschläge sinkt der pH-Wert ab. Der Abfall gestaltet sich so, dass er in den ersten 20–50 Minuten nur langsam ist, um nachher rascher zu werden. Der Hauptabfall erfolgt im Laufe weniger Stunden, der Endwert wird schliesslich sehr langsam erreicht.

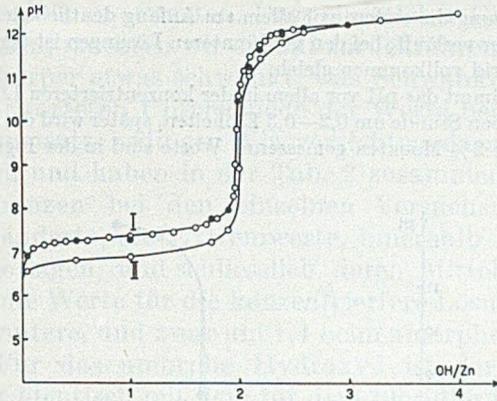


Fig. 2.

Titrationkurve von 0,02-m.  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$   
I frische Fällung      II nach Alterung.

Für beide Versuchsreihen wurden die pH-Werte für eine grössere Zahl von Ansätzen mit verschiedenem Laugenzusatz nach erfolgter Alterung ermittelt. Diese Messungen ergaben die Kurven II der Figur 1 und 2. Der Wendepunkt dieser Kurven liegt genau beim Äquivalenzpunkt.

Bei der Reihe mit 0,1-m. Lösung besteht der Niederschlag bis zu einem Laugenzusatz von 10% aus basischem Nitrat, bei einem grössern aus  $\beta$ 1-Hydroxyd. In Übereinstimmung mit früheren Überlegungen macht sich diese Änderung der chemischen Natur des Bodenkörpers in diesem Teil der Titrationskurve nicht in einer Unstetigkeit bemerkbar<sup>1)</sup>.

#### b) Zinkchloridlösungen.

Als erster hat wohl *Prytz*<sup>2)</sup> Fällungskurven von Zinkchloridlösungen verschiedener Konzentration unter Verwendung einer Wasserstoffelektrode aufgenommen. Seine Kurven beginnen wesentlich vor dem Äquivalenzpunkt steil anzusteigen. Nun haben *Kolthoff & Kameda*<sup>3)</sup> darauf hingewiesen, dass sich die Wasserstoffelektrode wegen Adsorptions- und Reduktionserscheinungen zu solchen Messungen schlecht eignet. *Britton & Robinson*<sup>4)</sup> verfolgten die Fällung einer 0,025-m. Lösung mit der Glaselektrode und erhielten den Steilanstieg sehr nahe dem Äquivalenzpunkt.

In 0,1-m. Lösung stiess bei fortlaufender Titration die Aufnahme einer Fällungskurve auf Schwierigkeiten, da infolge der hierbei auftretenden komplexen Alterungserscheinungen, Unregelmässigkeiten bei der Potentialeinstellung auftraten. Die punktweise Titration lieferte dagegen ziemlich gut reproduzierbare Werte, da hierbei viel rascher gearbeitet werden konnte und deshalb die Alterung weniger störte. Bei der 0,02-m. Lösung liess sich auch die fortlaufende Titration durchführen, da bei dieser Konzentration die Bodenkörper langsamer und einheitlicher altern. In Figur 3 ist die Kurve I für die Titration in 0,1-m. Lösung wiedergegeben. Bei beiden Konzentrationen liegt der Wendepunkt der

<sup>1)</sup> *Feitknecht*, *Helv.* **16**, 1302 (1933).

<sup>2)</sup> *Z. anorg. Ch.* **200**, 133 (1931).

<sup>3)</sup> *Am. Soc.* **53**, 832 (1931).

<sup>4)</sup> *Trans. Faraday Soc.* **28**, 531 (1932).

Kurve nahe beim Äquivalenzpunkt. Es steht dies in Übereinstimmung mit der Erfahrung über die Natur der ersten Fällungsprodukte. Auch in der konzentrierteren Lösung wandelt sich bei raschem Laugenzusatz, wie er bei punktwiser Titration erfolgt, das  $\alpha$ -Hydroxyd in der Nähe des Äquivalenzpunktes sofort in amorphes um. Vergleicht man die Titrationskurven für die Chloridlösungen mit denjenigen für die Nitratlösungen, so fällt auf, dass in konzentrierterer Lösung die erstere vor allem am Anfang deutlich tiefer liegt (ca. 0,3 pH-Einheiten) und steiler verläuft, bei den verdünnteren Lösungen ist der Verlauf der Kurven bei Nitrat und Chlorid vollkommen gleich.

Beim Altern nimmt das pH vor allem in der konzentrierteren Lösung zunächst rasch ab, in der ersten halben Stunde um 0,2—0,3 Einheiten, später wird die Abnahme wesentlich langsamer. Die nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten gemessenen Werte sind in der Figur 3 in der Kurve II eingetragen.

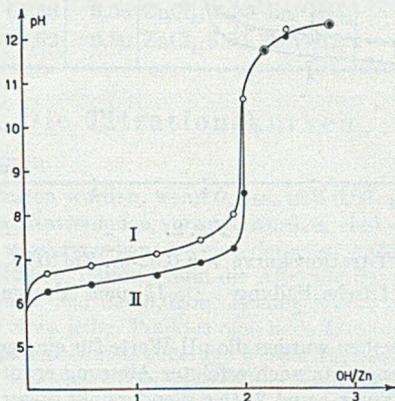


Fig. 3.

Titrationkurve von 0,1-m.  $ZnCl_2$   
I frische Fällung      II nach Alterung

## 5. Die Löslichkeitsprodukte einiger Hydroxydmodifikationen und einiger Formen von Oxyd.

### a) Ermittlung aus den Fällungskurven.

Wir haben aus den pH-Werten der Fällungskurven für amorphes und  $\beta$ 1-Hydroxyd und aktives Oxyd, wie es bei ruhigem Stehen der Fällung entsteht, die konventionellen Löslichkeitsprodukte ermittelt, also die Produkte

$$K = c_{Zn^{2+}} \cdot a_{OH^-}^2$$

Dabei wurde  $c_{Zn^{2+}}$  z. T. analytisch ermittelt, z. T. aus der Konzentration der Ausgangslösungen und dem Mischungsverhältnis berechnet. Für die beiden Hydroxyde erfolgte die Bestimmung bei einer 0,1-m. und einer 0,02-m. Nitrat- und einer 0,02-m. Chlorid-Lösung, beim Oxyd nur für eine 0,1-m. Nitratlösung. Die frischen Fällungen mit kleinem Laugenzusatz bei der konzentrierteren Nitrat- und verdünnteren Chloridlösung bestehen im wesentlichen aus  $\alpha$ -Hydroxyd. Das aus dem pH der überstehenden Lösung berechnete Löslichkeitsprodukt ist praktisch gleich dem des amorphen. Innerhalb einer Ver-

suchsreihe schwanken die berechneten Löslichkeitsprodukte für amorphes und für  $\beta$ 1-Hydroxyd um einen Mittelwert. Da die Ionenstärke mit steigendem Laugenzusatz merklich ab-, der Aktivitätskoeffizient der Zinkionen demnach zunimmt, wäre eigentlich eine allmähliche Abnahme von K zu erwarten. Dass ein solcher Gang nicht beobachtet werden kann, möchten wir darauf zurückführen, dass die Aktivität der Bodenkörper etwas schwankt, was Schwankungen von K in der Grösse der erwarteten Unterschiede der Werte bei kleinstem und grösstem Laugenzusatz bedingt. Wir verzichten darauf, die Einzeldaten mitzuteilen und haben in der Tab. 2 zusammengestellt, innerhalb welcher Grenzen bei den einzelnen Versuchsreihen sich die Ionenstärke veränderte, die Extremwerte, innerhalb denen die Löslichkeitsprodukte lagen, und schliesslich deren Mittelwerte. Wie zu erwarten, liegen die Werte für die konzentriertere Lösung etwas höher als für die verdünntere, und zwar um 1,4 beim amorphen und 1,2 beim  $\beta$ 1-Hydroxyd. Für das amorphe Hydroxyd ist der Wert für die Nitratlösung fast identisch mit dem für die Chloridlösung. Der Unterschied zwischen Löslichkeitsprodukt von amorphem und  $\beta$ 1-Hydroxyd beträgt fast eine Zehnerpotenz.

Tabelle 2.

Verbindung	Überstehende Lsg.	Ionenstärke	K (Extremwerte)	K (Mittel)
Amorphes Zn(OH) <sub>2</sub>	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	0,15 — 0,08	5,20—6,05 · 10 <sup>-16</sup>	5,5 · 10 <sup>-16</sup>
	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	0,048—0,033	3,95—4,05 · 10 <sup>-16</sup>	4,0 · 10 <sup>-16</sup>
	ZnCl <sub>2</sub> u. NaCl	0,044—0,033	3,70—4,08 · 10 <sup>-16</sup>	3,9 · 10 <sup>-16</sup>
$\beta$ 1-Zn(OH) <sub>2</sub>	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	0,20 — 0,08	5,5 — 6,9 · 10 <sup>-17</sup>	6,0 · 10 <sup>-17</sup>
	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	0,05 — 0,03	4,78—5,18 · 10 <sup>-17</sup>	5,0 · 10 <sup>-17</sup>
ZnO	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	ca. 0,15	3,31—3,45 · 10 <sup>-16</sup>	3,4 · 10 <sup>-16</sup>
	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	auf ca. 0,04 umgerechnet		2,6 · 10 <sup>-16</sup>
	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> u. NaNO <sub>3</sub>	auf ca. 0,04 umger., korrigiert		1,6 · 10 <sup>-16</sup>

Die Abnahme von K beim Übergang in Oxyd ist wesentlich kleiner. Dividiert man den aus 0,1-m. Lösungen erhaltenen Wert durch 1,3 (Mittel aus dem Umrechnungsfaktor von amorphem und  $\beta$ 1-Hydroxyd), so erhält man für das Konzentrationsgebiet der 0,02-m. Lösung einen Betrag von 2,6 · 10<sup>-16</sup>. Aus der elektronenmikroskopischen Untersuchung und den Löslichkeitsbestimmungen in verdünnter Natronlauge ergibt sich nun, dass bei einem in der angegebenen Weise bei 25° gealterten Produkt die Umwandlung in Oxyd noch nicht vollständig ist, und dass der Bodenkörper noch einen kleinen Anteil an stabilisiertem amorphem Hydroxyd enthält. Der angegebene Wert bezieht sich also auf dieses und nicht auf Oxyd.

Aus den erwähnten Löslichkeitsversuchen, auf die hier nicht eingegangen werden soll, lässt sich abschätzen, dass K des oxydischen Anteils eines solchen Bodenkörpers um rund 1,6 kleiner ist. Wird der Wert von  $2,6 \cdot 10^{-16}$  entsprechend korrigiert, so erhält man für das bei  $25^\circ$  unter Wasser entstandene aktive Oxyd ein K von rund  $1,6 \cdot 10^{-16}$ .

### b) Ermittlung aus dem Gleichgewicht feste Hydroxyverbindung-Zinksalzlösung.

Die eben beschriebene Methode zur Ermittlung der Löslichkeitsprodukte von Zinkoxyd und Zinkhydroxyd lässt sich nur für solche Formen anwenden, die sich spontan aus Fällungen unter annähernd neutraler Lösung bilden. Bei Formen von Oxyd, die durch thermische Zusetzung entstehen, oder bei Hydroxydmodifikationen, die nur in stärker alkalischem Milieu zu erhalten sind, kann so vorgegangen werden, dass diese Produkte in Zinksalzlösung bekannter Konzentration gegeben werden, und dass mit der Glaselektrode festgestellt wird, welches pH sich einstellt. Aus der Zinkionenkonzentration und der Hydroxylionenaktivität lässt sich das konventionelle Löslichkeitsprodukt bestimmen.

In dieser Weise haben wir das Löslichkeitsprodukt für folgende Präparate ermittelt:  $ZnO_{1000^\circ}$ , hergestellt durch Entwässerung von amorphem Hydroxyd bei  $100^\circ$ ;  $ZnO_{1000^\circ}$ , hergestellt durch Glühen von Zinkcarbonat bei  $1000^\circ$  während einiger Stunden, dieses Präparat entspricht inaktivem Oxyd;  $\gamma$ -Zinkhydroxyd, hergestellt nach der von *Feitknecht*<sup>1)</sup> angegebenen Vorschrift, und  $\epsilon$ -Zinkhydroxyd, das am reinsten nach den Angaben von *Scholder & Hendrick*<sup>2)</sup> erhalten wurde. Die Präparate wurden bis zur Einstellung eines konstanten pH-Wertes bei  $25^\circ$  in einer 0,02-m. Zinkchloridlösung entsprechend einer Ionenstärke von 0,06 geschüttelt. In den meisten Fällen wurden zwei Ansätze gemacht, die sehr gute Übereinstimmung ergaben. Die Ionenstärke ist von der gleichen Grössenordnung, d. h. etwas grösser als bei der verdünnten Fällungsreihe, die Ergebnisse dürfen demnach mit den dort erhaltenen verglichen werden, sie sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Verbindung	Überstehende Lsg.	pH	K
$ZnO_{100^\circ}$	0,02-m. $ZnCl_2$	6,81	$8,3 \cdot 10^{-17}$
$ZnO_{1000^\circ}$	0,02-m. $ZnCl_2$	6,57	$2,75 \cdot 10^{-18}$
$\epsilon Zn(OH)_2$	0,02-m. $ZnCl_2$	6,56	$2,7 \cdot 10^{-17}$
$\gamma Zn(OH)_2$	0,02-m. $ZnCl_2$	6,67	$4,4 \cdot 10^{-17}$

In der Literatur finden sich verschiedene Bestimmungen des Löslichkeitsproduktes von Zinkhydroxyd<sup>3)</sup>. Aber einzig *Dietrich & Johnston*<sup>4)</sup> haben ein wohldefiniertes Hydroxyd, nämlich das  $\epsilon$  ver-

1) *Feitknecht*, l. c.

2) *R. Scholder & Hendrick*, Z. anorg. Ch. 24, 77 (1939).

3) Vgl. *Landolt-Börnstein*.

4) *Dietrich & Johnston*, Am. Soc. 49, 1419 (1927).

wendet. Aus dem Potential der Kette  $Zn/\epsilon Zn(OH)_2$  Natronlauge  $HgO/Hg$  berechnen sie einen Wert für das thermodynamische Löslichkeitsprodukt des  $\epsilon$ -Hydroxyds von  $3,33 \cdot 10^{-17}$ . Unser Wert von  $2,7 \cdot 10^{-17}$  steht diesem sehr nahe, doch handelt es sich dabei um das konventionelle  $K$  für eine Ionenstärke von 0,06. Eine Umrechnung auf den thermodynamischen Wert lässt sich nicht sicher durchführen, doch lässt sich abschätzen, dass dieser 2—3mal kleiner ist. Das Löslichkeitsprodukt von *Dietrich & Johnston* ist demnach merklich, d. h. rund 3mal grösser als das von uns erhaltene. Diese Diskrepanz kann nicht auf Messfehler zurückgeführt werden. Es scheint aber möglich, dass *Dietrich & Johnston* gar nicht das  $K$  von  $\epsilon$ -Hydroxyd gemessen haben, sondern dasjenige eines aktiveren Produktes das sich während des Versuchs auf ihrer Zinkelektrode gebildet hat.

## 6. Die Löslichkeitsprodukte des basischen Nitrats und der basischen Chloride.

Die Löslichkeitsprodukte des basischen Nitrats und des basischen Chlorids III konnten in ähnlicher Weise aus den Titrationskurven berechnet werden wie diejenigen der Hydroxyde. Der numerische Wert für das Löslichkeitsprodukt hängt davon ab, wie das basische Salz formuliert wird. Bei der Formulierung  $ZnX_2$ ,  $mZn(OH)_2$  erhält man

$$K = c_{Zn}^{m+1} \cdot c_X^2 \cdot a_{OH}^{2m}$$

und bei der Formulierung  $Zn(OH)_n(X)_p$  erhält man

$$K' = c_{Zn} \cdot c_X^p \cdot a_{OH}^n$$

$K$  ist zur Berechnung der Gleichgewichtskonzentrationen geeigneter,  $K'$  gestattet einen einfachen Vergleich mit dem  $K$  der Hydroxyde.

Beim basischen Nitrat erfolgte die Berechnung aus den ersten 3 pH-Werten der Kurve II von Fig. 1. Alle drei Bestimmungen ergaben Löslichkeitsprodukte, die befriedigend miteinander übereinstimmen. Die Mittelwerte sind:

$$K = 6,1 \cdot 10^{-69} \quad K' = 2,3 \cdot 10^{-14}$$

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Bestimmungen bei relativ hohen Ionenstärken vorgenommen werden mussten.

$$(c_{Zn} \sim 0,08\text{-m.} \quad c_{NO_3} \sim 0,17\text{-m.})$$

Das Löslichkeitsprodukt von Hydroxychlorid III  $ZnCl_2$ ,  $6Zn(OH)_2$  wurde aus der nach  $2\frac{1}{2}$  monatiger Alterung erhaltenen pH-Kurve für 40 + 60% Laugenzusatz berechnet. Die beiden Werte zeigten befriedigende Übereinstimmung. Die Mittelwerte sind:

$$K = c_{Zn}^7 \cdot c_{Cl}^2 \cdot a_{OH}^{12} = 4,4 \cdot 10^{-105}$$

$$K' = c_{Zn} \cdot c_{Cl}^{2/7} \cdot a_{OH}^{12/7} = 1,2 \cdot 10^{-15}$$

Auch diese Werte sind bei relativ hohen Ionenstärken bestimmt.

$$(c_{\text{Zn}^{2+}} = 0,015-0,03\text{-m. } c_{\text{Cl}^-} = 0,11-0,08\text{-m.})$$

Für das Löslichkeitsprodukt von Hydroxychlorid II haben wir noch keinen zuverlässigen Wert erhalten. Eine Berechnung wurde durchgeführt für den ersten Punkt der Titrationskurve der Figur 3 und lieferte für  $K' = c_{\text{Zn}^{2+}} c_{\text{Cl}^-}^{0,4} \cdot a_{\text{OH}^-}^{1,6}$  den Wert  $11 \cdot 10^{-15}$ . Nun bestand der Bodenkörper unter dieser Lösung aus einer Mischung von Hydroxychlorid II und IIb. Bestimmend für das pH dürfte aber weitgehend das IIb sein, und der erhaltene Wert ist deshalb zu hoch. In einem zweiten Versuch wurde Hydroxychlorid II in einer 0,02-m.  $\text{ZnCl}_2$ -Lösung geschüttelt, bis sich ein konstantes pH eingestellt hatte, und hieraus das Löslichkeitsprodukt berechnet und ein Wert von  $4,0 \cdot 10^{-15}$  erhalten; dieser Wert ist wahrscheinlich etwas zu klein.

Aus verschiedenen Überlegungen ergibt sich, dass das Löslichkeitsprodukt  $K'$  von Hydroxychlorid II ungefähr  $6 \cdot 10^{-15}$  sein dürfte.

### 7. Die Beständigkeitsgrenzen der basischen Salze.

Das Beständigkeitsgebiet eines basischen Salzes ist begrenzt durch die Konzentration der reinen Salzlösung, bei der es mit Hydroxyd oder einem höher basischen Salz einerseits und einem niedriger basischen Salz andererseits im Gleichgewicht ist. Die direkte experimentelle Ermittlung der Beständigkeitsgrenzen stösst häufig auf Schwierigkeiten, weil sich in der Nähe des Gleichgewichts metastabile Zustände ausbilden. Die Beständigkeitsgrenzen lassen sich aber auch aus den Löslichkeitsprodukten berechnen. Ist  $K_{\text{H}}$  das Löslichkeitsprodukt des Hydroxyds,  $K_{\text{B}}$  dasjenige des basischen Salzes  $\text{MeX}_2$ ,  $\text{mMe}(\text{OH})_2$ , so gilt für die Gleichgewichtskonzentration für die Koexistenz von Hydroxyd und basischem Salz<sup>1)</sup>

$$c_{\text{g}} = \sqrt[3]{\frac{K_{\text{B}}}{4 K_{\text{H}}^m}}. \quad (1)$$

Die Gleichgewichtskonzentration für die Koexistenz von zwei basischen Salzen, I bei höherer, II bei niedrigerer Konzentration beständig, gibt

$$c_{\text{g}} = \sqrt[3]{\frac{K_{\text{I}}^n}{4 K_{\text{II}}^p}}. \quad (2)$$

Dabei sind n und p so zu wählen, dass

$$\frac{K_{\text{I}}^n}{K_{\text{II}}^p} = c_{\text{Me}} \cdot c_{\text{X}}^2$$

wird. In die Gleichungen sind die konventionellen Löslichkeitsprodukte einzusetzen, bestimmt bei Konzentrationen in der Nähe der Grenzkonzentration.

<sup>1)</sup> W. Feitknecht, Helv. 16, 1302 (1933); W. Feitknecht & G. Fischer, Helv. 18, 555 (1935); W. Feitknecht, Helv. 28, 1444 (1945).

Für jede Modifikation des Zinkhydroxyds lässt sich mit dem entsprechenden basischen Salz eine Gleichgewichtskonzentration berechnen. Dabei entspricht nur das praktisch nicht realisierbare System basisches Zinksalz- $\epsilon$ -Hydroxyd dem stabilen Gleichgewicht, die übrigen sind metastabil.

Wir haben die Gleichgewichtskonzentration der Systeme basisches Nitrat  $Zn(NO_3)_2$ ,  $4Zn(OH)_2$ - $\epsilon$ -Hydroxyd,  $-\beta$  1-Hydroxyd und -aktives Oxyd bez. stabilisiertes amorphes Hydroxyd berechnet. Während das erstere bis jetzt nicht realisiert werden konnte, können die beiden erwähnten metastabilen Zustände, je nachdem ob das System gerührt wird oder nicht, erhalten werden. Für Gleichgewichte mit dem basischen Zinknitrat wurden folgende Werte erhalten:

basisches Nitrat- $\epsilon$ -Hydroxyd	$1,4 \cdot 10^{-1}$ -m.
basisches Nitrat- $\beta$ -Hydroxyd	$4,9 \cdot 10^{-2}$ -m.
basisches Nitrat-aktivstes Oxyd	$4,7 \cdot 10^{-3}$ -m.

Man erkennt deutlich, dass mit abnehmender Beständigkeit des Hydroxyds die Gleichgewichtskonzentration beträchtlich abnimmt.

Bei der Titrationskurve II der Figur 1 bestand der Bodenkörper beim 3. Titrationspunkt aus Hydroxynitrat, beim 4. aus  $\beta$ -Hydroxyd. Wird angenommen, dass die Gleichgewichtskonzentration dazwischen liegt, so erhält man einen Wert von ca.  $7,5 \cdot 10^{-2}$ ; in einem andern Versuch wurde die Bildung von Hydroxynitrat bis zu einer Konzentration der Zink- und Nitrationen beobachtet, die einer  $5,1 \cdot 10^{-2}$ -m. Zinknitratlösung entsprachen, einem Wert, der also sehr nahe bei dem berechneten Gleichgewicht lag.

Die in gleicher Weise wie für das basische Nitrat für die Koexistenz Hydroxychlorid III-Hydroxyd berechneten Gleichgewichtskonzentrationen sind:

$ZnCl_2$ , 6 $Zn(OH)_2$ - $\epsilon$ - $Zn(OH)_2$	cg = $1,4 \cdot 10^{-2}$ -m.
$ZnCl_2$ , 6 $Zn(OH)_2$ - $\beta$ - $Zn(OH)_2$	cg = $3,3 \cdot 10^{-3}$ -m.
$ZnCl_2$ , 6 $Zn(OH)_2$ -aktivstes Oxyd	cg = $9 \cdot 10^{-5}$ -m.

Das Hydroxychlorid III ist also wesentlich beständiger als das Hydroxynitrat.

Da kein sicherer Wert für das Löslichkeitsprodukt des Hydroxychlorids II erhalten wurde, sehen wir davon ab, die Gleichgewichtskonzentration bei Koexistenz von II und III nach Formel 2 zu berechnen, zumal bei den hohen vorkommenden Potenzen eine kleine Variation des Löslichkeitsproduktes eine erhebliche Verschiebung von cg bedingt. Der früher angegebene Wert von  $4,5 \cdot 10^{-2}$ -m.<sup>1)</sup> dürfte dieser Konzentration ungefähr entsprechen.

<sup>1)</sup> W. Feitknecht & H. Weidmann, l. c.

Die Gleichgewichtskonzentration verschiebt sich, wenn die Lösung noch Alkalisalz enthält. In erster Näherung kann diese Verschiebung aus den Löslichkeitsprodukten berechnet und graphisch dargestellt werden. Die Verwendung solcher Diagramme zur Diskussion von Korrosionserscheinungen wurde kürzlich an anderer Stelle erörtert<sup>1)</sup>.

#### 8. Der Unterschied der freien Energie zwischen den verschiedenen Hydroxydmodifikationen und Oxydformen.

Vor einiger Zeit haben *Fricke & Meyring*<sup>2)</sup> aus kalorischen Messungen den Unterschied des Wärmehaltes verschiedener Formen von Zinkhydroxyd und von verschiedenen aktiven Zinkoxyden bestimmt. Aus Löslichkeitsprodukten, wie sie in den vorhergehenden Abschnitten mitgeteilt wurden, lassen sich nach bekannten Beziehungen Bildungsarbeiten berechnen. Diese geben noch eindeutiger als die Wärmehalte Aufschluss über die Beständigkeitsverhältnisse.

Wir haben oben nicht die thermodynamischen Löslichkeitsprodukte bestimmt, es lassen sich deshalb auch die Bildungsarbeiten nicht mit Sicherheit als absolute Werte berechnen. Da aber alle angegebenen Löslichkeitsprodukte bei ungefähr gleichen Ionenstärken ermittelt wurden, können die Unterschiede der Bildungsarbeiten erhalten werden.

Einmal interessiert der Unterschied der Bildungsarbeit zwischen den verschiedenen in- und metastabilen Hydroxydmodifikationen und dem stabilen  $\epsilon$ -Hydroxyd, d. h. also die Umwandlungsarbeit für die Reaktion: instabiles  $\text{Zn}(\text{OH})_2 \rightarrow \epsilon\text{-Zn}(\text{OH})_2$ .

Ist das Löslichkeitsprodukt der instabileren Form  $K_1$ , dasjenige von  $\epsilon$   $K_\epsilon$ , so ist der gesuchte Unterschied der Bildungsarbeit

$$\Delta F_{1 \rightarrow \epsilon} = -RT \ln \frac{K_1}{K_\epsilon}.$$

In analoger Weise lassen sich die Unterschiede der freien Energie von aktiven Oxyden und inaktivem Oxyd berechnen und schliesslich die Dehydratationsarbeit. In diesem Fall ist zu unterscheiden zwischen dem Übergang in aktives oder inaktives Oxyd. Die so erhaltenen Werte sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt (beim amorphen Hydroxyd sind die Daten für frisches ( $\text{am}_1$ ) und gealtertes ( $\text{am}_2$ ) aufgenommen worden). Aus der Genauigkeit der pH-Messungen ergibt sich, dass die Fehler rund  $\pm 0,05$  kcal betragen dürften. Zum Vergleich sind auch die Werte über die Unterschiede der Bildungswärmen, wie sie sich aus der Arbeit von *Fricke & Meyring*<sup>3)</sup> ergeben, in die Tabellen aufgenommen ( $\Delta H$ ).

<sup>1)</sup> *F. Aebi*, Diss., Bern 1946; *W. Feitknecht*, *Métaux et Corr.* **22**, 192 (1947).

<sup>2)</sup> *Z. anorg. Ch.* **230**, 353 und 366 (1937).

<sup>3)</sup> l. c.

Tabelle 4.

Umwandlungsarbeiten und -Wärmen (in kcal).

Reaktion	$\Delta F$	$\Delta H$
$\text{Zn(OH)}_2 \text{ am}_1 \rightarrow \epsilon$	-1,59	-2,95
$\text{Zn(OH)}_2 \text{ am}_2 \rightarrow \epsilon$	-1,30	-2,72
$\text{Zn(OH)}_2 \beta_1 \rightarrow \epsilon$	-0,35	-0,29
$\text{Zn(OH)}_2 \gamma \rightarrow \epsilon$	-0,29	-0,20
$\text{ZnO}_{25^\circ} \rightarrow \text{ZnO}_{1000^\circ}$	-1,00	-0,97
$\text{ZnO}_{100^\circ} \rightarrow \text{ZnO}_{1000^\circ}$	-0,65	

Tabelle 5.

Dehydratationswärmen und Arbeiten (in kcal).

Ausgangs-Hydroxyd	Übergang in aktives Oxyd		Übergang in inaktives Oxyd	
	$\Delta F$	$\Delta H$	$\Delta F$	$\Delta H$
am $\text{Zn(OH)}_2$	-0,59	0,0	-1,57	-0,97
$\beta_1$ - $\text{Zn(OH)}_2$	+0,64	+2,65	-0,34	+1,68
$\gamma$ - $\text{Zn(OH)}_2$	+0,71	+2,74	-0,27	+1,77
$\epsilon$ - $\text{Zn(OH)}_2$	+0,98	+2,94	0,0	+1,97

Ein Vergleich der Umwandlungsarbeiten führt zu der gleichen Reihenfolge der Stabilität der verschiedenen Modifikationen, wie sie *Fricke & Meyring* aus den Lösungswärmen aufgestellt haben. Bei den kristallisierten Formen sind die Unterschiede der  $\Delta F$  und  $\Delta H$  auch praktisch gleich. Dagegen fällt auf, dass beim Übergang von amorphem zu  $\epsilon$ -Hydroxyd  $\Delta H$  wesentlich grösser ist als  $\Delta F$ , was darauf zurückgeführt werden kann, dass amorphes Hydroxyd eine merklich grössere Entropie besitzt als die kristallisierten Formen.

Aus der Zusammenstellung der Dehydratationsarbeiten folgt, dass einzig amorphes Hydroxyd in das sich bei  $25^\circ$  bildende aktive Oxyd übergehen kann; die kristallisierten Hydroxyde dagegen sind stabiler als dieses. Dagegen ist inaktives Oxyd stabiler als alle Hydroxydmodifikationen mit Ausnahme des  $\epsilon$ -Hydroxyds. Wir erhielten für  $\Delta F$  für den Übergang  $\epsilon\text{-Zn(OH)}_2 \rightarrow \text{ZnO}_{\text{inaktiv.}} + \text{H}_2\text{O}$  praktisch den Wert Null, während *Hüttig & Möldner*<sup>1)</sup> aus thermischen Daten + 0,12 kcal berechnen. Wir besitzen zu wenig Messdaten, um die Grösse dieses Wertes mit Sicherheit angeben zu können, doch ergibt sich, dass er wenig von Null verschieden und eher positiv ist. Die Dehydratationsarbeit ist beim amorphem Hydroxyd um rund 0,6, bei den kristallisierten um rund 2 kcal negativer als die Dehydrationswärmen.

<sup>1)</sup> Z. anorg. Ch. 211, 268 (1939).

## Zusammenfassung.

1. Die bei der Fällung von Zinknitrat- und Zinkchloridlösung mit Natronlauge entstehenden Ausscheidungen und deren Alterungsprodukte werden einer erneuten Prüfung unterworfen und die Zusammensetzung von Hydroxychlorid IIb und Hydroxychlorid III neu bestimmt.

2. Mit Hilfe der Glaselektrode werden die Titrationskurven für die Fällung von Zinknitrat- und Zinkchloridlösung mit Natronlauge und deren Veränderung beim Altern aufgenommen.

3. Aus den Titrationskurven wird ein sog. konventionelles Löslichkeitsprodukt berechnet, das definiert wird als das Produkt aus der Aktivität der Hydroxyionen und der Konzentration der Zinkionen, bei Hydroxysalzen auch der Salzanionen. In dieser Weise wurden Löslichkeitsprodukte erhalten für amorphes und  $\beta$ 1-Hydroxyd sowie für aktives Oxyd, ferner für Hydroxynitrat II und Hydroxychlorid III.

4. Für Verbindungen, die sich nicht bei der Fällung von Zinksalzlösung mit Lauge bilden, wurde das Löslichkeitsprodukt in der Weise bestimmt, dass diese mit verdünnter Zinkchloridlösung geschüttelt und der sich nach Erreichung eines Gleichgewichtszustandes einstellende pH-Wert mit der Glaselektrode bestimmt wurde.

5. Aus den Löslichkeitsprodukten wurde die untere Beständigkeitsgrenze von Hydroxynitrat II und Hydroxychlorid III für das stabile Gleichgewicht Hydroxysalz/ $\epsilon$ -Hydroxyd und die metastabilen Zustände Hydroxysalz/ $\beta$ 1-Hydroxyd bezw. aktives Oxyd berechnet.

6. Aus den bei ungefähr gleichen Ionenstärken bestimmten konventionellen Löslichkeitsprodukten wurde der Unterschied der freien Energie der verschiedenen Hydroxydmodifikationen und Oxydformen, sowie die Änderung der freien Energie bei der Entwässerung berechnet.

Bern, Institut für anorganische,  
analytische und physikalische Chemie.

---

## 125. Zur Kenntnis der Triterpene.

152. Mitteilung<sup>1)</sup>.

## Über die nichtketonischen Anteile der Pyrolyseprodukte des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons

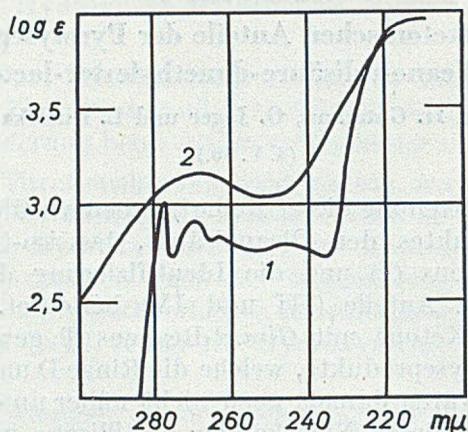
von H. Gutmann, O. Jeger und L. Ruzicka.

(3. V. 50.)

In der 132. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> haben wir über die Pyrolyse, eines Abbauproduktes der Oleanolsäure, des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (I) und die Identifizierung der dabei erhaltenen ketonischen Anteile (III und IV) berichtet. Die nach der Abtrennung der Ketone mit *Girard*-Reagens T gewonnenen nichtketonischen Pyrolyseprodukte, welche die Ringe D und E der Oleanolsäure enthalten, waren damals noch nicht näher untersucht worden. Die Hauptmenge dieser Nichtketone destillierte im Hochvakuum unter 100<sup>o</sup>, so dass man annehmen kann, dass bei der thermischen Zersetzung die Lactongruppe von I als Kohlendioxyd abgespalten wurde und es sich daher um ein Gemisch ungesättigter Methylester der Struktur V und VII (oder Isomere mit anderer Lage der Doppelbindungen) handelt. Diese Annahme wurde durch die Elementaranalyse und durch die katalytische Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator in Eisessiglösung bestätigt, wobei ca. 1 ½ Mol Wasserstoff verbraucht wurden. Das Estergemisch liess sich nicht auftrennen und wurde daher mit 12-proz. alkoholischer Kalilauge bei 130<sup>o</sup> verseift. Das so anfallende Gemisch der Säuren VI und VIII haben wir mit Selen bei 330<sup>o</sup> dehydriert. Durch chromatographische Auftrennung liessen sich aus dem neutralen Dehydrierungsprodukt zwei Kohlenwasserstoffe isolieren. Die mit Pentan zuerst eluierbaren Fraktionen schmolzen bei 5<sup>o</sup> und gaben eine Analyse, die auf die Bruttoformel C<sub>13</sub>H<sub>18</sub> stimmte. Auf Grund des UV.- (Figur A, Kurve 1) und des IR.-Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 1) lag hier ein trisubstituiertes Benzolderivat vor<sup>3)</sup>. Da die Struktur der Ringe D und E der Oleanolsäure endgültig aufgeklärt worden ist<sup>4)</sup>, muss hier das bereits von *S. Ch. Sengupta*<sup>5)</sup> beschriebene 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (IX) vorliegen. Wir haben daher die Verbindung

<sup>1)</sup> 151. Mitt., Helv. 33, 896 (1950).<sup>2)</sup> L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. 31, 1746 (1948).<sup>3)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen. Die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren (aufgenommen auf einem Baird-Spektrographen) verdanken wir Herrn Dr. Hans H. Günthard.<sup>4)</sup> B. Bischof, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 32, 1911 (1949).<sup>5)</sup> J. pr. [2] 151, 82 (1938).

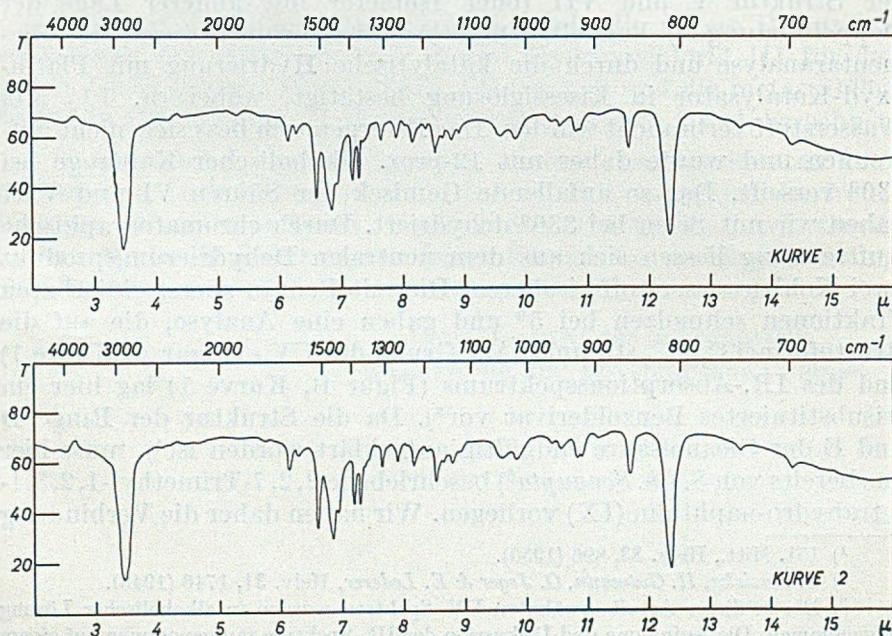
IX in Anlehnung an die Vorschrift von *S. Ch. Sengupta* synthetisiert. Das von uns gewonnene Präparat schmolz bei  $5^{\circ}$  und war nach der Mischprobe und auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums (Figur B, Kurve 2) mit dem Dehydrierungsprodukt  $C_{13}H_{18}$  identisch.



Figur A.

Kurve 1: 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX).

Kurve 2: 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI).



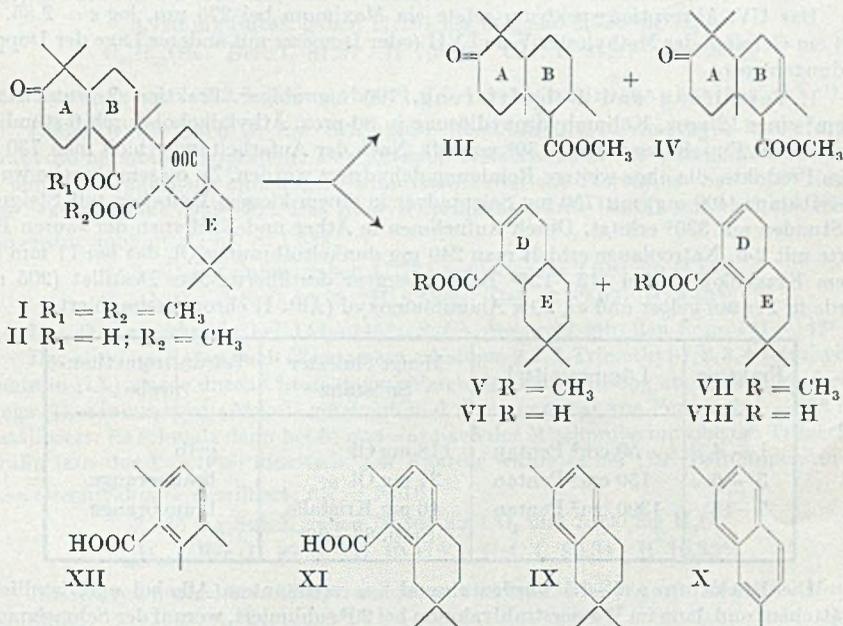
Figur B.

Kurve 1: Verbindung IX aus Oleanolsäure.

Kurve 2: Verbindung IX synthetisch.

Die späteren Pentaneluate erwiesen sich auf Grund des Schmelzpunktes und der Mischprobe als 2,7-Dimethyl-naphtalin (X). Wir möchten an dieser Stelle hervorheben, dass bereits früher bei der Dehydrierung der nichtketonischen Anteile der Pyrolyseprodukte des iso-Oleanon-disäure-monomethylester-lactons (II) das 2,7-Dimethyl-naphtalin erhalten worden war<sup>1)</sup>.

Wir haben schliesslich das Gemisch der Ester V und VII mit Palladiumkohle bei 270—280° partiell dehydriert und nach der Verseifung in 45-proz. Ausbeute eine kristalline Säure erhalten, welche im UV. das in Figur A, Kurve 2 abgebildete Spektrum aufweist und durch die Überführung in das bei 161° schmelzende Anilid charakterisiert wurde. Es liegt die noch unbekannte 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI) vor. Zur weiteren Stützung der Konstitution von XI haben wir das UV.-Absorptionsspektrum der 2,3,6-Trimethyl-benzoesäure (XII)<sup>2)</sup> aufgenommen, welches sich als identisch mit demjenigen von XI erwies.



Durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wurde auf neue die Struktur des Ringes E der Oleanolsäure bewiesen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & S. L. Cohen, *Helv.* **22**, 350 (1939); L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & O. Jeger, *Helv.* **26**, 280 (1943).

<sup>2)</sup> Dieses Präparat wurde in unserem Laboratorium von Herrn Dr. G. Büchi in Anlehnung an die Vorschrift von L. I. Smith & C. L. Agre, *Am. Soc.* **60**, 652 (1938), durch Behandeln der Magnesiumverbindung von 3-Brom-pseudocumol mit Kohlendioxyd hergestellt.

Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

## A. Untersuchung der Nichtketone aus der Pyrolyse des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (I).

Die nach dem Abtrennen der Ketone (III und IV) mit *Girard*-Reagens T verbleibenden 8,8 g nichtketonischen Pyrolyseprodukte<sup>2)</sup> wurden aus einem *Hickman*-Kolben bei 0,06 mm destilliert und lieferten dabei folgende Fraktionen:

Fraktion 1	Sdp. 45—62°	0,77 g
Fraktion 2	Sdp. 62—95°	4,95 g
Fraktion 3	Sdp. 95—120°	2,22 g
Fraktion 4	Rückstand	0,74 g

Eine Probe der Fraktion 2 wurde nochmals destilliert und ergab folgende Analysenwerte:

3,690 mg Subst. gaben 10,434 mg CO<sub>2</sub> und 3,185 mg H<sub>2</sub>O

3,120 mg Subst. verbr. bei der Methoxybestimmung nach *Vieböck & Brecher*  
3,983 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,88 H 9,47 OCH<sub>3</sub> 13,24%

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. „ 76,22 „ 10,24 „ 13,13%

Gef. „ 77,17 „ 9,66 „ 13,20%

[α]<sub>D</sub> = + 12° (c = 2,26)

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 275 mμ, log ε = 2,85. Es liegt ein Gemisch der Methylene V und VII (oder Isomere mit anderer Lage der Doppelbindungen) vor.

1. Verseifung und Dehydrierung. 790 mg obiger Fraktion 2 wurden mit 40 cm<sup>3</sup> einer 12-proz. Kaliumhydroxyldlösung in 80-proz. Äthylalkohol durch 6-stündiges Erhitzen im Einschlussrohr auf 130° verseift. Nach der Aufarbeitung erhielt man 730 mg saure Produkte, die ohne weitere Reinigung dehydriert wurden. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz (400 mg) mit 750 mg Selenpulver in einem kleinen Kölbchen mit Steigrohr 24 Stunden auf 330° erhitzt. Durch Aufnehmen in Äther und Entfernen der sauren Produkte mit 2-n. Natronlauge erhielt man 240 mg dunkelrotbraunes Öl, das bei 11 mm aus einem Kragenkolben bei 115—125° Badtemperatur destillierte. Das Destillat (205 mg) wurde in Pentan gelöst und an 20 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz	Tetranitromethanprobe
1—4	50 cm <sup>3</sup> Pentan	118 mg Öl	gelb
5—6	150 cm <sup>3</sup> Pentan	27 mg Öl	braunorange
7—15	1300 cm <sup>3</sup> Pentan	46 mg Kristalle, Smp. 86—95°	braunorange

Die Fraktionen 7—15 wurden einmal aus verdünntem Alkohol umkristallisiert (Blättchen) und dann im Wasserstrahlvakuum bei 90° sublimiert, worauf der Schmelzpunkt bei 95—96° lag. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt das 2,7-Dimethyl-naphthalin (X) vor.

Die Fraktionen 1—4 erstarrten beim Abkühlen mit Trockeneis und konnten aus Pentan bei -80° umkristallisiert werden. Nach dreimaliger Kristallisation erhielt man Nadeln vom Schmelzpunkt 5°, die zur Analyse aus einem Kugelrohr bei 15 mm destilliert wurden (Badtemperatur 100°). Das Analysenpräparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion; n<sub>D</sub><sup>17</sup> = 1,5197.

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> *L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. 31, 1749 (1948).*

3,679 mg Subst. gaben 12,068 mg CO<sub>2</sub> und 3,428 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub> Ber. C 89,59 H 10,41% Gef. C 89,52 H 10,43%

Es liegt das 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) vor.

2. Partielle Dehydrierung. 150 mg Substanz (Fraktion 2 aus der obigen Destillation) wurden mit 80 mg 10-proz. Palladiumkohle bei 270—280° im Kohlendioxidstrom dehydriert. Nach 4 Stunden war 1 Mol Wasserstoff entstanden und die Dehydrierung wurde abgebrochen. Der Rückstand wurde mehrmals mit kochendem Petroläther extrahiert, und nach Filtrieren der Petrolätherlösung durch 7 g Aluminiumoxyd (Akt. II) erhielt man 111 mg Substanz mit der spezifischen Drehung  $[\alpha]_D = +1^\circ$ . Das Eluat wurde wie oben beschrieben verseift; man erhielt so 63 mg saure Produkte, die bei -10° aus Petroläther in Nadeln kristallisierten. Das Analysenpräparat wurde bei 0,001 mm und 85° Blocktemperatur sublimiert und schmolz dann bei 107—108,5°.

3,452 mg Subst. gaben 9,727 mg CO<sub>2</sub> und 2,530 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 77,03 H 8,31% Gef. C 76,89 H 8,21%  
 $[\alpha]_D = 0^\circ$  (c = 3,31)

Es liegt die 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure (XI) vor.

Das Anilid wurde aus dem mit Thionylchlorid hergestellten Säurechlorid gewonnen. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Methylchlorid-Petroläther bei 161—161,5°. Zur Analyse wurde es bei 0,01 mm und 140° Blocktemperatur sublimiert.

3,720 mg Subst. gaben 11,161 mg CO<sub>2</sub> und 2,620 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ON Ber. C 81,87 H 7,90% Gef. C 81,87 H 7,88%

B. Synthese des 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalins (IX)<sup>1)</sup>.

Dieses wurde nach *S. Ch. Sengupta*<sup>2)</sup> über das 2,2,7-Trimethyl-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin dargestellt. Das Tetralon erstarrte nach der Destillation bei 0,2—0,3 mm und ergab nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei -10° Nadeln vom Schmelzpunkt 39,5—40°. Das Analysenpräparat wurde bei 0,1 mm und 40° Blocktemperatur sublimiert;  $n_D^{20} = 1,538$ .

3,861 mg Subst. gaben 11,731 mg CO<sub>2</sub> und 2,910 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O Ber. C 82,93 H 8,58% Gef. C 82,92 H 8,43%

Das Oxim schmolz bei 144—145°; *S. Ch. Sengupta* gibt den Smp. 141—142° an.

Das aus dem Keton nach *Clemmensen* erhaltene 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) wurde durch Chromatographieren der Pentanlösung an der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) gereinigt und dann zweimal aus Pentan bei -80° umkristallisiert. Es schmolz dann bei 5° und war nach der Mischprobe mit obigem Trimethyl-tetralin (aus der Pyrolyse) identisch. Zur Analyse wurde es bei 120° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum destilliert;  $n_D^{20} = 1,516$ .

3,166 mg Subst. gaben 10,365 mg CO<sub>2</sub> und 2,920 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub> Ber. C 89,59 H 10,41% Gef. C 89,34 H 10,32%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Aus den Ringen D und E der Oleanolsäure wurden das 2,2,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (IX) sowie die entsprechende 8-Carbonsäure XI gewonnen.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von *M. Störi*, Diplomarbeit ETH. WS. 1949/50.

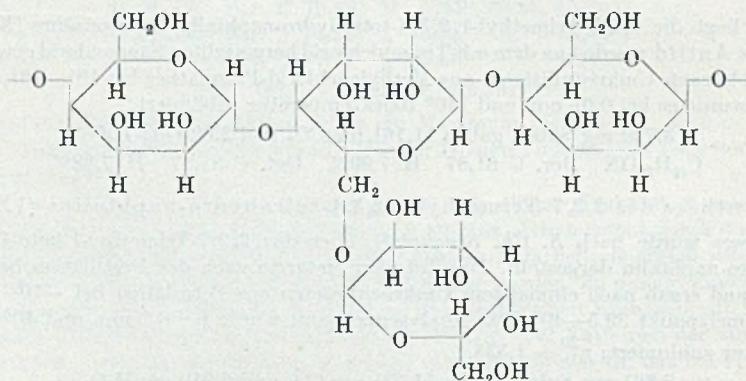
<sup>2)</sup> *J. pr.* [2] 151, 82 (1938).

## 126. Über den enzymatischen Abbau von Carubin, dem Galaktomannan aus *Ceratonia siliqua* L.

von H. Deuel, R. Leuenberger und G. Huber.

(8. V. 50.)

Carubin ist ein wasserlösliches, hochpolymeres Galaktomannan, das im Endosperm der Samen von *Ceratonia Siliqua* L. vorkommt. Es setzt sich aus etwa 16 bis 20% D-Galaktose und 80 bis 84% D-Mannose zusammen. Die Mannosebausteine der Hauptkette sind durch 1,4-glykosidische Bindungen verknüpft, und die Galaktose-Seitengruppen sind durch 1,6-glykosidische Bindungen an der Hauptkette fixiert<sup>1)</sup>.



Carubin lässt sich in wässriger Lösung mit Mineralsäure leicht hydrolysieren. Aus dem Hydrolysat kann  $\alpha$ -Methyl-D-mannosid in guter Ausbeute isoliert werden<sup>2)</sup>. Auch durch das Enzym „Carubinase“ lässt sich Carubin hydrolysieren. Dieses Enzym wurde zuerst in Samen von *Ceratonia Siliqua* L. aufgefunden<sup>3)</sup>. Die cis-ständigen Hydroxylgruppen des Polysaccharids bilden Bor- und Kupferkomplexe<sup>4)</sup>. Carubinzusätze erhöhen die Gelfestigkeit von Carrageen- und Agar-Agar-Gallerten<sup>5)</sup>.

Im folgenden soll der enzymatische Carubinabbau untersucht werden. Es wird das Enzympräparat „Helisol“<sup>6)</sup> verwendet, das neben „Carubinase“ u. a. noch Pektinase, Zellulase und Amylase enthält.

Die Viskosität wässriger Carubinlösungen sinkt wenige Minuten nach Zugabe von „Carubinase“ sehr stark, fast bis zur Viskosität von reinem Wasser. Gleichzeitig ist jedoch nur eine sehr geringe Zunahme an Aldehydgruppen feststellbar. Dies deutet darauf hin, dass der

<sup>1)</sup> F. Smith, Am. Soc. **70**, 3249 (1948); E. L. Hirst & J. K. N. Jones, Soc. **1948**, 1278.

<sup>2)</sup> F. Smith, Soc. **1948**, 1989.

<sup>3)</sup> J. Effront, C. r. **125**, 116 (1897).

<sup>4)</sup> H. Deuel & H. Neukom, Makromol. Ch. **3**, 13 (1949); **4**, 97 (1949).

<sup>5)</sup> G. L. Baker, J. W. Carrow & C. W. Woodmansee, Food Ind. **21**, 107 (1948);

H. Deuel, G. Huber & J. Solms, Exper. **6**, 138 (1950).

<sup>6)</sup> G. Tagliani, Melliands Textilber. **19**, 438 (1938).

Angriff der „Carubinase“ nicht von einem Ende der Fadenmolekeln aus erfolgt, sondern dass die glykosidischen Bindungen der Hauptkette mehr oder weniger nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit hydrolysiert werden. — Die an der Zunahme der Aldehydgruppen gemessene Abbaugeschwindigkeit nimmt mit der Zeit stärker ab, als einer Reaktion erster Ordnung entspricht. Dies dürfte, ähnlich wie bei vielen enzymatischen Hydrolysen von Polysacchariden<sup>1)</sup>, sowohl auf Enzyminaktivierung während des Abbaus, als auch auf Abnahme der Enzymangreifbarkeit der niedermolekularen Bruchstücke beruhen.

Enzymatisch abgebautes Carubin wurde mit Äthanol von 60% und 98% fraktioniert ausgefällt. Die beiden Niederschläge und das Filtrat nach der zweiten Ausfällung wurden mit Hilfe der Verteilungschromatographie auf Mannose und Galaktose untersucht. Die leichter ausfällbare Fraktion 1 war galaktose-, die schwerer ausfällbare Fraktion 2 mannosereicher als das Ausgangscarubin. Im Filtrat fanden sich nach vierstündiger Abbauproduktzeit lediglich monomere Galaktose und erst nach sechs Stunden auch Spuren von Mannose. — Die galaktosereicheren Bruchstücke waren leichter ausflockbar. Entweder sind sie höhermolekular als die mannosereicheren Bruchstücke, oder die Galaktose-Seitengruppen üben durch Behinderung der freien Drehbarkeit der glykosidischen Bindungen eine streckende Wirkung auf die Fadenmolekeln aus. Ein analoges Verhalten wird bei Polyuronsäure durch Esterseitengruppen hervorgerufen<sup>2)</sup>. Dass stäbchenförmige Partikel leichter als kugelförmige koagulierbar sind, ist lange bekannt<sup>3)</sup>. Auch Messungen der Strömungsdoppelbrechung weisen darauf hin, dass Carubin und seine Abbauprodukte stark gestreckt sind<sup>4)</sup>. — Die obigen Beobachtungen beweisen, dass die Galaktose-Seitengruppen an der Mannan-Hauptkette partiell angereichert sind. Der Enzymangriff der Hauptkette dürfte aus sterischen Gründen bevorzugt zwischen den Häufungsstellen erfolgen. — Die Versuche zeigen, dass das verwendete Enzympräparat sowohl die 1,4-glykosidischen Bindungen der Hauptkette als auch die 1,6-glykosidischen Bindungen der Galaktose-Seitengruppen angreifen kann.

Nun wurde der Einfluss verschiedener Vorbehandlungen des Enzympräparates auf seine Aktivität und sein spezifisches Abbauvermögen untersucht. — Perkolations- und „Helisol“-Lösung durch eine Schicht formaldehydvernetzten Salepmannans verursachte keine Änderung der Enzymaktivität. — Behandlung mit Mineralsäure bedingt Enzyminaktivierung, und zwar wird die Fähigkeit, beide Arten der glykosidischen Bindungen des Carubins zu spalten, in gleicher Weise vermindert. Mit n.HCl wird das Enzym bei Zimmertemperatur in 2,5 Stunden vollständig irreversibel inaktiviert.

<sup>1)</sup> F. F. Nord & R. Weidenhagen, Hdb. Enzymologie. Leipzig 1940, S. 248; E. F. Jansen & L. R. Macdonnell, Arch. Biochem. **8**, 97 (1945).

<sup>2)</sup> H. Deuel & H. Neukom, J. Polymer Sci. **4**, 759 (1949); H. Deuel & G. Huber, Helv. **33**, 10 (1950).

<sup>3)</sup> G. Wiegner & C. E. Marshall, Z. physikal. Ch. **140**, 1 (1929); T. J. Schoch, Am. Soc. **64**, 2957 (1942).

<sup>4)</sup> W. Pilnik, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **36**, 149 (1945).

Die Vorbehandlung des Enzympräparates mit Natronlauge führte jedoch zu einer Änderung des spezifischen Abbauvermögens. Es gelingt bei geeigneter Laugenkonzentration, die Fähigkeit des Präparates zur Spaltung der Mannan-Hauptkette zu vernichten. (Tabelle 1.) Die Fähigkeit zur Abspaltung der Galaktose-Seitengruppen bleibt jedoch erhalten. Die gesamte Galaktose konnte aber nicht enzymatisch in Freiheit gesetzt werden.

Tabelle 1.

Einfluss verschieden konzentrierter Natronlauge auf das spezifische Abbauvermögen von „Carubinase“.

Vorbehandlung des Enzyms mit NaOH: 20°; 2,5 Stunden. — Bedingungen beim enzymatischen Carubinabbau: 48°; 20 Stunden; pH = 5,2; 5,5 Milliäq. Hexoseanhydrid (Carubin); 50 mg „Helisol“; 200 cm<sup>3</sup> Totalvolumen. Zähigkeitszahl des nicht abgebauten Carubins:  $Z_0 = 2,2$ .

Normalität der NaOH	0	0,010	0,019	0,036	0,057	0,066	0,100
Hydrolysierte glykosidische Bindungen des Carubins % . . . . .	31,8	27,4	21,5	2,5	1,4	0,9	0
Zähigkeitszahl Z in % von $Z_0$ . . . . .	0,5	0,6	0,9	15,3	35,8	60,6	100
Abspaltung von Galaktose-Seitengruppen . . . . .	+	+	+	+	+	+	—
Spaltung der Mannan-Hauptkette	+	+	+	—	—	—	—

Das mit 0,036-n. NaOH behandelte Enzympräparat vermochte nur noch Galaktose abzuspalten. Die verwendete „Carubinase“ besteht daher aus mindestens zwei carubin-hydrolysierenden Enzymen. Neben dem Enzym, das die 1,4-glykosidischen Bindungen der Mannan-Kette spaltet, ist ein alkalistabileres Enzym vorhanden, das die Hydrolyse der 1,6-glykosidischen Bindungen zwischen Galaktose und Mannose katalysiert. (In analoger Weise kann z. B. die säurestabilere  $\beta$ -Amylase von der  $\alpha$ -Amylase unterschieden werden<sup>1)</sup>.)

Auch durch die Einwirkung des alkalistabileren Enzyms auf Carubin ist eine starke Viskositätsverminderung festzustellen. Es ist verständlich, dass die Abspaltung der Galaktose-Seitengruppen die Viskosität nicht bis zu der des reinen Wassers sinken lässt, wie dies bei der Aufspaltung der Hauptkette mit unbehandeltem Enzympräparat der Fall ist. Die Viskositätsverminderung nach partieller Galaktoseabspaltung ist sicher auf eine Knäuelung der Makromolekeln zurückzuführen. Das Enzym vermag von den geknäuelten Makromolekeln nicht die gesamte Galaktose freizumachen.

Die Annahme, dass das alkalibehandelte Enzympräparat nur die 1,6-glykosidischen Bindungen hydrolysiert, stützt sich auf folgende Tatsachen. Das ausgefällte Polysaccharid, das durch laugevorbehandeltes Enzym entstanden war, zeigte keine Zunahme an Aldehydend-

<sup>1)</sup> E. Ohlsson, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. alim. 16, 1 (1926).

gruppen gegenüber dem nicht abgebauten Carubin. Das Hydrolysat des abgebauten Carubins erwies sich jedoch als mannosereicher. Nach Ausflockung des abgebauten Carubins mit Äthanol findet sich im Filtrat nur monomere Galaktose. — Im Gegensatz dazu lassen sich im Filtrat nach Ausfällung von Carubin, das mit unbehandeltem Enzym abgebaut worden war, mannosehaltige, hydrolysierbare Bruchstücke nachweisen. — Salepmanan, ein galaktosefreies Polysaccharid mit 1,4-glykosidischen Bindungen zwischen den Mannosebausteinen<sup>1)</sup>, wird durch „Helisol“ stark abgebaut. Durch laugebehandeltes „Helisoll“ wird es nicht mehr angegriffen.

Das von *Hirst & Jones*<sup>2)</sup> verwendete Enzympräparat scheint umgekehrt nur eine Mannanase zu enthalten. Die Aufspaltung der Hauptkette war wohl deshalb nur partiell, weil die 1,4-glykosidischen Bindungen durch voluminöse Galaktose-Seitengruppen vor dem Enzymangriff geschützt sind.

Carubin, das durch alkalibehandeltes „Helisol“ seiner Galaktose-Seitengruppen partiell beraubt ist, hat eine geringere gelfestigkeitserhöhende Wirkung auf Agar-Agar-Gallerten als unabgebautes Carubin (Tabelle 2). Diese Wirkung scheint bei verzweigten Makromolekeln, die eher zur Verfilzung neigen, ausgeprägter zu sein<sup>3)</sup>. Auch Salepmanan, das keine Galaktose-Seitengruppen besitzt, hatte nur eine geringe Erhöhung der Festigkeit von Agar-Agar-Gallerten zur Folge.

Tabelle 2.

Einfluss von Carubinpräparaten auf die Bruchfestigkeit von Agar-Agar-Gallerten.

Konzentration an Agar-Agar: 0,5%.

Zusatz	Bruchfestigkeit in cm Wassersäule (Tarr-Baker-Geltester)
—	20,0
0,05% unabgebautes Carubin . . . . .	64,0
0,05% enzymatisch hydrolysiertes Carubin* . . . . .	43,5

\*) Enzym mit 0,036-n.NaOH vorbehandelt (Tabelle 1).

### Experimenteller Teil.

Handels-carubin wurde in Wasser gelöst, die Lösung aufgeköcht, ultrazentrifugiert und das klare Zentrifugat mit alkoholischer Kupfersulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde bis zur  $\text{Cu}^{++}$ -Freiheit mit HCl-Alkohol und hierauf bis zur  $\text{Cl}^-$ -Freiheit mit 60-proz. Alkohol gewaschen. Nach Behandlung mit 98-proz. Alkohol und mit Äther wurde im Vakuum bei 40° getrocknet. — Die reinen wässrigen Carubinlösungen (ca. 0,7%) wiesen ein pH von 5,2 auf. — Der Gehalt des Carubins an Hexose wurde — nach vollständiger Hydrolyse mit Schwefelsäure — nach *Schoorl*<sup>4)</sup> bestimmt.

1) *F. Klages & R. Niemann*, A. 523, 224 (1936).

2) *E. L. Hirst & J. K. N. Jones*, Soc. 1948, 1278.

3) *H. Deuel, G. Huber & J. Solms*, Exper. 6, 138 (1950).

4) *A. W. van der Haar*, Monosaccharide und Aldehydsäuren (Berlin 1920) S. 120.

Als „Carubinase“ wurden 1-proz. wässrige Lösungen von „Helisol“ verwendet<sup>1)</sup>.

Die Aldehydbestimmungen zur Verfolgung des enzymatischen Abbaus erfolgten kolorimetrisch nach der Dinitrosalicylsäure-Methode<sup>2)</sup>. Jodometrische Bestimmungen nach *Willstätter & Schudel*<sup>3)</sup> ergaben unbrauchbare Resultate. Es ist bekannt, dass Mannose mit Hypodit unter Jodoformbildung reagiert<sup>4)</sup>.

Die Viskositätsbestimmungen wurden mit dem *Höppler*-Viskosimeter ausgeführt. Die Zähigkeitszahl  $Z^5)$  ist  $\eta_{sp}/c$ ;  $c =$  Milliäq. Hexoseanhydrid/100 cm<sup>3</sup> Lösung.

Die halbquantitative Bestimmung von Galaktose und Mannose erfolgte mit Hilfe der Verteilungschromatographie auf Filtrierpapier<sup>6)</sup>. Die Flecken von Testzuckerlösungen wurden mit denjenigen der zu analysierenden Substanz verglichen<sup>7)</sup>. Spuren von Zucker konnten auf dem Papierchromatogramm unter dem UV.-Licht als fluoreszierende Flecken wahrgenommen werden.

Das methodische Vorgehen beim enzymatischen Carubinabbau war analog demjenigen bei den Untersuchungen des enzymatischen Pektinabbaus<sup>8)</sup>. Nach viskosimetrischen Messungen zeigt das Enzympräparat „Helisol“ bei 50° (Einwirkungszeit 5 Minuten) die grösste Aktivität. Als optimale Wasserstoffionenkonzentration wurde ein pH von 4 ermittelt.

Die Fraktionierung erfolgte nach Ausfällen von 0,7-proz. Lösung in 60-proz. Alkohol. Der Niederschlag wurde abfiltriert (Fraktion 1). Das Filtrat wurde im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingedampft und hierauf in 98-proz. Alkohol gefällt (Fraktion 2). Die Fällung wurde jeweils in 1000 cm<sup>3</sup> Alkohol vorgenommen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und nun auf ein Volumen von 20 cm<sup>3</sup> gebracht.

Die Vernetzung von Salepmannan mit Formaldehyd wurde wie die von Pektin<sup>9)</sup> vorgenommen.

Die Bruchfestigkeit von Agar-Agar-Gallerten wurde mit dem *Tarr-Baker*-Geltester gemessen<sup>10)</sup>. Es wird dabei ein Stempel in das Gel hineingetrieben und der Druck, bei dem das Gel bricht, gemessen.

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

### Zusammenfassung.

Im Enzympräparat „Helisol“ wurden zwei Enzyme, die das Galaktomannan Carubin anzugreifen vermögen, nachgewiesen. Das alkalilabilere Enzym hydrolysiert die 1,4-glykosidischen Bindungen der Mannan-Hauptkette, das alkalistabilere spaltet Galaktose ab. — Beim Carubin sind die Galaktose-Seitengruppen nicht statistisch über die Mannan-Hauptkette verteilt. — Die Galaktose-Seitengruppen des Carubins bewirken eine Streckung der gelösten Makromolekeln.

Agrikulturchemisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> „Helisol“ wurde in freundlicher Weise von der *Schweiz. Ferment AG.*, Basel, zur Verfügung gestellt.

<sup>2)</sup> *J. B. Sumner*, *J. Biol. Chem.* **65**, 393 (1925); *K. H. Meyer et al.*, *Helv.* **31**, 103 (1948).

<sup>3)</sup> *R. Willstätter & G. Schudel*, *B.* **51**, 780 (1918).

<sup>4)</sup> *K. Rehorst*, *B.* **65**, 1476 (1932).

<sup>5)</sup> *H. Deuel & F. Weber*, *Helv.* **28**, 1089 (1945).

<sup>6)</sup> *R. Conden*, *Nature* **162**, 359 (1948); *S. M. Partridge*, *Nature* **158**, 270 (1946); **164**, 443 (1946); *Biochem. J.* **42**, 238 (1948).

<sup>7)</sup> *R. B. Fisher, O. S. Parson & G. A. Morrison*, *Nature* **161**, 764 (1948).

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

<sup>9)</sup> *H. Deuel*, *Helv.* **30**, 1269 (1947).

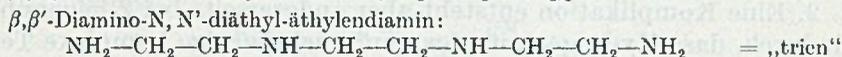
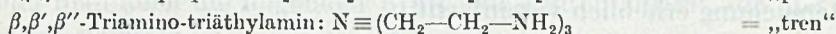
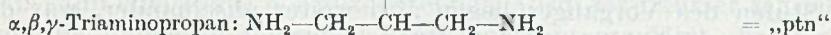
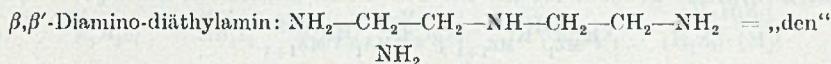
<sup>10)</sup> *G. L. Baker*, *Ind. Eng. Chem.* **18**, 89 (1926); *H. Neukom*, *Diss. ETH.*, Zürich 1949.

## 127. Metallkomplexe mit Polyaminen I. Allgemeines

von G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

In dieser Artikelserie berichten wir über Gleichgewichtsmessungen, welche die Komplexbildung der Metallkationen  $M = Mn^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}$  und  $Ag^+$  mit den folgenden Polyaminen beschreiben:



Beim Silberion sind neben obigen Tri- und Tetraminen auch noch das Äthylendiamin  $NH_2-CH_2-CH_2-NH_2 = \text{„en“}$  und das Propylen-diamin  $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2 = \text{„pn“}$  untersucht worden.

Wie vor allem *J. Bjerrum*<sup>1)</sup> zeigte, hat man es bei Komplexreaktionen stets mit Vorgängen zu tun, die über eine Reihe von Zwischenstufen verlaufen. Bei der Anlagerung eines einfachen Liganden A (z. B.  $NH_3$ ) an ein Metallkation M müssen wir schreiben (die Ionenladungen sollen weggelassen werden):



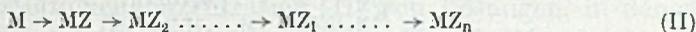
wobei: n = maximale Koordinationszahl.

Der Vorgang benötigt zu seiner Beschreibung n individuelle Gleichgewichtskonstanten von folgender Bedeutung:

$$K_{MA_1}^A \equiv \frac{[MA_1]}{[MA_{1-1}] \cdot [A]} \quad i = 1, 2 \dots n. \quad (1)$$

Betrachten wir nun die Verhältnisse bei einem Chelatkomplexpartner Z, der im Gegensatz zu A am Metallkation mehr als eine einzige Koordinationsstelle abzusättigen vermag, so können wir einerseits eine Vereinfachung und andererseits eine Komplikation feststellen.

1. Die Vereinfachung betrifft die Tatsache, dass vom Metall eine kleinere Anzahl Chelatpartner benötigt werden, so dass n nun nur einen Bruchteil der Koordinationszahl beträgt:



<sup>1)</sup> *Jannik Bjerrum*, Dissertation, Kopenhagen 1941.

wobei:  $n$  = Koordinationszahl/ $m$  und:

$m$  = Zahl der Koordinationsstellen, die der Chelatpartner  $Z$  abzusättigen vermag.

Die Bildungskonstanten dieser Komplexe sollen wie vordem definiert werden:

$$K_{MZ_1}^Z \equiv \frac{[MZ_1]}{[MZ_{1-1}] \cdot [Z]} \quad i = 1, 2 \dots n. \quad (2)$$

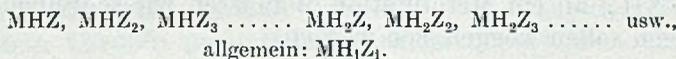
Der Umstand, dass  $n$  im Falle von  $Z$  kleiner ist als im Falle von  $A$ , verringert die Zahl der am Gleichgewicht teilnehmenden Partikeln. Eine weitere Vereinfachung tritt deshalb ein, weil das Verhältnis zweier aufeinander folgender individueller Konstanten im Falle der Chelatkomplexe grösser ist als im Falle der einfachen Komplexe<sup>1)</sup>:

$$K_{MZ_1}^Z / K_{MZ_{1+1}}^Z \gg K_{MA_1}^A / K_{MA_{1+1}}^A \quad (3)$$

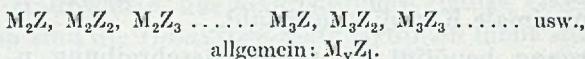
Die Stufen des Vorganges liegen also weiter auseinander, was die Untersuchung erheblich vereinfacht.

2. Eine Komplikation entsteht aber andererseits bei  $Z$  gegenüber  $A$  dadurch, dass Hydrogenkomplexe und mehrkernige komplexe Teilchen zu berücksichtigen sind. Der Partner  $Z$  kann natürlich nicht nur an ein und demselben Metallkation mehr als eine Koordinationsstelle besetzen, sondern er vermag auch zwei oder mehrere Metallkationen zu binden oder neben einem Metallkation noch Protonen anzulagern. Es sind also für eine allgemeine Behandlung der Gleichgewichte zu berücksichtigen:

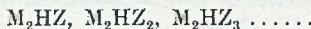
Hydrogenkomplexe:



Mehrkernige Komplexe:



Mehrkernige Hydrogenkomplexe:



Die Formel der Teilchen, die entstehen können, ist also allgemein anzugeben mit:



und es gibt drei Arten individueller Bildungskonstanten, die allerdings voneinander nicht unabhängig sind:

$$K_{M_yH_jZ_1}^Z \equiv \frac{[M_yH_jZ_1]}{[M_yH_{j-1}Z_{1-1}] \cdot [Z]} \quad (4)$$

$$K_{M_yH_jZ_1}^H \equiv \frac{[M_yH_jZ_1]}{[M_yH_{j-1}Z_1] \cdot [H]} \quad (5)$$

$$K_{M_yH_jZ_1}^M \equiv \frac{[M_yH_jZ_1]}{[M_{y-1}H_jZ_1] \cdot [M]} \quad (6)$$

<sup>1)</sup> G. Schwarzenbach, Chim. 3, 1 (1949).

Man beachte, dass die gewählte Indizierung der Gleichgewichtskonstanten deren Bedeutung eindeutig festlegt. Es handelt sich um Bildungskonstanten des Komplexes, dessen Formel rechts unten als Index dient, wenn man denselben aufbaut aus dem Teilchen, das als Index rechts oben vermerkt ist, und dem Rest der Partikel.

Das Produkt von aufeinanderfolgenden Konstanten wollen wir mit  $\bar{K}$  bezeichnen und Bruttobildungskonstanten nennen:

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_1}^Z \equiv K_{M_y H_j Z}^Z \cdot K_{M_y H_j Z_2}^Z \cdot K_{M_y H_j Z_3}^Z \cdots K_{M_y H_j Z_1}^Z = \frac{[M_y H_j Z_1]}{[M_y H_j] \cdot [Z]^j} \quad (4')$$

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_1}^H \equiv K_{M_y H_j Z_1}^H \cdot K_{M_y H_j Z_2}^H \cdot K_{M_y H_j Z_3}^H \cdots K_{M_y H_j Z_1}^H = \frac{[M_y H_j Z_1]}{[M_y Z_1] \cdot [H]^j} \quad (5')$$

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_1}^M \equiv K_{M H_j Z_1}^M \cdot K_{M_2 H_j Z_1}^M \cdot K_{M_3 H_j Z_1}^M \cdots K_{M_y H_j Z_1}^M = \frac{[M_y H_j Z_1]}{[H_j Z_1] \cdot [M]^y} \quad (6')$$

Man kann eine Reihe der abzuleitenden Ausdrücke kürzer schreiben, wenn man auch die folgenden Bruttokonstanten zulässt, die alle den Wert 1 haben:

$$\bar{K}_{M_y H_j Z_0}^Z = \bar{K}_{M_y H_0 Z_1}^H = \bar{K}_{M_0 H_j Z_1}^M = 1.$$

Die Hydrogenkomplexe und mehrkernigen Komplexe sind natürlich im Falle der Polyamine als Komplexpartner Z höher geladen als das einfache Metallkation M. Ihre Ladung beträgt:  $\nu \cdot y + j$  ( $\nu$  = Ladung von M). Die Bildung derartiger Teilchen aus zwei gleichsinnig geladenen Reaktionspartnern ist vom elektrostatischen Standpunkte aus ungünstig und deren Bildungskonstanten werden deshalb kleiner sein als diejenigen der normalen Komplexe  $MZ$ ,  $MZ_2$  . . . Auch werden die Zahlen  $y$  und  $j$  aus diesem Grunde kaum grösser werden können als 2.

Noch eine weitere Voraussage kann gemacht werden in bezug auf das Verhältnis zweier aufeinander folgender individueller Konstanten. Betrachten wir die Anlagerung von  $HZ^+$  gegenüber derjenigen von A, dann können wir feststellen, dass bei der ersteren jedes weitere  $HZ^+$  gegen eine immer grösser werdende Ladung des Komplexes anzulaufen haben wird. Es ist also sicher, dass das folgende Konstantenverhältnis besonders gross sein wird:

$$K_{M(HZ)_1}^{HZ} / K_{M(HZ)_{1+1}}^{HZ} \gg K_{MA_1}^A / K_{MA_{1+1}}^A \quad (7)$$

#### A. Messmethode.

Wir haben auch diesmal wieder die Gleichgewichte mit Hilfe von pH-Messungen an Gemischen von Metallsalz, Polyamin und Polyammoniumsalz untersucht. Allgemein kann man sagen, dass durch rechnerische Kombination einer genügend grossen Anzahl von Messungen der Wasserstoffionenkonzentration  $[H]$  von Lösungen, in denen das Verhältnis der totalen Konzentration des Metalls  $[M]_t$ , des Komplexpartners  $[Z]_t$  und der Mineralsäure  $[H]_t$  innerhalb weiter Grenzen

verändert wird, prinzipiell auch sehr komplizierte Gleichgewichte aufgeklärt werden können. Für jede einzelne Mischung gelten die Beziehungen:

$$\text{total anwesendes Metall:} \quad [M]_t = [M] + \sum_{y=1}^m \sum_{j=0}^{m-1} \sum_{i=1}^n y \cdot [M_y H_j Z_i] \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \text{total anwesender Komplexpartner: } [Z]_t = [Z] + \sum_{y=0}^m \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n i \cdot [M_y H_j Z_i] + \\ + \sum_{y=1}^m \sum_{i=1}^n i \cdot [M_y Z_i] \end{aligned} \quad (9)$$

$$\text{total anwesende Mineralsäure:} \quad [H]_t = [H] + \sum_{y=0}^m \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n j \cdot [M_y H_j Z_i]. \quad (10)$$

Nehmen wir an, es seien  $N$  komplexe Teilchen zu berücksichtigen, dann können wir in den Gleichungen (8), (9) und (10) ihre Konzentrationen mit Hilfe der  $N$  Definitionsgleichungen vom Typus (4) bis (6) ersetzen. Die drei Gleichungen enthalten dann nur noch die  $N$  Gleichgewichtskonstanten, die totalen Konzentrationen  $[M]_t$ ,  $[Z]_t$ ,  $[H]_t$  sowie  $[M]$ ,  $[Z]$  und  $[H]$ . Wenn man die drei Gleichungen nun kombiniert, so lassen sich auch  $[M]$  und  $[Z]$  eliminieren. Die Schlussgleichung enthält dann als Unbekannte nur noch die  $N$  Bildungskonstanten neben den experimentell festgelegten Grössen  $[M]_t$ ,  $[Z]_t$ ,  $[H]_t$  und  $[H]$ . Sie könnte dann für  $N$  verschiedene Einzelmessungen eingesetzt werden, womit die Aufgabe, die  $N$  verschiedenen Bildungskonstanten der Komplexe zu finden, prinzipiell gelöst wäre.

Wie leicht einzusehen ist, wachsen aber die algebraischen Schwierigkeiten einer solchen Aufgabe mit  $N$  rasch an und werden bald praktisch unüberwindlich. Glücklicherweise kann man nun aber stets das Problem dadurch vereinfachen, dass man die Konzentrationsverhältnisse der Reaktionsteilnehmer so wählt, dass eine Reihe von möglichen Komplexen praktisch nicht auftreten, sich die Zahl der Unbekannten also reduziert. Wir wollen dazu vor allem von den Beziehungen (3) und (7) Gebrauch machen, wonach die Anlagerung von Chelatpartnern in besonders weit auseinanderliegenden Stufen erfolgt. Die Bildungskonstante von  $MZ$  wird z. B. viel grösser sein als diejenige von  $MZ_2$ , so dass sich in Lösungen mit überschüssig vorhandenem Metallkation praktisch nur der erste, nicht aber der zweite dieser Komplexe bilden wird. Dasselbe gilt gemäss (7) für die Hydrogenkomplexe. Ganz allgemein wird die Konzentration solcher Assoziate, welche pro Metall zwei und mehr als zwei  $Z$  enthalten, bei überschüssig anwesendem  $M$  unbedeutend sein. Deshalb gelingt es, die (1:1)-Komplexe  $MZ$ ,  $MHZ$ ,  $MH_2Z$  usw. gesondert von den mehrkernigen und höhern Komplexen zu untersuchen, da bei Anwesenheit überschüssigen Metalls nur sie allein berücksichtigt werden müssen.

In diesen Arbeiten ist die Aufmerksamkeit insbesondere auf diese (1:1)-Komplexe gerichtet worden.

Sämtliche Gleichgewichtsmischungen sind ausgehend von der Kationsäure  $H_mZ^{+m}$  durch stufenweise Zugabe von Alkalihydroxyd in einem Titrationsprozess erhalten worden. Es wurde bei konstanter ionaler Stärke gearbeitet. Das Hydrochlorid, Hydronitrat oder Hydroperchlorat des Polyamins  $\{[H_mZ]X_m\}$  wurde in einer Konzentration  $[Z]_t$  von etwa  $10^{-3}$  vorgelegt und mit 0,1-n. Alkalihydroxyd eine exakte Neutralisationskurve an der Wasserstoff- oder Glaselektrode aufgenommen. Dann wurde eine entsprechende Neutralisationskurve des Polyammoniumsalzes bei Gegenwart verschiedener Konzentrationen  $[M]_t$  des komplexbildenden Metallkations aufgenommen und die Messresultate miteinander kombiniert. Je nach dem Verhältnis von  $[M]_t$  zu  $[Z]_t$  während der Titration unterscheiden wir einfache Neutralisationskurven ( $[M]_t = 0$ ), Überschusskurven ( $[M]_t > [Z]_t$ ), Äquivalentkurven ( $[M]_t = [Z]_t$ ) und Unterschusskurven ( $[M]_t < [Z]_t$ ).

a) Die einfachen Neutralisationskurven entstehen bei Abwesenheit des komplexbildenden Metalls und dienen zur Berechnung der Aciditätskonstanten der Kationsäure  $H_mZ^{+m}$ . Da die Protonkomplexe  $HZ^+$ ,  $H_2Z^{+2}$  usw. formal gleich behandelt werden sollen wie die Metallkomplexe, werden wir die reziproken Werte der Aciditätskonstanten angeben, also die Basizitätskonstanten:

$$K_{HZ}^H \equiv \frac{[HZ]}{[H] \cdot [Z]}, \quad K_{H_2Z}^H \equiv \frac{[H_2Z]}{[H] \cdot [HZ]} \text{ usw., allgemein: } K_{H_jZ}^H \equiv \frac{[H_jZ]}{[H] \cdot [H_{j-1}Z]}. \quad (11)$$

Die Logarithmen dieser Konstanten sind identisch mit den üblichen pK-Werten des Polyammoniumions.

Da kein Metall in diesen Lösungen zugegen ist, fällt die Gleichung (8) weg, während (9) und (10) die folgende Gestalt annehmen:

$$[Z]_t = \sum_{j=0}^m [H_jZ] \quad (9')$$

$$[H]_t = [Z]_t (m - a) = [H] - [OH] + \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ] \quad \text{oder:}$$

$$[Z]_t \cdot g = \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ]. \quad (10')$$

a bedeutet die Zahl der Mole Alkalihydroxyd, die pro Mol Polyammoniumion  $H_mZ^{+m}$  im betreffenden Punkt der Neutralisationskurve zugefügt worden sind (a = scheinbarer Neutralisationsgrad der Kationsäure) und g gibt die Zahl der Protonen an, welche durchschnittlich pro Mol des Polyamins Z gebunden erscheinen (g = wahrer Neutralisationsgrad der Base Z). Man beginnt die Auswertung der Neutralisationskurve am besten damit, dass man für eine grössere Anzahl von Punkten den wahren Neutralisationsgrad g mit Hilfe des Abszissen-

wertes ( $= a$ ) und Ordinatenwertes ( $= \text{pH}$ ) sowie des Ionenproduktes  $[\text{H}] \cdot [\text{HO}] = K_w$  ausrechnet:

$$g = m - a + \frac{[\text{OH}] - [\text{H}]}{[\text{Z}]_t} \quad (12)$$

Eine Kombination von (9'), (10') und (11) liefert dann:

$$g + (g-1) \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}^{\text{H}}\text{Z}}^{\text{H}} + (g-2) \cdot [\text{H}]^2 \cdot K_{\text{H}^{\text{H}}\text{Z}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{H}_2\text{Z}}^{\text{H}} + (g-3) \cdot [\text{H}]^3 \cdot K_{\text{H}^{\text{H}}\text{Z}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{H}_2\text{Z}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{H}_3\text{Z}}^{\text{H}} \cdot \dots = 0$$

oder:

$$\sum_{j=0}^m (g-j) \cdot [\text{H}]^j \cdot \bar{K}_{\text{H}_j\text{Z}}^{\text{H}} = 0 \quad (13)$$

Nun hat man die Aufgabe, aus einer grösseren Anzahl von Wertepaaren  $g, [\text{H}]$  mit Hilfe von (13) die  $m$  individuellen Basizitätskonstanten  $K_{\text{H}_j\text{Z}}^{\text{H}}$  auszurechnen. Man setzt die Werte  $g$  und  $[\text{H}]$  von  $m$  Punkten der Neutralisationskurve in (13) ein und erhält dabei ein Gleichgewichtssystem von  $m$  linearen Gleichungen mit den  $m$  Brutto-konstanten als Unbekannte. Diese kann man natürlich allgemein durch Einsetzen in Determinanten auflösen.

Rascher kommt man aber im allgemeinen mit Näherungsverfahren zum Ziel, die kurz erläutert seien:

Die aufeinanderfolgenden individuellen Basizitätskonstanten nehmen in der Regel mit steigendem  $j$  ab, so dass wir schreiben können:

$$K_{\text{H}^{\text{H}}\text{Z}}^{\text{H}} > K_{\text{H}_2\text{Z}}^{\text{H}} > K_{\text{H}_3\text{Z}}^{\text{H}} \dots \text{ usw.}, \quad \text{allgemein: } K_{\text{H}_j\text{Z}}^{\text{H}} > K_{\text{H}_{j+1}\text{Z}}^{\text{H}} \quad (14)$$

Sind die Grössenunterschiede der Konstanten genügend, so verläuft die Neutralisation von  $Z$  (und natürlich auch die umgekehrte von  $\text{H}_m\text{Z}$ ) in Stufen, indem sich ein Puffergebiet an das andere reiht. In erster Näherung braucht man dann pro Puffergebiet nur eine einzige individuelle Basizitätskonstante zu berücksichtigen, weil nur zwei benachbarte Glieder der Gleichung (13) massgebend sind, z. B. für die Aufnahme des  $\mu$ -ten Protons die Glieder:

$(g - \mu + 1) \cdot [\text{H}]^{\mu-1} \bar{K}_{\text{H}_{\mu-1}\text{Z}}^{\text{H}}$  und:  $(g - \mu) \cdot [\text{H}]^{\mu} \cdot \bar{K}_{\text{H}_{\mu}\text{Z}}^{\text{H}}$  bei  $g$ -Werten zwischen  $\mu - 1$  und  $\mu$ . Wenn man dann die derart vereinfachte und nur aus zwei Gliedern bestehende Gleichung (13) durch  $[\text{H}]^{\mu-1} \cdot K_{\text{H}_{\mu-1}\text{Z}}^{\text{H}}$  dividiert, so erhält man (15):

$$(g - \mu + 1) + (g - \mu) \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_{\mu}\text{Z}}^{\text{H}} = 0 \quad (15)$$

Man erkennt, dass dann für:  $g = (\mu - 1/2)$  gilt:  $[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_{\mu}\text{Z}}^{\text{H}} = 1$ . Das ist die bekannte Näherungsgleichung, wonach der  $\text{pK}_{\mu}$ -Wert ( $= \lg K_{\text{H}_{\mu}\text{Z}}^{\text{H}}$ ) der Aciditätsstufe  $\mu$  numerisch identisch ist mit dem  $\text{pH}$ -Wert ( $= -\lg [\text{H}]$ ) der Lösung, in welcher die betreffende Stufe zur Hälfte neutralisiert ist (d. h. bei:  $g = \mu - 1/2$ ).

Die beiden von uns untersuchten Triamine können natürlich höchstens  $m = 3$  Protonen anlagern. Die Neutralisationskurven, die in den Figuren 2 und 3 wiedergegeben sind, lassen erkennen, dass von den drei Puffergebieten dasjenige zwischen  $a = 0$  und 1 separat liegt,

so dass mit Hilfe von (15) die Konstante  $K_{H_3Z}^H$  als guter Näherungswert zu erhalten ist. Genau so steht es mit den Puffergebieten zwischen  $a = 0$  und  $a = 2$  des Tetramins „trien“ (siehe Fig. 1). Es bleiben somit als Unbekannte lediglich zwei Basizitätskonstanten übrig, nämlich  $K_{HZ}^H$  und  $K_{H_2Z}^H$ , deren Puffergebiete sich stark überlappen (zwischen  $a = 1$  und 3 in den Figuren 2 und 3 und zwischen  $a = 2$  und 4 in der Fig. 1). Um diese zu finden, setzt man die mit Hilfe von (15) gefundenen Näherungswerte der übrigen Konstanten in Gleichung (13) ein, wobei diese die folgende Gestalt annimmt:

$$d + e \cdot K_{H_vZ}^H + f \cdot K_{H_vZ}^H \cdot K_{H_{v+1}Z}^H = 0. \quad (16)$$

(Im Falle unserer Polyamine ist  $v = 1$ .) Die Faktoren  $d$ ,  $e$  und  $f$  sind Funktionen von  $g$  und  $[H]$  sowie der eingesetzten Näherungswerte. Gleichung (16) wird nun durch  $K_{H_vZ}^H$  dividiert, und es wird folgende Substitution vorgenommen:

$$x \equiv 1/K_{H_vZ}^H \quad \text{und} \quad y \equiv K_{H_{v+1}Z}^H,$$

wobei eine lineare Gleichung mit den Variablen  $x$  und  $y$  resultiert. Die entsprechenden Geraden werden dann für eine grössere Anzahl von Wertepaaren  $g$ ,  $[H]$  durch Abtragen der Achsenabschnitte in ein Koordinatensystem eingezeichnet. Der gemeinsame Schnittpunkt dieser Geraden liefert die beiden gesuchten Konstanten<sup>1)</sup>.

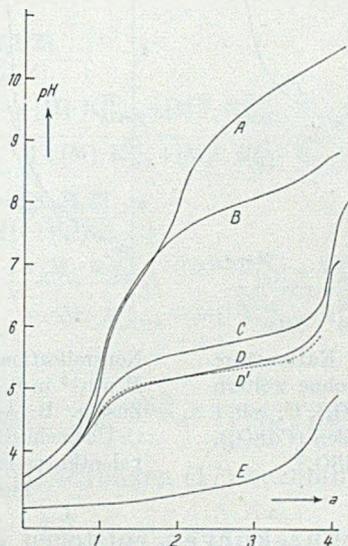


Fig. 1.

Neutralisationskurven der Kationsäure  $H_4\text{trien}^{+4}$  in 0,1-n. KCl. A: ohne weitem Zusatz. B: bei Gegenwart eines Überschusses von  $\{MnSO_4\}$ . C: Äquivalentkurve mit  $\{ZnCl_2\}$ . D: Überschusskurve mit  $\{ZnCl_2\}$ . D': theoretische Kurve für den Fall von „drei Protonen in einem Schritt“. E: Äquivalentkurve mit  $\{CuSO_4\}$ .

<sup>1)</sup> G. Schwarzenbach, A. Willi & R. O. Bach, Helv. 30, 1303 (1947).

Streuen die Schnittpunkte der Geraden zu stark, so kann das, wenn eine einwandfreie Neutralisationskurve vorliegt, nur davon herühren, dass die mit (15) berechneten Näherungswerte der andern Konstanten noch nicht genügend genau sind. Das ist z. B. beim Tetramin „tren“ der Fall, wenn als Näherungswert für  $K_{H_3}^H$  der pH-Wert bei  $a = \frac{1}{2}$  (siehe Kurve A, Fig. 1, Artikel Komplexe XVI<sup>1)</sup>) eingesetzt wird. Einen bessern Wert für diese findet man dann dadurch, dass man das Resultat der graphischen Auflösung als neue vorläufige Werte in (13) einführt. Mit diesen erhält man dann besser stimmende Zahlen für d, e und f in Gleichung (16). Dieses Verfahren kann natürlich beliebig oft wiederholt werden. Im allgemeinen kommt man aber rasch zu den endgültig besten Lösungen.

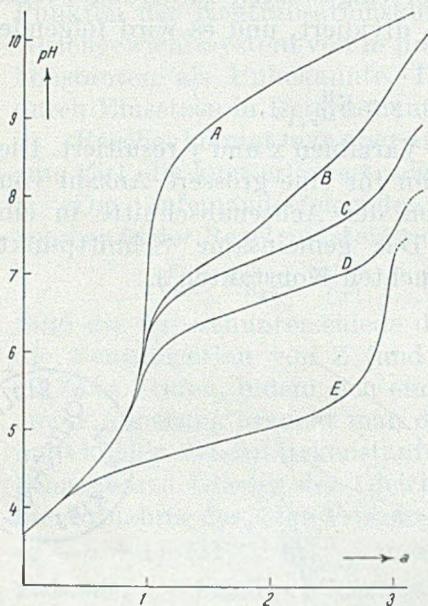


Fig. 2.

Neutralisationskurven der Kationsäure  $H_3den^{+3}$  in 0,1-n. KCl. A: ohne weitern Zusatz. B: mit  $\frac{1}{2}$  Mol  $\{CdSO_4\}$ . C: mit 1 Mol  $\{CdSO_4\}$ . D: mit 10 Molen  $\{CdSO_4\}$ . E: mit 10 Molen  $\{NiSO_4\}$ .

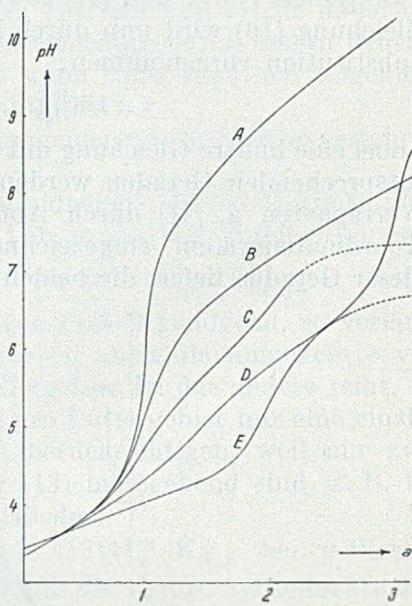


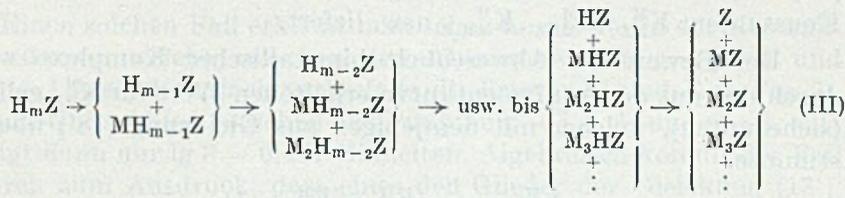
Fig. 3.

Neutralisationskurven der Kationsäure  $H_3ptn^{+3}$  in 0,1-n. KCl. A: ohne weitern Zusatz. B: Äquivalentkurve m.  $\{ZnCl_2\}$ . C: Überschusskurve mit  $\{ZnCl_2\}$ . D: Äquivalentkurve mit  $\{NiSO_4\}$ . E: Überschusskurve mit  $\{NiSO_4\}$ .

b) Die Überschusskurven entstehen durch Neutralisation des Polyammoniumions  $H_mZ^{+m}$  in Gegenwart der mindestens 10fach molaren Menge an komplexbildendem Metall. Nur ein kleiner Bruchteil des Metallkations verschwindet dabei durch Komplexbildung aus der Lösung, so dass die Konzentration  $[M]$  bis hinauf zu den pH-

<sup>1)</sup> H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

Werten, bei welchen sich Hydroxokomplexe des Metalls bilden oder Hydroxydfällungen entstehen, praktisch als konstant betrachtet werden darf. Bei Berücksichtigung der Beziehungen (3) und (7), wonach alle Teilchen, die mehr als 1 Z enthalten, vernachlässigt werden dürfen, kommen wir für den Neutralisationsvorgang bei der Überschusskurve zu folgender Formulierung:



Die Konstanz der Konzentration [M] hat nun zur Folge, dass auch die Überschusskurve der Gleichung (13') gehorcht, mit deren Hilfe m neue Basizitätskonstanten  $K_{H_j Z}^H$  gefunden werden können, die alle kleiner oder höchstens gleich gross sind wie die entsprechenden Konstanten  $K_{H_j Z}^H$  aus der metallfreien Kurve.

$$\sum_{j=0}^m (g-j) \cdot [H]^j \cdot \bar{K}_{H_j Z}^H = 0. \quad (13')$$

Dass dem so ist, erkennt man bei Anwendung des M.W.G. auf Vorgang (III):

$$\left. \begin{aligned} K_{HZ}^H &\equiv \frac{[HZ] + [MHZ] + [M_2HZ] \dots}{[H] \cdot ([Z] + [MZ] + [M_2Z] \dots)} \\ &= K_{HZ}^H \cdot \frac{1 + [M] \cdot K_{MHZ}^M + [M]^2 \cdot K_{MHZ}^M \cdot K_{M_2HZ}^M + \dots}{1 + [M] \cdot K_{MZ}^M + [M]^2 \cdot K_{MZ}^M \cdot K_{M_2Z}^M + \dots} \\ K_{H_2Z}^H &\equiv \frac{[H_2Z] + [MH_2Z] + [M_2H_2Z] \dots}{[H] \cdot ([HZ] + [MHZ] + [M_2HZ] \dots)} \\ &= K_{H_2Z}^H \cdot \frac{1 + [M] \cdot K_{MH_2Z}^M + [M]^2 \cdot K_{MH_2Z}^M \cdot K_{M_2H_2Z}^M + \dots}{1 + [M] \cdot K_{MHZ}^M + [M]^2 \cdot K_{MHZ}^M \cdot K_{M_2HZ}^M + \dots} \\ \text{usw. bis} \\ K_{H_m Z}^H &\equiv \frac{[H_m Z]}{[H] \cdot ([H_{m-1}Z] + [MH_{m-1}Z])} = K_{H_m Z}^H \cdot \frac{1}{1 + [M] \cdot K_{MH_{m-1}Z}^M} \end{aligned} \right\} \quad (17)$$

Als Produkt der Gleichungen (17) bekommen wir:

$$\bar{K}_{H_m Z}^H = K_{H_m Z}^H \cdot \frac{1}{1 + [M] \cdot K_{MZ}^M + [M]^2 \cdot \bar{K}_{M_2Z}^M + \dots} \quad (18)$$

Die Gleichungen (17) zeigen, dass die Werte  $K_{H_j Z}^H$  wirklich Konstanten sind, wenn [M] konstant gehalten wird. Aus einer genügenden Anzahl von Überschusskurven (man braucht dazu mindestens y Kurven), bei denen [M] verschieden zu wählen ist, muss es ferner möglich

sein, die Bildungskonstanten sämtlicher Komplexe, die nur 1 Z enthalten, mit Hilfe von (17) zu berechnen.

Dieser Weg ist in Wirklichkeit sehr einfach. Es zeigte sich nämlich, dass  $y$  einzig beim Silber Werte von über 1 annimmt. Bei allen andern Metallkationen kann man also die Glieder mit  $[M]^2$  in (17) und (18) streichen, so dass eine einzige Überschusskurve die Reihe der Konstanten:  $K_{MZ}^M$ ,  $K_{MHZ}^M$ ,  $K_{MH_2Z}^M$  usw. liefert.

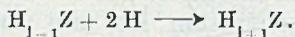
Der Beweis der Abwesenheit bimetallischer Komplexe wurde durch den aus der Äquivalentkurve erhaltenen Wert für  $K_{MZ}^M$  geliefert (siehe unten), welcher mit demjenigen aus Gleichung (18') übereinstimmte.

$$K_{MZ}^M = \frac{1}{[M]} \left( \bar{K}_{H_m Z}^H / \bar{K}_{H_m Z}^H - 1 \right). \quad (18')$$

Einzig beim Silber war keine derartige Übereinstimmung vorhanden, was die Bildung von mehrkernigen Komplexen anzeigte. Aus diesem Grunde wurden beim Silber mehrere Überschusskurven aufgenommen, was gerade bei diesem Metall keine Schwierigkeiten macht. Da M hier ein einfach geladenes Kation ist, kann man dessen Überschusskonzentration stark steigern, ohne die ionale Stärke wesentlich zu beeinflussen. Es wurden Kurven mit einer 10- und einer 20fachen Menge an  $\{AgNO_3\}$  aufgenommen und dabei zur Erhaltung der ionalen Stärke weniger Fremdelektrolyt zugesetzt. Um eine kleinere, konstant bleibende Silberkonzentration zu bekommen, wurde auch in Gegenwart mässig schwerlöslicher Salze gearbeitet. Ausgezeichnete Kurven, welche der Gleichung (13') gut gehorchten, liessen sich in einer Suspension von Silberbromat bei Gegenwart von überschüssigem  $\{KBrO_3\}$  erhalten. Mit jeweils drei derartigen Überschusskurven konnte eindeutig bewiesen werden, dass Silber mit den Polyaminen ein- und zweikernige, aber keine dreikernigen Komplexe bildet, deren Bildungskonstanten mit (17) berechnet wurden. Beim Silber kann also  $y$  nur 1 und 2 sein.

Die scheinbaren Basizitätskonstanten  $'K_{H_j Z}^H$  einer Überschusskurve zeigen, im Gegensatz zu den Konstanten einer „metallfreien Kurve“, sehr oft die Eigentümlichkeit, dass die Beziehung (14) nicht gilt, dass also nachfolgende Konstanten grösser sind als vorhergehende. Es kann also z. B.  $'K_{H_{j+1} Z}^H$  grösser sein als  $'K_{H_j Z}^H$ , was bedeutet, dass die Partikel  $H_j Z$  eine grössere Tendenz hat, ein  $H^+$  anzulagern, als die Partikel  $H_{j-1} Z$ . Wenn wir also während der Titration die Wasserstoffionenkonzentration langsam ansteigen lassen und in das pH-Gebiet kommen, in welchem das Teilchen  $H_{j-1} Z$  ein Proton aufnimmt, so entsteht die noch stärkere Base  $H_j Z$ , die natürlich bei den betreffenden pH-Werten sofort noch ein zweites Proton anlagert, um  $H_{j+1} Z$  zu bilden. Das gegenüber dem normalen Fall umgekehrte Grössenverhältnis der beiden genannten Konstanten hat also zur Folge, dass

die Partikel  $H_jZ$  unbeständig ist. In vielen Fällen ist ihre Gleichgewichtskonzentration vernachlässigbar, so dass  $H_{j-1}Z$  direkt in  $H_{j+1}$  übergeht:



Ein derartiges Gleichgewicht wollen wir kennzeichnen durch den Ausdruck: Zwei Protonen in einem Schritt<sup>1)</sup>.

Einen solchen Fall erkennt man schon an der Form der Neutralisationskurve, welche zwischen den Abszissenwerten  $g = j - 1$  und  $g = j + 1$  besonders flach verläuft (z. B. Kurven D und E in Fig. 2). Der pH-Unterschied zwischen den Punkten  $g = j - \frac{1}{2}$  und  $g = j + \frac{1}{2}$  beträgt dann nur  $\lg 3 = 0,477$  Einheiten. Algebraisch kommt der Fall dadurch zum Ausdruck, dass eines der Glieder der Gleichung (13'), z. B. das Glied:

$$(g-j) \cdot [H]^j \cdot 'K_{H_jZ}^H$$

klein ist gegenüber dem vorhergehenden und nachfolgenden, so dass man es streichen kann. Natürlich hat das dann auch zur Folge, dass man keinen Wert für die Brutto-Basizitätskonstante dieses Gliedes berechnen kann. Man erkennt weiter, dass aber aus den Brutto-konstanten des vorhergehenden und des nachfolgenden Gliedes beide individuellen Basizitätskonstanten

$$'K_{H_jZ}^H \text{ und } 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

nicht zu erhalten sind, sondern nur ihr Produkt:

$$'K_{H_jZ}^H \cdot 'K_{H_{j+1}Z}^H = \frac{\overline{K}_{H_{j+1}Z}^H}{\overline{K}_{H_{j-1}Z}^H}.$$

Natürlich hängt das damit zusammen, dass die Partikel  $H_jZ$  praktisch nicht am Gleichgewicht teilnimmt, so dass es auch unmöglich ist, eine Aussage über die freie Energie ihrer Bildung aus den Nachbarstufen  $H_{j-1}Z$  und  $H_{j+1}Z$  zu machen.

Wertet man ein derart flaches Puffergebiet, wie es dem Fall von zwei Protonen in einem Schritt entspricht, mit Hilfe der auf Seite 952 beschriebenen Methode graphisch aus, so erhält man eine Schar paralleler Geraden, deren Schnittpunkt bei

$$x_0 = 1/'K_{H_jZ}^H \text{ und } y_0 = 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

unbestimmt ist, deren Neigung

$$y/x = 'K_{H_jZ}^H \cdot 'K_{H_{j+1}Z}^H$$

uns aber das Produkt der beiden gesuchten Konstanten angibt. Mit Hilfe der graphischen Methode lässt sich ganz besonders schön zeigen, ob wirklich der Fall von zwei Protonen in einem Schritt vorliegt. Tritt

<sup>1)</sup> G. Schwarzenbach & R. Sultberger, Helv. 26, 453 (1943).

die Zwischenstufe im Gleichgewichtsgemisch auf, so sind die Geraden gegeneinander geneigt, und zwar um so stärker, je grösser die maximale Gleichgewichtskonzentration der Zwischenstufe ist. Je kleiner die Gleichgewichtskonzentration ist, um so entfernter liegen die Schnittpunkte und um so mehr streuen sie, was der zunehmenden Ungenauigkeit der einzelnen Konstanten entspricht. In allen Fällen bleibt aber das Produkt der Konstanten mit der üblichen Genauigkeit bestimmbar.

Beim Tetramin „tren“ haben wir auch Überschusskurven mit dem Fall von: „Drei Protonen in einem Schritt“ angetroffen. Solche Kurven weisen ein noch flacheres Puffergebiet als im Falle zwei Protonen H in einem Schritt auf, welches sich über drei Einheiten der Abszissenachse erstreckt (siehe Kurve B, Fig. 1, Artikel Komplexe XVI<sup>1)</sup>). Der pH-Unterschied zwischen den Punkten:  $g = j - \frac{1}{2}$  und  $g = j + \frac{1}{2}$  sowie zwischen  $g = j + \frac{1}{2}$  und  $g = j + 1\frac{1}{2}$  beträgt dann nur 0,233 Einheiten. Hier gibt es zwei Zwischenstufen  $H_jZ$  und  $H_{j+1}Z$ , deren Gleichgewichtskonzentrationen vernachlässigbar sind, und drei individuelle Basizitätskonstanten

$$K_{H_jZ}^H, \quad K_{H_{j+1}Z}^H, \quad K_{H_{j+2}Z}^H$$

die nicht mehr einzeln messbar sind, so dass nur deren Produkt bekannt wird.

Ist der Fall von drei Protonen in einem Schritt rein verwirklicht, so vereinfacht sich die Rechnung, weil die Zahl der am Gleichgewicht teilnehmenden Partikeln kleiner ist. Besonders viel Rechenarbeit bereiten aber die Kurven, die nicht ganz dem Extrem entsprechen, bei denen also das entsprechende Puffergebiet wohl sehr flach, aber doch etwas steiler ist als 0,233 pH-Einheiten pro g-Einheit. Derartige Kurven haben wir besonders oft beim Tetramin „trien“ angetroffen (so z. B. Kurve D der Fig. 1, die gestrichelt eingezeichnete Kurve entspricht dem Extremfall drei Protonen in einem Schritt). In einem solchen Fall führen die S. 952 beschriebenen Näherungsverfahren nur langsam oder nicht zu den Lösungen, so dass man besser zum rein algebraischen Verfahren greift und je drei Wertepaare von  $g, [H]$  in Determinanten einsetzt und diese auflöst, was natürlich mehrmals zu geschehen hat, damit man Mittelwerte bekommt.

c) Die Äquivalentkurven entstehen bei der Neutralisation eines äquimolekularen Gemisches von  $H_mZ^{+m}$  und M. Da die Konzentration  $[M]$  der freien Metallionen dabei nicht konstant ist, gehorcht die Kurve der Gleichung (13') nicht. Hingegen ist auch diesmal die Annahme gestattet, dass sich keine Komplexe mit mehr als einem Z pro Partikel bilden werden, und gleicherweise werden keine bimetal-

<sup>1)</sup> H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

lischen Komplexe auftreten. Die Gleichungen (8), (9) und (10) nehmen deshalb die folgende Gestalt an:

$$[M]_t = c = [M] + \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] \quad (8'')$$

$$[Z]_t = c = \sum_{j=0}^m [H_jZ] + \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] \quad (9'')$$

$$[H]_t = c \cdot g = \sum_{j=1}^m j \cdot [H_jZ] + \sum_{j=1}^{m-1} j \cdot [MH_jZ] \quad (10'')$$

Es ist wenig günstig, diese drei Gleichungen zu einer einzigen zusammenzuziehen, die neben den experimentellen Bestimmungsstücken  $c$ ,  $g$  und  $[H]$  nur noch die gesuchten Bildungskonstanten enthält, da die Ausdrücke dabei sehr kompliziert werden. Hingegen ist es möglich, die Äquivalentkurve auszuwerten, wenn die Erfahrung aus der Überschusskurve beigezogen wird. Eine vollständige Überschusskurve liefert wie gezeigt worden ist, die Bildungskonstanten

$$K_{MZ}^M, K_{MHZ}^M, K_{MH_2Z}^M \text{ usw.}$$

Damit sind auch die Basizitätskonstanten der Komplexe bekannt:

$$K_{MH_jZ}^H \equiv \frac{[MH_jZ]}{[H] \cdot [MH_{j-1}Z]} = \frac{K_{MH_jZ}^M \cdot K_{H_jZ}^H}{K_{MH_{j-1}Z}^M} \quad (19)$$

Wir können also ausrechnen, wie sich  $Z$  und  $MZ$  über die verschiedenen Aciditätsstufen verteilen, so dass folgende Substitution möglich wird:

$$\left. \begin{aligned} \sum_{j=0}^m [H_jZ] &= \alpha \cdot [H_\mu Z] & \text{wobei: } \alpha &\equiv \sum_{j=0}^m [H]^{j-\mu} \cdot \frac{\bar{K}_{H_jZ}^H}{\bar{K}_{H_\mu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^m j \cdot [H_jZ] &= \beta \cdot [H_\mu Z] & \text{wobei: } \beta &\equiv \sum_{j=0}^m j \cdot [H]^{j-\mu} \cdot \frac{\bar{K}_{H_jZ}^H}{\bar{K}_{H_\mu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^{m-1} [MH_jZ] &= \gamma \cdot [MH_\nu Z] & \text{wobei: } \gamma &\equiv \sum_{j=0}^{m-1} [H]^{j-\nu} \cdot \frac{\bar{K}_{MH_jZ}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H} \\ \sum_{j=0}^{m-1} j \cdot [MH_jZ] &= \delta \cdot [MH_\nu Z] & \text{wobei: } \delta &\equiv \sum_{j=0}^{m-1} j \cdot [H]^{j-\nu} \cdot \frac{\bar{K}_{MH_jZ}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H} \end{aligned} \right\} \quad (20)$$

Die Gleichungen (8'') bis (10'') erhalten durch diese Substitution die folgende einfache Form:

$$\left. \begin{aligned} c &= [M] + \gamma \cdot [M_\nu Z] \\ c &= \alpha \cdot [H_\mu Z] + \gamma \cdot [MH_\nu Z] \\ g \cdot c &= \beta \cdot [H_\mu Z] + \delta \cdot [MH_\nu Z] \end{aligned} \right\} \quad (21)$$

so dass man die Konzentrationen  $[M]$ ,  $[H_\mu Z]$ ,  $[MH_\nu Z]$  leicht ausrechnen kann, womit die Gleichgewichtskonstante  $K_{IV}$  der folgenden Austauschreaktion erhalten wird:



Die Zahlen für  $\mu$  und  $\nu$  können beliebig gewählt werden, z. B. kann man sie auch 0 setzen, womit  $K_{IV}$  direkt identisch wird mit der Bildungskonstanten  $K_{MZ}^M$ . Es ist aber günstiger, als  $H_\mu Z$  und  $MH_\nu Z$  gerade diejenigen Partikeln zu wählen, welche im pH-Bereich des Puffergebietes der Äquivalentkurve in der grössten Konzentration vorkommen. Dann stellt die Reaktion (IV) den hauptsächlichsten Pufferungsvorgang der Äquivalentkurve dar, was eine leichtere Kontrolle der Richtigkeit der Rechnung ermöglicht und weiter die Annehmlichkeit mit sich bringt, dass alle drei Partikelkonzentrationen in (21) von derselben Grössenordnung sind.

Aus  $K_{IV}$  wird dann natürlich die Bildungskonstante irgendeines der Metallkomplexe leicht erhalten, z. B. diejenige von  $MZ$  folgendermassen:

$$K_{MZ}^M = K_{IV} \cdot \frac{\bar{K}_{H_\mu Z}^H}{\bar{K}_{MH_\nu Z}^H}. \quad (22)$$

Diese oder die Bildungskonstante irgendeines anderen der Metallkomplexe  $MH_\nu Z$  kann derart aus jedem Punkt des Puffergebietes der Äquivalentkurve erhalten werden. Man darf mit dem Resultat zufrieden sein, wenn die Zahlen, die man aus verschiedenen Punkten erhält, miteinander übereinstimmen und sie zudem identisch sind mit dem Ergebnis der Auswertung der Überschusskurve.

Schliesslich soll noch betont werden, dass Gleichungen vom Typus (21) nicht nur für Äquivalentkurven eingesetzt werden können, sondern auch für die Überschusskurven. Man hat dann nur in der ersten dieser drei Gleichungen  $[M]_t$  statt  $c$  einzutragen. Sobald  $[M]_t$  jedoch kleiner wird als  $[Z]_t$ , d. h. bei den Unterschusskurven, kommen neue Glieder hinzu.

Für den eben beschriebenen Weg der Auswertung einer Kurve ist es jedoch notwendig, Kenntnis zu haben von sämtlichen Basizitätskonstanten  $K_{MH_\nu Z}^H$ . Wie gezeigt wurde, kann man diese Konstanten alle aus der Überschusskurve gewinnen, aber natürlich nur dann, wenn diese vollständig aufgenommen werden kann. Beim Triamin „ptn“ war es nun nicht möglich, für alle Metalle vollständige Überschusskurven zu gewinnen, da Metallhydroxyd auszufallen begann. Auf diesen Fall muss dann im Artikel V dieser Serie noch eingegangen werden.

d) Unterschusskurven wurden einzig bei den Triaminen „den“ und „ptn“ aufgenommen, und zwar mit dem Verhältnis  $[Z]_t : [M]_t = 2:1$ . Man kann derartige Kurven praktisch nur dann auswerten, wenn im Puffergebiet höchstens zwei Metallkomplexe berücksichtigt werden müssen. Es hat sich gezeigt, dass man das bei den Systemen mit „den“ tun darf, weil hier keine Hydrogenkomplexe gebildet werden, sondern

einzig  $M(\text{den})$  und  $M(\text{den}_2)$ . Die Gleichungen (8), (9) und (10) nehmen dann die folgende Gestalt an:

$$[M]_t = c/2 = [M] + [MZ] + [MZ]_2 \quad (8''')$$

$$[Z]_t = c = \sum_{j=0}^{j=m} [H_jZ] + [MZ] + 2 \cdot [MZ]_2 \quad (9''')$$

$$[H]_t = c \cdot g = \sum_{j=0}^{j=m} j \cdot [H_jZ]. \quad (10''')$$

Für die beiden Summen nehmen wir wieder eine Substitution gemäss (20) vor, während  $[M]$  mit Hilfe der Bildungskonstanten  $K_{MZ}^M$  ersetzt wird, welche aus der Überschuss- oder der Äquivalentkurve bekannt ist. Dann erhält man:

$$\left. \begin{aligned} c/2 &= [MZ] \cdot \left( 1 + \frac{[H]^\mu \cdot \bar{K}_{H_\mu Z}^H}{[H_\mu Z] \cdot K_{MZ}^M} \right) + [MZ]_2 \\ c &= \alpha \cdot [H_\mu Z] + [MZ] + 2 [MZ]_2 \\ c \cdot g &= \beta \cdot [H_\mu Z] \end{aligned} \right\} \quad (23)$$

Damit können die drei Konzentrationen  $[H_\mu Z]$ ,  $[MZ]$  und  $[MZ]_2$  berechnet und für jeden Punkt der Unterschusskurve die Gleichgewichtskonstante der Reaktion (V) und damit die Bildungskonstante  $K_{ZM_2}^Z$  erhalten werden.



Wenn im Puffergebiet der Unterschusskurve aber nicht nur  $MZ$  und  $MZ_2$  als Metallkomplexe, sondern noch Hydrogenkomplexe, wie  $MHZ$ ,  $MHZ_2$  und  $MH_2Z_2$  zu berücksichtigen sind, wird die Auswertung ausserordentlich kompliziert. Das ist bei der Bildung der Komplexe des Triaminopropans „ptn“ der Fall, wo es uns einzig beim  $\text{Cu}^{++}$  gelang, die Bildungskonstanten der höhern Komplexe auszurechnen. Hier gelingt es deshalb, weil die Bildung von  $\text{Cu}(\text{Hptn})$  und  $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$  in einem viel tiefern pH-Bereich stattfindet als die Neutralisation dieser beiden Komplexe zu  $\text{Cuptn}$ ,  $\text{CuH}(\text{ptn})_2$  und  $\text{Cu}(\text{ptn})_2$ .

### B. Grenzen der Anwendbarkeit und Genauigkeit.

Die beschriebenen Methoden der Ermittlung von Komplexbildungskonstanten aus exakt aufgenommenen Neutralisationskurven können natürlich nur angewandt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Erstens ist zu sagen, dass die Puffergebiete, die ausgewertet werden sollen, innerhalb der pH-Grenzen von etwa 3 und 11 liegen müssen. Das ist die Auswirkung von Gleichung (3), aus welcher ersehen werden kann, dass bei einer Polyaminkonzentration von  $10^{-3}$  ausserhalb des erwähnten pH-Gebietes nicht mehr alle Werte zwischen 0 und  $m$  für den wahren Neutralisationsgrad  $g$  erhalten werden können. Bei den Aminen kommen zu hohe pH-Werte allerdings nicht vor, weil sie alle schwache Protonenakzeptoren sind. Hingegen treten pH-Werte unter 3 auf, sobald der entsprechende Metallkomplex sehr stabil ist, so dass sich das Gemisch von  $M$  und

$H_mZ^{+m}$  wie eine starke Säure verhält. Derartigen Verhältnissen sind wir beim Kupfer und Quecksilber begegnet. Wir haben diese Schwierigkeit aber dadurch überwinden können, dass wir das Polyamin nicht mit dem Metallkation selbst, sondern in Verbindung mit einem Hilfskomplexpартner umsetzen. Beim Kupfer verwendeten wir als solchen Äthylendiamintetraacetat und beim Quecksilber die Halogenionen  $Cl^-$  oder  $Br^-$ ).

Während mit Hilfskomplexpартnern auch die Bildungskonstanten sehr stabiler Komplexe der Messung zugänglich sind, kann bei zu kleinen Konstanten nicht viel getan werden. Wegen der Notwendigkeit der Konstanz der ionalen Stärke darf man die Konzentration des Polyamins und des Metalls nicht zu stark steigern. Erstere war stets  $10^{-3}$  und letztere war bei den Überschusskurven von der Grössenordnung von  $10^{-2}$ . Daraus kann man entnehmen, dass der Komplex mindestens eine Bildungskonstante von 10 haben muss, wenn er der Erfassung noch einigermaßen sicher zugänglich sein soll. In der Tat haben die kleinsten von uns noch gemessenen Bildungskonstanten, diejenigen einiger Silberkomplexe, etwa diese Grösse. Bei den übrigen Metallen liegt die Grenze der Erfassbarkeit viel höher als bei Silber, nämlich etwa bei  $10^4$ . Ist der Komplex schwächer, so findet die Komplexbildung erst bei derart hohen pH-Werten statt, dass Hydroxydfällungen auftreten. Das ist der Fall für die Assoziate des Mn und Fe mit den beiden Triaminen „den“ und „ptn“, wo also keine Zahlen erhältlich waren.

Die Genauigkeit der von uns berechneten Bildungskonstanten ist schwer abzuschätzen. Man gewinnt darüber einen Anhaltspunkt, wenn man die Streuung der Einzelwerte aus verschiedenen Punkten der Kurven betrachtet. Die Zahl dieser Einzelwerte betrug 5 bis 10. Die Streuung war recht verschieden. Bei vielen Messungen lag sie innerhalb 0,1 Einheiten im Logarithmus der Konstanten. In andern Fällen war sie etwas grösser, so dass die Fehlergrenze etwa mit  $\pm 0,1$  für den Logarithmus angegeben werden kann.

### Zusammenfassung.

Die Gleichgewichte, die bei der Komplexbildung zwischen Metallkationen und Polyaminen auftreten, werden allgemein besprochen und es wird gezeigt, wie man mit Hilfe von Neutralisationskurven zu den Bildungskonstanten solcher Komplexe gelangen kann. Die Methode ist insbesondere zur Erfassung derjenigen Komplexe geeignet, welche nur eine Polyaminmolekel pro Partikel enthalten.

Die Methoden, deren Theorie in diesem Artikel beschrieben worden ist, haben sich im Laufe der letzten Jahre in Zusammenarbeit mit den Herren Dr. A. Ackermann, Dr. J. E. Prue, Dr. A. Willi und Jürg Heller entwickelt. Der Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung und der Chemischen Fabrik Uetikon möchten wir für Unterstützung danken, welche die Teilnahme von zwei der genannten Herren (P. und W.) ermöglicht hat.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

## 128. Metallkomplexe mit Polyaminen II:

## Mit Triamino-triäthylamin = „tren“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Die Reindarstellung des Trihydrochlorides  $\{[H_3tren]Cl_3\}$  vom  $\beta, \beta', \beta''$ -Triamino-triäthylamin ist von uns früher beschrieben worden<sup>1)</sup>. Dieses Salz diente zur Aufnahme sämtlicher Neutralisationskurven. Für die Untersuchung der Quecksilber- und der Silberkomplexe wurde das Trihydronitrat verwendet, gewonnen aus dem Hydrochlorid durch Umsatz mit drei Molen Silbernitrat.

Über die Reindarstellung der verwendeten Metallsalze ist folgendes zu sagen: Mangansulfat, Nickelsulfat und Eisen(II)-sulfat wurden mehrmals umkristallisiert und als Heptahydrate eingewogen. Kobalt(II)-sulfat wurde völlig frei von Nickel aus Hexamin-kobalt(III)-chlorid durch Glühen des Komplexsalzes und nachheriges Abrauchen des Rückstandes mit konz.  $H_2SO_4$  gewonnen. Bei Kupfer wurde teilweise käufliches Sulfat und teilweise aus reinstem Elektrolytkupfer dargestelltes Chlorid oder Perchlorat verwendet. Zinkchlorid wurde aus reinstem Elektrolytzink durch Lösen in HCl dargestellt. Bei Cadmium ist käufliches Sulfat verwendet worden und bei Quecksilber frisch sublimiertes  $HgCl_2$ . Bei Silber diente käufliches Silbernitrat für die Messungen.

Die einfachen Neutralisationskurven sowie die Überschuss- und Äquivalentkurven bei Gegenwart der Kationen von Mn, Fe, Co und Ni wurden mit der Wasserstoffelektrode aufgenommen. Besonders bei Anwesenheit von  $Mn^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$  und  $Co^{+2}$  hatten wir dabei anfänglich Schwierigkeiten, weil die Elektrode sich leicht vergiftete und dann stets zu positive Potentialwerte anzeigte. Schliesslich fanden wir, dass man ausgezeichnet rasche Einstellung des Potentials erhält, wenn man die fertigen Lösungen vorerst in einer Hydrierbirne mit Palladiumkohle versetzt und mit Wasserstoffgas sättigt. Aus der Hydrierbirne wurden die Lösungen dann durch eine Glasfritte, welche die Palladiumkohle zurückhält, in das vorher mit Wasserstoff ausgespülte Titriergesäss gedrückt, dann wurde sofort mit den Messungen begonnen. Bei Gegenwart von Palladiumkohle oder kolloidalem Palladium kann nicht titriert werden, da diese Stoffe kleine Mengen Alkali verbrauchen.

Die pH-Messungen mit der Glaselektrode bei der Aufnahme der Neutralisationskurven bei Gegenwart von  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Hg^{+2}$  und  $Ag^+$  wurden mit einem Beckman-pH-Meter Modell G ausgeführt. Die verwendeten Glaskugelelektroden wurden alle selbst geblasen. In langer Erfahrung zeigte sich dabei, dass Elektroden aus dem von M. Dole<sup>2)</sup> empfohlenen Glas mit 72%  $SiO_2$ , 22%  $Na_2O$  und 6%  $CaO$ , welches aus reinsten Chemikalien im Laboratorium von Prof. Treadwell<sup>3)</sup> hergestellt worden war, wesentlich schneller einstellten und leichter reproduzierbare Potentialwerte lieferten als Elektroden aus käuflichem Corning-015, welches teilweise direkt von den Corning-Werken und teilweise über die Inter-glas AG., Zürich, erhalten worden war.

## A. Die Basizitätskonstanten des „tren“.

Die Basizitätskonstanten des Tetramins in 0,1-n. KCl sind schon früher mitgeteilt worden. Wir haben sie in Tabelle 1 nochmals zusammengestellt und die für ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke

1) H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

2) M. Dole, The Glass Electrode, New York 1941.

3) Herrn Dr. H. Kubli möchten wir bestens für die Überlassung des Glases danken.

0,5 geltenden Werte hinzugefügt, die wir für die Auswertung der mit Quecksilber ausgeführten Messungen benötigen.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Tetramins „tren“ bei 20°.

in 0,1-n. KCl: $\lg K_{\text{Htren}}^{\text{H}} = 10,29$ ; $\lg K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} = 9,59$ ; $\lg K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} = 8,56$
in 0,5-n. KCl: $\quad \quad \quad = 10,29 \quad \quad \quad = 9,84 \quad \quad \quad = 8,79$

## B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildenden Metalls.

a) Die Überschusskurven entstanden durch Titration der Kationsäure  $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$  ( $[\text{tren}]_t = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart eines 10fachen Überschusses an Schwermetallsalz ( $[\text{M}]_t = 10^{-2}$ ). Der Zusatz bewirkt eine scheinbare Abnahme der Basizität des Amins, die in den drei neuen Basizitätskonstanten:

$$K'_{\text{Htren}}^{\text{H}}, K'_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}}, K'_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}}$$

zum Ausdruck kommt, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Man beachte, dass sie alle kleiner sind als die Werte in Tabelle 1.

Tabelle 2.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „tren“ ( $c = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart einer 10fachen Menge ( $c = 10^{-2}$ ) verschiedener Schwermetalle.

Metallkation	Mn <sup>+2</sup>	Fe <sup>+2</sup>	Co <sup>+2</sup>	Ni <sup>+2</sup>	Cu <sup>+2</sup>	Zn <sup>+2</sup>	Cd <sup>+2</sup>	Hg <sup>+2</sup>		Ag <sup>+</sup>	
Lösungsmittel	I	I	I	I	I	I	I	II	III	IV	V
$\lg K'_{\text{Htren}}^{\text{H}} \dots \dots$	(6½)	(3½)	—	(4½)	—	—	—	(5,6)	(4,3)	7,5	8,2
$\lg K'_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} \dots \dots$	(9½)	(9½)	—	(4½)	—	—	—	(5,3)	(9,8)	7,3	7,0
$\lg K'_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} \dots \dots$	(8½)	(8½)	—	(6½)	—	—	—	(7,7)	(8,8)	7,3	8,6
$\lg K'_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} \dots \dots$	24,8	21,8	17,7	15,8	11,6	15,9	18,9	18,7	22,9	22,1	23,8

Lösungsmittel: I = 0,1-n. KCl + 0,01-m. MSO<sub>4</sub>

II = 0,5-n. KCl + 0,01-m. HgCl<sub>2</sub>

III = 0,5-n. KBr + 0,01-m. HgCl<sub>2</sub>

IV = 0,1-n. NaNO<sub>3</sub> + 0,01-n. AgNO<sub>3</sub>

V = 0,09-n. KBrO<sub>3</sub> + 0,01-n. KNO<sub>3</sub>

mit Suspension von {AgBrO<sub>3</sub>} fest

[M] = 10<sup>-4</sup> = const.

[Ag] = 6,6 · 10<sup>-4</sup> = const.

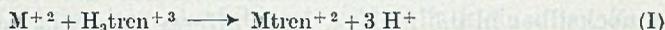
Im Falle von Co, Cu, Zn und Cd als Schwermetallkation weisen die Überschusskurven zwischen  $a = 0$  und  $a = 3$  ( $a = \text{Mole Hydroxyd pro } \text{H}_3\text{tren}^{+3}$ ) ein aussergewöhnlich flaches Puffergebiet auf, welches dem Fall von drei Protonen in einem Schritt entspricht. (Siehe Kurve B, Fig. 1 in Komplexe XVI<sup>1)</sup>). Man kann dieses leicht feststellen, wenn

<sup>1)</sup> H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

die pH-Differenz zwischen den Punkten:  $g = \frac{1}{2}$  und  $g = 1\frac{1}{2}$  sowie zwischen:  $g = 1\frac{1}{2}$  und  $g = 2\frac{1}{2}$  gemessen wird (der wahre Neutralisationsgrad  $g$  berechnet sich nach Gleichung I—12 und ist ungefähr identisch mit  $3 - a$ ). Diese Differenz beträgt nämlich bei den erwähnten Metallen nur 0,23 pH-Einheiten, also  $= \frac{1}{3} \cdot \lg 5$ . Dieser Befund bedeutet, dass die Basizitätskonstanten von  $H_2tren$  und  $Htren$  grösser sind als diejenige von  $tren$ , sowie dass sie einzeln nicht messbar sind, sondern dass man nur ihr Produkt:

$$K_{H_3tren}^H = K_{Htren}^H \cdot K_{H_2tren}^H \cdot K_{H_3tren}^H$$

erhalten kann, welches mit Hilfe von Gleichung: I—18' direkt die Bildungskonstante von  $Mtren$  liefert. Der Fall von „drei Protonen in einem Schritt“ bedeutet weiter, dass keine Hydrogenkomplexe im Gleichgewichtsgemisch auftreten, dass also die Teilchen  $MH_2tren^{+4}$  und  $MHtren^{+3}$  nicht entstehen, sondern dass die Neutralisation nach folgender Gleichung vor sich geht:



Mit den Kationen  $Mn^{+2}$  und  $Fe^{+2}$  ist die Überschusskurve etwas steiler, die genannte pH-Differenz also etwas grösser als 0,23 Einheiten. Es zeigte sich jedoch, dass diese Erscheinung lediglich davon herrührt, dass trotz der Anwesenheit der Metallkationen die Neutralisation von  $H_3tren^{+3}$  bei pH-Werten oberhalb 7 stattfindet und man damit in das Puffergebiet hineinkommt, welches das Tetramin bei Abwesenheit von komplexbildendem Metall aufweist. Wohl handelt es sich nicht exakt um den Fall von drei Protonen in einem Schritt, aber es treten trotzdem keine Hydrogenkomplexe auf, sondern die Zwischenstufen bestehen aus metallfreiem  $Htren^+$  und  $H_2tren^{+2}$ . Das geht eindeutig aus den scheinbaren Konstanten  $K_{Htren}^H$  und  $K_{H_3tren}^H$  hervor, die die Werte 9,6 und 8,6 besitzen, also gleich gross sind wie die Zahlen der Tabelle 1. Nach den Gleichungen I—17 bedeutet das aber, dass die Bildungskonstanten  $K_{MHtren}^M$  und  $K_{MH_2tren}^M$  unmessbar klein sein müssen. Exakter bestimmbar als die individuellen Basizitätskonstanten ist wieder ihr Produkt, welches uns auch hier wieder die Bildungskonstante  $K_{Mtren}^M$  liefert.

Nickel ist in zweifacher Hinsicht aussergewöhnlich. Erstens stellen sich die Potentiale an der Wasserstoff- oder Glaselektrode bei Anwesenheit seines Kations nicht prompt und rasch ein, was nur davon herrühren kann, dass es sich hier bei der Komplexbildung um eine Zeitreaktion handelt. Wir haben diese Erscheinung nicht nur beim Tetramin „tren“, sondern auch beim „trien“ und beim Triamin „den“ beobachtet. Wenn man nach jeder Zugabe der Masslösung lange genug wartet ( $\frac{1}{2}$  Stunde), so kann man aber auch mit Nickel eine recht gute Überschusskurve erhalten, wobei es sich zweitens zeigte, dass diesmal die drei Protonen nicht in einem einzigen Schritt abgegeben

werden. Die rechnerische Auswertung mit Hilfe von Determinanten hat die in Tabelle 2 registrierten scheinbaren Basizitätskonstanten ergeben. Diese Zahlen zeigen, dass auch hier die zweite und die dritte Konstante grösser sind als die erste. Es handelt sich also auch bei Nickel fast um den Fall von drei Protonen in einem Schritt, und deshalb ist es schwer, für die individuellen Konstanten genaue Werte zu erhalten. Die langsame Einstellung der Potentiale ist natürlich eine weitere ernste Fehlerquelle, so dass die angegebenen Zahlen mit Vorsicht verwendet werden müssen. Aber es scheint doch nicht zweifelhaft, dass sich bei Nickel kleine Mengen der Hydrogenkomplexe  $\text{NiH}_2\text{tren}$  und  $\text{NiH}\text{tren}$  bilden, deren Bildungskonstanten sich aus  $'K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}}$  und  $'K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}}$  nach den Gleichungen I—17 berechnen lassen (siehe Resultate). Im Gegensatz zu den individuellen Basizitätskonstanten ist ihr Produkt auch hier wieder mit der üblichen Genauigkeit angebbar, so dass die Bildungskonstante von  $\text{Ni}(\text{tren})$  sicher erhalten worden ist.

Einen zweiten Ausnahmefall bildet die Überschusskurve mit Quecksilber in 0,5-n. KCl. Ihr Puffergebiet zwischen  $a = 0$  und  $a = 3$  ist unzweifelhaft steiler, als dem Fall von drei Protonen in einem Schritt entspricht, und ist in bezug auf den Punkt bei  $a = 1,5$  auch deutlich etwas unsymmetrisch. Die drei scheinbaren Basizitätskonstanten (siehe Tabelle 2), welche diese Kurve lieferte, besagen, dass im Gleichgewicht auch wieder Hydrogenkomplexe auftreten, das Teilchen  $\text{HgH}_2\text{tren}$  allerdings im Maximum nur mit einer Konzentration von etwa 2% der total anwesenden Menge Tetramin, die Neutralisationsstufe  $\text{HgH}\text{tren}$  aber mit maximal 17%. Zwei Protonen von  $\text{H}_3\text{tren}$  werden also bei Gegenwart von Quecksilber nahezu in einem Schritt abgegeben und das dritte verlässt die Partikel einzeln.

Anders als in der Kaliumchloridlösung verhält sich das Quecksilber in 0,5-n. KBr als Lösungsmittel. Das Puffergebiet dieser Überschusskurve liegt wesentlich höher, mit dem Mittelpunkt  $a = 1\frac{1}{2}$  bei  $\text{pH} = 7,83$  gegenüber 6,25 bei der Chloridkurve. Zudem hat es auch eine etwas andere Form. Diese entspricht etwa dem Fall des Mangans oder des Eisens, und in der Tat zeigte die rechnerische Auswertung, dass die zweite und die dritte scheinbare Basizitätskonstante innerhalb der hier beträchtlichen Fehlergrenzen unverändert sind gegenüber der Lösung ohne Metall, dass also keine Hydrogenkomplexe auftreten. Es entsteht also hier wieder gemäss Gleichung I direkt der normale Komplex  $\text{Hg}(\text{tren})$ .

In deutlichen Stufen verläuft schliesslich die Neutralisation von  $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$  auch bei Gegenwart von Silberionen. Hier wurde neben der gewöhnlichen Überschusskurve mit einem Überschuss von Silbernitrat (Lösungsmittel IV der Tabelle 2) auch eine Kurve bei Gegenwart von festem, suspendierten Silberbromat (Lösungsmittel V der Tabelle 2) aufgenommen. Diese Suspension wurde einfach durch Zugabe von

Silbernitrat zu der 0,1-m.  $\text{KBrO}_3$ -Lösung erzeugt. Neben der Fällung von Silberbromat entsteht dann eine äquivalente Menge von  $\text{KNO}_3$ , so dass die am Schluss der Tabelle 2 angegebene Zusammensetzung des Lösungsmittels zustande kommt. Da während der Titration die Konzentration von  $\text{BrO}_3^-$  praktisch konstant ist, haben wir auch eine konstante Konzentration von freien Silberionen in dieser Suspension. Diese wurde einfach dadurch ermittelt, dass ein Teil der Suspension, nach Einstellen des Gleichgewichtes im Thermostaten, filtriert und die Silberkonzentration im Filtrat potentiometrisch mit  $\text{HCl}$  ermittelt wurde, wobei sich ergab:  $[\text{Ag}] = 6,6 \cdot 10^{-4}$ .

b) Die Äquivalentkurven, entstanden durch Titration eines äquimolekularen Gemisches von  $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$  ( $c = 10^{-3}$ ) und Schwermetallkationen ( $c = 10^{-3}$ ), können nicht durch scheinbare Basizitätskonstanten wiedergegeben werden, da Gleichung I—13' nicht anwendbar ist. Ihr Puffergebiet zwischen  $a = 0$  und  $a = 3$  liegt stets bei etwas höhern pH-Werten als dasjenige der Überschusskurven, weil die Konzentration  $[\text{M}]$  des komplexbildenden Metalls kleiner ist. Zudem verläuft das Puffergebiet steiler, weil  $[\text{M}]$  nicht konstant ist, sondern im Verlauf der Titration von  $10^{-3}$  auf einen sehr kleinen Wert abnimmt.

Die höhern pH-Werte des Puffergebietes haben zur Folge, dass die Hydrogenkomplexe  $\text{MH}_2\text{tren}$  und  $\text{MHtren}$  weniger günstige Gelegenheit haben aufzutreten als bei der Überschusskurve, denn diese Partikeln sind ziemlich starke Protonendonatoren und gehen natürlich bei Erhöhung des pH-Wertes in den normalen Komplex über:



Die Gleichgewichtskonstanten von Reaktion (II) sind die reziproken Werte der beiden Basizitätskonstanten  $K_{\text{MH}_2\text{tren}}^{\text{H}}$  und  $K_{\text{MHtren}}^{\text{H}}$ , die sich nach Gleichung I—19 leicht berechnen lassen. Für die beiden Hydrogenkomplexe des Nickels werden dabei pK-Werte von etwa 4 bis 4,5 erhalten. Da nun aber die Äquivalentkurve ein Puffergebiet zwischen den pH-Werten von 5,3 bis 6,0 aufweist, können die Hydrogenkomplexe des Nickels praktisch nicht entstehen, so dass wir sie nicht zu berücksichtigen brauchen. Natürlich gilt dieses erst recht für die Fälle, bei denen Hydrogenkomplexe nicht einmal bei der Überschusskurve auftreten.

Durch die Nichtberücksichtigung der Hydrogenkomplexe ergeben sich aus den allgemeinen Beziehungen I—21 die folgenden Gleichungen (die sich nur deshalb von den Formeln 8 im Artikel Komplexone XVI<sup>1)</sup> unterscheiden, weil  $g$  andersartig definiert ist):

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{M}] + [\text{Mtren}] \\ [\text{Z}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_3\text{tren}] + [\text{Mtren}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [\text{H}_3\text{tren}] \end{aligned} \right\} \quad (\text{I})$$

<sup>1)</sup> H. Ackermann & G. Schwarzenbach, Helv. 32, 1543 (1949).

Der wahre Neutralisationsgrad  $g$  des Triamins ist durch Gleichung I—12 gegeben, und  $\alpha$ ,  $\beta$  tragen der Tatsache Rechnung, dass das nicht an das Metall gebundene Tetramin nicht nur in Form der Partikel  $H_3tren^{+3}$ , sondern auch als  $H_2tren^{+2}$ ,  $Htren^{+}$  und  $tren$  innerhalb des Puffergebietes der Äquivalentkurve vorkommen kann (Gleichungen I—20):

$$\alpha \cdot [H_3tren] = [H_3tren] + [H_2tren] + [Htren] + [tren]$$

$$\text{also: } \alpha \equiv 1 + 1/[H] \cdot K_{H_3tren}^H + 1/([H]^2 \cdot K_{H_2tren}^H \cdot K_{H_3tren}^H) + 1/[H]^3 \cdot \bar{K}_{H_3tren}^H$$

$$\beta \cdot [H_3tren] = 3 \cdot [H_3tren] + 2 \cdot [H_2tren] + [Htren]$$

$$\beta \equiv 3 + 2/[H] \cdot K_{H_3tren}^H + 1/([H]^2 \cdot K_{H_3tren}^H \cdot K_{H_2tren}^H)$$

Mit Hilfe der Gleichungen (1) wurden für 7 Punkte innerhalb des Puffergebietes der Äquivalentkurve die Konzentrationen  $[M]$ ,  $[Mtren]$  und  $[H_3tren]$  ausgerechnet und daraus mit dem entsprechenden pH-Wert die Gleichgewichtskonstante der Reaktion I berechnet:

$$K_I = \frac{[Mtren] \cdot [H]^3}{[M] \cdot [H_3tren]}$$

Die 7 Werte für  $K_I$ , die für jede Äquivalentkurve aus den 7 Punkten erhalten wurden, stimmten in jedem Fall innerhalb der Grenzen  $\pm 0,05$  für den Logarithmus von  $K_I$  miteinander überein. Die Mittelwerte sind in Tabelle 3 zusammengestellt:

Tabelle 3.

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten  $K_I$  in 0,1-n. KCl bei 20°.

	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Cd
$\lg K_I$ . . . . .	-22,6	-19,6	-15,6	-13,6	-9,6	-13,8	-16,7
$\lg K_{Mtren}^M$ aus $K_I$ . . .	5,8	8,8	12,8	14,8	18,8	14,6 <sub>5</sub>	11,7
$\lg K_{Mtren}^M$ aus $\dot{U}$ -Kurve .	5,6	8,6	12,7	14,7	18,8	14,5	11,5

Aus der Gleichgewichtskonstante  $K_I$  wird nun leicht wieder die Bildungskonstante  $K_{Mtren}^M$  erhalten:

$$K_{Mtren}^M = K_I \cdot \bar{K}_{H_3tren}^H \quad (2)$$

Die sich dabei ergebenden Werte sind ebenfalls in Tabelle 3 registriert worden. In der untersten Zeile befinden sich sodann die Konstanten  $K_{Mtren}^M$  aus der Überschusskurve, die aus der scheinbaren Bruttobasizitätskonstante  $\bar{K}_{H_3tren}^H$  der Tabelle 2 mit Hilfe der Beziehung I—18' berechnet wurden:

$$K_{Mtren}^M = \frac{1}{[M]} \cdot \left( \frac{\bar{K}_{H_3tren}^H}{\bar{K}_{H_3tren}^H} - 1 \right) \quad (3)$$

Ein Vergleich der beiden untersten Zeilen der Tabelle 3 zeigt, dass aus der Überschusskurve fast stets etwas kleinere Werte für die Bildungskonstante von  $M_{tren}$  erhalten werden als aus der Äquivalentkurve. Die beiden verschiedenen Kurventypen wurden, wie in Artikel I erläutert, aufgenommen, um eine Aussage über die Existenz von mehrkernigen Komplexen zu erhalten. Würden sich derartige Assoziate bilden, z. B.  $M_2tren^{+4}$ , so müsste man aus den Überschusskurven mit Hilfe von Gleichung (3) zu hohe Zahlen für  $K_{M_{tren}}^M$  erhalten, denn diese ist ja aus der allgemein gültigen Gleichung I—18 durch Wegstreichen der Glieder mit den Bildungskonstanten der mehrkernigen Komplexe entstanden. Der Vergleich der Tabelle 3, wonach aus der Äquivalentkurve grössere Bildungskonstanten gefunden werden, beweist somit, dass bimetallische Komplexe bei den zweiwertigen Metallen keine Rolle spielen (wegen des Sonderfalls des Silbers siehe hinten).

Warum sind nun aber die Resultate für  $K_{M_{tren}}^M$  aus Überschuss- und Äquivalentkurve nicht identisch? Dazu ist zu sagen, dass ein Teil der Differenz auf die Vernachlässigung zurückzuführen ist, die wir bei den Überschusskurven dadurch begangen haben, dass wir die Metallkonzentration  $[M]$  konstant setzten, während in Wirklichkeit diese Konzentration während der Neutralisation von  $10 \cdot 10^{-3}$  auf  $9 \cdot 10^{-3}$  abnimmt. Man erkennt, dass ein zu grosser Wert für  $[M]$  nach Gleichung (3) die Konstante zu klein werden lässt. Man kann diesen Fehler jetzt, nachdem wir uns von der Abwesenheit bimetallischer Komplexe überzeugt haben, dadurch eliminieren, dass man auch die Überschusskurven nach den Gleichungen (1) auswertet. Man kommt aber dabei zu Werten für  $K_{M_{tren}}^M$ , die nur um etwa 0,05 im Logarithmus grösser sind als die über die scheinbare Basizitätskonstante  $K_{H_3tren}^H$  berechneten Zahlen. Von grösserem Einfluss dürfte die etwas höhere ionale Stärke bei der Aufnahme der Überschusskurve sein. Diese wird dadurch bedingt, dass die Lösung ein zweiwertiges Kation in wesentlicher Konzentration enthält, so dass  $\mu$  etwas grösser ist als 0,1. Zwar sind wahrscheinlich die Komplexbildungskonstanten von  $M_{tren}$  kaum stark von der ionalen Stärke abhängig, da sich bei der Bildung dieses Komplexes keine Ladungen assoziieren, aber in Gleichung (3) geht ja auch die Bruttokonstante  $\bar{K}_{H_3tren}^H$  ein, die nach Tabelle 1 bei der ionalen Stärke  $\mu = 0,5$  einen Wert hat, der im Logarithmus um bereits etwa 0,5 Einheiten grösser ist als bei  $\mu = 0,1$ . Diese Überlegung zeigt auch, dass die aus den Äquivalentkurven erhaltenen Komplexbildungskonstanten etwas besser sind als die Zahlen aus der Überschusskurve. Für die endgültige Zusammenstellung sind deshalb nur erstere berücksichtigt worden.

Bei Quecksilber sind keine Äquivalentkurven aufgenommen worden.

## C. Komplexbildungskonstanten.

1. Mangan(II):  $\lg K_{\text{Mn}(\text{tren})}^{\text{Mn}} = 5,8 \pm 0,05$

2. Eisen(II):  $\lg K_{\text{Fe}(\text{tren})}^{\text{Fe}} = 8,8 \pm 0,05$

3. Kobalt(II):  $\lg K_{\text{Co}(\text{tren})}^{\text{Co}} = 12,8 \pm 0,05$

4. Nickel(II):  $\lg K_{\text{NiH}_3\text{tren}}^{\text{Ni}} = \text{ca. } 4$

$\lg K_{\text{NiH}\text{tren}}^{\text{Ni}} = \text{ca. } 9$

$\lg K_{\text{Ni}(\text{tren})}^{\text{Ni}} = 14,8 \pm 0,05$

5. Kupfer(II):  $\lg K_{\text{Cu}(\text{tren})}^{\text{Cu}} = 18,8 \pm 0,07$

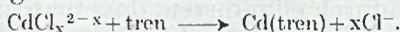
Diese Konstante beim Kupfer ist wahrscheinlich mit etwas grösseren Fehlern behaftet, da die Puffergebiete der Überschuss- und der Äquivalentkurve bei pH-Werten zwischen 3 und 4,5 verlaufen, was sich in einer kleinern Genauigkeit von  $g$  auswirken muss.

6. Zink:  $\lg K_{\text{Zn}(\text{tren})}^{\text{Zn}} = 14,65 \pm 0,05$

7. Cadmium: Bei Cadmium beträgt die direkt gefundene Bildungskonstante für den tren-Komplex nach Tabelle 3:

$$\lg^* K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = 11,7$$

mit der üblichen Genauigkeit von  $\pm 0,05$  Einheiten. Nun ist es aber so, dass dieses Metallkation stark zur Bildung von Chlorokomplexen neigt, so dass im verwendeten Lösungsmittel: 0,1-n. KCl, das nicht an das Tetramin gebundene Metall gar nicht als gewöhnliches hydratisiertes  $\text{Cd}^{+2}$ -Ion vorliegt. Die erwähnte Konstante misst deshalb die freie Energie der folgenden Reaktion:



Dieser besondern Bedeutung gemäss ist die Konstante mit einem \* versehen worden.

Die eingehendsten Untersuchungen über die Halogenokomplexe des Cadmiums stammen von *I. Leden*<sup>1)</sup>, der jedoch in 3-n.  $\text{NaClO}_4$  als Lösungsmittel gearbeitet hat, so dass seine Komplexbildungskonstanten von uns nicht direkt verwendet werden können. Immerhin lässt sich aus den Arbeiten *Leden*'s entnehmen, dass wir bei einer Chlorionenkonzentration von 0,1 nur die komplexe Partikel  $\text{CdCl}^+$  zu berücksichtigen brauchen. Für dieses einfache Assoziat liegen aber Angaben über die thermodynamische Dissoziationskonstante vor, und zwar geben *Righellato & Davies*<sup>2)</sup> 0,01 und *Harned & Fitzgerald*<sup>3)</sup> 0,011 an. Der Mittelwert dieser Zahlen (= 0,0105) wurde nun mit dem Aktivitätskoeffizienten  $f_2$  für ein zweiwertiges Ion dividiert, berechnet nach der halbempirischen Formel:

$$-\lg f_2 = \frac{2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} - 0,4 \cdot \mu = 0,44, \text{ wobei: } \mu = 0,1.$$

<sup>1)</sup> *Ido Leden*, Dissertation, Lund 1943.

<sup>2)</sup> *Righellato & Davies*, Trans. Faraday Soc. **26**, 592 (1930).

<sup>3)</sup> *H. S. Harned & M. E. Fitzgerald*, Am. Soc. **58**, 2624 (1926).

Derart erhielten wir die Konzentrationsdissoziationskonstante von  $\text{CdCl}^+$  für das von uns verwendete Lösungsmittel und daraus das Konzentrationsverhältnis:

$$r = \frac{[\text{Cd}^*]}{[\text{Cd}^{+2}]} = 4,45, \text{ wobei: } [\text{Cd}^*] = [\text{Cd}^{+2}] + [\text{CdCl}^+].$$

Mit Hilfe von  $r$  wird nun aus der scheinbaren Konstante  $*K$  die wahre Bildungskonstante von  $\text{Cd}(\text{tren})$  erhalten:

$$*K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = \frac{[\text{Cd}(\text{tren})]}{[\text{Cd}^*] \cdot [\text{tren}]}, \text{ und somit: } K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = r \cdot *K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}}$$

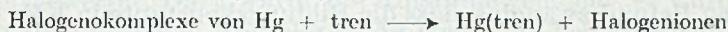
Als Ergebnis erhalten wir:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{tren})}^{\text{Cd}} = 12,3 \pm 0,05$$

8. Quecksilber (II): Das  $\text{Hg}^{+2}$ -Ion bildet besonders stabile Halogenkomplexe, die kürzlich von *Sillen* einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden sind. Die Gleichgewichtskonstanten aus dieser Arbeit gelten für ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke 0,5, und aus diesem Grunde wurde von uns das Quecksilber auch bei  $\mu = 0,5$  durchgemessen. Als Lösungsmittel für die Neutralisationskurven diente 0,5-n. KCl und 0,5-n. KBr, wo wir fanden:

$$\lg *K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 11,8 \text{ (in KCl) und: } = 7,5 \text{ (in KBr)}$$

Wie mit \* angedeutet werden soll, hat diese Konstante wieder die Bedeutung der freien Energie folgender Reaktion:



Dass die Konstante in KBr wesentlich kleiner ist als in KCl, bedeutet einfach, dass die Bromokomplexe stabiler sind als die Chlorokomplexe.

Wie es beim Cadmium angegeben wurde, berechnen wir nun mit Hilfe der Angaben von *Sillen*<sup>1)</sup> den Quotienten  $r$ :

$$r = \frac{[\text{Hg}^*]}{[\text{Hg}]}, \text{ wobei: } [\text{Hg}^*] = \sum_{x=0}^{x=4} [\text{HgCl}_x] \text{ bzw. } \sum_{x=0}^{x=4} [\text{HgBr}_x]$$

In 0,5-n. KCl beträgt:  $r = 9,2 \cdot 10^{13}$ , und in 0,5-n. KBr:  $r = 7,0 \cdot 10^{19}$ . Wenn wir die scheinbaren Konstanten  $*K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}}$  mit diesen  $r$ -Werten multiplizieren, so kommen wir zu den wahren Bildungskonstanten des Tetraminkomplexes. Das Ergebnis lautet:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 25,8 \pm 0,1$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 27,3 \pm 0,1$$

Bemerkenswert an diesem Ergebnis ist nun der Befund, dass sich verschiedene Zahlen für die Bildungskonstante von  $\text{Hg}(\text{tren})$  ergeben, je nach der Lösung, in welcher gearbeitet worden ist. Beim Metallion ist der Einfluss der Komplexbildung durch die Rechnung ausgeschaltet worden, d. h. es handelt sich um die freie Energie der Bildung des Tetraminkomplexes, ausgehend vom gewöhnlichen  $\text{Hg}^{+2}$ -Ion.

<sup>1)</sup> L. G. Sillen, Acta Chem. Scand. 3, 539 (1949).

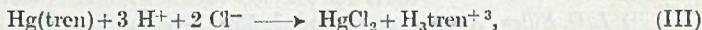
Auch das Amin ist sicher in den beiden Alkalihalogenidlösungen nicht in einem verschiedenen Zustand vorhanden. Der Unterschied der beiden Zahlen kann also nur darauf zurückgeführt werden, dass sich in der Chloridlösung und der Bromidlösung ein verschiedener Komplex bildet, nämlich im einen Fall ein solcher, der noch Chlorionen und im andern Falle ein solcher, der noch Bromionen als Hetero-Liganden des Zentralatoms enthält. Aus den Kristallstrukturen verschiedener Quecksilberverbindungen darf der Schluss gezogen werden, dass Hg die maximale Koordinationszahl 6 betätigt, wobei allerdings die 6 Stellen den Liganden ungleich stark festhalten. Weiter dürfen wir annehmen, dass im Komplex Hg(tren) alle vier basischen Stickstoffatome der Tetraminmolekel dem Metall als Liganden dienen und nicht etwa eine oder zwei von ihnen nicht benützt werden und seitlich abstehen. Man kann das einmal daraus ersehen, dass der Hydrogenkomplex HgHtren sehr stark acid ist ( $pK$  in Chloridlösung = 6) und dann weiter aus einem Vergleich von  $*K_{\text{Hg(tren)}}^{\text{Hg}}$  mit  $*K_{\text{Hg(den)}}^{\text{Hg}}$ , der Bildungskonstanten des Triaminkomplexes, der zeigt, dass die vierte Amingruppe im „tren“ die Stabilität des Komplexes stark steigert ( $\lg *K_{\text{Hg(den)}}^{\text{Hg}}$  in 0,5-n. KCl: = 7,8 und in 0,5-n. KBr: = 4,2). Im Tetraminkomplex Hg(tren) sind also noch zwei schwache Koordinationsstellen unbesetzt, an welche sich in der Chloridlösung zwei Cl- und in der Bromidlösung zwei Br- angelagert haben werden. Das erklärt auch den Befund zwanglos, dass die Bildungskonstante in KBr grösser und nicht kleiner ist, denn die bekannte grössere Stabilität der Merkuribromokomplexe gegenüber den Chlorokomplexen gilt offenbar auch für die restlichen zwei Koordinationsstellen, welche das Tetramin übrig lässt.

Ein Gemisch von Quecksilbernitrat oder -perchlorat und  $\text{H}_3\text{tren}^{+3}$  verhält sich wie eine starke Säure, d. h. das Puffergebiet der Neutralisationskurve liegt bei derart tiefen  $pH$ -Werten, dass die Auswertung unmöglich ist. Das gilt aber nur für die beiden ersten Protonen. Nach  $a = 2$  steigt die Kurve an und man erhält für den Übergang: Htren  $\rightarrow$  tren  $pH$ -Werte zwischen 4 und 5, so dass ein Wert für die erste scheinbare Basizitätskonstante  $K_{\text{Htren}}^{\text{H}}$  zu erhalten ist. Diese Zahl hat die Bedeutung der Basizitätskonstanten  $K_{\text{HgHtren}}^{\text{H}}$  und gilt für:

$$0,1\text{-n. NaClO}_4: \lg K_{\text{HgHtren}}^{\text{H}} = 4,5 \pm 0,2$$

Dieser Wert ist deshalb von einem gewissen Interesse, weil er zeigt, dass HgHtren in halogenfreier Lösung eine wesentlich stärkere Säure ist als in 0,5-n. KCl, wo der  $pK$ -Wert 6,2 gefunden wurde. Das ist erneut ein Beweis dafür, dass der basische Stickstoff, der im Hydrogenkomplex das Proton trägt, bei dessen Verlust in die Koordinationsphäre des Metallatoms hineingenommen wird.

Wir haben nun weiter dadurch versucht, zu einem Wert für die Bildungskonstante des halogenfreien Komplexes Hg(tren) zu kommen, dass wir ein äquimolekulares Gemisch von  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  und der „tren“-Base mit einer Standard-Säure titrierten, welche Wasserstoffionen und Chlorionen im Verhältnis 3:2 enthielt (Standardlösung = 0,032-n.  $\text{HClO}_4$  + 0,066-n.  $\text{HCl}$ ). Dabei muss sich folgende Reaktion abspielen:



wobei man den Vorteil hat, dass der „tren“-Komplex halogenfrei, das nicht an „tren“ gebundene Quecksilber aber als Chlorokomplex am Gleichgewicht teilnimmt, wodurch das Puffergebiet wieder zu höheren pH-Werten verschoben wird. In der Tat liegt es nun zwischen  $a = \frac{1}{2}$  und  $a = 2\frac{1}{2}$  wieder bei  $\text{pH} = 5,4$  bis  $4,4$ , so dass der wahre Neutralisationsgrad  $g$  genau zu ermitteln ist. Die Unsicherheit einer rechnerischen Auswertung einer Titrationskurve nach (III) besteht aber darin, dass der pH-Wert und damit das Endergebnis sehr empfindlich ist auf kleine, unvermeidliche Fehler in der Zusammensetzung der Masslösung. Enthält diese eine Spur zu wenig  $\text{Cl}^-$  im Verhältnis zu  $\text{H}^+$ , so wird freies  $\text{Hg}^{+2}$ -Ion entstehen und der pH-Wert stark hinabgedrückt. Ist umgekehrt das Verhältnis von  $\text{HCl}$  zu  $\text{HClO}_4$  etwas grösser als 2:1, so wird das Umgekehrte passieren, und es werden zu hohe pH-Werte resultieren. Um diesem Umstand zu begegnen, haben wir deshalb in die zu titrierende Lösung noch eine kleine Menge überschüssiger Chlorionen untergebracht in einer Konzentration von  $5 \cdot 10^{-5}$ . Das sind etwa  $2\frac{1}{2}\%$  der Chlormenge, die während der Titration insgesamt zuzufügen ist, so dass ein Fehler in der Zusammensetzung der Masslösung von vielleicht maximal 0,5% das Ergebnis nicht wesentlich fälschen kann. Andererseits ist diese Chloridkonzentration derart klein, dass sich die Komplexe  $\text{HgCl}_3^-$  und  $\text{HgCl}_4^{-2}$  noch nicht bilden können und sicher auch vom  $\text{Hg}(\text{tren})$  kein  $\text{Cl}^-$  angelagert wird.

Die rechnerische Auswertung dieser Titrationskurve mit Hilfe der Gleichungen (1), die zu diesem Zweck noch etwas abzuändern sind, lieferte:

$$\text{in } 0,5\text{-n NaClO}_4: \lg K_{\text{Hg}(\text{tren})}^{\text{Hg}} = 22,8 \pm 0,5$$

Diese Zahl zeigt, dass der Halogen-freie Tetraminkomplex wirklich eine wesentlich kleinere freie Bildungsenergie besitzt als die Halogen-trenkomplexe.

9. Silber: Hier wurden die scheinbaren Basizitätskonstanten von „tren“ bei Gegenwart der konstant bleibenden freien Silberkonzentrationen  $[\text{Ag}] = 10^{-2}$  und  $6,6 \cdot 10^{-4}$ , die in Tabelle 2 registriert sind, ausgewertet. Dazu wurde die Annahme gemacht, es würden sich keine trimetallischen Komplexe:  $\text{Ag}_3\text{tren}$  und keine bimetallischen Hydrogenkomplexe wie:  $\text{Ag}_2\text{Htren}$  bilden. Dann reduzieren sich die Gleichungen I—17 auf die folgenden:

$$\left. \begin{aligned} K_{\text{Htren}}^{\text{H}} &= K_{\text{Htren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Ag}(\text{tren})}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot K_{\text{Ag}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_2\text{tren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_3\text{tren}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + \text{Ag} \cdot K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}}} \end{aligned} \right\} (4)$$

Wenn man die Zahlen aus Tabelle 2 einsetzt, so bekommt man einen Wert für  $K_{\text{AgH},\text{tren}}^{\text{Ag}}$  (deshalb nur einen, weil der Hydrogenkomplex während der Bromatkurve nicht entsteht), zwei Werte für  $K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}}$ , nämlich  $10^{5,6}$  (aus Kurve in Lösungsmittel IV) und  $10^{5,8}$  (aus Bromatkurve) und je einen Wert für die Bildungskonstanten von  $\text{Ag}(\text{tren})$  und  $\text{Ag}_2\text{tren}$ . Die Resultate lauten:

$$\lg K_{\text{AgH}_2\text{tren}}^{\text{Ag}} = 3,3 \pm 0,3$$

$$\lg K_{\text{AgHtren}}^{\text{Ag}} = 5,6 \pm 0,15$$

$$\lg K_{\text{Ag}(\text{tren})}^{\text{Ag}} = 7,8 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2\text{tren}}^{\text{Ag}} = 2,4 \pm 0,3$$

## Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit  $\beta, \beta', \beta''$ -Triaminotriäthylamin (= „tren“) und den folgenden Metallkationen:  $Mn^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Hg^{+2}$  und  $Ag^{+}$  untersucht. Bei den zweiwertigen Metallen bilden sich einzig bei Nickel und Quecksilber sehr instabile Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung:  $MH_2tren^{+4}$  und  $MHtren^{+3}$  als Zwischenstufen. Bei den andern ist das Gleichgewicht sehr einfach, indem daran einzig das Metallkation, die Tetraminmolekel in den Neutralisationsstufen:  $H_3tren^{+3}$ ,  $H_2tren^{+2}$ ,  $Htren^{+}$ ,  $tren$  und der Komplex  $M(tren)$  teilnehmen. Bei Silber ist es komplizierter, indem die folgenden Partikeln auftreten:  $AgH_2tren^{+3}$ ,  $AgHtren^{+2}$ ,  $Ag(tren)^{+}$  und  $Ag_2tren^{+2}$ . Von all diesen 16 Komplexionen sind die Bildungskonstanten ermittelt worden.

Wenn man Quecksilbersalze in einer Lösung, welche Chlorid oder Bromid enthält, mit dem Tetramin ins Gleichgewicht setzt, so bilden sich Komplexe, die neben „tren“ noch Halogen als Koordinationspartner enthalten.

Der Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung und der Chemischen Fabrik Uetikon am Zürichsee möchten wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit danken.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 129. Metallkomplexe mit Polyaminen III:

### Mit Triäthylentetramin = „trien“

von G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Herstellung reiner  $[H_4trien]$ -perchlorat-Lösungen.

Ein technisch reines, gelb gefärbtes Präparat<sup>1)</sup> von  $\beta, \beta'$ -Diamino-N,N'-diäthyläthylendiamin wurde im Hochvakuum über Natriummetall abdestilliert und nachher fraktioniert. Dabei ging die Hauptmenge völlig farblos bei 110°/ca. 0.1 mm über. Davon wurde schliesslich eine kleine Zwischenfraktion bei einer erneuten Destillation abgetrennt, deren Analysendaten mit der Formel übereinstimmen. Es zeigte sich jedoch bei der Ausführung der Messungen mit diesem Produkt, dass sowohl die Basizitätskonstanten als auch die Komplexbildungskonstanten, berechnet aus verschiedenen Punkten der Kurven, eine merkwürdig grosse Streuung aufwiesen, der sich über 0,2 bis 0,4 Einheiten im Log. der Konstanten erstreckte. Das war nur durch eine Uneinheitlichkeit des verwendeten Präparates erklärbar, und wir vermuten, dass das technische Produkt etwas  $\beta, \beta', \beta''$ -Triamino-triäthylamin (= „tren“) enthält, welches nicht durch Destillation entfernt werden kann und natürlich dieselben Analysendaten liefert wie das „trien“.

<sup>1)</sup> Der CIBA Aktiengesellschaft sei für die Überlassung des Präparates bestens gedankt.

Zur weiteren Reinigung wurde das technische Tetramin nun zweimal in das Addukt mit Kohlendioxyd verwandelt: Das Amin wurde in absolutem Äthanol gelöst und  $\text{CO}_2$  eingeleitet, wobei ein voluminöser Niederschlag entstand, der abfiltriert und im Vakuum der Wasserstrahlpumpe auf  $100^\circ$  erwärmt wurde, wobei das  $\text{CO}_2$  wieder abgegeben wird. Schliesslich wurde das Öl wieder im Hochvakuum destilliert. Dieses Produkt wurde dann mit genau drei Molen frisch destillierten Benzaldehydes zusammengegeben und die dabei entstehende Schiff'sche Base aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält sie in schönen, blassgelben Nadelchen, F  $86^\circ$ , in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *van Alphen*<sup>1)</sup>. Dieses Kondensat wird mit Säure sehr leicht wieder zerlegt, so dass wir es direkt für die Einwage verwendet haben. 4,105 g (= 0,01 Mol) eines frisch kristallisierten und über Nacht an der Luft getrockneten Präparates wurden mit 40 cm<sup>3</sup> n.  $\text{HClO}_4$  versetzt, mit Wasserdampf von Benzaldehyd befreit und auf 1 Liter verdünnt. Derart entstand eine Lösung von [ $\text{H}_1$ trien]-perchlorat, aus der die zur Titration gelangenden Lösungen hergestellt wurden.

### A. Die Basizitätskonstanten des „trien“.

Die Basizitätskonstanten des Tetramins in Lösungsmitteln mit der ionalen Stärke 0,1 und 0,5 sowie bei Gegenwart von Magnesiumsulfat, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Tetramins „trien“ bei  $20^\circ$ .

Lösungsmittel	$\lg \cdot K_{\text{Htrien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot K_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$	$\lg \cdot \bar{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$
0,1-n. KCl . .	9,92	9,20	6,67	3,32	29,11
0,5-n. KCl . .	9,92	9,25	7,00	3,85	30,02
0,064-n. KCl + 0,01-m. $\text{MgSO}_4$	9,92	9,20	6,81	3,87	29,80

Das Tetramin „trien“ ist für die ersten zwei Protonen eine Base von der für aliphatische Amine üblichen Stärke. Die Differenz der beiden ersten pK-Werte beträgt nur 0,7, entsprechend dem grossen räumlichen Abstand der beiden endständigen Aminogruppen, auf welchen die beiden Protonen des Ions  $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$  sitzen. Ähnliches gilt ja auch für das Tetramin „tren“, wo die Differenz der ersten pK-Werte auch 0,7 beträgt. Für die Anlagerung des dritten Protons unterscheiden sich aber „tren“ und „trien“ wesentlich voneinander. Das rührt davon her, dass beim „trien“ sich dieses dritte  $\text{H}^+$  an eines der mittelständigen Stickstoffatome anlagern muss, während beim „tren“ hierfür nochmals eine endständige Aminogruppe zur Verfügung steht. Die mittelständigen N sind aber durch die endständigen Ammoniumgruppen im  $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$  schon stark acidifiziert. So kommt es, dass der dritte pK-Wert beim „trien“ viel kleiner ist als beim „tren“. Dafür vermag aber das linear gebaute „trien“ noch ein viertes Wasserstoffion anzulagern, was das „tren“ im Aciditätsbereich des Wassers nicht tut. Auch das ist verständlich, denn das letzte basische Stickstoffatom im Kation  $\text{H}_3\text{trien}^{+3}$  wird nur von zwei nah gelegenen Ammoniumgrup-

<sup>1)</sup> *van Alphen*, R. 55, 415 (1936).

pen acidifiziert, dasjenige im  $H_3tren^{+3}$ , es ist das zentrale Atom, hingegen von deren drei. Deshalb betätigt sich das „trien“ als eine vierprotonige Base, und wir bekommen vier zu berücksichtigende Basizitätskonstanten.

Auch der Einfluss der ionalen Stärke auf die 4 pK-Werte von „trien“ ist ohne weiteres verständlich, da theoretisch zu erwarten ist, dass er mit jedem folgenden auf die Basenmolekel sitzenden Proton grösser wird. So sind denn die beiden ersten pK-Werte nicht oder nur sehr wenig, die Konstante  $K_{H_4trien}^H$  dagegen sehr stark von  $\mu$  abhängig. Die Konstante  $K_{H_3trien}^H$  nimmt in dieser Beziehung eine mittlere Stellung ein.

Unerwartet ist hingegen der grosse Einfluss von Magnesiumsulfat. Dieser wurde deshalb untersucht, weil für die Überschusskurven die Sulfate der Schwermetalle in einer Konzentration von 0,01-m. zugefügt und dafür, zur Konstanthaltung der ionalen Stärke, die Konzentration des KCl kleiner gehalten wurde. Diese Kurven zeigten alle eine Verlagerung des Puffergebietes zwischen  $a = 0$  und  $a = 1$ :  $H_4trien^{+4} \rightarrow H_3trien^{+3}$ , nach höhern pH-Werten, also gerade umgekehrt wie die andern Puffergebiete, bei denen die Komplexbildung mit dem zugesetzten Metallkation eine Senkung der pH-Werte bedingt. Es zeigte sich dann, dass diese Erscheinung auf das Sulfation zurückzuführen ist. Man kann sie auch mit  $\{K_2SO_4\}$  erzeugen und es erscheint nicht mehr zweifelhaft, dass sowohl das Ion  $H_4trien^{+4}$  als auch das Ion  $H_3trien^{+3}$  mit  $SO_4^{-2}$  assoziierte Ionenpaare von der Zusammensetzung:  $[H_4trien, SO_4]^{+2}$  und  $[H_3trien, SO_4]^+$  bilden. Die Bildungskonstanten dieser Partikeln sind überraschend gross und betragen etwa 700 für das erste und etwa 50 für das zweite Assoziat. Bei den Neutralisationskurven des Tetramins „tren“ und des Triamins „den“ ist auch ein gewisser Einfluss der Sulfationen auf die Puffergebiete zu verspüren; er ist jedoch viel geringer, so dass es nicht nötig war, auf ihn speziell Rücksicht zu nehmen. Hingegen wird das tiefst liegende Puffergebiet des Triamins „ptn“ ebenfalls stark durch Sulfationen beeinflusst. Offenbar entstehen derartige Ionenpaare immer dann, wenn die Ladungen des Polyammoniumions, also die Aminogruppen des Polyamins, räumlich nah beisammen sitzen. Wahrscheinlich spielen für deren Zusammenhalt auch Wasserstoffbrücken zwischen den N der Aminogruppen und den O des Sulfats eine Rolle.

Um dem erwähnten Einfluss der Sulfationen Rechnung zu tragen, sind in der Tabelle 1, letzte Zeile, die Basizitätskonstanten von „trien“ bei Gegenwart von Magnesiumsulfat registriert worden. Die Zusammensetzung dieses Lösungsmittels ist genau gleich wie diejenige, die während der Aufnahme der Überschusskurven herrschte, nur dass ein zweiwertiges Kation verwendet wurde, welches bei den verwendeten Konzentrationen keine Komplexe mit dem Tetramin bildet.

### B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildender Metalle.

a) Die Überschusskurven entstanden durch Titration der Kationsäure  $H_4\text{trien}^{+4}$  ( $[\text{trien}]_t = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart der zehnfachen Menge an Schwermetallsalz ( $[\text{M}]_t = 10^{-2}$ ). Die durch diesen Zusatz bewirkte Abnahme der Basizität des Tetramins findet in den vier neuen scheinbaren Basizitätskonstanten  $K_{H_j(\text{trien})}^H$  ihren quantitativen Ausdruck. Diese Konstanten sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2.**

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „trien“ ( $c = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart einer 10fachen Menge ( $c = 10^{-2}$ ) verschiedener Schwermetalle.

Metallkation	Mn <sup>+2</sup>	Fe <sup>+2</sup>	Co <sup>+2</sup>	Ni <sup>+2</sup>	Zn <sup>+2</sup>	Cd <sup>+2</sup>	Hg <sup>+2</sup>		Ag <sup>+</sup>	
Lösungsmittel	I	I	I	I	I	I	II	III	IV	V
lg $K_{H_1\text{trien}}^H$ . . .	16,2	13,3	5,7	4,8	5,1	6,3	5,6	7,2	7,4	8,0
lg $K_{H_2\text{trien}}^H$ . . .			11,5	9,4	10,9	11,6	11,2	7,5	6,3	6,7
lg $K_{H_3\text{trien}}^H$ . . .	6,8	6,8						7,0	5,8	6,5
lg $K_{H_4\text{trien}}^H$ . . .	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,8 <sub>5</sub>	3,8 <sub>5</sub>	3,3	3,3
lg $K_{H_4\text{trien}}^H$ . . .	26,9 <sub>0</sub>	23,9 <sub>5</sub>	21,0 <sub>0</sub>	18,0 <sub>5</sub>	19,9 <sub>0</sub>	21,8 <sub>3</sub>	20,6 <sub>9</sub>	25,5 <sub>0</sub>	22,8 <sub>7</sub>	24,5 <sub>0</sub>

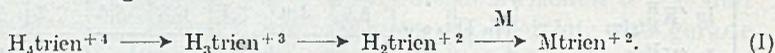
Lösungsmittel: I = 0,064-n. KCl + 0,01-m. MSO<sub>4</sub>  
 II = 0,5-n. KCl + 0,01-m. HgCl<sub>2</sub>  
 III = 0,5-n. KBr + 0,01-m. HgCl<sub>2</sub>  
 IV = 0,09-n. NaNO<sub>3</sub> + 0,01-n. AgNO<sub>3</sub>  
 V = 0,09-m. KBrO<sub>3</sub> + 0,01-n. KNO<sub>3</sub>  
 mit Suspension von {AgBrO<sub>3</sub>} }  $[\text{M}] = 10^{-2}$   
 }  $[\text{Ag}] = 6,6 \cdot 10^{-4}$

Die Tabelle 2 zeigt, dass der Wert der vierten Basizitätskonstante, durch die Gegenwart keines der untersuchten Metalle beeinflusst wird ( $K_{H_4\text{trien}}^H = K_{H_4(\text{trien})}^H$ ). [Man beachte bei dem Vergleich der Konstanten der Tabelle 2 und der Tabelle 1, dass das Lösungsmittel I dem dritten der Lösungsmittel der Tabelle 1 entspricht, die Lösungsmittel II und III demjenigen der mittleren Zeile von Tabelle 1 und schliesslich IV und V dem gewöhnlichen 0,1-n. KCl, erste Zeile der Tabelle 1.] Dieser Befund bedeutet, dass weder die Partikel  $H_4\text{trien}^{+4}$  (was ja selbstverständlich ist) noch  $H_3\text{trien}^{+3}$  sich an ein Metallkation anzulagern vermag, so dass das Puffersystem:  $H_4\text{trien}^{+4} \rightleftharpoons H_3\text{trien}^{+3}$  unbeeinflusst bleibt, was selbst eine flüchtige Betrachtung der Kurven ohne weiteres zeigt (siehe Fig. 1, Artikel I).

Auf das unverändert gebliebene Flachstück zwischen  $a = 0$  und  $a = 1$  ( $a = \text{Mole Alkalihydroxyd pro } H_4\text{trien}^{+4}$ ), das durch einen pH-Sprung abgeschlossen wird, folgt ein zweites Puffergebiet, das sich

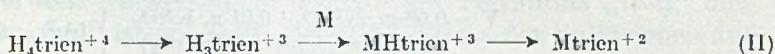
bis  $a = 4$  erstreckt. Das ist genau so wie bei den Überschusskurven mit „tren“, wo ebenfalls drei Protonen in ein und demselben Flachgebiet austreten. Eine genauere Analyse dieses Gebietes hat jedoch ergeben, dass es bei „trien“ deutlich steiler ist als bei „tren“. Bei jenem treten meistens drei Protonen in einem Schritt aus, während beim „trien“ Zwischenstufen entstehen. In dieser Beziehung können wir drei Fälle unterscheiden:

1. Bei Mangan und Eisen ist das Puffergebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 4$  im ersten Drittel etwas steiler und nachher flacher. (Siehe Kurve B, Fig. 1, Artikel I.) Man kann noch einen Wert bekommen für die Konstante  $'K_{H_3\text{trien}}^H$ , die sich als von derselben Grösse erweist wie  $K_{H_3\text{trien}}^H$ , so dass die vermutete Zwischenstufe nicht etwa ein Hydrogenkomplex, sondern das einfache Diammoniumion  $H_2\text{trien}^{+2}$  ist. Hingegen kann man keine Zahlen finden für die individuellen Konstanten  $'K_{H_2\text{trien}}^H$  und  $'K_{H\text{trien}}^H$ , sondern nur für deren Produkt. Die Neutralisation findet also nach folgendem Schema statt:



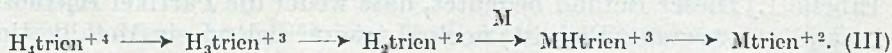
Die letzten beiden Protonen treten also in einem Schritt aus und es gibt keine Partikel mit Htrien im Gleichgewichtsgemisch.

2. Etwas anders ist es bei Kobalt, Nickel, Zink, Cadmium und Quecksilber in KCl. Hier ist das Puffergebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 4$  etwas flacher im ersten und etwas steiler im zweiten Teil. Die Komplexbildung setzt nicht erst nach  $a = 2$ , sondern schon nach  $a = 1$  ein und erfasst gleich zwei Protonen, die in einem einzigen Schritt hinausgeworfen werden. Wir können also schreiben:



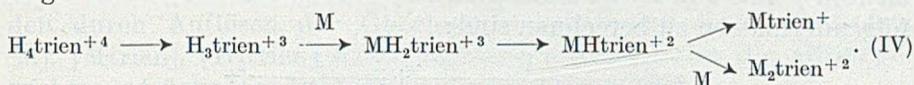
Als Zwischenprodukt entsteht demnach der Hydrogenkomplex  $MH\text{trien}^{+3}$  und erst dann der normale Komplex  $M\text{trien}^{+2}$ .

Ähnlich ist es mit Quecksilber in KBr. Der Unterschied gegenüber dem Umsatz mit Chloro-Quecksilber besteht nur darin, dass nicht schon das  $H_2\text{trien}^{+3}$ , sondern erst das Monoammoniumion  $H\text{trien}^{+2}$  mit dem am Metall sitzenden Halogenion zu konkurrieren vermag, so dass wir die Reaktion (III) bekommen:



3. Einen besondern Fall finden wir wiederum beim Silber. Zwar setzt die Komplexbildung schon bei  $a = 1$  ein, denn bereits  $'K_{H_3\text{trien}}^H$  ist viel kleiner als  $K_{H_3\text{trien}}^H$ . Sie führt aber im Gegensatz zu den Fällen 2 über zwei Zwischenstufen, die beide Hydrogenkomplexe sein müssen. Zudem zeigt ein Vergleich mit der Kurve im Lösungsmittel V, dass auch

der bimetallische Komplex am Gleichgewicht teilnimmt, so dass wir folgendes Schema bekommen:



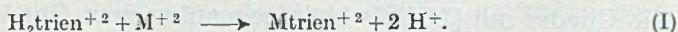
Die Berechnung der Bildungskonstanten dieser vier Silberkomplexe ist hinten im Teil C erläutert.

Beim Kupfer kann die Überschusskurve nicht ausgewertet werden. Sie verläuft bis  $a = 3$  bei sehr tiefen pH-Werten, d. h. das Gemisch von  $\text{H}_4\text{trien}^{+3}$  und  $\text{Cu}^{+2}$  verhält sich wie eine starke Säure. Zwischen  $a = 3$  und 4 beginnt sich ein höher gelegenes Puffergebiet abzuzeichnen, doch wird es überlappt von der durch die Fällung des Hydrochlorides  $\{\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}\}$  bewirkten Pufferung. (Siehe Kurve E, Fig. 1, Artikel I.)

b) Die Äquivalentkurven entstanden wieder durch Titration eines äquimolekularen Gemisches von  $\text{H}_4\text{trien}^{+4}$  und Schwermetallkation, beide angewandt in einer Konzentration von  $10^{-3}$ . Sie sehen äusserlich nicht viel anders aus als die Überschusskurven. Zwischen  $a = 0$  und  $a = 1$  haben wir wieder das unverändert liegende Puffergebiet:  $\text{H}_4\text{trien} \rightarrow \text{H}_3\text{trien}$ . Auf den pH-Sprung, der dieses abschliesst, folgt zwischen  $a = 1$  und  $a = 4$  wieder ein langes Flachgebiet, welches gegenüber der Überschusskurve bei etwas höhern pH-Werten liegt und etwas steiler verläuft. Dieses flache Stück wird bei den Äquivalentkurven bei  $a = 4$  durch einen kräftigen pH-Sprung abgeschlossen, was bei den Überschusskurven deshalb nicht der Fall ist, weil das überschüssig anwesende Metallkation dann als Hydroxyd oder Hydroxysalz auszufallen beginnt. Der scharfe pH-Sprung, der das Ende der Neutralisation bei den Äquivalentkurven anzeigt, wirkt sich sehr günstig auf die Genauigkeit zur Bestimmung von  $a$  (Abszissenwert) aus und das ist ein Grund mehr, weshalb die Resultate aus den Äquivalentkurven besser sind.

Die Auswertung der Äquivalentkurven geschah nach den allgemeinen Gleichungen I—21. Für die Koeffizienten  $\mu$  und  $\nu$  wurden dabei je nach dem Metall verschiedene Werte verwendet, nämlich:

Mn und Fe:  $\mu = 2$  und  $\nu = 0$ , weil das Puffergebiet der Äquivalentkurve bei pH-Werten oberhalb 7 liegt, so dass unter den Aciditätsstufen von „trien“ die Partikel  $\text{H}_2\text{trien}^{+2}$  die wichtigste ist und weil keine Hydrogenkomplexe auftreten. Deshalb müssen wir nach der Gleichgewichtskonstante  $K_1$  der folgenden Reaktion suchen:



Demgemäss haben die Gleichungen I—21 die folgende Gestalt:

$$\left. \begin{aligned} c &= [\text{M}] + [\text{Mtrien}] \\ c &= \alpha \cdot [\text{H}_2\text{trien}] + [\text{Mtrien}] \\ g \cdot c &= \beta \cdot [\text{H}_2\text{trien}] \end{aligned} \right\} \quad (\text{I})$$

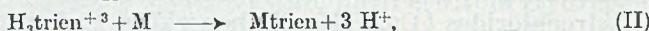
Da keine Hydrogenkomplexe vorkommen, sind die beiden Koeffizienten  $\gamma$  und  $\delta$  in I—21 beide gleich 1, während  $\alpha$  und  $\beta$  nach I—20 folgendermassen zu berechnen sind:

$$\alpha \equiv \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{Htrien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}} +$$

$$+ 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} + [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}}} + 2 + 3 \cdot [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} + 4 \cdot [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$$

Bei Co, Ni, Zn, Cd und Ag wurde aus der Äquivalentkurve die Gleichgewichtskonstante  $\mathbf{K}_{\text{II}}$  der Reaktion (II) berechnet:



was natürlich heisst:  $\mu = 3$  und  $\nu = 0$ . Da überall Hydrogenkomplexe auftreten, sind die Koeffizienten  $\gamma$  und  $\delta$  diesmal nicht 1, so dass wir an Stelle der Beziehungen (1) bekommen:

$$\left. \begin{aligned} c &= [\text{M}] + \gamma \cdot [\text{Mtrien}] \\ c &= \alpha \cdot [\text{H}_3\text{trien}] + \gamma \cdot [\text{Mtrien}] \\ c \cdot g &= \beta \cdot [\text{H}_3\text{trien}] + \delta \cdot [\text{Mtrien}], \end{aligned} \right\} (2)$$

für welche nach I—20 die folgenden Koeffizienten zu verwenden sind:

$$\alpha \equiv \frac{1}{[\text{H}]^3 \cdot \mathbf{K}_{\text{Htrien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}} + \frac{1}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}}$$

$$+ 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv \frac{1}{[\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_2\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}} + \frac{2}{[\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}}} + 3 + 4 \cdot [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{H}_4\text{trien}}^{\text{H}}$$

$$\gamma \equiv 1 + [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}} + [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{trien}}^{\text{H}}$$

$$\delta \equiv [\text{H}] \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}} + 2 \cdot [\text{H}]^2 \cdot \mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}} \cdot \mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{trien}}^{\text{H}}$$

Das letzte Glied rechts in den Ausdrücken für  $\gamma$  und  $\delta$  kommt nur für Silber in Betracht, während es bei Co, Ni, Zn und Cd gestrichen werden kann, weil ja bei diesen Metallen der Dihydrogenkomplex  $\text{MH}_2\text{trien}^{+4}$  nicht vorkommt. Die Basizitätskonstanten  $\mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}}$  und  $\mathbf{K}_{\text{MH}_2\text{trien}}^{\text{H}}$  gewinnt man aus den scheinbaren Konstanten der Tabelle 2 mit Hilfe der Gleichungen I—17 und I—19. Bei Co, Ni, Zn und Cd ist übrigens  $\mathbf{K}_{\text{MHtrien}}^{\text{H}}$  identisch mit  $\mathbf{K}_{\text{Htrien}}^{\text{H}}$  aus der Überschusskurve. Das geht aus der ersten der Beziehungen I—17 hervor, denn im Ausdruck rechts darf man im Zähler und im Nenner sowohl die 1 als auch die Glieder mit  $[\text{M}]^2$  als klein gegenüber dem Glied mit  $[\text{M}]$  streichen. Dann kann man durch  $[\text{M}]$  kürzen und erhält den Ausdruck rechts der Gleichung I—19 für  $j = 1$ .

Man kennt also aus den Überschusskurven alle Daten für die Anwendung der Gleichungen (1) und (2). Bei jeder Äquivalentkurve wurden 7 gleichmässig über das Puffergebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 4$

verteilte Punkte ausgewählt, aus den betreffenden pH-Werten  $g, \alpha, \beta, \gamma$  und  $\delta$  berechnet und in die Beziehungen (1) oder (2) eingesetzt. Mit den durch Auflösen der Gleichungen erhaltenen Konzentrationen  $[M], [M_{\text{trien}}], [H_2\text{trien}]$  bzw.  $[H_3\text{trien}]$  wurden dann die Gleichgewichtsausdrücke der Reaktionen I oder II gebildet.

Das Resultat dieser Berechnungen ist in Tabelle 3 zusammengestellt. Über die Genauigkeit der Konstanten  $K_I$  und  $K_{II}$  ist zu sagen, dass die Übereinstimmung der aus den 7 Punkten der Äquivalentkurven erhaltenen Zahlen recht gut war, lagen sie doch ohne Ausnahme innerhalb einer Fehlerbreite von 0,15 Einheiten für den Logarithmus der Konstanten.

**Tabelle 3.**

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten  $K_I$  bzw.  $K_{II}$  bei  $20^\circ, \mu = 0,1$ .

	Mn	Fe	Co	Ni	Zn	Cd	Ag	
							(IV)	(V)
lg $K_I$ . . . . .	-14,1 <sub>7</sub>	-11,2 <sub>0</sub>						
lg $K_{II}$ . . . . .			-14,7 <sub>0</sub>	-11,6 <sub>4</sub>	-13,6 <sub>4</sub>	-15,7 <sub>1</sub>	-18,1 <sub>4</sub>	
lg $K_{\text{Mtrien}}^M$ aus $K_I$ bzw. $K_{II}$ }	4,9 <sub>5</sub>	7,8 <sub>3</sub>	11,0 <sub>9</sub>	14,1 <sub>6</sub>	12,1 <sub>4</sub>	10,0 <sub>9</sub>	7,6 <sub>5</sub>	
lg $K_{\text{Mtrien}}^M$ aus Überschusskurve }	4,9 <sub>0</sub>	7,8 <sub>5</sub>	10,7 <sub>4</sub>	13,7 <sub>5</sub>	11,9 <sub>0</sub>	9,9 <sub>7</sub>	(8,24)	(7,73)

Aus  $K_I$  bzw.  $K_{II}$  ist sodann die Bildungskonstante von Mtrien berechnet worden nach den Gleichungen:

$$K_{\text{Mtrien}}^M = K_I \cdot K_{\text{Htrien}}^{II} \cdot K_{H_2\text{trien}}^{II} = K_{II} \cdot K_{\text{Htrien}}^{II} \cdot K_{H_2\text{trien}}^{II} \cdot K_{H_3\text{trien}}^{II}$$

wobei als Basizitätskonstanten die Werte der ersten Zeile der Tabelle 1 dienen. Die Resultate für die 7 Metalle, bei welchen Äquivalentkurven aufgenommen worden sind, finden sich in Zeile 3 der Tabelle 3. Sie sind nun zu vergleichen mit den Ergebnissen aus den Überschusskurven, die mit Hilfe von Gleichung I—18' erhalten worden sind. Die Übereinstimmung ist bei Mn und Fe ausgezeichnet, bei Zn und Cd befriedigend, während bei Co und Ni der Wert aus der Überschusskurve ziemlich viel kleiner ist. Wie im Artikel II auseinandergesetzt worden ist, müssen die Zahlen aus der Überschusskurve etwas kleiner ausfallen. Die Differenz sollte aber 0,2 Einheiten im Logarithmus nicht übersteigen. Bei Nickel ist die grosse Differenz von etwa 0,4 wahrscheinlich auf die langsame Einstellung der Potentiale zurückzuführen, denn hier ist die Komplexbildungsreaktion ein Zeitvorgang, und es wird deshalb bei der Überschusskurve leichter sein, an die Gleichgewichtspotentiale heranzukommen, als bei der Äquivalentkurve. Als besten Wert haben wir bei Mn, Fe, Co, Zn und Cd die Zahl aus der Äquivalentkurve gewählt, während bei Nickel die Resultate aus Äquivalent- und Überschusskurve gemittelt worden sind.

Bei Silber liefert die Überschusskurve, besonders im Lösungsmittel IV, einen viel grösseren Wert als die Äquivalentkurve, was natürlich darauf zurückzuführen ist, dass sich hier bimetallische Komplexe bilden und deshalb Gleichung I—18' nicht angewendet werden darf.

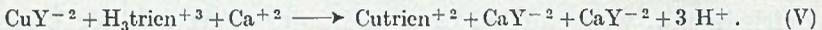
Bei Quecksilber wurde keine Äquivalentkurve aufgenommen.

Wir müssen uns nun noch mit den Äquivalentkurven des Kupfers beschäftigen. Diejenige mit  $\{\text{CuSO}_4\}$  verläuft, genau wie die Überschusskurve, bis  $a = 3$  bei zu tiefen pH-Werten, als dass eine Auswertung möglich wäre. Zwischen  $a = 3$  und  $a = 4$  sind die pH-Werte aber höher, nämlich zwischen 3,5 und 4,5. Es kann sich dabei nur um das Puffergebiet der Reaktion:  $\text{CuHtrien} \rightarrow \text{Cutrien}$  handeln, so dass man einen Wert bekommen kann für die Konstante:

$$\lg K_{\text{CuHtrien}}^{\text{H}} = 3,5 \pm 0,15.$$

Natürlich kann dieser nicht sehr genau werden, da  $\text{CuHtrien}^{+3}$  eine recht starke Säure ist.

Um nun eine Zahl für die Bildungskonstante von  $\text{Cutrien}^{+2}$  zu bekommen, haben wir uns wieder des Kunstgriffs bedient, das Metall in Form eines Komplexes mit der Base „trien“ ins Gleichgewicht zu setzen. Als Hilfskomplexp partner diente Äthylendiamin-tetraessigsäure, deren Anion mit Kupfer den Komplex  $\text{CuY}^{-2}$  bildet, der auch in stark sauren Lösungen stabil ist. Die Salze  $\{\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}\}$  (= Komplexon III von *Siegfried*),  $\{\text{CuSO}_4\}$  und  $\{\text{H}_4\text{trien Cl}_4\}$  wurden alle in derselben Konzentration von  $10^{-3}$  in die Lösung gebracht,  $\{\text{CaCl}_2\}$  in einer Konzentration von  $10^{-2}$  zugefügt, die ionale Stärke mit  $\{\text{KCl}\}$  auf 0,1 eingestellt und mit  $\{\text{NaOH}\}$  die Neutralisationskurve aufgenommen. Dabei werden zuerst in stark saurem Gebiet drei Mole  $\text{OH}^-$  aufgenommen, die für die Bildung von  $\text{CuY}^{-2}$  (nach:  $\text{H}_2\text{Y}^{-2} + \text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{CuY}^{-2} + 2\text{H}^+$ ) und die Überführung von  $\text{H}_4\text{trien}^{+4}$  in  $\text{H}_3\text{trien}^{+3}$  dienen. Nach einem schwachen pH-Sprung geht die Kurve dann in ein neues Puffergebiet zwischen den pH-Werten 4,5 und 6 über, innerhalb welchem erneut drei Äquivalente  $\text{OH}^-$  aufgenommen werden und sich der folgende Prozess abspielt:



Die Auswertung geschah mit Hilfe der folgenden Gleichungen (3):

$$\left. \begin{aligned} [\text{Cu}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{Cutrien}] \\ [\text{trien}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_3\text{trien}] + [\text{Cutrien}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [\text{H}_3\text{trien}] \\ [\text{Ca}]_t &= 10 \cdot c = [\text{Ca}] + [\text{CaY}] \\ [\text{Y}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{CaY}] \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

$\alpha$  und  $\beta$  haben wieder die Bedeutung wie bei den Gleichungen (2). Für die Ermittlung des wahren Neutralisationsgrades  $g$  nach I—12, werden die  $a$ -Werte am besten aus der Kurve selbst entnommen: Beim Eintritt in das auszuwertende Puffergebiet, angezeigt durch eine

deutliche Inflexion, beträgt  $a = 1$  und am Schluss des Puffergebietes, der durch einen guten pH-Sprung ausgezeichnet ist, beträgt  $a = 4$ .

Mit Hilfe von (3) wurden für 7 Punkte der beschriebenen Austauschkurve die Konzentrationen:  $[\text{CuY}]$ ,  $[\text{CaY}]$ ,  $[\text{Ca}]$ ,  $[\text{Cu}(\text{trien})]$  und  $[\text{H}_3\text{trien}]$  berechnet und die Gleichgewichtskonstante für die Reaktion (V) gefunden. Der grösste und der kleinste Wert des Logarithmus von  $K_V$  differierten dabei nur um 0,06 Einheiten. Das Resultat lautet:

$$\lg K_V = -13,6_4 \pm 0,05.$$

Daraus erhalten wir nun die gesuchte Bildungskonstante von  $\text{Cu}(\text{trien})$ :

$$K_{\text{Cu}(\text{trien})}^{\text{Cu}} = K_V \cdot K_{\text{H}_3\text{trien}}^{\text{H}} \cdot \frac{K_{\text{CuY}}}{K_{\text{CaY}}} = 20,3_5$$

### C. Zusammenstellung der Komplexbildungskonstanten.

1. Mangan(II):  $\lg K_{\text{Mn}(\text{trien})}^{\text{Mn}} = 4,9 \pm 0,05$

Der Hydrogenkomplex  $\text{MnHtrien}$  bildet sich nicht.

2. Eisen(II):  $\lg K_{\text{Fe}(\text{trien})}^{\text{Fe}} = 7,8 \pm 0,05$

Der Hydrogenkomplex  $\text{FeHtrien}$  bildet sich nicht.

3. Kobalt(II):  $\lg K_{\text{Co}(\text{trien})}^{\text{Co}} = 11,0 \pm 0,1$

$$\lg K_{\text{Co}(\text{Htrien})}^{\text{Co}} = 6,8 \pm 0,3$$

4. Nickel(II):  $\lg K_{\text{Ni}(\text{trien})}^{\text{Ni}} = 14,0 \pm 0,2$

$$\lg K_{\text{Ni}(\text{Htrien})}^{\text{Ni}} = 8,9 \pm 0,3$$

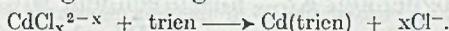
5. Kupfer(II):  $\lg K_{\text{Cu}(\text{trien})}^{\text{Cu}} = 20,4 \pm 0,1$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Htrien})}^{\text{Cu}} = 14,0 \pm 0,3$$

6. Zink:  $\lg K_{\text{Zn}(\text{trien})}^{\text{Zn}} = 12,1 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Zn}(\text{Htrien})}^{\text{Zn}} = 7,3 \pm 0,3.$$

7. Cadmium: Die in Tabelle 3 angegebene Zahl für die Bildungskonstante von  $\text{Cd}(\text{trien})$  gilt für ein Lösungsmittel mit Chlorionen, so dass sie die freie Energie des folgenden Prozesses misst:



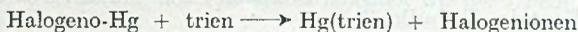
Wir müssen deshalb diese Konstante besonders kennzeichnen:

$$\lg^* K_{\text{Cd}(\text{trien})}^{\text{Cd}} = 10,1 \pm 0,05.$$

Um zu der wahren Bildungskonstante zu kommen, haben wir wieder mit  $r = 4,45$  zu multiplizieren (Begründung siehe Artikel II), so dass wir bekommen:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{trien})}^{\text{Cd}} = 10,7_5 \pm 0,05 \quad \lg K_{\text{Cd}(\text{Htrien})}^{\text{Cd}} = 7,1 \pm 0,3.$$

8. Quecksilber(II): Auch hier gelten die aus den scheinbaren Basizitätskonstanten der Tabelle 2 mit Hilfe der Gleichung I—18' berechenbaren Werte der Bildungskonstanten des Quecksilbertetramin-komplexes für den Umsatz:



$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg *K_{\text{Hg(trien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 11,3 \pm 0,05$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg *K_{\text{Hg(trien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 6,5 \pm 0,05.$$

Um zu den wahren Bildungskonstanten zu kommen, haben wir auch hier mit einem  $r$  zu multiplizieren, welches das Verhältnis des Gesamtquecksilbers zur Konzentration des freien  $\text{Hg}^{+2}$ -Ions in den beiden Lösungsmitteln angibt.  $r$  beträgt  $9,2 \cdot 10^{13}$  für die KCl-Lösung und  $7,0 \cdot 10^{19}$  für die KBr-Lösung. Derart bekommen wir:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg(trien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 25,2_6 \pm 0,05$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg(trien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 26,3_5 \pm 0,05.$$

Auch diesmal finden wir wieder verschiedene Zahlen für diese Bildungskonstante, je nachdem das Lösungsmittel Chloridionen oder Bromidionen enthält, so dass angenommen werden muss, dass auch der Komplex mit dem Tetramin „trien“ noch Halogenionen als Heteroliganden enthält.

Für die Hydrogenkomplexe bekommen wir:

$$\text{in 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg(Htrien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 20,9 \pm 0,3$$

$$\text{in 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg(Htrien)}^{\text{Hg}}}^{\text{Hg}} = 23,6 \pm 0,3.$$

9. Silber(I): Wie es der Vergleich der Ergebnisse aus Äquivalent- und Überschusskurve der Tabelle 3 beweist, bilden sich beim Silber wieder mehrkernige Komplexe. Um ihre Bildungskonstanten zu finden, ist die Gleichung I—18 durch Einsetzen der beiden Bruttohasizitätskonstanten der Überschusskurven in den Lösungsmitteln IV und V (siehe Tabelle 2) angewandt worden. Die dabei resultierenden Gleichungen wurden aufgelöst nach  $K_{Mz}^M$  und  $\bar{K}_{Mz}^M$  mit dem Ergebnis:  $10^{7,66}$  und  $10^{10,11}$  für die beiden Konstanten. Nun wurde die erste Gleichung der Beziehungen I—17 herangezogen. In dieser darf man im Ausdruck rechts, oben, das Glied mit  $[M]^2$  wegstreichen, was bedeutet, dass die Partikel  $\text{Ag}_2\text{Htrien}$  nicht vorkommen soll. Dann erhält man die Möglichkeit  $K_{\text{MHZ}}^M$  auszurechnen, sowohl mit dem Wert von  $K_{\text{Htrien}}^H$  aus der Überschusskurve in IV, als auch mit demjenigen aus der Überschusskurve in V. Die Ergebnisse lauten:  $K_{\text{MHZ}}^M = 10^{5,74}$  und  $= 10^{5,84}$ . Schliesslich wurde noch mit Hilfe des Wertes  $K_{\text{H}_2\text{trien}}^H$  der Überschusskurve in IV und der zweiten der Gleichungen I—17 die Bildungskonstante von  $\text{AgH}_2\text{trien}$  ausgerechnet.

Zusammengestellt lauten die Resultate folgendermassen:

$$\lg K_{\text{Ag(trien)}^{\text{Ag}}}^{\text{Ag}} = 7,7 \pm 0,05 \quad \lg K_{\text{Ag(H}_2\text{trien)}^{\text{Ag}}}^{\text{Ag}} = 2,8 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag(Htrien)}^{\text{Ag}}}^{\text{Ag}} = 5,8 \pm 0,1 \quad \lg K_{\text{Ag}_2\text{trien}}^{\text{Ag}} = 2,4 \pm 0,3$$

Man beachte, dass die erste dieser vier Konstanten in ausgezeichneter Übereinstimmung ist mit dem aus der Äquivalentkurve erhaltenen Wert in Tabelle 3.

## Zusammenfassung.

Es wurden die Gleichgewichte bei der Komplexbildung mit  $\beta, \beta'$ -Diamino- $N, N'$ -diäthyl-äthylendiamin (= „trien“) und folgenden Metallkationen:  $Mn^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Hg^{+2}$  und  $Ag^+$  untersucht. Dieses Tetramin unterscheidet sich vom „tren“, das kompakter gebaut ist, vor allem dadurch, dass bei der Komplexbildung fast stets — eine Ausnahme machen nur Mn und Fe — Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung  $MH_{trien}$  auftreten. Die Bildungskonstanten von  $M_{trien}$  sind fast alle kleiner als diejenigen von  $M_{tren}$ . Besonders gross ist der Unterschied bei Co, Zn und Cd. Kupfer bildet als einziges mit „trien“ einen stabileren Komplex als mit „tren“. Die Silberkomplexe der beiden Tetramine sind etwa von derselben Stabilität und es treten auch wieder die Partikeln:  $AgH_{trien}$ ,  $AgH_2trien$  und  $Ag_2trien$  auf.

Fast alle Titrationskurven, welche für diesen Artikel verwertet wurden, sind von unserem Laboranten, Herrn *Bernhard Maissen*, mit grosser Sorgfalt und Geduld aufgenommen worden, wofür ihm hier bestens gedankt sei.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

### 130. Metallkomplexe mit Polyaminen IV: Mit Diäthylentriamin = „den“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

Für die Reindarstellung des Triamins  $\beta, \beta'$ -Diaminodiäthylamin (= „den“) wurden grössere Mengen eines technischen Produktes<sup>1)</sup> mit Hilfe einer *Widmer*-Kolonnen im Vakuum der Wasserstrahlpumpe fraktioniert destilliert. Für die Messungen wurde eine kleine, bei völlig konstanter Temperatur übergelassene Zwischenfraktion verwendet:  $K_p = 89^\circ/12$  mm. Die Einwage geschah in zugeschmolzenen kleinen tarierten Glaskügelchen. Sie wurde in doppelt destilliertem Wasser gelöst und genau drei Mole HCl oder  $HNO_3$  zugegeben, so dass eine Lösung des Salzes  $\{[H_3den]X_3\}$  entstand. Diese Lösung diente nach entsprechender Verdünnung und Zugabe des Fremdelektrolyten (zur Konstanthaltung der ionalen Stärke) sowie eventuell des Salzes des komplexbildenden Metalls für die Aufnahme der Neutralisationskurven.

#### A. Die Basizitätskonstanten von „den“.

Die Basizitätskonstanten von „den“ für die ionalen Stärken  $\mu = 0,1$  und  $\mu = 0,5$  sind in Tabelle 1 registriert. Diejenigen in 0,5-n. Lösung werden wir für die Auswertung der bei Gegenwart von Quecksilber(II)-Ion aufgenommenen Kurven benötigen.

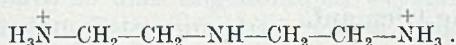
<sup>1)</sup> Für die Überlassung des Präparates möchten wir der *CIBA Aktiengesellschaft* bestens danken.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „den“ bei 20°.

	$\lg K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$	$\lg K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$	$\lg \bar{K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$
in 0,1-n. KCl . .	9,94	9,13	4,34	23,41
in 0,5-n. KCl . .	9,98	9,21	4,61	23,80

Im Ion  $\text{Hden}^+$  kann das Proton sowohl am mittleren als auch an einem der endständigen Stickstoffatome sitzen. Hingegen ist über die Struktur des Diammoniumions  $\text{H}_2\text{den}^{+2}$  kein Zweifel möglich, da die beiden Protonen aus elektrostatischen Gründen einen möglichst grossen Abstand in der Molekel einnehmen werden, so dass wir zu folgender Formel kommen:



Dem grossen räumlichen Abstand der beiden aciden Wasserstoffe im  $\text{H}_2\text{den}^{+2}$  entspricht der geringe Unterschied der beiden ersten pK-Werte. Die beiden Ammoniumgruppen müssen aber die Basizität des mittelständigen Stickstoffatoms stark schwächen, so dass vorauszu- sehen ist, dass der dritte pK-Wert besonders klein wird.

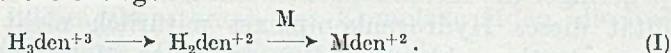
Auch die Veränderung ist verständlich, welche die drei Basizitätskonstanten bei Erhöhung der ionalen Stärke erleiden. Die erste Konstante  $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$  wird praktisch nicht verschoben, da in der Definitionsgleichung sowohl im Zähler als auch im Nenner die Konzentration eines einfach geladenen positiven Ions steht, so dass sich bei Einführung der Aktivitätskoeffizienten diese herausheben. Die beiden andern Basizitätskonstanten nehmen hingegen mit steigender ionaler Stärke zu, und zwar die dritte Konstante stärker als die zweite, da die freie Energie der Assoziation gleichsinnig geladener Ionen kleiner wird.

## B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart komplexbildenden Metalls.

a) Überschusskurven wurden einzig mit  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  und  $\text{Ag}^+$  aufgenommen. Auf diejenigen mit den andern Metallkationen durfte deshalb verzichtet werden, weil die Bildung von Hydrogenkomplexen zum voraus sehr unwahrscheinlich war, da auch das Tetramin „tren“ (siehe Artikel II) keine solchen bildet. Das „tren“ ist ja ein Substitutionsprodukt von „den“ und hat weit bessere Möglichkeiten zur gleichzeitigen Anlagerung von sowohl M als auch H.

Die Überschusskurven mit  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Cd}^{2+}$  von der Konzentration:  $[\text{M}]_t = 10^{-2} = 10 \cdot [\text{den}]_t$ , ergaben einen unveränderten Wert für die dritte Basizitätskonstante ( $K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}} = \bar{K}_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$ ). Das beweist, dass weder  $\text{H}_3\text{den}^{+3}$  noch  $\text{H}_2\text{den}^{+2}$  ein Metallkation anzulagern vermögen. Das auf die Neutralisation:  $\text{H}_3\text{den} \rightarrow \text{H}_2\text{den}$  folgende

Puffergebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  ist ein solches für zwei Protonen in einem Schritt (siehe Fig. 2, Artikel I), was zeigt, dass auch der Hydrogenkomplex  $MH_{den}^{+3}$  nicht im Gleichgewichtsgemisch auftritt. Der Neutralisationsvorgang bei Gegenwart von  $M$  entspricht also der folgenden Gleichung:



Da die beiden Protonen von  $H_2den^{+2}$  in einem Schritt austreten, sind  $'K_{Hden}^H$  und  $'K_{H_2den}^H$  nicht einzeln zu erhalten, sondern nur ihr Produkt, welches uns nach Gleichung I—18' die Bildungskonstante von  $Mden$  liefert.

Tabelle 2.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten von „den“ ( $c = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart eines Überschusses verschiedener Schwermetallsalze.

Metallkation	Ni	Cd	Ag		
Lösungsmittel	I	I	II	III	IV
$\lg 'K_{Hden}^H \dots$	10,6	13,4	6,8 <sub>9</sub>	7,0 <sub>2</sub>	16,1 <sub>9</sub>
$\lg 'K_{H_2den}^H \dots$			7,6 <sub>2</sub>	7,8 <sub>8</sub>	
$\lg 'K_{H_3den}^H \dots$	4,3 <sub>4</sub>				
$\lg \overline{K}_{H_3den}^H \dots$	14,9 <sub>4</sub>	17,7 <sub>4</sub>	18,8 <sub>5</sub>	19,2 <sub>4</sub>	20,5 <sub>3</sub>

- Lösungsmittel: I: 0,1-n. KCl+0,01-m. MSO<sub>4</sub> [M] = 10<sup>-2</sup>  
 II: 0,08-n. NaNO<sub>3</sub>+0,02-n. AgNO<sub>3</sub> [Ag] = 2·10<sup>-2</sup>  
 III: 0,09-n. NaNO<sub>3</sub>+0,01-n. AgNO<sub>3</sub> [Ag] = 10<sup>-2</sup>  
 IV: 0,09-m. KBrO<sub>3</sub>+0,01-n. KNO<sub>3</sub> } [Ag] = 6,6·10<sup>-4</sup>  
 mit Suspension von AgBrO<sub>3</sub>

In deutlichen Stufen verläuft hingegen die Neutralisation von  $H_2den^{+2}$  bei Gegenwart eines 20- und eines 10fachen Überschusses von Silber.  $'K_{H_3den}^H$  ist wiederum identisch mit  $K_{H_3den}^H$ , aber  $'K_{H_2den}^H$  ist kleiner als die entsprechende Konstante bei Abwesenheit von Schwermetall, was die Bildung des Hydrogenkomplexes  $AgHden^{+2}$  vermuten lässt. Man beachte aber, dass  $'K_{H_2den}^H$  auch in den Lösungsmitteln II und III grösser ist als  $'K_{Hden}^H$ . Also findet auch bei Gegenwart des Silberions die Neutralisation von  $H_2den$  fast in einem Schritt statt, und der Hydrogenkomplex tritt als Zwischenprodukt nur in kleiner Konzentration auf, und zwar in um so kleinerer, je geringer die Silberkonzentration ist. Im Lösungsmittel IV, wo das überschüssige Silber als festes Silberbromat anwesend ist und die Silberkonzentration [Ag] nur  $6,6 \cdot 10^{-4}$  beträgt, kann man die Zwischenstufe nicht mehr nachweisen, und die Neutralisation von  $H_2den$  findet wieder in einem Schritt statt, wie es bei Gegenwart von Nickel und Cadmium der Fall ist, so dass

nur noch das Produkt der beiden ersten Basizitätskonstanten messbar ist, nicht mehr hingegen die individuellen Werte. Diese Erscheinung hängt damit zusammen, dass die Bildung von  $\text{AgHden}^{+2}$  ( $\text{H}_2\text{den}^{+2} + \text{Ag}^+ \rightarrow \text{AgHden}^{+2} + \text{H}^+$ ) bei um so höhern pH-Werten stattfindet, je geringer die Metallkonzentration ist. Andererseits ist aber die Acidität dieses Hydrogenkomplexes natürlich nicht von der Metallkonzentration abhängig. Bei sinkender Metallkonzentration steigt also  $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$  an, während  $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$  ungefähr konstant bleibt, so dass sich die beiden Puffergebiete immer mehr überlappen.

b) Äquivalentkurven sind aufgenommen worden mit Co, Ni, Cu, Zn, Cd in 0,1-n. KCl als Lösungsmittel und mit Hg sowohl in 0,5-n. KCl als auch in 0,5-n. KBr und 0,5-n.  $\text{NaClO}_4$ . Bei Gegenwart von Mangan(II)- und Eisen(II)-salzen ist es nicht möglich Neutralisationskurven von  $\text{H}_3\text{den}^{+3}$  zu erhalten, da nach Zugabe von etwas mehr als 1 Äquivalent Alkalihydroxyd Fällungen entstehen. Zur Untersuchung der Komplexbildung von Fe und Mn mit dem Triamin „den“ müsste bei Gegenwart eines grösseren Überschusses des Hydrochlorides gearbeitet werden, wie es für den Fall der Komplexe des Äthylen-diamins von *J. Bjerrum*<sup>1)</sup> gemacht worden ist. Dieses *Bjerrum*'sche Verfahren dürfte deshalb anwendbar sein, weil man offenbar beim „den“, ähnlich wie beim Äthylen-diamin, die Bildung von Hydrogenkomplexen vernachlässigen darf.

Den Fall von Kupfer und Quecksilber in  $\{\text{NaClO}_4\}$  ausgenommen, verlaufen alle Äquivalentkurven zuerst über das unverändert liegende Puffergebiet von:  $\text{H}_3\text{den}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{den}^{+2}$ , welches durch einen kleinen pH-Sprung abgeschlossen wird. Von  $a = 1$  ab beginnt die Komplexbildung, die nach (I) vor sich geht, d. h. ohne Hydrogenkomplexe als Zwischenstufen. Deshalb kann das Puffergebiet nach den folgenden Gleichungen (1) ausgewertet werden, die aus I—21 bei Berücksichtigung der erwähnten Vereinfachungen hervorgehen.

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{M}] + [\text{Mden}] \\ [\text{Z}]_t &= c = \alpha [\text{H}_2\text{den}] + [\text{Mden}] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta [\text{H}_2\text{den}]. \end{aligned} \right\} (1)$$

Die beiden Koeffizienten  $\alpha$  und  $\beta$  findet man wieder nach I—20:

$$\alpha \equiv 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{Hden}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} + 1 + [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$$

$$\beta \equiv 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} + 2 + 3 \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{den}}^{\text{H}}$$

und  $g$  nach I—12:

$$g = 3 - a + ([\text{OH}] - [\text{H}])/c.$$

Für jede Kurve wurden 7 Punkte innerhalb des Puffergebietes zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  ausgewählt und mit Hilfe von (1) die Konzentrationen  $[\text{M}]$ ,  $[\text{Mden}]$  und  $[\text{H}_2\text{den}]$  ausgerechnet und derart zu-

<sup>1)</sup> *Jannik Bjerrum & P. Andersen*, Kgl. Danske Videnskabernes Selskab XXII, No.7.

sammen mit dem pH-Wert die Gleichgewichtskonstante  $K_I$  der Reaktion (I) erhalten.

$$K_I = \frac{[H]^2 \cdot [Mden]}{[M] \cdot [H_2den]}$$

Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Diese Tabelle enthält auch die Bildungskonstanten der Komplexe Mden, die aus  $K_I$  mit Hilfe von Gleichung (2) zu bekommen sind:

$$K_{Mden}^M = K_I \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H \quad (2)$$

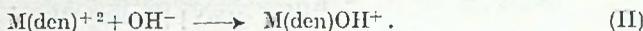
**Tabelle 3.**  
Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten  $K_I$ , gültig für 20°.

	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Hg in KCl	Hg in KBr
lg $K_I =$ . . . . .	-11,0	-8,4	(-3,2)	-10,2	-11,3	-11,4	-15,0
lg $K_{Mden}^M$ aus $K_I$ . . .	8,1	10,7	(15,9)	8,9	7,8	7,8	4,2
lg $K_{Mden}^M$ aus Ü. K. . .		10,5			7,7		

Bei Nickel und Cadmium haben wir nun wieder die Möglichkeit, den Wert aus der Äquivalentkurve mit der Konstante  $K_{Mden}^M$  aus der Überschusskurve (letzte Zeile, Tabelle 3) zu vergleichen. Wir finden dabei, genau wie bei der Untersuchung von „tren“ und „trien“, dass die Überschusskurve etwas kleinere Konstanten liefert. Die Gründe, die das wahrscheinlich bedingen, sind im Artikel II besprochen worden. Wir dürfen auch diesmal wieder die Zahl aus der Äquivalentkurve für genauer ansehen und das Resultat aus der Überschusskurve lediglich als Beweis betrachten, dass sich keine bimetallischen Komplexe bilden.

Bei Kupfer liefert die normale Äquivalentkurve nur einen vorläufigen Wert für die Bildungskonstante von Cu(den), weil das Puffergebiet der Reaktion (I) sich hier mit demjenigen des ersten Protons von  $H_3den^{+3}$  überlappt. Aus verschiedenen Punkten wurden Werte zwischen 15,7 und 16,2 gefunden für lg  $K_{Cuden}^{Cu}$ , also ziemlich stark streuende Zahlen, während sonst die Einzelresultate, deren Mittelwerte in Tabelle 3 aufgeführt sind, alle innerhalb von nur 0,1 Einheiten liegen.

Die Äquivalentkurve des Kupfers hat noch eine weitere Eigentümlichkeit. Bei  $a = 3$  ist nämlich die Fähigkeit des äquimolekularen Gemisches von Kupfer(II)-salz und  $H_3den^{+3}$  zur Aufnahme von Alkalihydroxyd noch keineswegs erschöpft. Nach einem gut ausgeprägten Sprung bei  $a = 3$  beginnt ein neues Puffergebiet, welches zwischen pH = 9 und 10 liegt, in dem sich nur der Vorgang (II) abspielen kann:

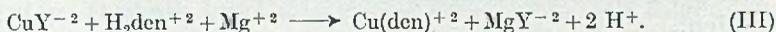


Der Komplex  $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$  ist also eine Säure (ein Protonendonator) vom  $\text{pK}$ -Wert 9,5. Diesem Umstand muss dann bei der Auswertung der Unterschusskurve des Kupfers Rechnung getragen werden. Aus dem erwähnten  $\text{pK}$ -Wert erhält man mit Hilfe von  $K_w$  die Bildungskonstante des Hydroxokomplexes:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = 4,5 \pm 0,1.$$

Natürlich muss man sich bei der Bildung dieses Hydroxokomplexes vorstellen, dass ein Proton aus der Wassermolekel abgegeben wird, welche im Komplex  $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$  noch als vierter Ligand des Zentralatoms dient.

Um zu einem zuverlässigeren Wert für die Bildungskonstante von  $\text{Cu}(\text{den})^{+2}$  zu kommen, haben wir noch eine Äquivalentkurve mit  $\text{CuY}^{-2}$  aufgenommen, ähnlich wie es bei der Untersuchung von „trien“ gemacht wurde. Um das Anion  $\text{Y}^{-4}$  der Äthylendiamin-tetraessigsäure abzufangen, haben wir diesmal das Magnesiumion verwendet, da  $\text{MgY}^{-2}$  eine für den Umsatz mit dem schwächeren Komplexbildner „den“ günstigere Stabilitätskonstante besitzt. Es wurde also ein äquimolekulares Gemisch von Kupfer(II)-salz ( $[\text{M}]_t = 10^{-3}$ ), Äthylendiamin-tetracetat ( $[\text{Y}]_t = 10^{-3}$ ) und Triaminhydrochlorid ( $[\text{den}]_t = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart eines Überschusses von Magnesiumsalz ( $[\text{M}' ]_t = 10^{-2}$ ) neutralisiert. Dieses Gemisch enthält in saurer Lösung alles Kupfer in Form des Komplexes  $\text{CuY}^{-2}$ . Bei Zugabe von Alkalihydroxyd während der Titration wird wiederum zuerst das Puffergebiet:  $\text{H}_3\text{den}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{den}^{+2}$  durchlaufen. Nach einem kleinen  $\text{pH}$ -Sprung folgt dann zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  ein weiteres Flachgebiet innerhalb der  $\text{pH}$ -Werte 6,6 bis 8,4. Hier findet der folgende Umsatz statt:



Für die Berechnung der Massenwirkungskonstanten der Reaktion (III) dienen die folgenden Gleichungen:

$$\left. \begin{aligned} [\text{M}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{Cuden}] \\ [\text{den}]_t &= c = \alpha \cdot [\text{H}_2\text{den}] + [\text{Cuden}] \\ [\text{Y}]_t &= c = [\text{CuY}] + [\text{MgY}] \\ [\text{M}' ]_t &= 10 \cdot c = [\text{Mg}] + [\text{MgY}] \\ [\text{H}]_t &= g \cdot c = \beta \cdot [\text{H}_2\text{den}] \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Dabei haben  $\alpha, \beta$  und  $g$  die bei den Gleichungen (1) angegebene Bedeutung. Mit Hilfe der fünf Gleichungen (3) wurden für 7 Punkte der Austauschkurve zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  die Konzentrationen  $[\text{CuY}]$ ,  $[\text{Cuden}]$ ,  $[\text{MgY}]$ ,  $[\text{Mg}]$  und  $[\text{H}_2\text{den}]$  berechnet und der folgende Massenwirkungsausdruck gebildet:

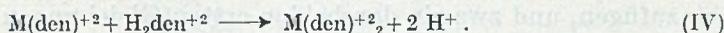
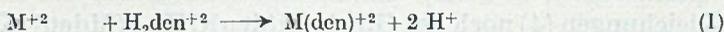
$$K_{\text{III}} = \frac{[\text{Cuden}] \cdot [\text{MgY}] \cdot [\text{H}]^2}{[\text{CuY}] \cdot [\text{H}_2\text{den}] \cdot [\text{Mg}]}$$

Für  $\lg K_{III}$  wurden Werte zwischen  $-13,07$  und  $-13,18$ , im Mittel:  $-13,12$  gefunden. Daraus erhält man nun die Bildungskonstante von  $Cu(den)^{+2}$  folgendermassen:

$$K_{Cu(den)} = \frac{K_{III} \cdot K_{CuY} \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H}{K_{MgY}} = 10^{16,05}$$

Als Bildungskonstanten von  $CuY^{-2}$  und  $MgY^{-2}$  wurden  $10^{15,8}$  und  $10^{8,7}$  eingesetzt. Man beachte, dass dieser bessere Wert für die Bildungskonstante von  $Cu(den)^{+2}$  in Übereinstimmung ist mit dem oben mitgeteilten vorläufigen Wert aus der gewöhnlichen Äquivalentkurve.

c) Unterschusskurven von  $H_3den^{+3}$  mit einer totalen Aminkonzentration von wieder:  $[den]_t = 10^{-3}$  und einer Metallkonzentration von:  $[M]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}$  wurden mit  $Co^{++}$ ,  $Ni^{++}$ ,  $Cu^{++}$ ,  $Zn^{++}$ ,  $Cd^{++}$  und  $Hg^{++}$  aufgenommen. Bei diesen Kurven folgen auf das unverändert liegende Puffergebiet:  $H_3den^{+3} \rightarrow H_2den^{+2}$  die sich leicht überlappenden Puffergebiete der Reaktionen I und IV:



Wie im Artikel I ausgeführt wurde, kann eine derartige Unterschusskurve nur dann ausgewertet werden, wenn die zwei Protonen von (IV) in einem Schritt austreten. Dann kann man die Gleichungen I—23 anwenden,

$$\left. \begin{aligned} [M]_t &= \frac{c}{2} = [Mden] \cdot \left( 1 + \frac{[H]^2 \cdot K_{Hden}^H \cdot K_{H_2den}^H}{[H_2den] \cdot K_{Mden}^M} \right) + [M(den)_2] \\ [Z]_t &= c = \alpha \cdot [H_2den] + [Mden] + 2 [M(den)_2] \\ [H]_t &= c \cdot g = \beta \cdot [H_2den] \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

$\alpha, \beta$  und  $g$  haben wieder die oben bei Gleichungen (1) angegebene Bedeutung. Für jede Kurve wurden aus dem Stück zwischen  $a = 2$  und  $a = 3$  die Wertepaare  $g, [H]$  von 6 bis 8 Punkten in (4) eingesetzt und die Gleichungen nach den Konzentrationen  $[H_2den]$ ,  $[Mden]$ ,  $[M(den)_2]$  aufgelöst. Als Bildungskonstante  $K_{Mden}^M$  diente der Mittelwert aus der Äquivalentkurve (Tabelle 3). Die erhaltenen Konzentrationen kann man dann zur Gleichgewichtskonstante der Reaktion (IV) zusammensetzen. Die aus jeder Kurve erhaltenen 6 bis 8 Einzelwerte für  $K_{IV}$  stimmten, wenn man von den Fällen des Kupfers und Quecksilbers absieht, vorzüglich miteinander überein, indem sie alle innerhalb der Grenzen von  $\pm 0,05$  für den Logarithmus lagen. Diese gute Übereinstimmung rechtfertigt nachträglich die gemachte Annahme der Nichtexistenz der Hydrogenkomplexe von der Zusammensetzung  $[M(den)(Hden)]^{+3}$ .

Tabelle 4.

Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten  $K_{IV}$ , gültig für 20°.

	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Hg(KCl)	Hg(NaClO <sub>4</sub> )
lg $K_{IV}$ . .	-13,1	-10,8	(-13,8)	-13,6	-13,7	[M(den) <sub>2</sub> ] = klein	(-12)

Aus den Zahlen der Tabelle IV sind dann die Bildungskonstanten für  $M(\text{den})_2$  berechnet worden, die unter C aufgeführt sind:

$$K_{M(\text{den})_2}^{\text{den}} = K_{IV} \cdot K_{I\text{den}}^{\text{II}} \cdot K_{H_2\text{den}}^{\text{II}}$$

Weniger sicher sind die Resultate bei Kupfer, weil das Puffergebiet der Reaktion (IV) sich hier überlappt mit demjenigen der Bildung des Hydroxokomplexes nach (II) und zugleich mit demjenigen des Überganges von  $H_2\text{den}^{+2}$  in „den“. Beim Punkt a = 2,5 der Unterschusskurve des Kupfers sind z. B. 40% des Triamins metallfrei, 25% liegen als  $\text{Cu}(\text{den})$  vor und nur je etwa 17% als  $\text{Cu}(\text{den})\text{OH}$  und  $\text{Cu}(\text{den})_2$ , so dass die Konzentration des höheren Komplexes nur etwa  $8 \cdot 10^{-5}$  beträgt. Um die Kurve auszuwerten, muss man in jeder der Gleichungen (4) noch das Glied:  $[\text{M}(\text{den})\text{OH}] = [\text{M}(\text{den})] \cdot K_{\text{Cu}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} \cdot K_w / [\text{H}]$  hinzufügen, und zwar in den beiden ersten Gleichungen mit positivem und in der dritten mit negativem Vorzeichen.  $K_w$  bedeutet das Ionenprodukt des Wassers.

Bei Quecksilber wird in der 0,5-n. KCl und der 0,5-n. KBr-Lösung kein höherer Komplex  $\text{Hg}(\text{den})_2$  gebildet. Die Rechnung liefert für die Konzentration dieser Partikel kleine Zahlen (unterhalb  $3 \cdot 10^{-5}$ ), die bald negativ und bald positiv sind, d. h. innerhalb der Fehlergrenzen die Konzentration:  $[\text{Hg}(\text{den})_2] = 0$ . Bei der Unterschusskurve mit Quecksilbernitrat in 0,5-n.  $\text{NaClO}_4$  steht es ähnlich wie bei Kupfer, nur dass die Verhältnisse noch etwas ungünstiger sind. Die Ergebnisse sind unter C (Abschnitt in Kleindruck) wiedergegeben.

### C. Die Komplexbildungskonstanten.

1. Kobalt(II):  $\lg K_{\text{Co}(\text{den})}^{\text{Co}} = 8,1 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Co}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 6,0 \pm 0,05$$

2. Nickel(II):  $\lg K_{\text{Ni}(\text{den})}^{\text{Ni}} = 10,7 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Ni}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 8,2 \pm 0,05$$

3. Kupfer(II)<sup>1)</sup>:  $\lg K_{\text{Cu}(\text{den})}^{\text{Cu}} = 16,0 \pm 0,1$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,3 \pm 0,3$$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = 4,5 \pm 0,1$$

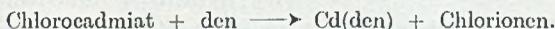
<sup>1)</sup> Der Kupferkomplex des Diäthylentriamins ist von *H. A. Laitinen, E. I. Onstott, J. C. Bailer & S. Swann* polarographisch untersucht worden (*Am. Soc.* 71, 1550 (1949)). Sie fanden dabei für die Dissoziationskonstante von  $\text{Cu}(\text{den})_2$  den Wert von  $1,4 \cdot 10^{-21}$ , was angenähert mit dem reziproken Wert des Produktes der von uns gefundenen beiden Konstanten übereinstimmt.

$$4. \text{ Zink: } \lg K_{\text{Zn}(\text{den})}^{\text{Zn}} = 8,9 \pm 0,05$$

$$\lg K_{\text{Zn}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,5 \pm 0,1 .$$

Die Genauigkeit dieser letzteren Bildungskonstante ist deshalb etwas weniger gross, weil sich auch beim Zink der Hydrogenkomplex  $\text{Zn}(\text{den})\text{OH}$  bildet, allerdings bei höhern pH-Werten als bei Kupfer, so dass die Störung nicht stark ist.

5. Cadmium: Die in der Tabelle 3 angegebene Zahl für die Bildungskonstante von  $\text{Cd}(\text{den})$  gilt für ein Lösungsmittel mit Chlorionen, so dass sie ein Mass für die freie Energie des folgenden Vorganges ist:



Ihrer besondern Bedeutung gemäss soll die Konstante wieder mit einem Stern gekennzeichnet werden:

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{den})}^{\text{Cd}} = 7,8 \pm 0,05 .$$

Um die wahre Bildungskonstante von  $\text{Cd}(\text{den})$  zu bekommen, haben wir wieder mit dem Faktor 4,45 zu multiplizieren (Begründung siehe Artikel II):

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{den})}^{\text{Cd}} = 8,45 \pm 0,05 .$$

Die Unterschusskurve liefert uns hingegen direkt die richtige Bildungskonstante von  $\text{Cd}(\text{den})_2$ , in deren Definitionsgleichung ja die Konzentration der freien Cadmiumionen gar nicht eingeht:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{den})_2}^{\text{den}} = 5,4 \pm 0,05 .$$

6. Quecksilber(II): Auch hier gelten die aus der Äquivalentkurve in 0,5-n. KCl und 0,5-n. KBr erhaltenen Konstanten für den Umsatz:



$$\text{In 0,5-n. KCl gilt: } \lg *K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 7,8 \pm 0,05$$

$$\text{In 0,5-n. KBr: } \lg *K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 4,2 \pm 0,05 .$$

Durch Multiplikation mit den Faktoren  $9,2 \cdot 10^{13}$  bzw.  $7,0 \cdot 10^{19}$  erhalten wir die freie Bildungsenergie des Komplexes  $\text{Hg}(\text{den})$  ausgehend von freiem  $\text{Hg}^{+2}$  und Triaminbase:

$$\text{In 0,5-n. KCl: } \lg K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 21,8 \pm 0,1$$

$$\text{In 0,5-n. KBr: } \lg K_{\text{Hg}(\text{den})}^{\text{Hg}} = 24,0 \pm 0,1 .$$

Auch diesmal erhalten wir also wieder verschiedene Bildungskonstanten, je nachdem in Chlorid- oder Bromidlösung gearbeitet wird, was bedeutet, dass auch der Komplex mit dem Triamin „den“ Halogen als weiteren Koordinationspartner enthält. Man beachte, dass der Unterschied der beiden Konstanten hier wesentlich grösser ist als beim „tren“- und beim „trien“- , so dass also dem Halogen ein grösserer Einfluss zukommt.

Leider erwies es sich als unmöglich, zu einem Wert für die Bildungskonstante des Halogen-freien „den“-Komplexes zu gelangen. Die Überschuss- und Äquivalentkurve mit Quecksilbernitrat in 0,5-n.  $\text{NaClO}_4$ , an Stelle von  $\text{KCl}$  und  $\text{KBr}$ , verlaufen zwischen  $a = 0$  und  $a = 2$  bei derart niedrigen pH-Werten, dass die Auswertung nicht durchführbar ist. Aber diese Kurven zeigten, dass die Komplexbildung bei Abwesenheit von Halogen über einen Hydrogenkomplex führt, da zwischen  $a = 2$  und  $a = 3$  das Puffergebiet einer schwachen Säure vorhanden ist, aus welchem  $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$  berechnet werden kann. Nach der ersten Gleichung I—17 (man darf im Ausdruck rechts sowohl im Zähler als auch im Nenner die 1 und die Glieder mit  $[\text{M}]^2$  streichen, so dass durch  $[\text{M}]$  gekürzt werden kann) hat diese scheinbare Konstante die Bedeutung der Bildungskonstanten des Hydrogenkomplexes  $\text{Hg}(\text{Hden})$  aus  $\text{Hg}(\text{den})$  und dem Proton. Es wurde folgende Zahl gefunden:

$$K_{\text{Hden}}^{\text{H}} = K_{\text{Hg}(\text{Hden})}^{\text{H}} = \frac{[\text{Hg}(\text{Hden})]}{[\text{H}] \cdot [\text{Hg}(\text{den})]} = 10^{3,9}.$$

Dieser Befund ist deshalb interessant, weil er zeigt, dass das Quecksilber(II)-ion auch gegenüber Polyaminen die Koordinationszahl 2 betätigen kann wie gegenüber Ammoniak, wo der Komplex  $\text{Hg}(\text{NH}_3)_2$  gebildet wird, welcher erst bei grossen Ammoniakkonzentrationen weitere  $\text{NH}_3$ -Molekeln anlagert.

Das Puffergebiet bei  $\text{pH} = 3,9$  der Äquivalentkurve mit  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  wird bei  $a = 3$  nur durch einen kleinen Sprung abgeschlossen, worauf weiter Alkali aufgenommen wird, und zwar in einem Puffergebiet zwischen  $a = 3$  und  $a = 4$ , in dessen Mittelpunkt der pH-Wert 7,6 herrscht. Natürlich handelt es sich hierbei wieder um die Hydroxokomplexbildung nach (II) und man kann die folgende Bildungskonstante ausrechnen:

$$K_{\text{Hg}(\text{den})\text{OH}}^{\text{OH}} = \frac{[\text{Hg}(\text{den})\text{OH}]}{[\text{Hg}(\text{den})] \cdot [\text{OH}]} = 10^{6,3}.$$

Die Bildung des Hydroxokomplexes zeigt erneut, dass  $\text{Hg}(\text{den})$  leicht weitere Liganden aufnimmt, also nicht nur  $\text{Cl}^-$  und  $\text{Br}^-$ , sondern auch  $\text{OH}^-$ .

Das Verhalten von  $\text{Hg}(\text{den})$  als Säure gemäss Vorgang (II) ist natürlich auch für die Auswertung der Unterschusskurve von Bedeutung. Solche Kurven, aufgenommen in 0,5-n.  $\text{KCl}$  und  $\text{KBr}$  zeigten, dass bei Gegenwart von Halogen die Partikel  $\text{Hg}(\text{den})$  keine Tendenz zeigt, eine zweite Triaminmolekel anzulagern. Bei Abwesenheit von Halogenion ist es jedoch anders. Die Unterschusskurve mit Quecksilbernitrat in 0,5-n.  $\text{NaClO}_4$  zeigt die Bildung von  $\text{Hg}(\text{den})_2$  deutlich. Die Puffergebiete für die Reaktionen (II) und (IV) überlappen sich aber derart stark, dass man keine genauen Werte für die Bildungskonstante erhalten kann. Wir haben gefunden:

$$\lg K_{\text{Hg}(\text{den})_2}^{\text{den}} \approx 7.$$

7. Bei Silber wurde die Komplexbildung mit dem Triamin mit Hilfe von drei verschiedenen Überschusskurven studiert (s. Tabelle 2). Da die Komplexbildung erst mit der Neutralisationsstufe  $\text{H}_2\text{den}^{+2}$  beginnt, reduzieren sich die zur Auswertung dienenden Beziehungen I—17 auf zwei Gleichungen, die ferner noch dadurch vereinfacht werden, dass wir annehmen dürfen, dass sich die Partikeln  $\text{Ag}_2\text{Hden}^{+3}$  und  $\text{Ag}_3\text{den}^{+3}$  nicht bilden:

$$\left. \begin{aligned} K_{\text{Hden}}^{\text{H}} &= K_{\text{Hden}}^{\text{H}} \cdot \frac{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Ag}(\text{Hden})}^{\text{Ag}}}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Agden}}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot K_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}}} \\ K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} &= K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{AgHden}}^{\text{Ag}}} \end{aligned} \right\} (5)$$

Als Produkt dieser Gleichungen (5) bekommen wir die Gleichung, welche I—18 entspricht:

$$\bar{K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} = \bar{K}_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}} \cdot \frac{1}{1 + [\text{Ag}] \cdot K_{\text{Agden}}^{\text{Ag}} + [\text{Ag}]^2 \cdot K_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}}} \quad (6)$$

Die drei Unbekannten, nämlich die Bildungskonstanten von  $\text{Ag}(\text{den})$ ,  $\text{Ag}_2(\text{den})$  und  $\text{Ag}(\text{Hden})$  können nun gefunden werden durch Einsetzen der Werte für  $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$ ,  $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$  und  $[\text{Ag}]$  aus Tabelle 2 sowie von  $K_{\text{Hden}}^{\text{H}}$  und  $K_{\text{H}_2\text{den}}^{\text{H}}$  aus Tabelle 1. Dabei werden 5 Gleichungen erhalten, was für jede Konstante zwei Lösungen ergibt. Ihre Mittelwerte betragen:

$$\lg K_{\text{Ag}(\text{den})}^{\text{Ag}} = 6,1 \pm 0,1$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2\text{Hden}}^{\text{Ag}} = 3,2 \pm 0,2$$

$$\lg K_{\text{Ag}_2\text{den}}^{\text{Ag}} = 1,4 \pm 0,2.$$

Die erhaltenen Resultate wurden dann noch weiter geprüft durch Auswertung einer Äquivalentkurve nach den Gleichungen I—21, wobei für  $\lg K_{\text{Ag}(\text{den})}^{\text{Ag}}$  die Zahl 6,0 gefunden wurde, die wir etwas weniger genau halten als den Wert aus den Überschusskurven.

### Zusammenfassung.

Mit  $\beta, \beta'$ -Diaminodiäthylamin (= „den“) bilden sich die folgenden Metallkomplexe, deren Bildungskonstanten ermittelt worden sind:  $\text{Co}(\text{den})$ ,  $\text{Co}(\text{den})_2$ ,  $\text{Ni}(\text{den})$ ,  $\text{Ni}(\text{den})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{den})$ ,  $\text{Cu}(\text{den})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{den})\text{OH}$ ,  $\text{Zn}(\text{den})$ ,  $\text{Zn}(\text{den})_2$ ,  $\text{Cd}(\text{den})$ ,  $\text{Cd}(\text{den})_2$ ,  $\text{Hg}(\text{den})$ ,  $\text{Hg}(\text{den})_2$ ,  $\text{Hg}(\text{Hden})$ ,  $\text{Hg}(\text{den})\text{OH}$ ,  $\text{Ag}(\text{den})$ ,  $\text{Ag}_2(\text{den})$ ,  $\text{Ag}(\text{Hden})$ . Das Zentralatom im Komplex  $\text{Hg}(\text{den})$  ist noch imstande, Halogenionen anzulagern.

Der *Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung* und der *Chemischen Fabrik Uetikon* möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit unsern besten Dank aussprechen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 131. Metallkomplexe mit Polyaminen V.

### Mit Triaminopropan = „ptn“

von J. E. Prue und G. Schwarzenbach.

(3. V. 50.)

1,2,3-Triaminopropan wurde ausgehend von Zitronensäure über Aceton-dicarbon-säure<sup>1)</sup>, Di-isonitroso-aceton<sup>2)</sup>, Diamino-aceton, dessen  $\text{N}, \text{N}'$ -Diacetylderivat, welches wiederum in das Oxim verwandelt und schliesslich reduziert wurde<sup>3)</sup>, hergestellt. Vor der Verwendung wurde das Trihydrochlorid  $\{\text{C}_3\text{H}_{11}\text{N}_3, 3 \text{HCl}\}$  so oft aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bis alle Analysendaten und das alkalimetrisch bestimmte Äquivalentgewicht der Theorie entsprachen.

Die Lösungen, mit denen die Neutralisationskurven aufgenommen wurden, entstanden alle durch Einwage des reinen Trihydrochlorids.

<sup>1)</sup> K. K. Koessler & M. T. Hanke, *Am. Soc.* **40**, 1717 (1918).

<sup>2)</sup> H. v. Pechmann & K. Wehsager, *B.* **19**, 2465 (1886).

<sup>3)</sup> Mann & Pope, *Proc. Roy. Soc.* **107**, (A), 80 (1925).

## A. Die Basizitätskonstanten von „ptn“.

Diese Konstanten sind in Tabelle 1 registriert. Es ist wieder das übliche Lösungsmittel von der ionalen Stärke  $\mu = 0,1$ , und für die Auswertung der Kurven mit Quecksilber ein solches von der ionalen Stärke  $\mu = 0,5$  verwendet worden. Die Überschusskurven mit Schwermetallsulfaten liessen dann vermuten, dass der dritte der pK-Werte von  $H_3ptn^{+3}$  speziell empfindlich auf das Sulfation reagieren würde. Deshalb sind auch noch Studien bei Gegenwart von Magnesiumsulfat ausgeführt worden, d. h. mit einem Salz, das den bei den Überschusskurven zugesetzten Schwermetallsulfaten völlig entspricht, dessen Kation jedoch das Triamin nicht komplex zu binden vermag.

Tabelle 1.

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten des Triamins „ptn“ bei 20°.

	$\lg K_{H_1ptn}^H$	$\lg K_{H_2ptn}^H$	$\lg K_{H_3ptn}^H$	$\lg \bar{K}_{H_3ptn}^H$
In 0,1-n. KCl . . . . .	9,59	7,95	3,72	21,26
In 0,5-n. KCl . . . . .	9,63	8,08	3,99	21,70
In 0,1-n. KCl mit 0,009-m. $MgSO_4$	9,59	7,95	3,95	21,49

Die beiden ersten pK-Werte des Triamins „ptn“ liegen erheblich weiter auseinander als beim Triamin „den“, was der grösseren räumlichen Nähe der beiden endständigen Aminogruppen entspricht, die nur durch eine Atomkette von drei Gliedern voneinander entfernt sind. Diese räumliche Nähe der drei Aminogruppen macht sich dann auch wieder beim dritten pK-Wert geltend, da das mittelständige  $NH_2$  natürlich durch die beiden endständigen Ammoniumgruppen im  $H_2ptn^{+2}$  eine starke Acidifizierung erfährt.

Auch der Einfluss der ionalen Stärke beim Übergang von 0,1-n. KCl zu 0,5-n. KCl ist durchaus normal. Die erste Basizitätskonstante wird wieder praktisch nicht beeinflusst, wohl aber die zweite und insbesondere die dritte, die 1,9mal ( $\lg 1,9 = 0,27$ ) grösser wird.

Unerwartet ist hingegen wieder der Einfluss des Magnesiumsulfates. Der Zusatz erhöht die ionale Stärke von 0,1 auf 0,136, was die dritte Basizitätskonstante um nur etwa 0,03 im Logarithmus grösser machen sollte. Demgegenüber findet eine Erhöhung um 0,23 Einheiten statt. Das muss wahrscheinlich auf die Bildung des Assoziates  $[H_3ptn \cdot SO_4]^+$  zurückgeführt werden, welches elektrostatisch oder durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird. Offenbar hängt die recht grosse Stabilität dieses Assoziates — man kann dafür eine Bildungskonstante von etwa 80 berechnen — damit zusammen, dass die drei  $-NH_3^+$  im  $H_3ptn^{+3}$  sich räumlich sehr nahe sind, denn im Falle von  $H_3den^{+3}$  ist der spez. Einfluss des Sulfats auf die dritte Basizitätskonstante nur unwesentlich. Wir sind dieser interessanten Erscheinung nicht weiter nachgegangen, da sie die Untersuchung der

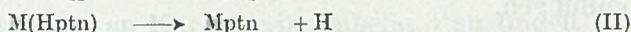
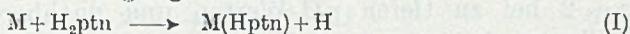
Metallkomplexe nicht stört, denn diese setzt erst mit den Stufen  $H_3ptn^+$  und  $ptn$  ein.

### B. Die Neutralisationskurven bei Gegenwart von komplexbildendem Metall.

a) Die Überschusskurven, d. h. die Neutralisationskurven von  $H_3ptn^{+3}$  (von der Konzentration:  $[ptn]_t = 10^{-3}$ ) bei Gegenwart eines etwa 10fachen Überschusses an Schwermetallkation ( $[M]_t = 10^{-2}$ ), offenbaren auf den ersten Blick den grossen Unterschied gegenüber der Komplexbildung mit dem Triamin „den“, da sie viel steiler verlaufen. Das rührt davon her, dass überall Hydrogenkomplexe auftreten.

Bei sämtlichen Überschusskurven liegt das Puffergebiet:  $H_3ptn^{+3} \rightarrow H_2ptn^{+2}$  an derselben Stelle wie bei Abwesenheit des Schwermetalls. Bei Co, Zn, Cd, Ag und Halogeno-Hg wird es bei  $a = 1$  durch einen deutlichen pH-Sprung abgeschlossen, während es bei Ni und Cu vom nachfolgenden Puffergebiet überlappt wird. Bei Ni und Cu kann also nur die Rechnung zeigen, dass  $'K_{H_3ptn}$  identisch ist mit  $K_{H_3ptn}$ .

Das sich nun anschliessende Kurvengebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  ist viel steiler als beim Triamin „den“, weil die beiden Protonen von  $H_2ptn^{+2}$  auch bei Gegenwart von Schwermetall nicht in einem Schritt, sondern stufenweise austreten (vgl. Fig. 2 und Fig. 3 im Artikel I), so dass wir die beiden Vorgänge I und II unterscheiden müssen:



Das bedeutet natürlich, dass  $'K_{H_3ptn}^H$  grösser ist als  $'K_{H_2ptn}^H$ . Aber leider lassen sich nur bei Ni, Cd, Ag und Bromo-Hg beide Konstanten aus der Überschusskurve entnehmen, weil sich bei den andern Metallen schon kurz nach  $a = 2$  Niederschläge zu bilden beginnen.

Die Überschusskurven liefern also folgende Konstanten:

Bei Ni, Cd, Ag, Hg (in KBr):  $'K_{H_3ptn}^H (= K_{H_3ptn}^H)$ ,  $'K_{H_2ptn}^H$  und  $'K_{H_1ptn}^H$

Bei Co, Zn, Hg (in KCl):  $'K_{H_3ptn}^H (= K_{H_3ptn}^H)$ ,  $'K_{H_2ptn}^H$  nicht aber  $'K_{H_1ptn}^H$

Wenn wir nun die Gleichungen I—17 anwenden, die hier die folgende Gestalt annehmen:

$$'K_{H_3ptn}^H = K_{H_3ptn}^H \cdot \frac{1 + [M] \cdot K_{MH_3ptn}^M}{1 + [M] \cdot K_{M_3ptn}^M} \quad (1)$$

und

$$'K_{H_2ptn}^H = K_{H_2ptn}^H \cdot \frac{1}{1 + [M] \cdot K_{MH_2ptn}^M}$$

so erkennt man, dass bei Co, Ni, Zn und Chloro-Hg nur die Bildungskonstante von  $MH_3ptn$ :  $K_{MH_3ptn}^H$  aus der Überschusskurve erhältlich ist, während man bei Ni, Cd, Ag und Bromo-Hg dazu noch die Bildungskonstante von  $Mptn$  bekommt.

Tabelle 2.

Scheinbare Basizitätskonstanten vom Triamin „ptn“ bei Gegenwart von Schwermetallsalzen.

Metallkation	Co	Ni	Zn	Cd	Hg		Ag	
Lösungsmittel	I	I	I	I	II	III	IV	V
$\lg 'K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$ . . . .	—	6,3 <sub>2</sub>	—	7,8 <sub>5</sub>	—	9,2 <sub>3</sub>	7,2 <sub>4</sub>	7,6 <sub>3</sub>
$\lg 'K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$ . . . .	5,8 <sub>5</sub>	3,9 <sub>0</sub>	5,7 <sub>0</sub>	5,8 <sub>5</sub>	6,1 <sub>8</sub>	7,9 <sub>7</sub>	6,5 <sub>8</sub>	7,5 <sub>1</sub>
$\lg 'K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}}$ . . . .	3,9 <sub>5</sub>	3,9 <sub>5</sub>	3,9 <sub>5</sub>	3,9 <sub>5</sub>	3,9 <sub>9</sub>	3,9 <sub>9</sub>	3,7 <sub>2</sub>	3,7 <sub>2</sub>
$\lg 'K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}}$ . . . .	—	14,1 <sub>5</sub>	—	17,6 <sub>5</sub>	—	21,1 <sub>9</sub>	17,5 <sub>4</sub>	18,8 <sub>6</sub>

Lösungsmittel I: 0,1-n. KCl+0,01-m. MSO<sub>4</sub>

II: 0,5-n. KCl+0,01-m. HgCl<sub>2</sub>

III: 0,5-n. KBr+0,01-m. HgBr<sub>2</sub>

IV: 0,09-n. NaNO<sub>3</sub>+0,01-n. AgNO<sub>3</sub>

V: 0,09-m. KBrO<sub>3</sub>+0,01-n. KNO<sub>3</sub>

AgBrO<sub>3</sub> in Suspension

} [M] = 10<sup>-2</sup>

} [Ag] = 6,6 · 10<sup>-4</sup>

Die Überschusskurven mit Mangan und Eisen sind nicht brauchbar, da die Niederschlagsbildung bereits kurz nach  $a = 1$  einsetzt, so dass nicht einmal  $'K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}}$  erhalten werden kann. Auch die Kurve mit Kupfer kann nicht ausgewertet werden. Hier liegt der Ast bis  $a = 2$  bei zu tiefen pH-Werten und nachher entstehen ebenfalls Fällungen.

b) Die Äquivalentkurven konnten mit Ausnahme derjenigen von Mn und Fe alle vollständig erhalten werden, da hier nirgends Niederschläge entstehen. Sie beginnen wieder mit dem Puffergebiet:  $\text{H}_3\text{ptn}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{ptn}^{+2}$ , welches bei  $a = 1$  durch einen etwas grösseren pH-Sprung abgeschlossen wird als bei den Überschusskurven, da die Komplexbildung nach (I) wegen der geringeren Konzentration [M] bei etwas höhern pH-Werten einsetzt. Der Verlauf der Kurve zwischen  $a = 2$  und  $a = 3$  ist gegenüber der Überschusskurve (solange diese nicht durch Niederschlagsbildung gestört ist) wenig verändert, da ja das Gleichgewicht (II) nicht durch die Metallkonzentration [M] beeinflusst wird. Die Äquivalentkurven unterscheiden sich also von den Überschusskurven dadurch, dass das Kurvenstück zwischen  $a = 1$  und 2 nach höhern pH-Werten verschoben erscheint. (Siehe Fig. 3, Artikel I.)

Um die Äquivalentkurven auszuwerten, haben wir die Gleichungen (8'') bis (10'') aus Artikel I:

$$[\text{M}]_t = [\text{M}] + [\text{MHptn}] + [\text{Mptn}]$$

$$[\text{Z}]_t = [\text{H}_3\text{ptn}] + [\text{H}_2\text{ptn}] + [\text{Hptn}] + [\text{ptn}] + [\text{MHptn}] + [\text{Mptn}]$$

$$[\text{H}]_t = 3 \cdot [\text{H}_3\text{ptn}] + 2 \cdot [\text{H}_2\text{ptn}] + [\text{Hptn}] + [\text{MHptn}]$$

folgendermassen umgeformt:

$$\left. \begin{aligned}
 c &= [M] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M + [Mptn] \\
 c &= \alpha \cdot [Hptn] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M + [Mptn] \\
 c \cdot g &= \beta \cdot [Hptn] + [M] \cdot [Hptn] \cdot K_{MHptn}^M
 \end{aligned} \right\} (2)$$

wobei:  $\alpha \equiv [H]^2 \cdot K_{H_2ptn}^H \cdot K_{H_3ptn}^H + [H] \cdot K_{H_2ptn}^H + 1 + 1/[H] \cdot K_{Hptn}^H$   
 $\beta \equiv 3 \cdot [H]^2 \cdot K_{H_2ptn}^H \cdot K_{H_3ptn}^H + 2 \cdot [H] \cdot K_{H_2ptn}^H + 1$   
 $g \equiv 3 - a + ([OH] - [H])/c; c = 10^{-3}.$

Man beachte, dass wir diesmal bei der Umformung die Konzentration von MHZ nicht nach den Gleichungen I—20 mit Hilfe von [MZ] ausdrückten wie in allen vorhergehenden Artikeln, sondern mit Hilfe von [M] und der Bildungskonstanten  $K_{MHZ}^M$ . Dadurch werden die Ausdrücke komplizierter und ihre algebraische Auflösung mühsamer. Dieser Weg ist aber der einzig gangbare, da diesmal ja die Basizitätskonstanten  $K_{MHZ}^H$  (numerisch identisch mit  $K_{HZ}^H$ , wenn keine bimetalischen Partikeln entstehen) nicht in allen Fällen bekannt sind. So wurde denn ein Mittelwert der Bildungskonstanten von MHptn aus der Überschusskurve für die Auswertung der Äquivalentkurve verwendet und in (2) eingesetzt. Die Gleichungen (2) wurden für je 6 Punkte mit a zwischen 1 und 3 nach den Konzentrationen [M], [Hptn], [Mptn] aufgelöst und damit die Gleichgewichtskonstante  $K_{III}$  der folgenden Reaktion erhalten:



Aus einem Mittelwert von  $K_{III}$ , der in Tabelle 3 zu finden ist, wurden sodann  $K_{Mptn}^M$  und  $K_{MHptn}^H$  nach (3) und (4) berechnet. Die erste dieser Konstanten ist im Abschnitt C zu finden und die zweite ebenfalls in der Tabelle 3.

$$K_{Mptn}^M = K_{III} \cdot K_{Hptn}^H \quad (3)$$

$$K_{MHptn}^H = K_{MHptn}^M / K_{III} \quad (4)$$

Tabelle 3.

Gleichgewichtskonstanten der Reaktion III aus den Äquivalentkurven.

	Co	Ni	Zn	Cd	Hg		Ag
	0,1-KCl	0,1-KCl	0,1-KCl	0,1-KCl	0,5-KCl	0,5-KBr	0,1-NaNO <sub>3</sub>
lg $K_{III}$ . . .	-2,7 <sub>9</sub>	-0,2 <sub>9</sub>	-2,8 <sub>4</sub>	-4,0 <sub>9</sub>	-3,7 <sub>3</sub>	-7,7 <sub>3</sub>	-4,0 <sub>9</sub>
lg $K_{MHptn}^H$ .	6,8 <sub>9</sub>	6,3 <sub>4</sub>	7,0 <sub>9</sub>	7,8 <sub>9</sub>	7,9 <sub>3</sub>	9,2 <sub>8</sub>	7,6 <sub>0</sub> (Lsg. IV) 7,5 <sub>2</sub> (Lsg. V)

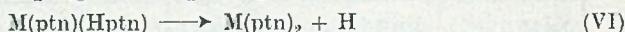
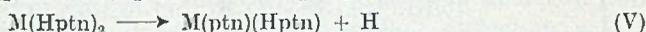
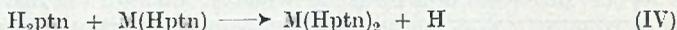
Bei Nickel, Cadmium, Bromoquecksilber und Silber ist ein Vergleich von  $K_{MHptn}^H$  aus Tabelle 3 mit dem Wert von  $K_{Hptn}^H$  aus Tabelle 2 möglich. Dieser ergibt, dass die Übereinstimmung ausgezeichnet ist.

Beim Silber erhält man natürlich zwei Werte für  $K_{\text{MIIptn}}^{\text{H}}$ , da man in (4) die Zahl für  $K_{\text{MIHptn}}^{\text{M}}$  aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (IV) oder diejenige aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (V) einsetzen kann, wobei man im ersteren Falle ein zuverlässigeres Resultat erhält. Man beachte, dass das Ergebnis mit  $K_{\text{IIptn}}^{\text{H}}$  der Überschusskurve in (V), nicht aber mit dem Wert aus der Überschusskurve im Lösungsmittel (IV), übereinstimmt. Das ist darauf zurückzuführen, dass sich bei Gegenwart der höhern Metallkonzentration im Lösungsmittel (IV) bimetallische Komplexe bilden und infolgedessen die erste der Gleichungen (1) nicht mehr anwendbar ist, sondern auf die allgemeinen Beziehungen I—17 zurückgegriffen werden muss. Dabei erhält man natürlich die Bildungskonstante von  $\text{Ag}_2\text{ptn}$ .

Die gute Übereinstimmung von  $K_{\text{MIHptn}}^{\text{H}}$  der Tabelle 3 mit  $K_{\text{IIptn}}^{\text{H}}$  der Tabelle 2 bei den zweiwertigen Metallen beweist andererseits die Abwesenheit der bimetallischen Komplexe im Gleichgewichtsgemisch der Überschusskurve. Dieser Beweis ist bei Co, Zn und Cu wegen der Unvollständigkeit der Überschusskurve nicht zu erbringen. Es erscheint aber völlig ausgeschlossen, dass bei diesen Metallen bimetallische Komplexe von der Zusammensetzung  $\text{M}_2\text{ptn}$  existieren, nachdem sie bei den andern Polyaminen nicht auftreten, die doch viel eher befähigt sind, derartige Assoziate zu bilden, als „ptn“. Zudem zeigte die gute Übereinstimmung der aus den 6 Punkten erhaltenen 6 Einzelwerte für  $K_{\text{III}}$ , dass offenbar die gegebene Interpretation der Messungen richtig ist.

Bei Kupfer stellt auch die Äquivalentkurve einen Spezialfall dar. Ihre rechnerische Behandlung ist im Abschnitt C besprochen.

c) Die Unterschusskurven haben sich beim Triamin „ptn“ als nicht verwertbar herausgestellt, mit alleiniger Ausnahme der Kurve beim Kupfer (siehe unten). Das Puffergebiet ist bei diesen Kurven über viele pH-Einheiten ausgezogen. So steigt z. B. beim Nickel der pH-Wert zwischen  $a = 0$  und  $a = 3$  fast linear von 3 auf 10 an. Dieser Befund beweist, dass eine ganze Reihe von verschiedenen Neutralisationsvorgängen ineinander hineingreifen. Offenbar überlagern sich die Vorgänge I und II mit den Reaktionen IV, V und VI:



### C. Die Komplexbildungskonstanten.

(Die Werte gelten für  $20^\circ$  und ein Lösungsmittel von der ionalen Stärke 0,1, ausgenommen beim Quecksilber.)

1. Kobalt(II):
- $$\lg K_{\text{Co}(\text{ptn})}^{\text{Co}} = 6,8 \pm 0,05$$
- $$\lg K_{\text{Co}(\text{IIptn})}^{\text{Co}} = 4,1 \pm 0,1$$

$$2. \text{ Nickel (II):} \quad \lg K_{\text{Ni}(\text{ptn})}^{\text{Ni}} = 9,3 \pm 0,05$$

$$\lg K_{\text{Ni}(\text{IIptn})}^{\text{Ni}} = 6,0_5 \pm 0,1$$

3. Kupfer (II): Bei diesem Kation müssen die Äquivalent- und Unterschusskurve speziell besprochen werden. Die Überschusskurve wurde nicht ausgewertet.

Die Äquivalentkurve zeigt zwischen  $a = 0$  und 1 ein tief liegendes Puffergebiet bei pH-Werten von 3 bis 4,2, welches durch einen kräftigen Sprung abgeschlossen wird, worauf sich bei  $\text{pH} = 7$  ein neues Puffergebiet abzuzeichnen beginnt. Dieses wird hingegen bei  $a = 3$  nicht etwa durch einen zweiten Sprung beendet, sondern es wird weiter Alkalihydroxyd verbraucht. Die Lösung bleibt oberhalb  $a = 2$  zunächst völlig klar, beginnt sich aber dann gegen  $a = 3$  zu trüben.

Von diesen beiden Puffergebieten der Äquivalentkurve wurde das erste unter der Annahme ausgewertet, dass es sich um eine Überlagerung der Vorgänge:  $\text{H}_3\text{ptn}^{+3} \rightarrow \text{H}_2\text{ptn}^{+2}$ , und:  $\text{H}_2\text{ptn}^{+2} + \text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{CuHptn}^{+3} + \text{H}(\text{I})$  handeln würde. Wir haben dabei die Gleichungen I—21 angewandt, mit  $\mu = 2$  und  $\nu = 1$ . Die beiden Koeffizienten  $\gamma$  und  $\delta$  bekommen den Wert 1. Aus 7 Punkten des Puffergebietes gewannen wir derart 7 Einzelwerte für die Bildungskonstante von  $\text{MHptn}$ , die maximal 0,17 Einheiten im Logarithmus auseinanderlagen. Für ein derart bei niedrigen pH-Werten liegendes Puffergebiet müssen die Fehler natürlich recht gross sein, so dass die gegenseitige Übereinstimmung als befriedigend zu bezeichnen ist. Als Resultat bekamen wir den folgenden Mittelwert:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{IIptn})}^{\text{Cu}} = 8,8 \pm 0,1$$

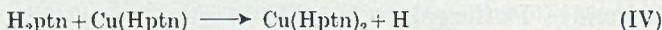
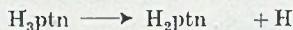
Das zweite, obere Puffergebiet der Äquivalentkurve kommt sicher dadurch zustande, dass einmal  $\text{CuHptn}^{+3}$  zu  $\text{Cu}(\text{ptn})^{+2}$  neutralisiert wird (II) und sich aber dann auch der Hydroxydkomplex von der Zusammensetzung  $\text{Cu}(\text{ptn})\text{OH}^+$  bildet. Zwischen mehreren derartigen Teilchen findet dann Vernetzung statt, die schliesslich zur Niederschlagsbildung führt. Der erste Teil dieses obern Flachstückes, etwa bis  $a = 2,6$ , gehorcht genau der Gleichung des Puffergebietes einer einfachen einprotonigen Säure. Wenn wir nun annehmen, dass es sich dabei um die ungestörte Neutralisation des Protonendonators  $\text{CuHptn}^{+3}$  (Reaktion II) handelt und die Hydroxokomplexbildung erst später einsetzt, so erhalten wir den  $\text{pK}$ -Wert des Hydrogenkomplexes, also:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{IIptn})}^{\text{H}} = 7,3 \pm 0,05.$$

Damit kennen wir aber nach I—19 auch die Bildungskonstante von  $\text{Cu}(\text{ptn})$ :

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{ptn})}^{\text{Cu}} = 11,1 \pm 0,1$$

Die Unterschusskurve ist beim Kupfer ebenfalls eine Ausnahme. Die Kurve zeigt zwei scharf durch einen guten pH-Sprung bei  $a = 2$  getrennte Flachgebiete. Das erste durchläuft die pH-Werte 3,3 bis 4,8 und kommt durch die Überlagerung folgender Vorgänge zustande:



Da die Gleichgewichtskonstanten der beiden ersten dieser drei Reaktionen bekannt sind, kann man die Gleichgewichtskonstante für die dritte aus jedem Punkt dieses ersten Puffergebietes ausrechnen. Man verwendet dabei die Gleichungen I—23, in welchen für Z einfach Hptn zu setzen ist. Wegen der tiefen Lage dieses Puffergebietes ist die Genauigkeit allerdings nicht gross. Wir haben erhalten:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,5 \pm 0,3$$

Beim obern Puffergebiet der Unterschusskurve, welches sich zwischen  $a = 2$  und 3 und pH-Werten von 7 bis 9 befindet, handelt es sich um die Neutralisation der zweiprotonigen Säure:  $\text{Cu}(\text{Hptn})_2^{+4}$ , also um die Reaktionen (V) und (VI). Die Auswertung geschah nach der im Artikel I im Abschnitt Aa (einfache Neutralisationskurven) beschriebenen graphischen Methode und lieferte folgendes Resultat:

$$\text{p}K_1 = \lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{H}} = 7,3 \pm 0,05$$

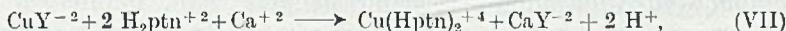
$$\text{p}K_2 = \lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})(\text{ptn})}^{\text{H}} = 7,9 \pm 0,05$$

Diese beiden Basizitätskonstanten sind viel genauer als die Bildungskonstante von  $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$  aus dem untern Puffergebiet der Unterschusskurve. Wir haben uns deshalb bemüht, noch einen bessern Wert für diese zu erhalten. Dazu muss man die Komplexbildung wieder in ein höheres pH-Gebiet verlegen. Wir haben zu diesem Zweck eine zweite Unterschusskurve aufgenommen, bei welcher der Kupferkomplex  $\text{CuY}^{-2}$  der Äthylendiamin-tetraessigsäure mit dem Triamin „ptn“ umgesetzt wird. Die Lösung enthielt:

$$[\text{Cu}]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}, \quad [\text{Y}]_t = \frac{1}{2} \cdot 10^{-3}, \quad [\text{H}_3\text{den}] = 10^{-3}$$

und einen grossen Überschuss an Calciumsalz:  $[\text{Ca}]_t = 10^{-2}$ , um das Y bei der Komplexbildung zwischen Cu und ptn abzufangen. Diese zweite Unterschusskurve zeigt zuerst die Neutralisation:  $\text{H}_3\text{den} \rightarrow \text{H}_2\text{den}$ , die durch einen kräftigen pH-Sprung abgeschlossen wird. Dann tritt man in ein Puffergebiet zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  ein, das sich über den weiten pH-Bereich von 5,8 bis 9 erstreckt. Für die rechnerische Auswertung wurde die einzige Annahme gemacht, dass sich beim Austausch von Y gegen ptn am Kupfer keine Komplexe bilden würden, die sowohl Y als auch ptn enthalten, dass man also die Par-

tikeln  $\text{CuY}(\text{H}_j\text{ptn})$  ( $j = 1$  oder  $0$ ) nicht zu berücksichtigen brauche. Dann kann die Neutralisationsreaktion zwischen  $a = 1$  und  $a = 3$  nur folgendermassen formuliert werden:



gefolgt von der Neutralisation des Protonendonators  $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$ , also den Reaktionen (V) und (VI).

Die rechnerische Auswertung erfolgte nach den Gleichungen (5):

$$\left. \begin{aligned} [\text{Cu}]_t &= c/2 = [\text{CuY}] + \gamma \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{Y}]_t &= c/2 = [\text{CuY}] + [\text{CaY}] \\ [\text{ptn}]_t &= c = \alpha' \cdot [\text{H}_2\text{ptn}] + 2 \cdot \gamma \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{H}]_t &= c \cdot g = \beta' \cdot [\text{H}_2\text{ptn}] + \delta \cdot [\text{Cu}(\text{Hptn})_2] \\ [\text{Ca}]_t &= 10 \cdot c = [\text{Ca}] + [\text{CaY}] \end{aligned} \right\} (5)$$

$g$  ist wieder der wahre Neutralisationsgrad des Triamins, berechenbar nach S. 951 und die Verteilungsfunktionen haben die folgende Bedeutung:

$$\alpha' = [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_3\text{ptn}}^{\text{H}} + 1 + 1/\text{H} \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} + 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} \cdot K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$$

$$\beta' = 3 \cdot [\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}} + 2 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}}$$

$$\gamma = 1 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}} + 1/[\text{H}]^2 \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}} \cdot K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{H}}$$

$$\delta = 2 + 1/[\text{H}] \cdot K_{\text{CuH}_2(\text{ptn})_2}^{\text{H}}$$

Mit Hilfe der 5 Gleichungen (5) kann man für jeden Punkt des obern Puffergebietes der zweiten Unterschusskurve die Konzentrationen:  $[\text{CuY}]$ ,  $[\text{CaY}]$ ,  $[\text{Ca}]$ ,  $[\text{H}_2\text{ptn}]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Hptn})_2]$  ausrechnen und damit die Gleichgewichtskonstante der Reaktion (VII) bekommen. Diese Rechnung wurde für 6 Punkte ausgeführt, und zwar solche mit  $a$ -Werten zwischen 1 und 2, weil oberhalb  $a = 2$  vor allem die Reaktionen (V) und (VI) massgebend sind. Dabei wurden für die Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{VII}}$  Werte erhalten, die zwischen  $10^{-8,03}$  und  $10^{-8,00}$  lagen. Der Mittelwert beträgt:

$$\lg K_{\text{VII}} = -8,03 \pm 0,05$$

Daraus bekommt man nun die Bildungskonstanten des Komplexes  $\text{Cu}(\text{Hptn})_2$  folgendermassen:

$$\bar{K}_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = \frac{[\text{Cu}(\text{Hptn})_2]}{[\text{Cu}] \cdot [\text{Hptn}]^2} = \frac{K_{\text{VII}} \cdot K_{\text{CuY}} \cdot (K_{\text{H}_2\text{ptn}}^{\text{H}})^2}{K_{\text{CaY}}} = 10^{16,1}$$

Für die Bildungskonstanten von  $\text{CuY}^{-2}$  und  $\text{CaY}^{-2}$  wurden die Zahlen  $10^{18,8}$  und  $10^{10,6}$  eingesetzt. Durch Kombination mit der Bildungskonstante von  $\text{Cu}(\text{Hptn})$  aus der Äquivalentkurve erhält man aus der obigen Bruttokonstante:

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,3 \pm 0,1$$

Die Übereinstimmung mit dem direkt aus der ersten Unterschusskurve erhaltenen Zahl ist innerhalb der Fehlergrenzen und zeigt, dass die verschiedenen Kurven richtig interpretiert worden und die gemachten Annahmen gerechtfertigt sind.

Durch Kombination der Bildungskonstanten  $K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{Hptn}}$  mit den Basizitätskonstanten  $K_{\text{Cu}(\text{Hptn})_2}^{\text{H}}$ ,  $K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{H}}$  und  $K_{\text{Hptn}}^{\text{H}}$  lassen sich dann weiter die folgenden interessanten Grössen gewinnen:

$$\lg K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{ptn}} = 9,6$$

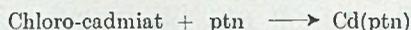
$$\lg K_{\text{CuH}(\text{ptn})_2}^{\text{Hptn}} = 7,3$$

$$\lg K_{\text{Cu}(\text{ptn})_2}^{\text{ptn}} = 9,0$$

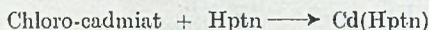
4. Zink:  $\lg K_{\text{Zn}(\text{ptn})}^{\text{Zn}} = 6,75 \pm 0,05$

$$\lg K_{\text{Zu}(\text{Hptn})}^{\text{Zn}} = 4,25 \pm 0,1$$

5. Cadmium: Hier bekommt man in 0,1-n. KCl-Lösung vorerst wieder die Gleichgewichtskonstante des Umsatzes:



und



mit den folgenden Werten:

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{ptn})}^{\text{Cd}} = 5,8 \pm 0,05$$

$$\lg *K_{\text{Cd}(\text{Hptn})}^{\text{Cd}} = 4,1 \pm 0,1$$

Für die wahren Bildungskonstanten erhält man hingegen:

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{ptn})}^{\text{Cd}} = 6,45 \pm 0,05$$

$$\lg K_{\text{Cd}(\text{Hptn})}^{\text{Cd}} = 4,75 \pm 0,1$$

## 6. Quecksilber (II):

$$\text{scheinbare Konstanten in 0,5-n. KCl: } \left\{ \begin{array}{l} \lg *K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 5,6 \pm 0,1 \\ \lg *K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 3,9 \pm 0,1 \end{array} \right.$$

$$\text{scheinbare Konstanten in 0,5-n. KBr: } \left\{ \begin{array}{l} \lg *K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 1,9 \pm 0,1 \\ \lg *K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 1,5 \pm 0,2 \end{array} \right.$$

$$\text{wahre Konstanten in 0,5-n. KCl: } \left\{ \begin{array}{l} \lg K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 19,6 \pm 0,1 \\ \lg K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 17,9 \pm 0,1 \end{array} \right.$$

$$\text{wahre Konstanten in 0,5-n. KBr: } \left\{ \begin{array}{l} \lg K_{\text{Hg}(\text{ptn})}^{\text{Hg}} = 21,8 \pm 0,1 \\ \lg K_{\text{Hg}(\text{Hptn})}^{\text{Hg}} = 21,3 \pm 0,2 \end{array} \right.$$

Genau wie bei den in den Artikeln II, III und IV untersuchten Polyaminen, finden wir auch hier beim „ptn“ wieder einen grossen Unterschied in der wahren Bildungskonstante von  $\text{Hg}(\text{ptn})$  und

Hg(Hptn), je nachdem in Chlorid- oder in Bromidlösung gearbeitet wird. Auch der Komplex mit dem Triaminopropan nimmt also noch Halogenionen auf und diese müssen hier besonders wichtig sein, da das „ptn“ gegenüber „den“ und besonders gegenüber den Tetraminen ein schlechter Koordinationspartner ist. Deshalb sind die Unterschiede der Konstanten in KCl und KBr auch besonders gross. Bemerkenswert ist, dass der Komplex Hg(ptn) in KBr kaum stabiler ist als Hg(Hptn). Die dritte Aminogruppe trägt also kaum mehr etwas zur Stabilisierung des Komplexes bei, so dass man annehmen kann, sie diene überhaupt nicht als Koordinationspartner.

7. Silber: Hier wurden vor allem die beiden Überschusskurven in den Lösungsmitteln (IV) und (V) (siehe Tabelle 2) für die Berechnung der Komplexbildungskonstanten herangezogen. Das Resultat nach den Gleichungen I—17 lautet:

$$\lg K_{Ag(ptn)}^{Ag} = 5,65 \pm 0,1$$

$$\lg K_{Ag(Hptn)}^{Ag} = 3,1 \pm 0,1$$

$$\lg K_{Ag_2(ptn)}^{Ag} = 1,2 \pm 0,3$$

Die Äquivalentkurve (siehe Tabelle 3) bestätigte die erste dieser Zahlen mit dem Ergebnis:  $\lg K_{Ag(ptn)}^{Ag} = 5,5$ .

#### Zusammenfassung.

Das 1,2,3-Triaminopropan (= „ptn“) ist dadurch ausgezeichnet, dass am Gleichgewicht mit Schwermetallsalzen nicht nur die Komplexe:  $M(ptn)^{+2}$  und  $M(ptn)_2^{+2}$ , sondern auch die Hydrogenkomplexe:  $M(Hptn)^{+3}$ ,  $M(ptn)(Hptn)^{+3}$  und  $M(Hptn)_2^{+4}$  teilnehmen. Die vollständige Aufklärung des Gleichgewichts und die Ermittlung der Bildungskonstanten aller 5 Komplexe ist nur beim Kupfer ( $M = Cu$ ) möglich gewesen. Bei den Metallen: Co, Ni, Zn, Cd, Hg wurden Zahlen erhalten für die Bildungskonstante der Assoziate  $M(ptn)^{+2}$  und  $M(Hptn)^{+3}$ . Beim Ag kann sich neben  $Ag(Hptn)^{+2}$  und  $Ag(ptn)^{+}$  auch noch der bimetallische Komplex  $Ag_2ptn^{+2}$  bilden, für dessen Bildungskonstante ebenfalls ein Wert gefunden werden konnte.

Der Schweiz. Volkswirtschaftsstiftung und der Chemischen Fabrik Uetikon möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens danken.

Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 132. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus Courmontii* *Sacl.*

Glykoside und Aglykone, 58. Mitteilung<sup>1)</sup>

von J. v. Euw und T. Reichstein.

(4. V. 50.)

Als weiterer Beitrag zur systematischen Untersuchung der verschiedenen *Strophanthus*-Arten wurden die Samen von *Strophanthus Courmontii Sacl.* untersucht. Soweit uns bekannt, sind aus dieser Art bisher noch keine kristallisierten Glykoside isoliert worden<sup>2)</sup>. *Jacobs & Heidelberger*<sup>3)</sup> erwähnen, dass sie aus den Samen von *Str. Courmontii*, die sie von Herrn *J. B. Clements*, Chief Forest Officer des Lands and Forests Department in Nyasaland Protectorate, erhielten, nur Spuren bitterer Glykoside isolieren konnten. Hingegen benutzten sie solche Samen wiederholt zur Gewinnung von *Strophanthobiase*<sup>4)</sup>.

Beschaffung des Samenmaterials. Auch diese Samen verdanken wir den Bemühungen von Pater Dr. *J. Gerstner* †. Es standen uns die folgenden Proben zur Verfügung:

- |                      |           |            |      |                      |
|----------------------|-----------|------------|------|----------------------|
| a) 100 g (unreif)    | gesammelt | 3. Juli    | 1949 | am Ndanda-Fluss-Damm |
| b) 170 g (frühreif)  | gesammelt | 1. August  | 1949 | am Ndanda-Fluss-Damm |
| c) 470 g (frühreif)  | gesammelt | 10. August | 1949 | bei Nyangayo         |
| d) 700 g (fast reif) | gesammelt | 12. August | 1949 | bei Lupaso           |
| e) 4830 g (reif)     | gesammelt | 15. August | 1949 | bei Lupaso           |
| f) 400 g (vollreif)  | gesammelt | 15. August | 1949 | bei Lupaso           |

Die genannten Orte liegen alle im südlichen Teil des Tanganyika Terr. (Br. East Africa). Ndanda liegt nahe am Lukuledi-Fluss, der bei Lindi ins Meer mündet. Der kleine Ndanda-Fluss fließt von Süden her in den Lukuledi; Nyangayo liegt an demselben Fluss zwischen Ndanda und Lindi, Lupaso liegt südwestlich von Ndanda etwa in der Mitte zwischen dem Lukuledi und dem Ruvuma-Fluss.

Pater *Gerstner* fand *Str. Courmontii* zuerst reichlich in den immergrünen Galleriewäldern der „afrikanischen Schweiz“ auf ca. 4000 Fuss Höhe in Nyasaland am Palombe und Likagala-Fluss, die beide in den Lake Shirwa fließen, auch am Tuchila-Fluss, der zum Shire hinunterfließt. Auch die Galleriewälder der Savannen der Provinzen Nyasa und Zambesi (Port. E. Afr.) scheinen diese Art reichlich zu beherbergen. Aus praktischen Gründen wurde das erwähnte Material in Süd-Tanganyika auf nur ca. 100—500 m Höhe gesammelt. Er schrieb uns dazu: „*Courmontii* ist eine immergrüne<sup>5)</sup>, ca. 30—40 Fuss hohe, windende Liane und wächst am oder im Wasser. Das haarlose Blatt ist dunkelgrün, und von den Seitennerven sind auch diejenigen des 2. und 3. Grades noch sichtbar<sup>6)</sup>. Die Rinde

<sup>1)</sup> 57. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 666 (1950).

<sup>2)</sup> Nach brieflicher Mitteilung von Herrn Dr. *R. Major, Merck & Co., Inc.*, Rahway, N. J. (USA.), sind inzwischen in den Laboratorien dieser Firma aus den Samen von *Str. Courmontii* Sarverogenin und Sarmentogenin in ungefähr gleichen Mengen isoliert worden.

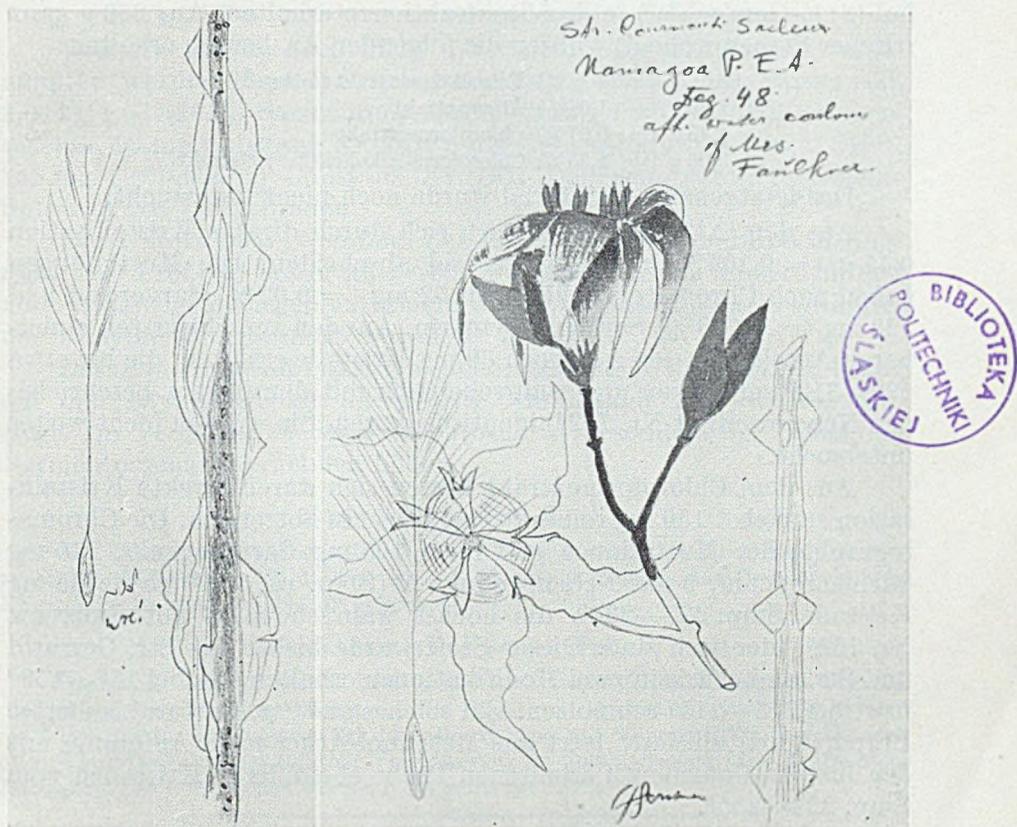
<sup>3)</sup> *W. A. Jacobs & M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* **81**, 765 (1929).

<sup>4)</sup> *W. A. Jacobs & A. Hoffmann*, *J. Biol. Chem.* **69**, 153 (1926); **79**, 519 (1928).

<sup>5)</sup> *Str. kombé*, *Str. grandiflorus* und *Str. Gerrardi* werfen in der Trockenzeit das Laub ab.

<sup>6)</sup> Bei *Str. grandiflorus* ist dies nicht der Fall.

ist hellgrau/weiss, ‚geflügelt‘ (vgl. Skizze), am ganz alten dicken Stamm feinrissig. Die unreifen, dunkelgrünen Schoten haben senfbraune Lenticellen, sind am Ende breit und stumpf<sup>1)</sup>, ohne ‚Elephantenrüssel‘<sup>2)</sup>. Reif sind sie holzig und sehr dickwandig (ca. 1 cm Wandstärke)<sup>3)</sup>“. Auf Grund dieser Merkmale glaubte Dr. Gerstner dafür garantieren zu können, uns absolut einwandfreies Material zu schicken. Er sandte ausserdem auch Herbarmaterial und farbige Aquarellskizzen. Hingegen fand er auch Pflanzen, die Übergangsformen zu *Str. Petersianus* Klotzsch oder *Str. grandiflorus* (N. E. Br.) Gilg zeigten; er glaubte an gelegentliche natürliche Kreuzung. Eine Samenprobe solchen Materials, das er auch sammelte, aber ganz gesondert hielt, erhielten wir ebenfalls und werden über das Resultat später berichten.



Reproduktion nach Aquarellskizze, 0,54 natürlicher Grösse.

Samen mit Flugapparat, Zweigstücke mit charakteristischen korkigen Zacken („Flügel“) und Blüte. Letztere ist karminrosa und weiss mit gelben Staubgefässen.

Nur Probe f) stammte von Früchten, die sich freiwillig geöffnet haben; alle anderen von künstlich nachgereiften Früchten. Bei Probe e) waren aber auch diese praktisch reif; wegen der herrschenden Feuchtigkeit hatte Dr. Gerstner Schwierigkeiten, sie zu trocknen. Die Schoten scheinen auch etwas hygroskopisch zu sein.

<sup>1)</sup> Ähnlich wie die Schoten von *Str. sarmentosus* P. DC.

<sup>2)</sup> *Str. kombé* hat einen solchen.

<sup>3)</sup> *Str. Courmontii* besitzt nach Dr. Gerstner die dickste und holzigste Schote aller *Strophanthus*-arten, manchmal über 1 cm dick.

## Isolierung der Glykoside.

Die Aufarbeitung der Samen geschah genau wie in früheren Fällen<sup>1)</sup>, d. h. wir verzichteten darauf, die darin enthaltenen Di- oder Polyglykoside zu isolieren, sondern liessen den wasserlöslichen Anteil der in den Samen enthaltenen Fermente zur Einwirkung gelangen und isolierten anschliessend die Monoglykoside. Diese wurden nach üblicher Reinigung mit  $\text{Pb}(\text{OH})_2$  wie früher durch fraktioniertes Ausschütteln aus Wasser mit Äther, Chloroform sowie Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch<sup>2)3)</sup> in drei Rohfraktionen erhalten. Aus 250 g ganz frischer Samenprobe d) wurden die folgenden Ausbeuten erhalten:

85 g (= 34 %)	Petrolätherextrakt (fettes Öl)
2,65 g (= 1,06%)	Ätherextrakt
2,43 g (= 0,97%)	Chloroformextrakt
3,08 g (= 1,23%)	Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Das letztgenannte Material wurde noch nicht untersucht.

Aus dem Ätherextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation 0,41 g (= 0,164%) rohes Sarverosid abscheiden. Die Mutterlaugen nach Chromatographie noch 52 mg (= 0,02%) Sarverosid und 120 mg (= 0,048%) Sarmencocymarin. Aus den am schwersten eluierbaren Anteilen liessen sich noch 60 mg Kristalle erhalten, die bei etwa 290—310° schmolzen und wahrscheinlich mit dem früher beschriebenen Nebenprodukt Nr. 752<sup>4)</sup> identisch waren. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Aus dem Chloroformextrakt liessen sich durch direkte Kristallisation zunächst 150 mg reines Sarmencocogenin abtrennen. Die Chromatographie der Mutterlange gab noch 105 mg Sarverogenin, 110 mg Sarmencocogenin, 5 mg Nebenprodukt A (Smp. ca. 300°) sowie 65 mg Kristalle Smp. 227—230°, die höchst wahrscheinlich mit Substanz Nr. 762<sup>5)</sup> identisch sind. Dieser Stoff wurde bisher aus *Str. Gerrardi* und *Str. amboensis* in zwei Modifikationen erhalten, die bei 157—159° bzw. bei 213—215° schmolzen. Ein solches aus *Str. Gerrardi* isoliertes Präparat kristallisierte jetzt aus Methanol-Äther nach Animpfen mit der aus *Str. Courmontii* erhaltenen Probe ebenfalls in Kristallen vom Smp. 228—235°.

Total wurden aus Samenprobe d) somit erhalten:

0,462 g (= 0,185%)	Sarverosid, 120 mg (= 0,048%)	Sarmencocymarin,
0,105 g (= 0,042%)	Sarverogenin, 0,260 g (= 0,104%)	Sarmencocogenin,
60 mg Subst. Nr. 752,	wenig Nebenprodukt A (Smp. ca. 310°),	65 mg (= 0,026%)
Subst. Nr. 762.		

<sup>1)</sup> *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 33, 465 (1950).*

<sup>2)</sup> Verhältnis der Volumteile.

<sup>3)</sup> Von *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. 20, 1484 (1937)*, zum Ausschütteln stark wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

<sup>4)</sup> Vgl. *A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 33, 465 (1950)*. Dieser Stoff wurde auch aus unreifen Samen anderer Strophanthusarten erhalten.

<sup>5)</sup> Vgl. Beschreibung dieser Substanz bei *Str. Gerrardi, Helv. 33, 522 (1950)*.

Die Bildung der 2 freien Genine dürfte bei der Aufarbeitung durch die Wirkung von Fermenten erfolgt sein, wie dies auch in andern Fällen bei der Verarbeitung sehr frischer Strophanthussamen beobachtet wurde.

Ganz analog wurden 400 g Samen der besser ausgereiften Probe e) untersucht, nur dass die Extraktion erst nach einjährigem Liegen erfolgte. Dabei wurden erhalten:

126 g (= 31,5 %)	Petrolätherextrakt (fettes Öl)
6,3 g (= 1,58%)	Ätherextrakt
1,92 g (= 0,48%)	Chloroformextrakt
4,72 g (= 1,18%)	Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt

Letzterer wurde noch nicht untersucht. Aus den beiden vorgenannten wurden insgesamt erhalten: 1,42 g (= 0,355% Sarverosid, 1,044 g (= 0,26%) Sarmencocymarin, 0,110 g (= 0,0275%) Sarmencocogenin, 20 mg Substanz Nr. 761, 5 mg Nebenprodukt A (Smp. 310°), 145 mg (= 0,036%) Substanz Nr. 762. Dagegen wurde hier keine Substanz Nr. 752 gefunden.

Der Unterschied gegenüber der Probe d) dürfte dadurch bedingt sein, dass Probe e) besser ausgereift war und dass sie ausserdem erst nach einjährigem Liegen extrahiert wurde, so dass die darin enthaltenen Enzyme weniger aktiv waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *Str. Courmontii* in bezug auf den Glykosidgehalt die grösste Ähnlichkeit mit *Str. Gerrardi* zeigt. Im Vergleich zu *Str. sarmentosus* ist besonders der Gehalt an Sarmencocymarin erheblich höher.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

#### Farbreaktion<sup>1)</sup> der Samen (Probe e)

Die Samen waren hellbraun gefärbt und kurz behaart. Für die folgende Prüfung wurden mit dem Mikrotom 0,050 mm dicke Schnitte in Querrichtung ungefähr aus der Mitte des Samens entnommen, auf dem Objektträger mit 80-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bedeckt und offen (ohne Deckglas) bei 50facher Vergrösserung im durchfallenden Licht beobachtet. Endosperm und Cotyledonen wurden nicht getrennt.

Zeit in Minuten	Cotyledonen	Endosperm
1 Min.	grünlich	farblos
2 Min.	grünlich, teilw. braunrot	blassrosa
5 Min.	braungelb	rosa
10 Min.	hell- und dunkelbraun	lila
30 Min.	braunviolett	lila
60 Min.	violett	lila

<sup>1)</sup> *E. Gilg & J. Schuster*, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 29, 290 (1919); *F. J. Mathiesen*, Pharmac. acta Helv. 2, 228 (1927); 3, 21, 34 (1928).

## Erster Versuch.

Extraktion der Samenprobe d) (ausgeführt Anfang September 1949).

250 g Samen wurden genau wie bei *Str. sarmentosus* beschrieben<sup>1)</sup> behandelt und gaben 85 g Petrolätherextrakt (fettes Öl), 2,65 g Ätherextrakt, 2,43 g Chloroformextrakt und 3,08 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Trennung des Ätherextrakts aus erstem Versuch.

Die 2,65 g Ätherextrakt gaben aus Methanol-Äther Nadeln; Smp. 122° → 138°. Umkristallisieren aus Methanol lieferte 0,41 g Sarverosid; Smp. 125° → 146°. Die Mutterlaugen (2,23 g) wurden nach der Durchlaufmethode an 60 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2)</sup> chromatographiert.

Die Fraktionen 1—11 (eluiert mit Benzol, Benzol-Chloroform sowie 2mal mit reinem Chloroform) gaben total 410 mg leicht ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 12 (eluiert mit Chloroform) (892 mg) gab aus Methanol-Äther noch 52 mg Sarverosid.

Die Fraktionen 13—16 (eluiert mit Chloroform sowie Chloroform mit 1; 2 und 4% Methanol) (513 mg) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 120 mg rohes Sarmentocymarin. Fraktion 17 war amorph und wurde mit den Mutterlaugen von 13—16 vereinigt.

Die Fraktionen 18—24 (eluiert mit Chloroform-Methanol bis 30% sowie Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1), zuletzt unter Zugabe von 0,2; 0,5; 1 und 1,5% Eisessig), gaben noch 520 mg Eluat. Aus Methanol-Äther zuerst 10 mg Kristalle; Smp. 145—155° (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reaktion farblos). Aus der Mutterlauge durch Einengen und Zugabe von mehr Äther noch 60 mg farblose, wollige Nadeln; Smp. 290—310° (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reaktion farblos), wahrscheinlich identisch mit Substanz Nr. 752<sup>4)</sup>. Mischprobe mit Präparat aus *Strophanthus sarmentosus*<sup>3)</sup> gab keine Depression.

Trennung des Chloroformextrakts aus erstem Versuch.

Aus wenig Methanol-Äther nach längerem Stehen 150 mg krist. Sarmentogenin; Smp. 260—274°. Die Mutterlaugen (2,28 g) wurden an 60 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Zur Ablösung jeder Fraktion dienten 200 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel.

Fraktion 1 (eluiert mit Chloroform-Benzol) gab nur 18 mg leicht ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 2 (395 mg eluiert mit Chloroform) gab aus Methanol 105 mg krist. Sarverogenin.

Fraktion 3 (210 mg eluiert mit Chloroform) gab aus Methanol-Äther 15 mg Kristallgemisch vom Smp. 175—200°.

Die Fraktionen 4—7 (zusammen 365 mg, eluiert mit Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1)) gaben aus Methanol-Äther 125 mg rohes krist. Sarmentogenin.

Die Fraktionen 8 und 9 (zusammen 90 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (99:1) und (98:2)) gaben aus Methanol-Äther 5 mg unreines Nebenprodukt A; Smp. 270—300°.

Die Fraktionen 10—13 (zusammen 300 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol von 2—4% Methanolgehalt) gaben aus Methanol-Äther nach Impfen langsam 65 mg Substanz Nr. 762 vom Smp. 227—230°.

Die Fraktionen 14—18 (zusammen 305 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol von 5—15% Methanolgehalt) kristallierten nicht.

Die Fraktionen 19—24, eluiert mit Chloroform-Methanol (70:30), Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1) sowie mit demselben Gemisch unter Zusatz von 0,4—2,5% Eisessig lieferten 370 mg braunes Harz, das bisher nicht kristallisierte (verworfen).

<sup>1)</sup> A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

<sup>2)</sup> Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2, reaktiviert bei 190°.

<sup>3)</sup> A. Buzas, J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 465 (1950).

## Zweiter Versuch.

Extraktion der Samenprobe c) (ausgeführt 6. Februar 1950).

400 g Samenprobe c) gaben genau gleich behandelt:

126 g (= 31,5%) Petrolätherextrakt (fettes Öl, verworfen),

6,3 g (= 1,58%) Ätherextrakt, 1,92 g (= 0,48%) Chloroformextrakt und

4,72 g (= 1,18%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Letzterer wurde noch nicht untersucht.

Trennung des Ätherextraktes aus zweitem Versuch.

Die 6,3 g gaben aus Methanol und wenig Äther 1,67 g rohe Kristalle. Diese wurden in Aceton gelöst, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol 0,985 g reines Sarverosid. Die verbliebenen Kristallmutterlaugen (0,690 g) wurden an 20 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die Fraktionen 6–21 (305 mg eluiert mit Benzol-Chloroform sowie reinem Chloroform) gaben aus Methanol noch 120 mg reines Sarverosid; die Mutterlaugen (185 mg) gingen zur nächsten Chromatographie. Die Fraktionen 22–29 (269 mg eluiert mit Chloroform sowie Chloroform-Methanol) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 69 mg reines Sarmetocymarin; die 200 mg Mutterlaugen wurden zur nächsten Chromatographie verwendet, ebenso die 30 mg Material der Fraktionen 30–36 (eluiert mit Chloroform-Methanol und reinem Methanol).

Die ersten Mutterlaugen, aus denen die 1,67 g Rohkristalle abgetrennt worden waren, und die amorphen Anteile der obigen Chromatographie wurden vereinigt und die ganze Menge (4,8 g) an 125 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 400  $\text{cm}^3$  Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–6 (eluiert mit Benzol-Chloroform von 4–30% Chloroformgehalt) gaben 0,55 g petrolätherlösliches Öl (verworfen).

Die Fraktionen 7–12 (1,20 g, eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform) gaben aus Methanol 0,32 g krist. Sarverosid.

Die Fraktionen 13–20 (1,735 g eluiert mit Chloroform-Methanol von 1–10% Methanolgehalt) gaben aus feuchtem Methanol-Äther 0,975 g rohes Sarmetocymarin.

Die Fraktionen 21–23 (eluiert mit Chloroform-Methanol von 15 und 30% Methanolgehalt sowie Chloroform-Methanol-Äthylacetat (1:1:1)) gaben 0,510 g amorphes Material.

Die Fraktionen 24–28 (eluiert mit dem zuletzt genannten Gemisch unter Zusatz von 0,2–2,5% Eisessig) gaben noch 0,850 g braungrünes Harz (verworfen).

Chromatographie des Chloroformextraktes aus zweitem Versuch.

Die 1,92 g wurden direkt an 60 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert; zur Ablösung jeder Fraktion dienten 200  $\text{cm}^3$  Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Benzol-Chloroform bis zu 45% Chloroformgehalt) gaben nur 14 mg ätherlösliches Öl (verworfen).

Fraktion 6 (90 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (2:3)) gab aus Methanol-Äther (1:1) 20 mg rohe Substanz Nr. 761; Smp. 185–195°.

Die Fraktionen 7–11 (400 mg, eluiert mit reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1)) gaben aus Methanol-Äther 136 mg krist. Sarmetogenin.

Fraktion 12 (105 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (98:2)) gab aus Methanol-Äther 5 mg Nebenprodukt A; Smp. 309–314° (Zers.). Aus Mutterlauge noch 30 mg Kristallgemisch (Körner, Smp. 150°, Rest feine Nadeln bis 310°).

Die Fraktionen 13–15 (zusammen 625 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (97:3) bis (92:8)) gaben aus Methanol-Äther nach Impfen langsam 165 mg Substanz Nr. 762. Fraktion 15 gab nur noch Spuren dieses Stoffes.

Die erhaltenen Substanzen.

Sarverosid aus *Str. Courmontii*. Die aus Methanol erhaltenen farblosen Nadeln zeigten Smp. 125°  $\rightarrow$  146°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +11,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,9662 in Aceton).

19,674 mg Subst. zu 1,0006  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,22^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Material sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  waren gleich.

Sarmentocymarin aus Str. Courmontii. Die 120 mg Rohkristalle gaben aus feuchtem Methanol-Äther 98 mg farblose, grobe Körner und Prismen, Smp. 131—133°;  $[\alpha]_D^{17} = -12,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,1013$  in Methanol).

21,026 mg Subst. zu 1,0006  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,25^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 100° über  $P_2O_5$  getrocknet.

4,020 mg Subst. gaben 9,888 mg  $CO_2$  und 3,100 mg  $H_2O$  (OAB)

$C_{30}H_{46}O_8$  (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,12 H 8,63%

Authentisches Sarmentocymarin sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  waren gleich.

Substanz Nr. 761 aus Str. Courmontii. Aus Aceton-Äther (1:1) 12 mg farblose feine Nadeln, Smp. 200—202°,  $[\alpha]_D^{16,5} = +15,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0787$  in Aceton).

10,794 mg Subst. zu 1,0006  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16,5} = +0,17^\circ \pm 0,02^\circ$

Keller-Kiliani-Reaktion: positiv (blau), Legal-Probe: positiv (weinrot), Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  genau wie Sarverosid. Substanz Nr. 761 aus Str. Gerrardi sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Sarverogenin aus Str. Courmontii. Aus Methanol-Äther Nadeln mit Doppel-Smp. 140—150°/214—222°. Zur Reinigung in Methanol gelöst und dieses in der Hitze durch Aceton verdrängt. Farblose kleine Prismen, wurden bei 150° opak und schmolzen bei 218—222°. Authentisches Sarverogenin (aus reinem Sarverosid) schmolz nach analoger Reinigung genau gleich, ebenso Mischprobe. Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  genau gleich, auch gleich wie Substanz Nr. 762. Mischprobe mit Substanz Nr. 762 schmolz bei 185—205°.

Sarmentogenin aus Str. Courmontii. Rohprodukt vom Smp. 250—270° in Dioxan-Methanol gelöst, zum Sirup eingengt, mit Methanol und wenig Äther verdünnt. Farblose, kleine Körner; Smp. 273—276° (Zers.). Authentisches Sarmentogenin nach analoger Reinigung sowie Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  waren gleich: hellgelb-blaugrün (nach 1 Stunde).

Substanz Nr. 762 aus Str. Courmontii. Aus Methanol-Äther (Impfen) langsam farblose, kleine Prismen, Smp. 228—233°;  $[\alpha]_D^{18} = +27,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0503$  in Methanol).

10,510 mg Subst. zu 1,0006  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,285^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Material aus Str. Gerrardi zeigte nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther (Impfen) Smp. 228—235°, Mischprobe 226—232°. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  waren gleich, dagegen schmolz die Mischprobe mit Sarverogenin bereits bei 185—210°.

Nebenprodukt A. Aus Methanol farblose, feine Nadeln, Smp. 310—312° (Zers.),  $[\alpha]_D^{17} = +15,7^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,4139$  in Methanol).

4,142 mg Subst. zu 1,0006  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,065^\circ \pm 0,02^\circ$

Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$ : gelblichbraun-braun (nach 30 Min.); Keller-Kiliani-Reaktion: negativ, Legal-Reaktion: positiv (braunrot). Die Mischprobe mit Substanz Nr. 752 schmolz bei 290—310° (Zers.). Die Substanz zeigt grosse Ähnlichkeit mit Sarmentogenin. In Methanol ist sie schwer, in Aceton sehr schwer löslich.

### Zusammenfassung.

Die Beschaffung von Samen von *Strophanthus Courmontii* Sacl. wird beschrieben und einige ergiebige Standorte angegeben.

Nach Einwirkung des wasserlöslichen Teiles der in den Samen enthaltenen Fermente liessen sich aus der besseren Samenprobe 0,36% Sarverosid und 0,26% Sarmentocymarin isolieren. Daneben wurden noch ca. 0,03% Sarmentogenin, 0,036% Substanz Nr. 762 und kleine Mengen von Substanz Nr. 761 sowie eines Nebenproduktes erhalten, das wir Nebenprodukt A nennen. In bezug auf den Glykosidgehalt zeigten diese Samen somit die grösste Ähnlichkeit mit denjenigen von *Strophanthus Gerrardi*.

Die Mikroanalyse wurde im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

### 133. Über die Glykoside der Blätter von *Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* (*Asclepiadaceae*).

Glykoside und Aglykone, 59. Mitteilung<sup>1)2)</sup>

von *A. Aebi* und *T. Reichstein*.

(4. V. 50.)

*Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* ist eine in Madagaskar heimische *Asclepiadacee*, wo auch die sehr nahe verwandte Art *C. madagascariensis* *Boj.* vorkommt. Es soll sich nur um Varietäten derselben Art handeln, die sich auch leicht kreuzen.

Die Giftigkeit beider Varianten ist bekannt<sup>3)4)5)</sup>. *Mercier & Balansard*<sup>6)</sup> isolierten aus Wurzeln und Stengeln von *C. madagascariensis* 2 amorphe Glykoside, die digitalisartige Wirkung besaßen. *Perrot & Raymond-Hamet*<sup>7)</sup> fanden mehrere Glykoside, darunter in sehr geringer Menge ein kristallisiertes, das sie „Lombirine“ nannten<sup>8)</sup>. Nach *Chen & Robbins*<sup>9)</sup> zeigten 1,6 mg getrocknete, gepulverte Pflanze an der Katze dieselbe Wirksamkeit wie 0,65 mg standard. Digitalispulver. Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *M. Frèrejacque* hat er aus *Cryptostegia madagascariensis* auch ein krist. Glykosid isoliert. Diese Versuche sind noch nicht publiziert<sup>10)</sup>.

<sup>1)</sup> Auszug aus Diss. *A. Aebi*, die demnächst erscheint.

<sup>2)</sup> 58. Mitteilung, *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1006 (1950).

<sup>3)</sup> *H. Jumelle*, „Le *Cryptostegia grandiflora* dans le Sud-Ouest de Madagascar“, zitiert nach <sup>4)</sup>.

<sup>4)</sup> *Hooper*, *Bull. of Pharm.* **1891**, 5, 41, zitiert nach *C. Wehmer*, „Die Pflanzenstoffe“, Bd. II., p. 1000, 2. Aufl. (Jena 1931).

<sup>5)</sup> *Raynal*, *Ann. méd. et Pharm. coloniales* **23**, 358 (1925), zitiert nach <sup>7)</sup>.

<sup>6)</sup> *F. Mercier & J. Balansard*, *C. r.* **195**, 1427 (1932). Vgl. auch *Jules Balansard*, Thèse, Université D'Aix-Marseille (1933).

<sup>7)</sup> *E. Perrot & Raymond-Hamet*, *Bull. Académ. de médecine* [3], **108**, 1475 (1932).

<sup>8)</sup> Lombiry ist der Eingeborenenname der Pflanze.

<sup>9)</sup> *K. K. Chen & E. B. Robbins*, *J. Pharmacol. Exp. Thérap.* **69**, 279 (1940).

<sup>10)</sup> Herr Dr. *M. Frèrejacque* machte uns noch auf die Publikation von *P. Chauv*, *Annales du Musée Colonial de Marseille* [5] **3**, 5 (1935), „*Cryptostegia grandiflora* et *C. madagascariensis*“ aufmerksam, in der viele botanische Angaben enthalten sind.

Die zwei *Cryptostegia*-Varietäten werden verschiedentlich als Zierpflanzen kultiviert und wurden öfters auch als Kautschuklieferanten vorgeschlagen. Während des Krieges hat die Regierung der Vereinigten Staaten Versuchskulturen für diesen Zweck durchführen lassen, die später aufgegeben wurden. Herr Dr. K. K. Chen erhielt im Januar 1948 durch Herrn *Manley L. Boss* 50 kg frische Pflanzen von *Cryptostegia grandiflora*. Es waren kultivierte Pflanzen, die von Coral Gables, Florida, USA., stammten, so dass er für einwandfreie botanische Bestimmung garantieren konnte. Nach Trocknung wurden Tinkturen bereitet und an der Katze geprüft. Er fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis

für Blattpulver  $0,0851 \pm 0,0037$  g/kg

für Zweigpulver  $0,2315 \pm 0,0096$  g/kg.

Für standardisiertes Digitalispulver gilt der Wert: 0,1 g/kg, so dass obiges Blattpulver etwas stärker wirksam war als dieses. Herr Dr. Chen sandte uns darauf 3,96 kg Blattpulver, das für diese Untersuchung benützt wurde<sup>1)</sup>.

Die Isolierung aktiver Glykoside stiess zunächst auf Schwierigkeiten. Die Abtrennung des Chlorophylls und anderer stark gefärbter Begleitstoffe gelang nur durch Chromatographie. An  $Al_2O_3$  wurden die aktiven Glykoside, besonders eines davon, aber teilweise zersetzt, so dass in den ersten Versuchen nur die kristallisierten Desacetyl-anhydro-Verbindungen VIII und III erhalten wurden. Erst bei Verwendung von Magnesiumsilikat<sup>2)</sup> liessen sich auch die für *Cryptostegia* typischen Glykoside fassen, die wir *Cryptograndosid A* und *Cryptograndosid B* nennen.

#### Aufarbeitung.

Zur Aufarbeitung wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Ein Teil des Blattpulvers wurde direkt mit 50-proz. Alkohol bei 18° erschöpfend extrahiert (Extrakt A). Nach üblicher Reinigung mit  $Pb(OH)_2$  wurde der Alkohol im Vakuum entfernt und die wässrige Suspension mit Äther, dann mit Chloroform und schliesslich mit Chloroform-Alkohol-(2:1)<sup>3)</sup> ausgeschüttelt. Bei diesem Versuch wurde sowohl der Ätherextrakt wie der Chloroformextrakt an alkalifreiem  $Al_2O_3$ <sup>4)</sup> chromatographiert, worauf sich Kristalle isolieren liessen, die als 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) bezeichnet werden (siehe unten). Aus dem Chloroformextrakt wurde noch eine kleine Menge weiterer Kristalle erhalten, die wahrscheinlich nicht ganz reines 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III) (siehe unten) darstellten. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und anschliessend an  $Al_2O_3$  chromato-

<sup>1)</sup> Wir möchten Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, auch an dieser Stelle sowohl für die Überlassung dieses Materials wie für die Ausführung zahlreicher biologischer Bestimmungen bestens danken. Über seine Resultate wird er gesondert berichten.

<sup>2)</sup> K. Dobriner, S. Lieberman & C. P. Rhoads, J. Biol. Chem. 172, 241 (1941), bes. p. 249—251.

<sup>3)</sup> Von A. Stoll, J. Renz & W. Kreis, Helv. 20, 1484 (1937) zum Ausschütteln leicht wasserlöslicher Glykoside empfohlen.

<sup>4)</sup> J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292, Fussnote 2 (1944), aber reaktiviert bei 190°.

graphiert, worauf sich Digitalinum-verum-hexacetat (XVII) isolieren liess, das nach dem UV.-Spektrum etwa 6—7% 16-Desacetyl-anhydro-Verbindung enthalten hat.

Bessere Resultate gab der zweite Versuch. Hier wurde das Blattpulver zuerst mit reinem Alkohol extrahiert (Extrakt B), der bereits einen grossen Teil des Chlorophylls aufnahm. Das verbleibende Blattpulver wurde hierauf mit 50-proz. Alkohol fertig extrahiert (Extrakt C). Beide Teile wurden wie oben mit  $\text{Pb}(\text{OH})_2$  gereinigt, vom Alkohol befreit und aus wässriger Lösung mit Äther und mit Chloroform ausgeschüttelt. Ätherextrakt und Chloroformextrakt von Extrakt B wurden wieder an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert, worauf sich 2 herzwirksame Glykoside isolieren liessen. Cryptograndosid A (V) wurde in Kristallen erhalten. Cryptograndosid B (I) konnte nur amorph, aber nach nochmaliger Chromatographie an Magnesiumsilikat<sup>1)</sup> in nahezu analysenreiner Form isoliert werden. Daneben konnten wieder die beiden Desacetyl-anhydro-Verbindungen III und VIII erhalten werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde Extrakt C gar nicht mehr mit Aluminiumoxyd behandelt, sondern direkt an Magnesiumsilikat chromatographiert. Es gelang darauf, eine genügende Menge Cryptograndosid A zu isolieren, um seine Konstitution zu ermitteln. Ausserdem wurden auch hier die 2 Desacetyl-anhydro-Verbindungen III und VIII erhalten sowie eine kleine Menge des Acetats eines weiteren Stoffes, den wir Cryptograndosid C nennen. Das Acetat war dem kürzlich beschriebenen Honghelosid-D-acetat ausserordentlich ähnlich, gab aber bei der Mischprobe damit eine starke Schmelzpunktserniedrigung, so dass es mit diesem Stoff nicht identisch ist.

### Cryptograndosid A.

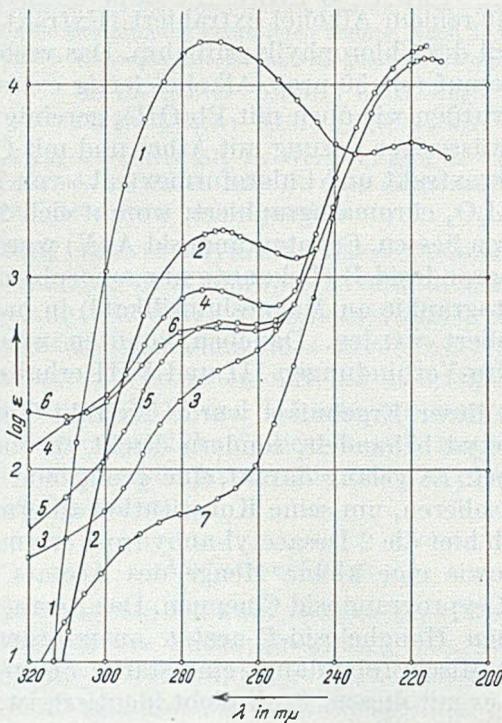
Dieses Glykosid besitzt Formel V, wobei lediglich die Verknüpfungsart des Zuckers mit dem Aglykon unsicher ist. Der Stoff kristallisierte bisher nur aus Wasser. Bei der Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wird wie bei anderen Oleandrigenin-Derivaten<sup>2)3)</sup> leicht 1 Mol Essigsäure abgespalten, wobei 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) entsteht. Dieser Stoff ist biologisch unwirksam und zeigt im Ultraviolett die für 16-Anhydro-gitoxigenin-Derivate typische Absorption mit einem Maximum bei 270  $\text{m}\mu$ . Auch die Drehung ist typisch. Auf Grund des Absorptionsspektrums lässt sich feststellen, dass unser reinstes Präparat von V noch ca. 4% VIII als Verunreinigung enthält. Vorsichtige Verseifung von V mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol lieferte das Desacetyl-cryptograndosid A (VI), das noch er-

<sup>1)</sup> K. Dobriner, S. Lieberman & C. P. Rhoads, *J. Biol. Chem.* **172**, 241 (1942), bes. p. 249—251.

<sup>2)</sup> K. Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946).

<sup>3)</sup> A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 76 (1950).

hebliche biologische Wirksamkeit besitzt. Durch Acetylierung wurde das Acetat VII erhalten, das mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in IX übergeführt werden kann. IX liess sich auch durch Acetylierung von VIII gewinnen.



Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol.

1: 16-Desacetyl-anhydro-oleandrin (XV). Identische Kurven gaben: III, VIII und IX.

2: Digitalinum-verum-hexacetat (XVII) aus *Cryptostegia grandiflora*, ca. 8% Anhydroverbindung enthaltend.

3: Desacetyl-cryptograndosid A (VI).

4: Cryptograndosid-C-acetat, berechnet auf Mol.-Gew. = 676,8.

5: Cryptograndosid B (I), ca. 3% Anhydroverbindung III enthaltend.

6: Cryptograndosid A (V), ca. 3% Anhydroverbindung VIII enthaltend.

7: Oleandrigenon (XIII) aus Cryptograndosid A (V).

Milde Hydrolyse von V mit 0,05-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 50-proz. Methanol gab Oleandrigenin (X) und Sarmantose (XIV). Letztere konnte in kristallisierter Form gewonnen werden und erwies sich mit authentischem Material aus Sarmantocymarin als identisch. X wurde zur Charakterisierung noch in Oleandrigenon (XIII) übergeführt. Ganz analog liess sich VIII in 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) und Sarmantose (XIV) spalten. XI wurde weiter als Acetat XII charakterisiert.

Zum Vergleich wurde auch Oleandrin durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in 16-Desacetyl-anhydro-oleandrin (XV)<sup>1)</sup> übergeführt und dieses als Acetat XVI charakterisiert. XV und XVI erwiesen sich als eindeutig verschieden von VIII und IX.

### Cryptograndosid B.

Dieses Glykosid besitzt Formel I, wobei lediglich die Verknüpfungsart der Zucker willkürlich formuliert ist. Dies folgt aus dem enzymatischen Abbau mit dem Fermentpräparat aus *Adenium multiflorum*<sup>1)</sup>. Dabei wurde unter Abspaltung von D-Glucose das oben beschriebene Cryptograndosid A (V) erhalten, das aber wieder VIII enthielt und daher zur Charakterisierung durch Behandlung mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ganz in VIII übergeführt wurde. Mit demselben Ferment gelang auch die Spaltung von III, wobei auch VIII erhalten wurde.

Herr Dr. *K. K. Chen* hatte die Freundlichkeit, eine Reihe der hier beschriebenen Glykoside an der Katze zu prüfen. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle, worin auch die entsprechenden Werte einiger verwandter Glykoside angegeben sind.

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Cryptograndosid A (V) . . . . .	10	0,2198 ± 0,0107
Cryptograndosid B (I) <sup>2)</sup> . . . . .	10	0,4767 ± 0,0319
Honghelosid A . . . . .	11	0,3871 ± 0,0251 <sup>3)</sup>
Honghelosid C . . . . .	10	0,3642 ± 0,0201 <sup>3)</sup>
Oleandrin . . . . .	—	0,1971 ± 0,0104 <sup>4)</sup>
Desacetyl-anhydro-honghelosid A . .	2	unwirksam <sup>3)</sup>
Digitalinum verum aus Digit. purp. .	10	3,331 ± 0,2981 <sup>3)</sup>

Die zwei neuen Glykoside entsprechen in ihrem Bau und ihren Eigenschaften weitgehend dem Honghelosid A und Honghelosid C aus *Adenium Honghel*, nur enthalten sie einen anderen Zucker. Auffallend ist, dass aus beiden Pflanzen auch Digitalinum verum (als Hexacetat) isoliert werden konnte.

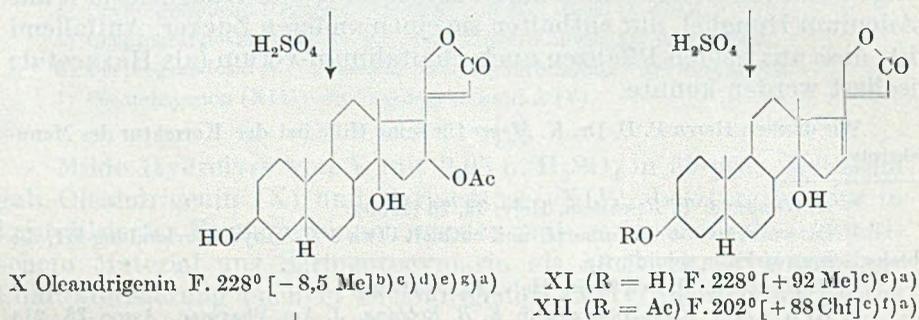
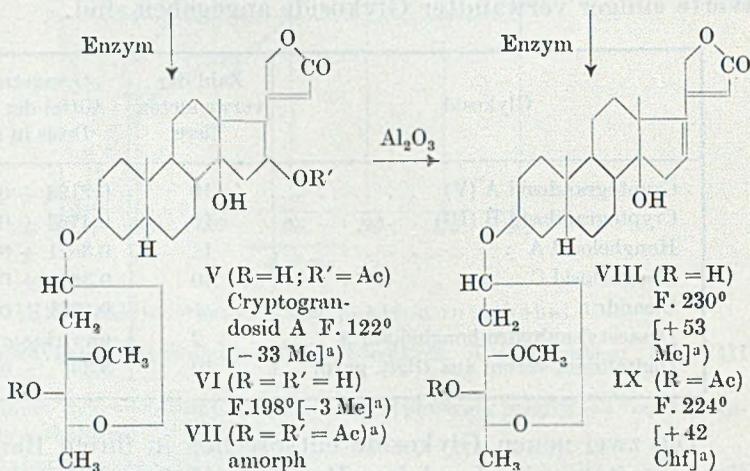
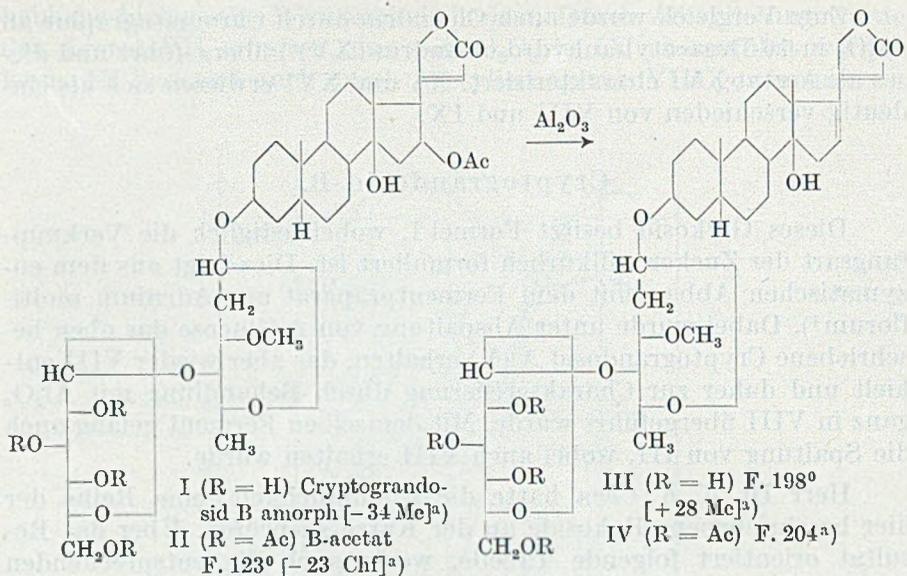
Wir danken Herrn P. D. Dr. *K. Meyer* für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

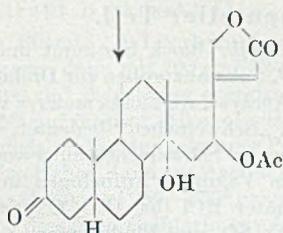
<sup>1)</sup> *A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 76 (1950).

<sup>2)</sup> Dieses Präparat war amorph und enthielt etwa 5% Anhydroverbindung III, die biologisch unwirksam sein dürfte.

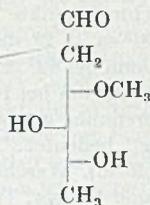
<sup>3)</sup> *A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 76 (1950).

<sup>4)</sup> *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 *W. Neumann & W. Lindner*, *Arch. Exp. Pathol. und Pharmakol.* **185**, 630 (1937).

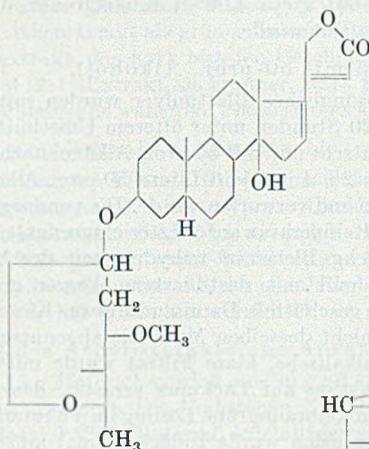




XIII Oleandrigenon  
F. 252° [- 4,5 Chf] (s) c) a)

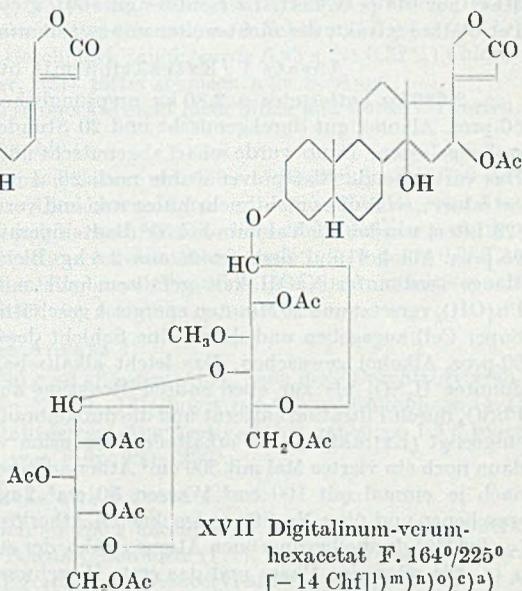


XIV Sarmantosose  
F. 75° [+ 15 W] (h) i) k) a)



XV (R = H) 16-Desacetyl-anhydrooleandrin  
F. 230° [+ 18 Me] e) a)

XVI (R = Ac)  
F. 207° [+ 8 Chf] a)



XVII Digitalinum-verum-hexacetat F. 164°/225° [- 14 Chf] l) m) n) o) c) a)

Ac = CH<sub>3</sub>CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform; Me = Methanol; W = Wasser. Die  $\alpha$ -glykosidische Bindung beim Cryptograndosid B wurde willkürlich gewählt.

a) Siehe exper. Teil dieser Arbeit.

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

c) A. Hunger & T. Reichstein, Helv. 33, 76 (1950).

d) K. Meyer, Helv. 32, 1993 (1949).

e) G. Hesse, B. 70, 2264 (1937).

f) K. Meyer, Helv. 29, 718 (1946).

g) R. Tschesche, B. 70, 1554 (1937).

h) W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 81, 765 (1929); 96, 355 (1932); 96, 755 (1932).

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

k) H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. 33, 446 (1950).

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

m) K. Mohr & T. Reichstein, Pharmac. acta Helv. 24, 246 (1949).

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

o) P. Mohs, Arch. Pharmaz. 271, 393 (1933).

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ca.  $\pm 2^\circ$ , darüber ca.  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 3—4 Stunden im Hochvakuum bei 100° über  $P_2O_5$ . „Schweinechen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinechen eingewogen wurde. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Wasser und Äther (oder Chloroform), Waschen mit verdünnter HCl (bei  $CrO_3$ -Oxydationen mit  $H_2SO_4$ ), Sodalösung und Wasser, Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen.

#### Extraktion mit Petroläther.

Die 3,96 kg feines Blattpulver wurden in zwei Portionen ca. 10 Tage mit Petroläther bei 18° perkoliert. Es resultierten 160,7 g (= 4,06%) dunkelgrüner, dickflüssiger Petrolätherextrakt, der nicht weiter untersucht wurde.

#### Ansatz I (Extraktion mit 50-proz. Alkohol).

2,686 kg entfettetes = 2,80 kg ursprüngliches Blattpulver wurden mit 10 Litern 50-proz. Alkohol gut durchgemischt und 20 Stunden unter öfterem Umschütteln bei 18° stehengelassen. Dann wurde scharf abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol nachgewaschen. Das verbleibende Blattpulver wurde noch 2mal mit je 6 Litern 50-proz. Alkohol analog extrahiert, worauf es nicht mehr bitter war und verworfen wurde. Die vereinigten Filtrate (23 Liter) wurden im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf 2 Liter eingengt, mit 2 Litern 95-proz. Alkohol und dem frisch aus 2,8 kg Bleiacetat-trihydrat mit der berechneten Menge verdünnter NaOH kalt gefällt und mit destilliertem Wasser gewaschenem  $Pb(OH)_2$  versetzt und 20 Minuten energisch geschüttelt. Dann wurde etwas Kieselgur (Hyflo Super Cel) zugegeben und durch eine Schicht desselben Materials abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol gewaschen. Das leicht alkalische, klare Filtrat wurde mit etwas verdünnter  $H_2SO_4$  bis zur eben sauren Reaktion auf Lackmus versetzt, das ausfallende  $PbSO_4$  durch Filtration entfernt und die dunkelbraungrüne Lösung im Vakuum auf 1 Liter eingengt (Extrakt A). Die erhaltene Suspension wurde zunächst 3mal mit je 800 cm<sup>3</sup>, dann noch ein viertes Mal mit 500 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die im Gegenstrom der Reihe nach je einmal mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser, 30 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und 20 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschenen und über  $Na_2SO_4$  getrockneten Ätherlösungen gaben nach Eindampfen 6,15 g (= 0,22%) dunkelbraungrünen Ätherextrakt, der stark bitter schmeckte.

Die wässrige Phase und das erste Washwasser wurden nun 5mal mit je 400 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt und wie oben mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser, 25 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und 20 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und getrocknet. Es resultierten 5 g (= 0,18%) brauner Chloroformextrakt, der ebenfalls bitter schmeckte.

Die verbleibende wässrige Phase und das erste Washwasser wurden zusammen im Vakuum auf 300 cm<sup>3</sup> eingengt und 5mal mit je 400 cm<sup>3</sup> eines Gemisches von zwei Volumteilen Chloroform und einem Volumteil 95-proz. Alkohol ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge gaben 10,15 g (= 0,365%) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt als dunkelbraunen, stark bitter schmeckenden Schaum.

#### Ansatz II (Extraktion mit 95-proz., dann mit 50-proz. Alkohol).

1,113 kg entfettetes (= 1,160 kg ursprüngliches) Blattpulver wurden mit 4 Litern 95-proz. Alkohol 1 Stunde geschüttelt und dann abgenutscht. Der Rückstand wurde noch 3mal mit je 2 Litern 95-proz. Alkohol je 20 Stunden bei 18° stehengelassen. Der letzte Extrakt schmeckte nicht mehr bitter. Verarbeitung der vereinigten Filtrate (Extrakt B) siehe weiter unten.

Das verbliebene Blattpulver wurde an der Luft getrocknet, mit 2,75 Liter Wasser gut durchgemischt, 3 Stunden bei 18° stehengelassen, mit 2,75 Litern 95-proz. Alkohol vermisch und nochmals 20 Stunden stehengelassen. Dann wurde abgenutscht, der Rückstand mit 1,75 Litern Wasser und 1,75 Litern Alkohol wie oben behandelt und dies nochmals wiederholt, worauf keine bitter schmeckenden Anteile mehr extrahierbar waren. Der Rückstand wurde verworfen. Verarbeitung der Filtrate (Extrakt C) siehe unten.

## Trennung von Extrakt B (Ansatz II).

Die vereinigten Filtrate (10 Liter) wurden im Vakuum bei 45° auf 200 cm<sup>3</sup> eingengt, mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser, dann mit 700 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol vermischt, mit 600 cm<sup>3</sup> und dann nochmals mit 400 cm<sup>3</sup> Petroläther energisch ausgeschüttelt. Die Petrolätherauszüge wurden 2mal mit je 50 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es verblieben 1,5 g dunkelgrüner Petrolätherextrakt, der weitgehend kristallisierte. Aus Äther-Petroläther, dann aus Aceton ließen sich Kristalle vom Smp. 254—262° erhalten, die im Hochvakuum bei 250—270° unzersetzt sublimierbar waren. Mit Tetranitromethan gaben sie eine deutliche Gelbfärbung; die Legal-Reaktion war negativ. Es dürfte sich um ein Terpendderivat<sup>1)</sup> handeln. Der Stoff wurde nicht weiter untersucht.

Die 50-proz. alkoholischen Phasen wurden vereinigt und wie bei Versuch A mit dem Pb(OH)<sub>2</sub> aus 1,1 kg Bleiacetat-trihydrat gereinigt, dann eingengt und mit Äther-Chloroform sowie Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Erhalten wurden 1,17 g (= 0,10 %) Ätherextrakt als grüner, kaum bitter schmeckender Schaum, 1,7 g (= 0,15 %) Chloroformextrakt, der stark bitteren Geschmack zeigte, sowie 5,83 g (= 0,52 %) Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt als brauner, stark bitter schmeckender Schaum.

Die verbleibende wässrige Phase schmeckte nicht mehr bitter und wurde verworfen.

## Trennung von Extrakt C (Ansatz II).

Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 750 cm<sup>3</sup> eingengt, mit 750 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt, mit 1 Liter 50-proz. Alkohol verdünnt, mit dem Pb(OH)<sub>2</sub> aus 1 kg Ph-acetat-trihydrat gereinigt und wie bei Versuch A weiterbehandelt. Erhalten wurden 2,1 g (= 0,19%) grüner, stark bitter schmeckender Ätherextrakt, 3,18 g (= 0,286%) grünbrauner Chloroformextrakt, der ebenfalls bitter schmeckte. Auf ein Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol wurde hier verzichtet.

## Trennung des Ätherextrakts aus Ansatz I.

Die 6,15 g Material wurden an 180 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nach dem Durchlaufverfahren chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 10—16 (eluiert mit Benzol-Chloroform (4:1) und (1:1), total 3,327 g Material) kristallisierten. Aus Aceton-Äther gaben sie 1,5 g rohes Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 220—230°.

## Trennung des Chloroformextraktes aus Ansatz I.

Die 5 g Chloroformextrakt wurden an 150 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 7—11 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1), total 1,884 g) kristallisierten. Aus Aceton-Äther wurden 0,461 g rohes 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 220—230° erhalten. Die erst mit Chloroform-Methanol sowie mit reinem Methanol eluierbaren Anteile gaben aus Methanol-Äther 198 mg Kristallgemisch vom Smp. 150—175° (wurde nicht getrennt).

## Trennung des Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extraktes aus Ansatz I.

Die 10,15 g schaumiges Material wurden in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 50 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 12,21 g rohes Acetat. Es wurde an 200 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 5—10 (eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1)—(1:1) (total 3,743 g Material) gaben aus Aceton-Äther, dann aus Aceton-Benzol 150 mg reines Digitalinum-verum-hexacetat (XVII).

## Trennung des Ätherextrakts aus Extrakt B (Ansatz II).

Die 1,17 g Rohprodukte wurden zur Vorreinigung in 200 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und 3mal mit je 5 cm<sup>3</sup> n. Sodalösung und 1mal mit Wasser gewaschen. Alle Auszüge passierten noch einen zweiten Scheidetrichter mit 50 cm<sup>3</sup> Äther. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrock-

<sup>1)</sup> S. B. Hendricks & S. G. Wildman, Arch. Biochem. **10**, 157 (1946), isolierten aus dem Latex von *Cryptostegia madagascariensis* einen Triterpenester vom Smp. 72—75°. K. K. Chen & E. B. Robbins, J. Pharmacol. u. Exp. Therap. **60**, 279 (1940), isolierten aus dem Ätherextrakt der Blätter von *Cryptostegia madagascariensis* einen krist. Stoff vom Smp. 84,5—85,5°, der 83,59% C und 14,21% H enthielt.

neten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,72 g Rückstand, der an 21 g alkali-freiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde<sup>1)</sup>. Die ersten 8 Fraktionen (eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1)—(4:1)) (total 258 mg Material) waren amorph, gaben aber starke *Keller-Kiliani*-Reaktion.

Die Fraktionen 9 und 10 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1). Zusammen 89,2 mg) gaben aus Aceton-Äther rohes 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 155—180°.

Die oben genannten 258 mg amorphes Material aus den Fraktionen 1—8 wurden an 8 g eines Gemisches von zwei Teilen Magnesiumsilikat und einem Teil Kieselerde (Celite) chromatographiert. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierten Anteile (total 152,1 mg) wurden in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt, vereinigt mit der Mutterlauge der Fraktionen 9 und 10 (vgl. oben) und nochmals an 3 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (4:1), Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Wasser 50,9 mg rohes Cryptograndosid A vom Smp. 117—118°. Die vereinigten Mutterlauen sowie die benachbarten Fraktionen kristallisierten bis jetzt nicht.

Trennung des Chloroformextrakts aus Extrakt B (Ansatz II).

Die 1,7 g Rohprodukt wurden in 150 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, je einmal mit 10 cm<sup>3</sup> n. Sodalösung und 5 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Diese Auszüge wurden noch 2mal mit je 50 cm Chloroform ausgeschüttelt. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen 1,5 g gereinigten Extrakt. Beim Stehen in Aceton-Äther trat

Fraktionsnummer-	Lösungsmittel	Eindampfrückstand		<i>Keller-Kiliani</i> -Reaktion	<i>Legal</i> -Reaktion
		Gewicht in mg	Habitus		
1	Benzol-Chloroform (9:1)	0,5	amorph	—	—
2	Benzol-Chloroform (4:1)	8,0	amorph	—	—
3	Benzol-Chloroform (4:1)	7,3	amorph	—	—
4	Benzol-Chloroform (4:1)	1,7	amorph	—	—
5	Benzol-Chloroform (1:1)	2,0	amorph	—	—
6	Benzol-Chloroform (1:1)	2,5	amorph	—	—
7	Benzol-Chloroform (1:1)	1,0	amorph	—	—
8	Benzol-Chloroform (1:4)	51,6	krist.	+	+
9	Benzol-Chloroform (1:4)	11,2	krist.	+	+
10	Benzol-Chloroform (1:4)	2,0	krist.	+	+
11	Chloroform	—	—	—	—
12	Chloroform	3,0	amorph	—	—
13	Chloroform-Methanol (9:1)	47,2	amorph	+	+
14	Chloroform-Methanol (9:1)	65,1	amorph	—	+
15	Chloroform-Methanol (9:1)	36,2	amorph	—	+
16	Chloroform-Methanol (4:1)	65,0	amorph	—	+
17	Chloroform-Methanol (4:1)	47,8	amorph	—	+
18	Chloroform-Methanol (4:1)	27,0	amorph	—	+
19	Chloroform-Methanol (1:1)	57,0	amorph	—	+
20	Chloroform-Methanol (1:1)	29,0	amorph	—	+
21	Chloroform-Methanol (1:1)	15,0	amorph	—	+
22	Methanol	19,0	amorph	—	+
23	Methanol	10,0	amorph	—	+
24	Methanol	6,0	amorph	—	—

<sup>1)</sup> Auch hier wäre die Verwendung von Magnesiumsilikat besser gewesen.

langsame Kristallisation ein. Es resultierten 200 mg fast farblose Kristalle vom Smp. 160–180°, die sich als Gemisch erwiesen. Nach dem UV.-Absorptionsspektrum enthielt das Präparat etwa 66% Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III). Die gesamte Menge wurde daher in wenig Chloroform auf eine Säule aus 4 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gebracht, drei Tage stehengelassen und hierauf mit Chloroform-Methanol-Gemischen eluiert. Die genannten Eluate gaben aus Methanol-Äther 38 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III) vom Smp. 198–206°.

0,65 g Mutterlauge obiger Rohkristalle wurden an 30 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert.

Die Fraktionen 8–10 wurden vereinigt, sie gaben aus Methanol-Äther 46 mg krist. Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A vom Smp. 232–236°.

Die Fraktionen 14–23 stellten das rohe Cryptograndosid B (I) dar. Zur Kontrolle wurden von den Fraktionen 14, 19 und 22 genaue UV.-Absorptionsspektren aufgenommen. Sie zeigten in Alkohol zwei Maxima bei 216 und 270  $\text{m}\mu$ , aus denen sich der Gehalt an Anhydroverbindung III erschien lässt.

	log $\epsilon$ für $\lambda = 216\text{m}\mu$ <sup>1)</sup>	log $\epsilon$ für $\lambda = 270\text{m}\mu$ <sup>2)</sup>	Berechneter Gehalt an III
Fraktion 14	ca. 4,18	3,52	18,6%
Fraktion 19	ca. 4,18	3,46	16,2%
Fraktion 22	ca. 4,20	3,40	14,1%

Die vereinigten Fraktionen 14–23 wogen 317,2 mg.

Trennung des Ätherextrakts aus Extrakt C (Ansatz II).

Die 2,1 g stark grün gefärbten Materials wurden zur Vorreinigung in 250  $\text{cm}^3$  50-proz. Methanol gelöst, 1mal mit 300 und ein weiteres Mal mit 200  $\text{cm}^3$  Petroläther ausgeschüttelt. Die grünen Petrolätherlösungen wurden noch 2mal mit je 25  $\text{cm}^3$  50-proz. Methanol ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es verblieben 0,3 g grüner Rückstand, der verworfen wurde.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus bzw. Smp.
1	Benzol-Chloroform (1:1)	–	–
2	Benzol-Chloroform (1:4)	–	–
3	Chloroform	13,1	amorph
4	Chloroform	56,6	112–120°
5	Chloroform	71,0	120–122°
6	Chloroform	40,0	100–120°
7	Chloroform	47,0	98–110°
8	Chloroform-Methanol (98:2)	43,3	116–118°
9	Chloroform-Methanol (98:2)	59,0	98–122°
10	Chloroform-Methanol (95:5)	44,8	112–118°
11	Chloroform-Methanol (95:5)	237,5	118–120°
12	Chloroform-Methanol (95:5)	142,7	amorph
13	Chloroform-Methanol (95:5)	43,6	amorph
14	Chloroform-Methanol (95:5)	34,2	248–254°
15	Chloroform-Methanol (95:5)	12,6	amorph
16	Chloroform-Methanol (9:1)	4,5	amorph
17	Chloroform-Methanol (9:1)	9,4	amorph
18	Chloroform-Methanol (1:1)	17,5	amorph
19	Chloroform-Methanol (1:1)	20,5	amorph
20	Methanol	10,5	amorph

<sup>1)</sup> Undeutlich wegen starker Endabsorption.

<sup>2)</sup> Berechnet für Mol.-Gew. = 738,84, entsprechend Formel  $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{14}$ .

Die wässrig-methanolischen Phasen wurden im Vakuum auf 100 cm<sup>3</sup> eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen 1,56 g Schaum, der immer noch grün gefärbt war. Er wurde daher in 70 cm<sup>3</sup> 50-proz. Methanol gelöst und 3mal mit je 100 cm<sup>3</sup> Äther-Petroläther (1:4) ausgeschüttelt, wobei noch 0,365 g grünes Öl entfernt wurde, das aus Äther-Petroläther nicht kristallisierte. Das aus der wässrig-methanolischen Phase regenerierte Material (1,16 g) war ein hellgelb gefärbter Schaum. Er wurde an 30 g Magnesiumsilikat-Kieselgur (Celite) (2:1) chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm<sup>3</sup> der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 4—11 stellten das rohe Cryptograndosid A (V) dar. Sie waren gut löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Dieser Stoff V konnte bisher nur aus Aceton-Wasser oder Methanol-Wasser kristallisiert werden. Die Fraktionen 5, 9 und 11 wurden einzeln umkristallisiert und von den erhaltenen Kristallen genaue UV.-Absorptionsspektren aufgenommen. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle.

Fraktionsnummer	Smp.	log $\epsilon$ für $\lambda = 217 \text{ m}\mu$	log $\epsilon$ für $\lambda = 270 \text{ m}\mu$	Gehalt an VIII
5	120—122°	4,10	3,48	16%
9	120—122°	4,11	2,75	3%
11	119—122°	4,13	2,80	3%

Die Fraktionen 8—11 wurden daher vereinigt (176,8 mg) und zur Bereitung des reinsten Präparates von V benützt. Ferner wurden auch die Fraktionen 4—7 vereinigt (165,6 mg) und nochmals an 8 g Magnesiumsilikat-Celite chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:4) eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Wasser 76 mg feine, farblose Nadeln vom Smp. 118—119°,  $\lambda_{\text{max}} = 217 \text{ m}\mu$  mit log  $\epsilon = 4,10$  und  $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$  mit log  $\epsilon = 3,50$ , entsprechend 17% Anhydroverbindung VIII. Die mit Chloroform eluierten Fraktionen gaben 54,5 mg lange, farblose Nadeln vom Smp. 118—119°,  $\lambda_{\text{max}} = 217 \text{ m}\mu$  mit log  $\epsilon = 4,11$  und  $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$  mit log  $\epsilon = 3,13$ , entsprechend 7,5% Anhydroverbindung VIII.

Auch die Fraktionen 8—11 liessen sich aus Aceton-Wasser kristallisieren, doch waren die Kristalle immer grünlich gefärbt. Da nochmalige Chromatographie an Magnesiumsilikat keinen Erfolg brachte, wurden die vereinten Fraktionen (151 mg) in wenig Alkohol gelöst und mit 50 mg gut gewaschener Tierkohle kurz geschüttelt. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 146 mg. Aus Aceton-Wasser lieferte es 48 mg farblose Nadeln; Smp. 119°. Nach den UV.-Spektrn war es relativ reines Cryptograndosid A und enthielt 6% Anhydroverbindung (VIII).

#### Trennung des Chloroformextrakts aus Extrakt C (Ansatz II).

Die 3,18 g schaumiges Material gaben aus Methanol-Äther insgesamt 350 mg grün gefärbte Kristalle, von denen der erste Teil bei 190—215°, die weiteren Kristallate bei 180—190° schmolzen.

Reinigung der Kristalle. Die vereinigten Kristalle (350 mg) wurden in 60 cm<sup>3</sup> 50-proz. Methanol gelöst und 3mal mit je 60 cm<sup>3</sup> Äther-Petroläther (1:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden noch einmal mit 10 cm<sup>3</sup> 50-proz. Methanol gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 35 mg grünes Öl resultierte, das verworfen wurde. Die wässrig-methanolische Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das so erhaltene, immer noch grüne Material (305 mg) an 9 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert.

Die ersten mit Chloroform eluierten Anteile enthielten nur Spuren Material und waren amorph. Fraktion 11 (17,5 mg) und 12 (8,6 mg) (eluiert mit Chloroform-Methanol (98:2) und (95:5)) gaben Kristalle vom Smp. ca. 190—230°, die eine positive *Keller-Kiliani*-Reaktion zeigten. (Rohes Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).)

<sup>1)</sup> Berechnet für Formel C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub> (576,70), nicht im Hochvakuum getrocknet.

Die Fraktionen 13–22 (eluiert mit Chloroform-Methanol (95:5)–(80:20)) zeigten bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion keine Färbung und schmolzen bei ungefähr 200°. Sie wurden vereinigt (201 mg) und gaben nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 93 mg reines Anhydro-cryptograndosid B (III) vom Smp. 198–202°.

#### Trennung der Mutterlaugen.

Die grünen Mutterlaugen im Vakuum eingedampft, Rückstand (2,8 g) in 70 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> n. Sodalösung und Wasser gewaschen, Auszüge passierten weitere Chloroformschicht von 40 cm<sup>3</sup>. Getrocknete, immer noch grüne Chloroformlösungen im Vakuum eingedampft, Rückstand in 60 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol gelöst, filtriert und 2mal mit 100 cm<sup>3</sup> Äther-Petroläther (1:4) ausgeschüttelt. Auszüge, mit 15 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol gewaschen, getrocknet und eingedampft, gaben 238 mg grünen Rückstand (verworfen). Die wässerig-alkoholische Phase im Vakuum vom Alkohol befreit und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge hinterliessen 0,961 g noch stark braungrünen Rückstand. Dieser wurde an 29 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert.

Fraktionen Nr. 4–11 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:4)) (350,9 mg) gaben aus Methanol-Äther 108 mg reines 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus
1	Chloroform	–	
2	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
3	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
4	Chloroform-Methanol (99:1)	–	
5	Chloroform-Methanol (98:2)	30,9	Krist.
6	Chloroform-Methanol (98:2)	44,0	Krist.
7	Chloroform-Methanol (98:2)	15,7	Krist.
8	Chloroform-Methanol (98:2)	37,1	amorph auch nach Acetylierung
9	Chloroform-Methanol (98:2)	19,0	
10	Chloroform-Methanol (98:2)	20,5	
11	Chloroform-Methanol (95:5)	7,9	
12	Chloroform-Methanol (95:5)	25,9	
13	Chloroform-Methanol (95:5)	40,1	Gibt C-Acetat
14	Chloroform-Methanol (95:5)	10,1	
15	Chloroform-Methanol (95:5)	3,1	
16	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
17	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
18	Chloroform-Methanol (90:10)	–	
19	Chloroform-Methanol (1:1)	12,9	<i>Legal-Reaktion</i> negativ, verworfen
20	Chloroform-Methanol (1:1)	104,4	
21	Chloroform-Methanol (1:1)	18,0	
22	Chloroform-Methanol (1:1)	7,8	
23	Methanol	5,0	
24	Methanol	21,3	
25	Methanol	9,5	
26	Methanol		
27	Methanol	6,2	

Die mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen hinterliessen praktisch keinen Rückstand.

Die mit Chloroform-Methanol sowie Methanol eluierten Anteile (braungrün) (585 mg) kristallisierten nicht. *Legal*-Reaktion positiv. Dieses Material wurde in Methanol gelöst, mit 190 mg mit Methanol ausgekochter Tierkohle geschüttelt, filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat nochmals mit 100 mg Tierkohle geschüttelt. Das erhaltene, fast farblose Filtrat lieferte beim Eindampfen 485 mg hellgelben Schaum, der nicht kristallisierte. Es wurde nochmals an 14 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Für jede Fraktion wurden je 30 cm<sup>3</sup> der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel verwendet.

Fraktion 5 gab aus Methanol-Äther wenig 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII), aus den Mutterlaugen mit Aceton-Wasser noch wenig Cryptograndosid A (V).

Die Fraktionen 6 und 7 gaben aus Aceton-Wasser noch 30 mg Cryptograndosid A (V).

Die Fraktionen 8—10 waren amorph und gaben auch nach Acetylierung keine Kristalle.

Die Fraktion 13 stellte das rohe Cryptograndosid C dar; sie war amorph, gab aber ein krist. Acetat (siehe daselbst).

Die amorphen Fraktionen 11—12 und 14—15 wurden vereinigt und acetyliert, gaben aber kein krist. Acetat mehr.

Die Fraktionen 19—27 wurden verworfen.

#### Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

Aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 230—232°;  $[\alpha]_D^{21} = +53,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,071 in Methanol).

10,750 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +0,57^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung der ersten zwei Analysen 10 Stunden, der dritten 4 Stunden, Schweinchen.

3,394 mg Subst. gaben 8,72 mg CO<sub>2</sub> und 2,65 mg H<sub>2</sub>O (*S.W.*)

3,724 mg Subst. gaben 9,448 mg CO<sub>2</sub> und 2,855 mg H<sub>2</sub>O (ETH)

3,010 mg Subst. gaben 7,73 mg CO<sub>2</sub> und 2,31 mg H<sub>2</sub>O (*S.W.*)

2,646 mg Subst. verbr. 1,57 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*) (*S.W.*)

1,960 mg Subst. verbr. 1,18 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*) (*S.W.*)

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 69,74 H 8,58 —OCH<sub>3</sub> 6,00%

(516,66) Gef. „ 70,17 „ 8,74 „ 6,14%

Gef. „ 69,24 „ 8,58%

Gef. „ 70,08 „ 8,59 „ 6,23%

Der Stoff gab eine rote *Legal*-Reaktion und eine blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion<sup>1)</sup>. Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: gelb (nach 1 Minute), braungelb (nach 15 Minuten), braunrot (nach 1 Stunde), rotbraun (nach 3 Stunden), dunkelrot (nach 6 Stunden), graugrün (nach 24 Stunden). Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform, Methanol, Äthanol und Aceton, schwer in Äther und Wasser. Die gesättigte wässrige Lösung schmeckte deutlich bitter.

Acetat IX. 50 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) vom Smp. 230—232° wurden in 1,25 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,83 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zwei Tage bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther) gab 54,2 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther-Petroläther farblose Blättchen, Smp. 224—227°;  $[\alpha]_D^{21} = +42,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 0,9377 in Chloroform).

9,372 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,393^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,510 mg Subst. gaben 8,862 mg CO<sub>2</sub> und 2,555 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub> (558,69) Ber. C 68,79 H 8,29% Gef. C 68,90 H 8,15%

<sup>1)</sup> Ausführung nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* 31, 883 (1948).

## Cryptograndosid A (V).

Das reinste Präparat gab aus Aceton-Wasser farblose Nadeln, Smp. 122—124°;  $[\alpha]_D^{17,5} = -32,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9947$  in Methanol).

9,941 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17,5} = -0,327^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung (4 Stunden bei 100°, Schweinchen) gab 11,88 bzw. 10,07% Gewichtsverlust.

3,186 mg Subst. gaben 7,751 mg CO<sub>2</sub> und 2,519 mg H<sub>2</sub>O (ETH)

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>, 4 H<sub>2</sub>O (648,76) Ber. H<sub>2</sub>O 11,1% Gef. 11,9; 10,1%

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub> (576,70) Ber. C 66,59 H 8,39% Gef. C 66,35 H 8,85%

Das Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum noch 4,5% Anhydroverbindung VIII. Legal-Reaktion war rot, Keller-Kilian-Reaktion blau. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> genau wie bei VIII, auch die Löslichkeiten sind ganz ähnlich, nur dass dieser Stoff V in Äther relativ gut löslich ist.

Acetat. 30 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118—119° (dieses Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum ca. 17% Anhydroverbindung VIII) wurden mit 0,75 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 37 mg amorphes Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

## Desacetyl-cryptograndosid A (VI).

100 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118—119° (dieses Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum ca. 7% Anhydroverbindung VIII) in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit der kalt bereiteten Lösung von 50 mg KHCO<sub>3</sub> in 1 cm<sup>3</sup> Wasser vermischt zehn Tage bei 20° stehengelassen. Das Methanol wurde im Vakuum bei 20° entfernt, der Rückstand mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 40 mg farblosen Schaum, der an 1,2 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert wurde. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (99:1) eluierten Anteile (29 mg) gaben aus Aceton-Äther 10 mg farblose, kugelige Kristalldrüsen. Smp. 198—199°;  $[\alpha]_D^{15} = -3,4^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7610$  in Methanol).

7,606 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = -0,026^\circ \pm 0,02^\circ$

3,199 mg Subst. gaben 7,92 mg CO<sub>2</sub> und 2,47 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,57 H 8,64%

Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett ein Maximum der Absorption bei 217 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 4,21$  mit nur sehr geringer Inflexion bei 270 m $\mu$  (vgl. Kurve theoretischer Teil). Die Substanz war leicht löslich in Aceton, Methanol, Äthanol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther. Farbreaktionen praktisch gleich wie Cryptograndosid A (V).

## Hydrolyse von Cryptograndosid A (V).

100 mg Cryptograndosid A (V) vom Smp. 118—119° (das Präparat enthielt nach dem UV.-Absorptionsspektrum 12% Anhydroverbindung VIII) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol bei 20° im Vakuum entfernt, das kristallin ausfallende Aglykon abgenutscht, nochmals mit wenig Wasser gewaschen und über CaCl<sub>2</sub> getrocknet; Ausbeute 60,7 mg. Die wässrigen Mutterlaugen und Waschwässer wurden 1 Stunde auf 60° erwärmt, dann 6mal mit je 20 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen noch 9,2 mg rohes Aglykon (Ausbeute total 69,9 mg).

Die saure wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden im Vakuum von Chloroformresten befreit, mit frisch gefälltem, reinem BaCO<sub>3</sub> neutralisiert und durch ein mit BaCO<sub>3</sub> gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde mit 2 mg BaCO<sub>3</sub> versetzt und im Vakuum bei 30° vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde mit 0,5 cm<sup>3</sup> Ace-

ton vermisch, dann mit 2 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt und filtriert. Der Rückstand wurde noch 3mal analog mit Aceton-Äther ausgezogen. Die vereinigten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 20 mg rohen Zucker (Sarmentose, siehe unten).

#### Oleandrigenin (X) aus Cryptograndosid A (V).

Die 69,9 mg rohes Aglykon gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 28 mg farblose Körner. Smp. 228—231°;  $[\alpha]_D^{14} = -8,6^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7829$  in Methanol).

7,825 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = -0,067^\circ \pm 0,02^\circ$

3,414 mg Subst. gaben 8,68 mg CO<sub>2</sub> und 2,48 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39% Gef. C 69,38 H 8,13%

Authentisches Oleandrigenin aus Oleandrin sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war gleich: gelborange (5 Minuten), beigebraun (1 Stunde). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 216 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 4,15$ , mit geringer Inflexion bei ca. 270 m $\mu$ .

#### Oleandrigenon aus obigem Oleandrigenin.

33 mg Oleandrigenin (X) aus V (Reste vom Smp. 220—226°) in 2 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig innerhalb 4 Stunden mit 0,464 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und weitere 2 Stunden stehengelassen. Mit 2 Tropfen Methanol versetzt und noch 14 Stunden stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 29,5 mg Neutralprodukt. Aus Aceton-Äther 20 mg farblose Plättchen. Smp. 252°;  $[\alpha]_D^{17} = -4,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,8373$  in Chloroform).

8,368 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,038^\circ \pm 0,02^\circ$

3,232 mg Subst. gaben 8,26 mg CO<sub>2</sub> und 2,30 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,75 H 7,96%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 216 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 4,16$  sowie Inflexion zwischen ca. 270—290 m $\mu$  (verursacht durch Ketogruppe). Authentisches Oleandrigenon sowie die Mischprobe schmolzen gleich; auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> waren gleich.

#### Hydrolyse von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII).

500 mg 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) vom Smp. 229—232° wurden genau wie bei V beschrieben hydrolysiert. Es resultierten 386 mg rohes, krist. Aglykon sowie 145 mg roher Zuckersirup (Sarmentose).

#### 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VIII.

237 mg von obigem Aglykon wurden an 7 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (4:1) eluierbaren Anteile (228,5 mg) gaben aus Methanol-Äther 95 mg farblose Würfel. Sie sinterten bei ca. 206°, schmolzen bei 228—232° zu einer leicht trüben Schmelze, die bei 240° klar wurde;  $[\alpha]_D^{16} = +92,1^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,597$  in Methanol).

5,966 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,55^\circ \pm 0,02^\circ$

3,718 mg Subst. gaben 10,050 mg CO<sub>2</sub> und 2,985 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,77 H 8,99%

Die Mischprobe mit authentischem 16-Anhydro-gitoxigenin gab keine Schmelzpunktserniedrigung; auch die Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war gleich: gelborange (5 Minuten), hellbraun (1 Stunde).

Acetat XII. 120 mg 16-Anhydro-gitoxigenin (XI) aus VIII vom Smp. 228—232° in 3,4 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 2,3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 135 mg Rohprodukt, wovon 60 mg an 2 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurden. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) und (1:1) eluierten Anteile (43,3 mg) gaben aus Aceton-Äther-Petroläther 36 mg farblose Nadeln; Smp. 202—204°;  $[\alpha]_D^{16} = +88,1^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,875$  in Chloroform).

8,741 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,77^\circ \pm 0,02^\circ$

4,027 mg Subst. gaben 10,658 mg CO<sub>2</sub> und 3,034 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,22 H 8,43%

Authentisches 16-Anhydro-gitoxigenin-acetat sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war gleich. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 271 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 4,27$  (vgl. Kurve theoretischer Teil).

#### Sarmentose (XIV) aus V und VIII.

Der rohe Zuckersirup aus VIII (145 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 80—130° Badtemperatur destilliert. Das farblose Destillat zeigte  $[\alpha]_D^{16} = +14,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,390$  in Wasser<sup>1)</sup>).

13,843 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,194^\circ \pm 0,02^\circ$

Der Sirup kristallisierte auch nach längerem Stehen nicht und diente zur Oxydation (siehe unten). Die 20 mg Zuckersirup aus V wurden mit den 13,8 mg von der Drehung regeneriertem Material vereinigt und im Molekularkolben destilliert. Das Destillat kristallisierte auch nach längerem Stehen nicht, aber sofort nach Animpfen mit krist. Sarmentose aus Sarverosid. Aus wenig absolutem Äther rhombische Plättchen, Smp. 75—77°. Mischprobe ebenso.

Sarmentonsäure-lacton. 138 mg Sarmentose aus VIII wurden in 2,3 cm<sup>3</sup> Wasser mit 63 mm<sup>3</sup> Brom oxydiert<sup>2)</sup> und gaben 107 mg destilliertes Lacton;  $[\alpha]_D^{16} = +19,3^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,454$  in Chloroform).

24,530 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,475^\circ \pm 0,02^\circ$

Sarmentonsäure-phenylhydrazid. 25 mg Lacton und 15 mg Phenylhydrazin 30 Minuten auf 100° erhitzt. Das Produkt kristallisierte nicht.

S-Benzylthiuroniumsalz der Sarmentonsäure. 84 mg Lacton gaben 117 mg aus Methanol mit Aceton gefälltes<sup>3)</sup> Bariumsalz. Dieses wurde mit 100 mg S-Benzylthiuroniumsulfat umgesetzt. Aus Methanol-Aceton farblose Blättchen, Smp. 146—147°;  $[\alpha]_D^{17} = -22,8^\circ \pm 2^\circ$  (nach 5 Minuten) bzw.  $+9,5^\circ \pm 2^\circ$  (nach 1 Stunde konstant) ( $c = 0,963$  in Methanol).

9,630 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,268^\circ \pm 0,02^\circ$  (nach 5 Minuten) bzw.  $+0,092^\circ \pm 0,02^\circ$  (nach 1 Stunde konstant).

Eine Mutarotation des Benzylthiuroniumsalzes ist früher nie beobachtet worden, doch zeigte das alte Originalpräparat<sup>4)</sup> denselben Effekt mit einem Endwert von  $[\alpha]_D^{17} = +8,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,125$  in Methanol).

<sup>1)</sup> W. A. Jacobs & N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. **96**, 355 (1932), fanden für krist. Sarmentose Smp. 78—79° und  $[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$  in Wasser.

<sup>2)</sup> C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **23**, 975 (1940).

<sup>3)</sup> Vgl. E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

<sup>4)</sup> C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942), fanden damals  $[\alpha]_D^{18} = +6,5^\circ$  (in Methanol).

Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum bei 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, Schweinchen.

3,838 mg Subst. gaben 7,332 mg CO<sub>2</sub> und 2,460 mg H<sub>2</sub>O (OAB)  
 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (344,42) Ber. C 52,31 H 7,03% Gef. C 52,13 H 7,17%  
 Die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial schmolz gleich.

#### Cryptograndosid B (I).

Es lagen 317 mg amorphes, durch nochmalige Chromatographie an Magnesiumsilikat gereinigtes Material vor, das nach dem UV.-Absorptionsspektrum etwa 15% Desacetyl-anhydro-Derivat (III) enthielt. Da alle Kristallisationsversuche scheiterten, wurden 83 mg davon nochmals an 2,5 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierten Anteile (51,5 mg) stellten einen farblosen Schaum dar;  $[\alpha]_D^{17} = -34,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,0008$  in Methanol).

10,004 mg Subst. zu 0,9994;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = -0,34^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$   
 3,188 mg Subst. gaben 7,231 mg CO<sub>2</sub> und 2,275 mg H<sub>2</sub>O (OAB)  
 C<sub>38</sub>H<sub>58</sub>O<sub>14</sub> (738,84) Ber. C 61,77 H 7,91% Gef. C 61,88 H 7,98%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei 215 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 4,13$  sowie bei 270 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 3,35$ . Das Präparat enthielt trotz scheinbar stimmender Analyse somit noch etwa 12% der Anhydroverbindung III. Die Substanz war leicht löslich in Aceton, Äthanol und Methanol, schwer löslich in Äther und Wasser. Legal-Reaktion: rot; Keller-Kiliani-Reaktion: farblos. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: gelborange-orange (5 Minuten), rot (7 Minuten), braunrot (18 Minuten), grauschwarz (1 Stunde).

Acetat. 156 mg Cryptograndosid B (15% III enthaltend) wurden mit 3,9 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 2,7 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 184 mg Rohprodukt, das an 5,5 g Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert wurde. Die ersten 10 mit Benzol-Chloroformgemischen eluierten Fraktionen wurden verworfen. Weitere 6 mit reinem Chloroform eluierte Fraktionen (37,4 mg) gaben aus Aceton-Äther nadelige Kristalle, Smp. 119–123°. Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett  $\lambda_{\max} = 215$  m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,15$ ) und  $\lambda_{\max} 270$  m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3,03$ ). Dieses Kristallisat enthielt somit noch 6% Anhydroverbindung IV.

Weitere 10 mit Chloroform-Methanol (99:1) sowie (98:2) eluierte Fraktionen (77 mg) gaben aus Aceton-Äther 50 mg farblose Blättchen; Smp. 123–125°;  $[\alpha]_D^{15} = -22,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,2087$  in Chloroform).

12,080 mg Subst. zu 0,9998 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = -0,274^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,911 mg Subst. gaben 8,730 mg CO<sub>2</sub> und 2,510 mg H<sub>2</sub>O (OAB)  
 C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>O<sub>18</sub> (906,99) Ber. C 60,91 H 7,34% Gef. C 60,91 H 7,18%

Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett ein Maximum bei 215 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,15$ ) sowie eine Stufe bei 270 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,76$ ). Dieses Präparat enthielt somit nur ca. 3% Anhydroverbindung IV. Die Kristalle waren leicht löslich in Methanol, Aceton und Chloroform, schwer löslich in Äther. Farbreaktion mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wie I.

#### Enzymatische Spaltung von Cryptograndosid B.

55 mg amorphes Cryptograndosid B (I) (das 12% Anhydroverbindung III enthielt) in 200 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gelöst, mit 180 mg Enzympräparat aus den Samen von Adenium multiflorum<sup>1)</sup> und 2 cm<sup>3</sup> Toluol versetzt und vier Tage bei 30° stehengelassen. Im Vakuum bei 45° auf 5 cm<sup>3</sup> eingengt und mit 100 cm<sup>3</sup> 96-proz. Alkohol versetzt, durch Kieselgur filtriert und mit 30 cm<sup>3</sup> Alkohol nachgewaschen. Filtrat im Vakuum auf 5 cm<sup>3</sup> eingengt, mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, alle Alkoholreste im Vakuum entfernt und 1mal

<sup>1)</sup> A. Hunger & T. Reichstein, Helv. 33, 76 (1950).

mit 120 cm<sup>3</sup>, dann noch 7mal mit 50 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen Chloroformauszüge über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft gaben 38 mg rohes Cryptograndosid A.

Die wässrige Phase wurde im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingengt und 6mal mit je 60 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge hinterliesen beim Eindampfen nur 8,7 mg Rückstand (verworfen).

Die verbleibende wässrige Lösung diente zur Isolierung des Zuckers. Ausführung siehe bei enzymat. Spaltung des Desacetyl-anhydro-cryptograndosids B (III).

#### Identifizierung des Mono-Glykosids aus enzymat. Spaltung.

Die 38 mg Rohprodukt wurden an Magnesiumsilikat-Celite (2:1) chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (98:2) eluierbaren Anteile (20 mg) gaben aus Aceton-Wasser fast farblose Nadeln, Smp. 95–100°.

2,558 mg Subst. gaben 6,322 mg CO<sub>2</sub> und 1,994 mg H<sub>2</sub>O (ETH)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub> (576,70) Ber. C 66,59 H 8,39% Gef. C 67,45 H 8,72%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte zwei Maxima bei 215 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,16) und 270 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,43), was auf einen Gehalt an VIII von 15% hinweist. Keller-Kiliani-Reaktion: blau. Der Einfachheit halber wurde die ganze Menge wie folgt in das besser kristallisierende VIII übergeführt.

Kristalle, Mutterlauge und benachbarte Fraktionen (zusammen 22 mg) wurden in absolutem Benzol gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 1 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert und mit Benzol gedeckt drei Tage bei 20° stengelassen. Anschließend nochmals chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie (1:4) eluierten Anteile (17 mg) gaben aus Aceton-Äther-Petroläther 9 mg farblose Körner, Smp. 232–234°;  $[\alpha]_D^{18} = +50,2^{\circ} \pm 5^{\circ}$  (c = 0,3707 in Methanol).

3,705 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{18} = +0,186^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

2,289 mg Subst. gaben 5,88 mg CO<sub>2</sub> und 1,82 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 70,10 H 8,90%

Legal-Reaktion: rot, Keller-Kiliani-Reaktion: blau. Mischprobe mit VIII schmolz gleich, auch die Farbreaktion mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war gleich.

#### 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (III).

Aus Methanol-Äther kugelige Drusen, Smp. 198–202°;  $[\alpha]_D^{23} = +28,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,154 in Methanol).

11,538 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{23} = +0,327^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,124 mg Subst. gaben 7,27 mg CO<sub>2</sub> und 2,25 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

5,097 mg Subst. verbr. 2,50 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>12</sub> Ber. C 63,73 H 8,02 —OCH<sub>3</sub> 4,57%  
(678,79) Gef. „ 63,51 „ 8,06 „ 5,08%

Legal-Reaktion: rot, Keller-Kiliani-Reaktion: farblos. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 270 m $\mu$  und log  $\epsilon$  = 4,21. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: orangerot (1 Minute), rot (7 Minuten), braunrot (18 Minuten), braungrau (1 Stunde), grauschwarz (1¾ Stunden), grüngrau (2¼ Stunden). Leicht löslich in Chloroform, Methanol und Äthanol, schwer in Aceton, sehr schwer in Wasser, fast unlöslich in Äther.

Acetat IV. 15 mg Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B vom Smp. 198–202° mit 0,4 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 19 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther-Petroläther farblose Kristalldrusen, Smp. 204–206°.

#### Enzymatische Spaltung von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B (VIII).

84 mg 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid B vom Smp. 198–202° wurden in 250 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser mit 200 mg Enzympräparat aus den Samen von Adenium

multiflorum sowie 2 cm<sup>3</sup> Toluol versetzt und fünf Tage bei 32° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei Spaltung von III gab 77 mg rohen Chloroformextrakt. Verbleibende wässrige Lösung siehe Isolierung des Zuckers.

#### Isolierung von 16-Desacetyl-anhydro-cryptograndosid A (VIII) aus Enzymspaltung von III.

Die 77 mg Chloroformextrakt wurden an 2,5 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (95:5) eluierbaren Anteile (27 mg) gaben aus Methanol-Äther 18 mg farblose körnige Kristalle, Smp. 229—231°;  $[\alpha]_D^{14} = +53,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,8192$  in Methanol).

8,187 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{25} = +0,436^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

2,989 mg Subst. gaben 7,68 mg CO<sub>2</sub> und 2,72 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 70,12 H 8,50%

Mischprobe mit VIII schmolz ebenso. Auch die Farbreaktionen waren gleich, insbesondere auch *Keller-Kiliani*-Reaktion positiv.

Die mit Chloroform-Methanol (9:1) und (1:1) eluierten Anteile (10 mg) gaben aus Methanol-Äther noch wenig Ausgangsmaterial (III) vom Smp. 198—202°.

#### Nachweis der Glucose.

Es wurde nur das von der Spaltung der Anhydroverbindung III erhaltene Material verwendet, weil nur dieses aus krist. Ausgangsprodukt stammte.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung wurde noch 6mal mit Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt, dann im Vakuum zum dünnen Sirup eingedampft und dieser mit viel Methanol versetzt. Die flockige Fällung abfiltriert, klare Lösung im Vakuum eingedampft und die Fällung mit Methanol noch 2mal wiederholt. Der so erhaltene Sirup wurde in 5 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen, die Lösung mit 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol versetzt und die flockige Fällung durch Filtration entfernt. Das klare Filtrat wurde im Vakuum ganz eingedampft, der verbleibende gelbliche Sirup in 2 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit wenig gewaschener Kohle geschüttelt und erneut filtriert. Das farblose Filtrat hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 15 mg fast farblosen Zuckersirup, der beim Stehen teilweise kristallisierte. Als Hauptkomponente konnte durch Papierchromatographie darin Glucose festgestellt werden. Die Chromatographie wurde von Herrn Dr. A. M. Jermin<sup>1)</sup> in Cambridge (England) ausgeführt, dem wir auch hier den besten Dank dafür aussprechen möchten. Als Resultat stellte er folgendes fest: „Als Hauptkomponente enthielt der Sirup 60—80% Glucose ( $R_F = 0,195$  in Äthylacetat-Pyridin-Wasser (2:2:1)), daneben einen zweiten Bestandteil B, 15—30% des Sirups ( $R_F = 0,22$ ) sowie kleine Mengen von drei weiteren Stoffen. In Anbetracht der Verunreinigungen, die oft durch enzymatische Spaltungen eingeführt werden, glaubt er, dass ausser Glucose höchstens noch B als Komponente des ursprünglichen Glykosids in Betracht kommt. Ähnliche  $R_F$ -Werte wie B zeigen Mannose (0,24), Allose (0,22) und Gulose (0,23).

#### Identifizierung des Digitalinum-verum-hexacetats (XVII).

Aus Aceton-Benzol farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 164—168°/225—230°;  $[\alpha]_D^{18} = -13,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,022$  in Chloroform).

10,225 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,142^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,311 mg Subst. gaben 7,25 mg CO<sub>2</sub> und 2,10 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

4,107 mg Subst. verbr. 1,35 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck) (S.W.)

C<sub>38</sub>H<sub>68</sub>O<sub>20</sub> Ber. C 59,73 H 7,12 —OCH<sub>3</sub> 3,25%  
(965,02) Gef. „ 59,75 „ 7,08 „ 3,41%

<sup>1)</sup> Ausgeführt nach der Methode von M. A. Jermin & F. A. Isherwood, Biochem. J. 44, 402 (1949).

*Legal-Reaktion*: rot. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei 216  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,14$ ) und bei 270  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,24$ ) (ungetrocknetes Präparat, aber berechnet auf Mol.-Gew. = 965). Demnach enthielt das Präparat etwa 8% 16-Desacetyl-anhydro-Verbindung. Die Mischprobe mit authentischem Digitalinum-verum-hexacetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  war gleich: gelb-gelborange (5 Minuten), orange (30 Minuten), braunrot (1 Stunde), braungrau (2 Stunden), graugrün (3 Stunden).

#### Cryptograndosid-C-acetat.

40,1 mg amorphes „Cryptograndosid C“ in 1  $cm^3$  absolutem Pyridin und 0,7  $cm^3$  Acetanhydrid zwei Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 41,6 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 18 mg einseitig zugespitzte Nadeln, Smp. 241–247°;  $[\alpha]_D^{14} = -35,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9014$  in Chloroform).

9,009 mg Subst. zu 0,9994  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = -0,322^\circ \pm 0,02^\circ$

3,792 mg Subst. gaben 8,89 mg  $CO_2$  und 2,54 mg  $H_2O$  (OAB)

$C_{30}H_{52}O_{12}$  (676,78) Ber. C 63,89 H 7,75% Gef. C 63,96 H 7,50%

*Legal-Reaktion*: rot, *Keller-Kiliani-Reaktion*: negativ. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte zwei Maxima bei ca. 216  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ ) und bei ca. 275  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 2,93$ ). (Berechnet auf 676,78.) Das Präparat dürfte damit ca. 6% einer Desacetylanhydro-Verbindung enthalten haben. Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$ : gelb-gelborange (1 Minute), orange (35 Minuten), rot (1 Stunde), braunrot (2 Stunden), beigebraun (3 Stunden), graubraun (4 Stunden).

#### 16-Desacetyl-anhydro-oleandrin aus Oleandrin mit $Al_2O_3$ .

200 mg Oleandrin<sup>1)</sup> wurden in 20  $cm^3$  Benzol-Chloroform (4:1) gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule aus 10 g alkalifreiem  $Al_2O_3$  filtriert, mit Benzol gedeckt drei Tage bei 20° stehengelassen und anschliessend normal chromatographiert. Über das Resultat orientiert folgende Tabelle.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand		UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol		Gehalt Anhydro-Verbind.
		Gewicht	Smp.	$\lambda_{max}$	$\log \epsilon$	
1	Chloroform-Benzol (1:1)	–	–	–	–	–
2	Chloroform-Benzol (1:1)	83 mg	215–226°	216 $m\mu$	3,92	56%
				270 $m\mu$	4,002	
3	Chloroform-Benzol (1:1)	65 mg	224–232°	270 $m\mu$	4,24	100%
4	Chloroform-Benzol (1:1)	–	–	–	–	–
5	Chloroform	45 mg	222–224°	270 $m\mu$	4,24	100%
6	Chloroform	–	–	–	–	–
7	Chloroform	6,8 mg	amorph	–	–	–

Die Fraktionen 3 und 5 wurden zusammen aus Aceton-Äther umkristallisiert. Rechteckige Tafeln, Smp. 230–234°;  $[\alpha]_D^{20} = +18,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,018$  in Methanol)<sup>2)</sup>.

10,172 mg Subst. zu 0,9994  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +0,187^\circ \pm 0,02^\circ$

3,248 mg Subst. gaben 8,33 mg  $CO_2$  und 2,49 mg  $H_2O$  (S.W.)

$C_{30}H_{44}O_7$  (516,66) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 69,99 H 8,58%

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Prof. W. Schoeller für dieses Material.

<sup>2)</sup> G. Gessé<sup>®</sup> fand für ein durch Pyrolyse vorbereitetes Präparat Smp. 221°.

*Keller-Kiliani-Reaktion*: blau, *Legal-Reaktion*: rot. Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : gelb-gelborange (2 Minuten), braungelb (6 Minuten), braun (2 Stunden), grau (6 Stunden).

Acetat. Wie üblich bereitet. Aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 207—212°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +8,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,399$  in Chloroform).

13,980 mg Subst. zu 0,9994  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,115^\circ \pm 0,02^\circ$

3,877 mg Subst. gaben 9,745 mg  $\text{CO}_2$  und 2,923 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8$  (558,69) Ber. C 68,79 H 8,30% Gef. C 68,59 H 8,44%

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte  $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$  und  $\log \epsilon = 4,23$ . Farb-reaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  analog wie freies Glykosid.

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.*). Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden von Herrn *P. Zoller* mit einem *Beckman*-Quarz-Spectrophotometer Modell DU in alkoholischer Lösung aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Aus den Blättern von *Cryptostegia grandiflora* (*Roxb.*) *R. Br.* wurden zwei neue herzwirksame Glykoside isoliert, die als Cryptograndosid A und Cryptograndosid B bezeichnet werden. Von diesen war ersteres kristallisiert, das zweite amorph, gab aber ein krist. Acetat. Als dritten herzwirksamen Stoff enthielt das Material Digitalinum verum (evtl. partiell acetyliert), das als krist. Acetat isoliert wurde. Ausserdem liessen sich noch zwei krist. Glykoside isolieren, die aus den zwei Cryptograndosiden durch Abspaltung von einem Mol Essigsäure entstehen und die vermutlich keine Herzwirksamkeit besitzen. In sehr geringer Menge wurde schliesslich noch ein krist. Acetat gefasst, das als Cryptograndosid-C-acetat bezeichnet wird, aber nicht genauer untersucht wurde.

Cryptograndosid A erwies sich als Verbindung von Oleandrogenin mit Sarmentose, Cryptograndosid B enthält noch ein Mol Glucose mehr und liess sich mit einem Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum* in Cryptograndosid A überführen.

*Cryptostegia grandiflora* enthält somit ganz ähnlich gebaute Glykoside wie *Adenium Honghel*. Zwei von ihnen unterscheiden sich nur im Zuckeranteil, das dritte ist, bis auf eine Unsicherheit im Acetylgehalt, identisch.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

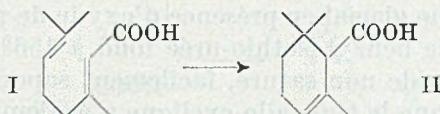
### 134. L'acide allo-cyclogéranique, un isomère des acides $\alpha$ - et $\beta$ -cyclogéraniques

par Ch. A. Vodoz<sup>1)</sup> et H. Schinz.

(4 V 50)

#### A. Formation et propriétés de l'acide allo-cyclo-géranique.

L'acide géranique (I), préparé en oxydant le citral par l'oxyde d'argent, fournit, par traitement à chaud à l'acide formique 98 %, de l'acide  $\alpha$ -cyclogéranique (II) en très bon rendement<sup>2)</sup>. En revanche,



l'acide géranique «synthétique», que nous avons obtenu à partir de l'ester  $\beta$ -hydroxy- $\alpha, \beta$ -dihydrogéranique par déshydratation au tribromure de phosphore en présence de pyridine et saponification de l'ester non saturé, ne donne par un traitement analogue que des pourcentages médiocres d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique<sup>3)</sup>, variables selon les conditions dans lesquelles l'élimination d'eau a été effectuée. Du mélange formé lors de cette réaction, l'acide  $\alpha$ -cyclogéranique peut être facilement séparé: grâce à l'encombrement stérique que subit son groupe carboxyle il n'est pas estérifié par chauffage avec de l'alcool contenant 10 % d'acide sulfurique concentré, alors que les autres acides contenus dans le mélange le sont.

Si ces parties facilement estérifiables consistaient en acide géranique non cyclisé, elles devraient, par un second traitement à l'acide formique, fournir une nouvelle quantité d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique. Ceci n'est cependant pas le cas. Un examen approfondi nous a montré qu'elles contiennent de notables quantités, variant fortement suivant les conditions d'expérience, d'un acide monocyclique  $C_{10}H_{16}O_2$ , liquide, inconnu jusqu'à présent, que nous avons appelé acide «allo-cyclogéranique». Le même acide se forme d'ailleurs aussi à partir de l'acide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha, \beta$ -dihydrogéranique par traitement à l'acide sulfurique à 70 %<sup>4)</sup>.

La nature monocyclique de ce nouveau composé est prouvée par l'hydrogénation catalytique jusqu'à saturation, qui fournit un dérivé dihydrogéné, ainsi que par les constantes physiques. L'acide allo-

<sup>1)</sup> Voir Thèse Ch. A. Vodoz, E.P.F., parue en 1950.

<sup>2)</sup> K. Bernhauer & R. Forster, J. pr. 147, 199 (1936).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka & H. Schinz, Helv. 23, 959 (1940).

<sup>4)</sup> Cette réaction sera décrite dans un prochain mémoire.

cyclogéranique n'a pas le même squelette que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -cyclogéraniques, car son estérification, de même que la saponification de ses esters sont aisées.

L'acide allo-cyclogéranique est un liquide incolore, huileux. A l'état pur il a les propriétés suivantes:  $E_{12} = 142^\circ$ ;  $d_D^{17} = 0,9921$ ;  $n_D^{17} = 1,4765$ . La courbe du spectre d'absorption dans l'ultraviolet, analogue à celle de l'acide  $\alpha$ -cyclogéranique, ne montre pas de maximum aux environs de  $225 m\mu$ ; la double liaison ne se trouve donc pas en position  $\alpha, \beta$  par rapport au groupe COOH. Le sel de benzyl-isothio-urée fond à  $145^\circ$ , l'amide à  $150^\circ$ . Traité à l'acide sulfurique 80 %, à froid, l'acide allo se transforme en une lactone  $C_{10}H_{16}O_2$ ; l'hydrazide de l'hydroxyacide correspondant fond à  $134^\circ$ .

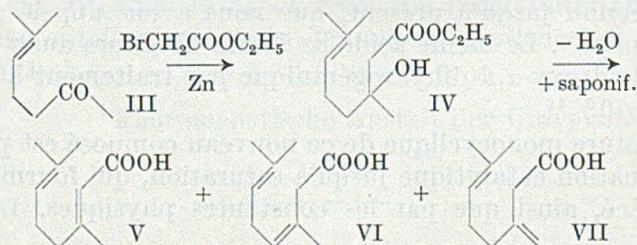
L'acide dihydro-allo-cyclogéranique, obtenu par hydrogénation dans l'acide acétique glacial en présence d'oxyde de platine, est solide, F.  $36-37^\circ$ ; le sel de benzyl-isothio-urée fond à  $156^\circ$ . Ses esters sont, comme ceux de l'acide non saturé, facilement saponifiables.

Il est à noter que le type allo-cyclique a également été rencontré lors de la cyclisation de l'acide  $\varepsilon$ -méthyl-géranique<sup>1)</sup>.

#### B. Hypothèse sur la constitution de l'acide allo-cyclogéranique.

L'acide géranique préparé à partir du citral ne fournit pas d'acide allo-cyclogéranique par traitement avec des agents cyclisants; il faut en conclure que l'acide géranique «synthétique», obtenu à partir de l'ester hydroxy-dihydro-géranique par la méthode décrite, contient d'autres acides, isomères de l'acide géranique.

D'après *Kon & Nargund*<sup>2)</sup>, un  $\beta$ -hydroxyester dont l'hydroxyle est lié à un atome de carbone portant un groupe méthyle et un autre alcoyle peut donner par déshydratation les esters non saturés aussi bien en  $\beta, \gamma$  qu'en  $\alpha, \beta$ . L'ester hydroxy-dihydro-géranique (IV), obtenu par condensation de la méthylhepténone (III) et du bromoacétate d'éthyle selon *Reformatsky*, peut donc — après élimination d'eau et saponification du produit de déshydratation — nous conduire aux acides V, VI, et VII, dont les deux premiers peuvent exister sous les formes cis et trans.



<sup>1)</sup> G. Schäppi & C. F. Seidel, Helv. 30, 2201, note 3, 2209, note 1 (1947).

<sup>2)</sup> Soc. 1932, 2461; voir aussi R. L. Shriner, Organic Reactions, Vol. I, p. 11 (éd. 1942).

Lequel de ces trois acides, V, VI et VII peut-il engendrer un isomère cyclique à squelette autre que celui de l'acide  $\alpha$ -cyclogéranique? En admettant pour la cyclisation provoquée par les acides un mécanisme électronique comme en ont proposé *G. F. Bloomfield*<sup>1)</sup> et d'autres auteurs<sup>2)</sup>, c'est l'acide VII (resp. VIIbis) qui pourrait se transformer le plus facilement en un isomère cyclique de formule VIII. Celui-ci posséderait donc la structure d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3<sup>3)</sup>4). Quant à la double liaison, qui d'après le spectre d'absorption n'est pas en position  $\alpha$ ,  $\beta$  par rapport au groupe carboxyle, on peut admettre qu'elle se trouve soit en 2,3 soit en 3,4; car il semble établi que lors de la cyclisation des terpènes de ce type elle n'est jamais décalée du groupe fonctionnel de plus d'un atome de carbone.



Les acides V et VI sont moins aptes à former des isomères semblables, comme le démontrent les considérations suivantes.

D'après *F. Tiemann*<sup>5)</sup>, un composé cis du type V donne par cyclisation le même produit que son isomère trans<sup>6)</sup>, observation dont l'exactitude a été confirmée dans notre laboratoire<sup>7)</sup>.

L'acide VI ne pourra former des isomères à cycle hexagonal qu'après transposition d'une des liaisons éthyléniques. La formation directe d'isomères cycliques, impossible selon les théories modernes, impliquerait la création d'un pont partant d'un côté d'un groupe  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_3$  activé par le voisinage d'une double liaison en position  $\alpha$ ,  $\beta$ <sup>8)</sup>.

La formation de pentacycles ou d'heptacycles, enfin, semble très improbable à cause des polarisabilités relatives des points de jonction.

Nous remercions la Maison *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genève, de leur soutien pour ce travail.

1) Soc. 1943, 289.

2) Voir les indications de *A. Eschenmoser & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 172 (1950).

3) Pour des raisons pratiques, nous numérotions les atomes de C du noyau cyclohexanique de la façon indiquée, en commençant à compter par celui du groupe diméthyle.

4) Ce squelette a été envisagé de manière purement hypothétique par *K. v. Auwers & W. Moosbrügger* pour un produit obtenu par cyclisation d'un dihydro-myrcène, *A.* **387**, 189 (1912).

5) *B.* **33**, 3720 (1900); voir aussi *A. G. Caldwell & E. R. H. Jones*, *Soc.* 1946, 599.

6) Le citral naturel possède en majeure partie la forme trans, *A. Blumann & O. Zeitschel*, *B.* **39**, 1780 (1906); **44**, 2590 (1911).

7) *H. Grütter*, Thèse E. P. F., à paraître.

8) La possibilité d'un tel mécanisme a été envisagée pour certains cas par *J. W. Batty, J. M. Heilbron & W. E. Jones*, *Soc.* 1939, 1556, et plus tard par *H. L. Simon & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1568 (1949). Des recherches plus récentes exécutées dans notre laboratoire ont démontré que ce genre de réaction est très peu probable, voir Thèse *A. Lauchenauer*, E. P. F., 1949.

Partie expérimentale<sup>1)</sup>.

*Préparation de l'acide allo-cyclogéranique par cyclisation de l'acide géranique «synthétique».*

*Acide géranique «synthétique».* L'ester géranique synthétique a été préparé d'après L. Ruzicka & H. Schinz<sup>2)</sup>. L'hydroxyester qu'on obtient par condensation de la méthylhepténone (purifiée par simple distillation) avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc a été saponifié dans les conditions indiquées par ces auteurs. On écarte les parties neutres non attaquées, acidifie la couche alcaline avec un excès d'HCl 1:1 et isole ainsi l'acide géranique «synthétique». Après rectification celui-ci passe à 94—97° (0,06 mm).

*Cyclisation.* On digère pendant 2 heures au bain-marie bouillant une solution de 49,8 g d'acide géranique ( $d_4^{20} = 0,9824$ ;  $n_D^{20} = 1,4783$ ) dans 150 g d'acide formique cristallisable 98—100%. La solution claire au début vire rapidement au brun-mauve. On distille alors l'acide formique sous vide partiel. On reprend le résidu dans de l'éther qu'on épuise au carbonate dilué et sépare en parties neutres (1,44 g) et acides. Ces dernières fournissent 35,1 g d'un mélange d'acide allo-cyclogéranique et d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique.  $E_{0,1} = 91$  à 94°;  $d_4^{20} = 0,9950$ ;  $n_D^{20} = 1,4799$ ; résidu 11,7 g d'huile visqueuse.

*Estérification des acides cyclisés.* On porte à ébullition à reflux pendant 2 heures 35 g d'acides cyclisés distillés dans 90 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 9 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. On distille alors la moitié du méthanol, laisse refroidir et ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Par traitement à l'éther et au carbonate on obtient 4,85 g d'acide  $\alpha$ -cyclogéranique fondant à 104—105° après 4 recristallisations dans le méthanol aqueux, et 32 g de parties neutres. Ces dernières sont distillées et rectifiées après réunion avec 52,1 g de substance provenant d'un autre essai identique. On isole une fraction de tête  $E_{1,2} = 88$ —93,5° (5,7 g), deux fractions de queue resp.  $E_{1,1} = 95,5$ —98° (8,7 g) et  $E_{1,1} = 98$ —101° (21,6 g), et une fraction de cœur  $E_{1,1} = 94$ —95° (44,4 g) consistant en allo-cyclogéranate de méthyle assez pur.  $d_4^{12} = 0,9626$ ;  $n_D^{12} = 1,4636$ ;  $C_{11}H_{18}O_2$   $|\bar{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 51,98; trouvée 52,18.

*Saponification de l'allo-cyclogéranate de méthyle.* On fait bouillir pendant 2 heures une solution de 10 g d'ester allo-cyclogéranique et de 5 g de KOH dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol. On isole 0,23 g de produit neutre huileux et 8,98 g d'acide allo brut. Distillé une première fois, ce dernier passe dès le début à la bonne température, mais abandonne 1,84 g de résidu.

*Variante.* 41,6 g d'acides cyclisés sont estérifiés à 0°, en solution étherée, par le diazométhane. Le produit brut obtenu qui contient les esters  $\alpha$ - et allo-cyclogéraniques, est saponifié directement. L' $\alpha$ -cyclogéranate de méthyle présent, insaponifiable, reste dans les parties neutres.

*Propriétés de l'acide allo-cyclogéranique.*

*Constantes physiques.* La fraction de cœur a  $E_{1,1} = 145^0$ ;  $d_4^{20} = 0,9950$ ;  $n_D^{20} = 1,4737$ ;  $C_{10}H_{16}O_2$   $|\bar{1}$  RM<sub>D</sub> calculée 47,25; trouvée 47,49.

*Analyse et spectre.*

3,424 mg fournissent 8,938 mg de CO<sub>2</sub> et 2,949 mg H<sub>2</sub>O

$C_{10}H_{16}O_2$  Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,23 H 9,65%

La courbe d'absorption dans l'ultraviolet (solution alcoolique) débute à 260 m $\mu$ , log  $\epsilon = 1,0$ . A 240 m $\mu$  log  $\epsilon = 2,55$ , à 216 m $\mu$  (limite d'observation) log  $\epsilon = 3,25$ .

*Amide.* On met en présence 0,5 g d'ester méthylique allo et 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée pendant un mois à température ambiante, en agitant périodiquement. Des cristaux apparaissent dès la première semaine. On évapore presque à sec dans le vide et filtre les cristaux qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. F. 150°; très minces paillettes rectangulaires nacrées.

3,781 mg fournissent 9,957 mg CO<sub>2</sub> et 3,467 mg H<sub>2</sub>O

$C_{10}H_{17}ON$  Calculé C 71,81 H 10,25% Trouvé 71,87 H 10,26%

<sup>1)</sup> Les points de fusion sont corrigés.

<sup>2)</sup> Helv. 23, 959 (1940).

*Sel de benzyl-isothio-urée*: F. 145° après recristallisation dans l'alcool.

3,758 mg fournissent 8,888 mg CO<sub>2</sub> et 2,617 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,54 H 7,79%

*Purification de l'acide allo-cyclogéranique*. 3 g de sel de benzyl-isothio-urée F. 145° sont humectés avec un peu d'éther et agités avec 5 cm<sup>3</sup> d'HCl 2-n., à température ambiante. Le sel est scindé très rapidement. L'éther est lavé avec peu d'HCl, puis épuisé au carbonate. Celui-ci est lavé à l'éther de pétrole, puis acidifié à l'HCl 2-n. L'acide allo remis en liberté est extrait à l'éther après relargage au NaCl. Il est distillé et la fraction de cœur est rectifiée: E<sub>0,04</sub> = 82°; d<sub>4</sub><sup>17</sup> = 0,9921; n<sub>D</sub><sup>17</sup> = 1,4765; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> RM<sub>D</sub> calculée 47,25; trouvée 47,87.

#### *Hydrogénation de l'acide allo-cyclogéranique.*

1 g d'acide allo-cyclogéranique est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et hydrogéné en présence de 50 mg de PtO<sub>2</sub>. 0,95 mol. d'H<sub>2</sub> sont absorbés en 2 heures 30. Pour compléter la réaction, l'opération est continuée pendant la nuit. La solution est alors saturée envers le C(NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. L'acide acétique est distillé sous vide partiel. Le résidu cristallise lentement après grattage de la paroi du ballon. Après 4 cristallisations dans le méthanol aqueux, il fond à 36—37°. Petits cristaux tabulaires compacts.

Il est cependant plus pratique d'identifier l'acide dihydro-allo-cyclogéranique sous forme de son sel de benzyl-isothio-urée qui, recristallisé dans l'alcool, fond à 156°. Paillettes blanches nacrées.

3,785 mg fournissent 8,933 mg CO<sub>2</sub> et 2,828 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S Calculé C 64,24 H 8,39% Trouvé C 64,41 H 8,36%

#### *Lactonisation de l'acide allo-cyclogéranique.*

On dissout 1,6 g d'acide allo-cyclogéranique dans 5 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 80% (léger échauffement) et laisse reposer une semaine à 0°. On dilue alors avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau plus quelques morceaux de glace, sature avec du sulfate d'ammonium et extrait à l'éther, lui-même épuisé ensuite au carbonate 2-n. Ce dernier est acidifié à l'HCl et extrait, on obtient ainsi 0,1 g d'acide. L'éther abandonne 1,35 g de neutre qui distille en laissant 0,2 g de résidu. On le rectifie et obtient une fraction de cœur: E<sub>13</sub> = 138—139°; d<sub>4</sub><sup>17</sup> = 1,0458; n<sub>D</sub><sup>17</sup> = 1,4801; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> RM<sub>D</sub> calculée 45,63; trouvée 45,71.

2,880 mg fournissent 7,520 mg CO<sub>2</sub> et 2,500 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,26 H 9,71%

*Hydrazide de l'hydroxyacide correspondant*. 0,24 g de lactone sont digérés au bain-marie bouillant avec 0,18 g d'hydrate d'hydrazine pur et 0,2 g de xylène anhydre pendant ½ heure. On élimine le solvant et le réactif en excès à 70° sous 11 mm et laisse reposer la nuit. Le résidu cristallise après adjonction de CHCl<sub>3</sub> et précipitation par le cyclohexane. On recristallise dans un mélange de ces deux solvants. L'hydrazide obtenu fond à 134°. Fines paillettes allongées translucides.

3,634 mg fournissent 7,942 mg CO<sub>2</sub> et 3,236 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,64 H 9,96%

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

#### RÉSUMÉ.

A. Le mélange d'acides qui résulte de la déshydratation de l'ester β-hydroxy-α, β-dihydro-géranique par le mélange PBr<sub>3</sub>-pyridine et de la saponification des esters non saturés donne sous l'action de l'acide formique, outre l'acide α-cyclogéranique, un autre acide cyclique

$C_{10}H_{16}O_2$ . Les propriétés de ce dernier, que nous avons appelé acide allo-cyclogéranique, sont décrites.

B. Pour le nouvel acide cyclique, le squelette d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3 semble probable.

Laboratoire de Chimie organique de  
l'École Polytechnique Fédérale, Zurich.

### 135. Constitution de l'acide allo-cyclogéranique

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

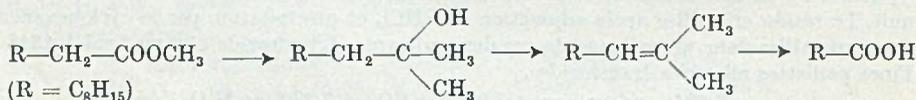
(4 V 50)

#### A. Dégradation de l'ester dihydro-allo-cyclogéranique.

Dans le mémoire précédent<sup>1)</sup> nous avons décrit l'acide allo-cyclogéranique et envisagé pour ce corps les formules hypothétiques I et II. Pour obtenir plus de clarté sur la constitution du nouveau composé, nous avons effectué une dégradation du dérivé dihydrogéné selon la méthode proposée par *Barbier & Locquin*<sup>2)</sup> ainsi que par *Wieland*<sup>3)</sup>.

Nous avons traité l'ester dihydro-allo-cyclogéranique par 2 mol.-g de  $CH_3MgI$ . Le carbinol tertiaire obtenu a été déshydraté à l'acide formique, et l'hydrocarbure éthylénique, ozoné. Outre un faible pourcentage d'un produit neutre cétonique, on obtient un acide  $C_9H_{16}O_2$ , homologue inférieur de l'acide allo-cyclogéranique. Ce composé est liquide, son sel de benzyl-isothio-urée fond à 147°.

Ceci prouve que le groupe carboxyle de l'acide allo-cyclogéranique n'est pas attaché directement au cycle, mais qu'il est lié à un groupe  $CH_2$ , car dans le premier cas, il se serait formé une cétone. Le schéma des réactions est donc le suivant:



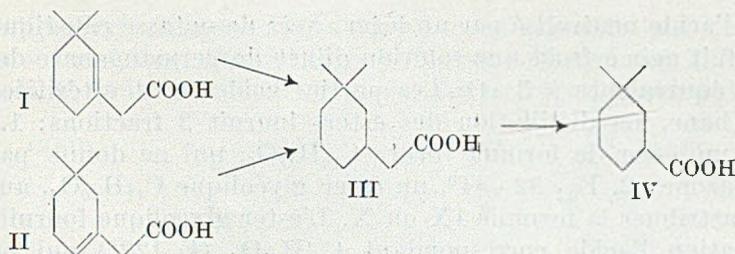
Si notre hypothèse sur la constitution de l'acide allocyclogéranique est juste, le dérivé dihydrogéné possède la formule III et l'acide  $C_9H_{16}O_2$  la formule IV<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Helv. **33**, 1035 (1950).

<sup>2)</sup> C. r. **156**, 1443 (1913).

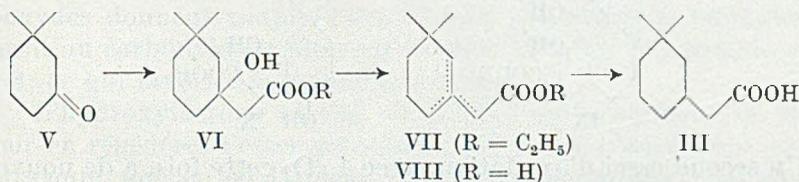
<sup>3)</sup> Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

<sup>4)</sup> Pour un essai de déshydrogénation au sélénium de l'acide  $C_9H_{16}O_2$  ayant conduit, après oxydation permanganique de l'hydrocarbure formé, à l'acide benzoïque, voir la thèse de *Ch. A. Vodoz*.



### B. Synthèse de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique.

Pour vérifier notre hypothèse concernant le squelette de l'acide allo-cyclogéranique, la synthèse du dérivé dihydrogéné a été entreprise.



La diméthyl-1,1-cyclohexanone-3 (V), cétone résultant de la réduction partielle de la dimédone (diméthyl-1,1-cyclohexane-dione-3,5)<sup>1)</sup> est condensée avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc. L'hydroxyester VI obtenu est déshydraté par le chlorure de thionyle et la pyridine et fournit ainsi l'ester (ou un mélange d'esters isomères) VII. L'acide VIII, un mélange d'isomères lui aussi, possède des constantes assez voisines de celles de l'acide allo-cyclogéranique. La présence de l'isomère non saturé en  $\alpha, \beta$  dans le produit VIII est accusée par le spectre d'absorption dans l'ultraviolet, dont la courbe a un maximum à  $225 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,3$ .

Sous l'action de l'acide formique 98% à 95%, la double liaison se transpose en grande partie dans le noyau. Le point de fusion du sel de benzyl-isothio-urée s'élève un peu et le produit semble homogène.

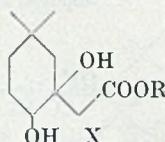
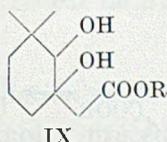
L'acide VIII absorbe rapidement une mole d'hydrogène. Le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide saturé III fond à  $156\text{--}157^\circ$ . A l'essai de mélange avec le sel de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique (F.  $156^\circ$ ) on n'observe aucune dépression. Les deux produits sont donc identiques.

### C. Dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate.

Après avoir déterminé le squelette de l'acide allo-cyclogéranique, il fallait trouver l'emplacement exact de la double liaison. Dans cette intention, la dégradation permanganique a été tentée en premier lieu.

<sup>1)</sup> A. W. Crossley & N. Renouf, Soc. 91, 63 (1907).

Sur l'acide neutralisé par un léger excès de potasse caustique diluée, on fait agir à froid une solution diluée de permanganate de potassium, équivalente à 3 «O». Les parties acides sont estérifiées au diazométhane. La distillation des esters fournit 2 fractions: 1. E<sub>14</sub> 84—90°, un ester de formule brute C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, qui ne donne pas de semicarbazone; 2. E<sub>0,1</sub> 82—84°, un ester glycolique C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, auquel on peut attribuer la formule IX ou X. L'ester glycolique fournit par saponification l'acide correspondant C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (F. 122°) qui ne se lactonise pas. Ceci s'explique par le fait que l'action du permanganate sur une oléfine conduit toujours à un glycol-1,2 cis<sup>1</sup>). Ainsi, dans notre cas, le groupe méthyle portant le carboxyle est en position trans par rapport à l'hydroxyle en 2 ou en 4, ce qui est défavorable à la lactonisation.



Un second essai d'oxydation, avec 4 «O» cette fois, a de nouveau conduit à l'acide glycolique. En outre, on a obtenu de faibles quantités d'un acide dicarboxylique, dont l'analyse correspondait approximativement à la formule C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>.

Un troisième essai à plus grande échelle, mais avec 1,5 «O» seulement, a fourni, après traitement des parties acides au diazométhane, un ester saturé solide (F. 83—84°) de composition C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (acide correspondant C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>) et contenant un «H» actif. D'autre part, 40% de l'ester allo n'ayant pas réagi ont été récupérés. Le composé C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> pourrait être p. ex. l'ester méthylique d'un acide [diméthyl-1,1-hydroxy-3-oxo-2(ou 6)-cyclohexane]-acétique-3. On n'a pas pu en obtenir de dérivés cristallisés.

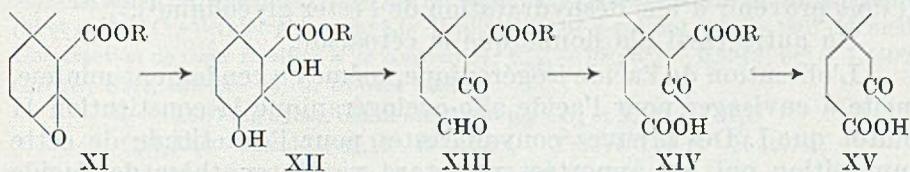
Les oxydations permanganiques ne sont donc pas satisfaisantes. Le rendement en acide glycolique n'est que de 7%, et celui-ci semble être oxydé plus facilement que l'acide allo lui-même, qu'on retrouve inattaqué en partie.

#### D. Dégénération de l'acide allo-cyclogéranique en passant par l'époxyde correspondant.

1° Essai modèle sur l' $\alpha$ -cyclogéraniate d'éthyle. Cet ester a été traité par l'acide monoperphthalique en solution éthérée. L'époxyde correspondant XI est un liquide stable, distillable. Sans isoler les intermédiaires, on l'hydrate par l'acide chlorhydrique dilué en glycol XII qu'on oxyde au moyen de tétra-acétate de plomb. Le cétoaldéhyde XIII résultant est oxydé à l'oxyde d'argent, en monoester  $\alpha$ -acétyl-

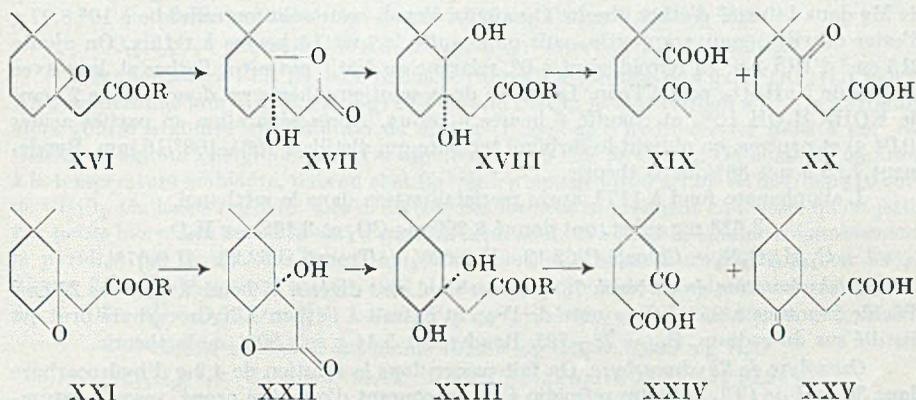
<sup>1</sup>) W. Hüchel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Vol. I, p. 405 (3<sup>e</sup> éd.).

$\beta$ ,  $\beta$ -diméthyl-adipique (XIV). Celui-ci est saponifié par l'eau de baryte et on obtient ainsi pour finir l'acide isogéronique (XV) (semicarbazone F. 196—198°) avec un rendement de 18% à partir de l'époxyde.



2. *Essai sur l'allo-cyclogéraniate de méthyle*. L'époxyde correspondant (XVI ou XXI) est obtenu de la façon décrite pour l'essai modèle. L'hydratation s'est avérée requérir des conditions assez énergiques pour que l'ester glycolique soit saponifié et lactonisé. On sait que les époxydes donnent toujours des glycols-1,2 trans: le méthylène adjacent au carbonyle est alors en position cis avec l'hydroxyle en 2 ou en 4, ce qui favorise la lactonisation<sup>1</sup>).

L'hydroxylactone (XVII ou XXII) est cristallisée, F. 98—99°. Pour en régénérer l'ester glycolique, elle a été transformée en sel de potassium, puis en sel d'argent, et celui-ci a été méthylé par ébullition avec l'iodure de méthyle. Sans isoler les produits intermédiaires, l'ester brut obtenu est traité par un équivalent de tétra-acétate de plomb, puis par un léger excès d'oxyde d'argent. Après saponification à l'eau de baryte, on prépare la semicarbazone des parties acides.



Par analogie avec l'essai modèle, nous attendions comme produit de dégradation l'acide géronique (XIX) (à partir de l'époxyde XVI) ou l'acide isogéronique (XXIV) (à partir de l'époxyde XXI). Un premier essai, exécuté sans isoler l'hydroxylactone, a permis d'obtenir à partir de la fraction de tête des acides, la semicarbazone de l'acide isogéronique (F. 196°) qui, bien qu'impure à l'analyse, n'abaissait pas le point de fusion d'une préparation authentique.

<sup>1</sup>) *Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, Vol. III, p. 223.*

La fraction de queue donne une semicarbazone très peu soluble et facile à purifier (F. 214—215°), correspondant à un acide cétonique  $C_{10}H_{16}O_3$ , pour lequel on peut proposer la constitution XX ou XXV. Il doit provenir d'une déshydratation de l'ester glycolique<sup>1</sup>).

Un autre essai n'a donné que le cétoacide.

L'obtention de l'acide isogéronique, même en rendement minime, incite à envisager pour l'acide allo-cyclogéranique la constitution II plutôt que I. Des preuves convaincantes pour l'exactitude de cette supposition ont été apportées plus tard par la synthèse de l'acide cétonique XXV<sup>2</sup>).

Nous remercions la Maison *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Secrs*, Genève, ainsi que la *Fondation Lunge* d'avoir bien voulu encourager ce travail.

### Partie expérimentale<sup>3</sup>).

#### *Passage de l'ester dihydro-allo-cyclogéranique à l'acide $C_9H_{16}O_2$ .*

*Dihydro-allo-cyclogéraniate de méthyle.* 10,65 g d'ester méthylique allo, dissous dans 16 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, sont hydrogénés en présence de 100 mg de PtO<sub>2</sub>. On interrompt au premier tiers de l'hydrogénation et rajoute 15 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>COOH et 150 mg de PtO<sub>2</sub>, ce qui a pour effet de tripler la vitesse d'absorption. Celle-ci est terminée après une nuit. On neutralise l'acide acétique par NaOH 30% en refroidissant énergiquement et extrait à l'éther qu'on lave à l'eau. La solution étherée fournit 8,97 g d'ester dihydro-géné, E<sub>14</sub> 94—95°.

Cet ester est aisé à saponifier par KOH/CH<sub>3</sub>OH 10%. L'acide obtenu donne le sel de benzyl-isothio-urée F. 156° décrit plus haut.

*Carbinol tertiaire.* Le magnésien est préparé à partir de 30 g de CH<sub>3</sub>I et de 5,14 g de Mg dans 140 cm<sup>3</sup> d'éther absolu. On ajoute alors à cette solution refroidie à 10° 8,97 g d'ester dihydro, goutte à goutte, puis on chauffe le tout 15 heures à reflux. On ajoute 215 cm<sup>3</sup> d'HCl 2-n. en refroidissant à 0°, relargue au NaCl, extrait à l'éther et lave avec un peu de NaHSO<sub>3</sub>, puis à l'eau. Le résidu de la solution étherée est dissous dans 27 cm<sup>3</sup> de KOH/CH<sub>3</sub>OH 10% et chauffé 2 heures à reflux. Après séparation en parties acides (0,04 g) et neutres, on obtient le carbinol tertiaire qui distille à 106—108°/16 mm. Rendement 7,86 g soit 88% de la théorie.

L'allophanate fond à 117°, après reeristallisation dans le méthanol.

3,623 mg subst. ont donné 8,266 mg CO<sub>2</sub> et 3,132 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Calculé C 62,19 H 9,69% Trouvé C 62,26 H 9,67%

*Déshydratation du carbinol.* 7,5 g de carbinol sont digérés ½ heure à 95° avec 20 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 85%. On ajoute de l'eau et extrait à l'éther. L'hydrocarbure brut est distillé sur du sodium. E<sub>17</sub> = 78—79°. Rendement 5,44 g soit 80% de la théorie.

*Ozonolyse de l'hydrocarbure.* On fait passer dans la solution de 4,9 g d'hydrocarbure dans 30 cm<sup>3</sup> de CCl<sub>4</sub> anhydre refroidie à 0° un courant d'oxygène ozoné, jusqu'à saturation. Il s'échappe pendant cette opération de l'aldéhyde formique, qui est déterminé selon *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz & Ch. Tavel*<sup>4</sup>). Trouvé 1,4% C (compte tenu du facteur de correction), correspondant à la forme limonénique de l'hydrocarbure. Le CCl<sub>4</sub> est alors évaporé dans le vide à température ambiante. On rajoute 30 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe 1 heure à 90°. On distille alors sous vide partiel 20 cm<sup>3</sup> d'eau recueillie à -15°, on en rajoute 20 cm<sup>3</sup> qu'on distille, et répète encore une fois cette opération.

<sup>1</sup>) *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittlung, p. 374 (éd. 1938).

<sup>2</sup>) Thèse *G. Tschudi*, E. P. F., 1950.

<sup>3</sup>) Les F. sont corrigés.

<sup>4</sup>) *Helv.* 31, 257 (1948).

Dans le distillat se séparent quelques cristaux de peroxyde d'acétone (F. 129°) et un peu d'huile. On extrait ce distillat à l'éther, qu'on lave au carbonate et à l'eau, puis évapore. Obtenu 0,62 g de neutre (a).

Le résidu de la distillation de l'eau est repris dans l'éther et séparé en parties neutres (b) et acides. Ces dernières donnent à la distillation 2,07 g passant à 137—140° (15 mm). Une fraction de cœur rectifiée a les constantes:  $E_{0,01} = 70^{\circ}$ ;  $d_4^{18} = 0,9943$ ;  $n_D^{18} = 1,4590$ ;  $C_9H_{16}O_2$  RM<sub>D</sub> calculée 43,10; trouvée 42,93.

3,566 mg subst. ont donné 9,030 mg CO<sub>2</sub> et 3,423 mg H<sub>2</sub>O

$C_9H_{16}O_2$  Calculé C 69,19 H 10,32% Trouvé C 69,11 H 10,74

Le sel de *benzyl-isothio-urée* fond à 147° (alcool absolu).

3,780 mg subst. ont donné 8,748 mg CO<sub>2</sub> et 2,769 mg H<sub>2</sub>O

$C_{17}H_{26}O_2N_2S$  Calculé C 63,32 H 8,13% Trouvé C 63,16 H 8,20%

Les neutres (b) (1,9 g) fournissent une petite quantité d'une semicarbazone  $C_{11}H_{21}ON_3$  (composé carbonyle  $C_{10}H_{18}O$ ), dont le F. n'est cependant pas constant.

#### *Synthèse de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique.*

*Diméthyl-1,1-cyclohexanone-3.* Cette cétone V a été préparée suivant les indications de *Crossley & Renouf*<sup>1)</sup>. La dinitro-2,4-phénylhydrazone, non mentionnée dans la littérature, fond à 141°. Longues aiguilles jaune-orange (mélange  $CHCl_3$ — $C_2H_5OH$ ).

3,700 mg subst. ont donné 7,447 mg CO<sub>2</sub> et 1,908 mg H<sub>2</sub>O

$C_{14}H_{18}O_2N_4$  Calculé C 54,89 H 5,92% Trouvé C 54,93 H 5,77%

*Hydroxyester VI.* On condense selon *Reformatzky* 5,6 g de la cétone V avec 7,4 g (1 mol.) de bromoacétate d'éthyle en présence de 3,2 g de laine de zinc activée, en solution benzénique. Il résulte de cette opération 7,56 g soit 80,5% d'hydroxyester passant à 124—125° (13 mm). Une fraction d'analyse a les constantes:  $d_4^{17} = 0,9910$ ;  $n_D^{17} = 1,4561$ ;  $C_{12}H_{22}O_3$  RM<sub>D</sub> calculée 58,59; trouvée 58,79.

3,838 mg subst. ont donné 9,446 mg CO<sub>2</sub> et 3,516 mg H<sub>2</sub>O

$C_{12}H_{22}O_3$  Calculé C 67,25 H 10,35% Trouvé C 67,17 H 10,25%

*Ester non saturé VII.* Dans un ballon se trouve une solution de 4 g de  $SOCl_2$  (1,1 mol.), 7,8 g de pyridine anhydre (3,3 mol.-g) et 4 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$ , le tout refroidi à 0°. On introduit alors goutte à goutte une solution de 6,44 g (1 mol.-g) d'hydroxyester dans 4 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$ , en agitant énergiquement. On ajoute encore 5 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$ . On laisse 30 minutes à la température ambiante, puis on chauffe très lentement jusqu'à 120° en distillant 10 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$ . On laisse refroidir. Les deux couches formées se prennent en masse, qu'on jette par petits morceaux dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau. On reprend dans l'éther et élimine soigneusement la pyridine par lavage. La distillation de la solution étherée fournit 5,22 g (soit 88%) d'ester déshydraté passant à 105—108° (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes:  $E_{14} = 107^{\circ}$ ;  $d_4^{17} = 0,9370$ ;  $n_D^{17} = 1,4590$ ;  $C_{12}H_{20}O_2$  RM<sub>D</sub> calculée 56,60; trouvée 57,26.

3,825 mg subst. ont donné 10,289 mg CO<sub>2</sub> et 3,499 mg H<sub>2</sub>O

$C_{12}H_{20}O_2$  Calculé C 73,42 H 10,27% Trouvé C 73,41 H 10,24%

*Acide VIII.* 1,5 g d'ester déshydraté sont chauffés à reflux 2 heures dans 5,5 cm<sup>3</sup> d'alcool à 96% contenant 0,55 g de KOH. On isole des traces de neutre et, à la distillation, 1,12 g d'acide passant à 140 (14 mm). Une fraction d'analyse a les constantes:  $d_4^{18} = 0,9943$ ;  $n_D^{18} = 1,4753$ ;  $C_{10}H_{16}O_2$  RM<sub>D</sub> calculée 47,25; trouvée 47,66.

3,710 mg subst. ont donné 9,678 mg CO<sub>2</sub> et 3,160 mg H<sub>2</sub>O

$C_{10}H_{16}O_2$  Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,19 H 9,53%

Le sel de *benzyl-isothio-urée* fond à 144—145° (alcool).

3,704 mg subst. ont donné 8,763 mg CO<sub>2</sub> et 2,581 mg H<sub>2</sub>O

$C_{18}H_{26}O_2N_2S$  Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,56 H 7,80

<sup>1)</sup> Soc. 1903, 117; 1907, 69, 80.

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet montre un maximum à 225  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,3$ .

*Essai d'isomérisation de l'acide VIII.* 1,03 g d'acide sont digérés une heure à 95° avec 4  $cm^3$  d'acide formique 98%. Ce dernier est alors évaporé dans le vide, le résidu est distillé et rectifié.  $E_{12} = 137^0$ ;  $d_4^{20} = 0,9954$ ;  $n_D^{20} = 1,4742$ ;  $RM_D$  trouvé 47,51.

3,390 mg subst. ont donné 8,843 mg  $CO_2$  et 2,956 mg  $H_2O$

$C_{10}H_{16}O_2$  Calculé 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,19 H 9,76%

La courbe d'absorption montre un maximum à 225  $m\mu$   $\log \epsilon = 2,9$ .

Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 145—146° (alcool).

*Hydrogénation de l'acide VIII.* 144 mg d'acide VIII sont dissous dans 1,5  $cm^3$  d'acide acétique glacial et hydrogénés en présence de 34 mg de  $PtO_2$ . Une mol. d' $H_2$  est absorbée en 2 heures. On filtre le catalyseur, évapore le solvant dans le vide et fait directement le sel de benzyl-isothio-urée avec le résidu encore huileux. Le sel obtenu fond à 156° (alcool).

3,632 mg subst. ont donné 8,547 mg  $CO_2$  et 2,692 mg  $H_2O$

$C_{18}H_{28}O_2N_2S$  Calculé C 64,24 H 8,39% Trouvé C 64,23 H 8,29%

Le point de fusion du mélange avec le sel de benzyl-isothio-urée de l'acide dihydro-allo-cyclogéranique est rigoureusement identique à celui des deux préparations de comparaison.

#### *Dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate.*

*1<sup>er</sup> essai, avec 3 «O».* 2 g d'acide allo-cyclogéranique émulsionnés dans un peu d'eau sont neutralisés avec 0,77 g de KOH (0,1 g d'excès) dissous dans 8  $cm^3$  d'eau. On complète à 100  $cm^3$  avec de l'eau et on ajoute goutte à goutte en 1 heure 30 une solution de 3,76 g de  $KMnO_4$  (3 «O») dans 100  $cm^3$  d'eau, en maintenant la température à 0°. On laisse reposer 2 jours à 0°, filtre le  $MnO_2$  déposé et lave à l'eau chaude puis à l'éther. Le filtrat est extrait à l'éther, on isole des traces de neutre.

On concentre la solution de réaction basique à un volume de 50  $cm^3$ , acidifie à l' $HCl$  et extrait à l'éther dans l'appareil de *Kutscher-Stuedel*. On isole 1,99 g d'acide huileux.

1,89 g d'acide sont estérifiés au diazométhane. On obtient 1°  $E_{14} 84-90^0$  0,28 g; 2°  $E_{0,7} = 85-113^0$  1,07 g.

La fraction 1 est analysée.

3,387 mg subst. ont donné 8,030 mg  $CO_2$  et 3,049 mg  $H_2O$

$C_{10}H_{18}O_3$  Calculé C 64,49 H 9,74% Trouvé C 64,70 H 10,07%

L'acide correspondant, obtenu par saponification avec KOH/ $CH_3OH$  5% ne donne pas de semicarbazone.

La fraction 2 est rectifiée. La partie principale passe à 82—84° (0,1 mm).

3,620 mg subst. ont donné 8,093 mg  $CO_2$  et 2,960 mg  $H_2O$

$C_{11}H_{20}O_4$  Calculé C 61,08 H 9,32 Trouvé C 61,01 H 9,15%

11,332 mg sont portés à l'ébullition 4 heures avec KOH/ $C_2H_5OH$  0,5-n. et en consomment 0,0534 milliequivalents.

$C_{11}H_{20}O_4$  Equivalent calculé 216,3 Trouvé 212,2

On saponifie 0,21 g avec de potasse alcoolique à 3%. L'acide cristallise, F. 122° après recrystallisation dans un mélange de benzène et de cyclohexane.

3,610 mg subst. ont donné 7,812 mg  $CO_2$  et 2,896 mg  $H_2O$

4,116 mg subst. ont donné 1,510  $cm^3$   $CH_4$  (0°, 760 mm)

$C_{10}H_{18}O_4$  Calculé C 59,38 H 8,97 3 „H“ 1,50%

Trouvé „ 59,04 „ 8,98 „ 1,65%

*2<sup>e</sup> essai, avec 4 «O».* 2,5 g d'acide allo-cyclogéranique sont neutralisés jusqu'à rougissement de la phénolphthaléine avec KOH 5%, dilués à 100  $cm^3$  et refroidis à 0°. On ajoute par portions de 10  $cm^3$  une solution de 6,28 g de  $KMnO_4$  dans 125  $cm^3$  d'eau, en

attendant chaque fois la décoloration du réactif. On tiédit alors au bain-marie, filtre le  $MnO_2$  et traite le filtrat suivant la technique déjà exposée: on isole 0,11 g de neutre et 1,91 g d'acides qu'on estérifie au diazométhane. 1,42 g de ces esters sont traités avec 1,5 g du réactif P de *Girard & Sandulesco*. On isole ainsi 0,16 g de «parties cétoniques» qui ne donnent cependant pas de semicarbazone. Les parties non cétoniques sont distillées: 1°  $E_{0,03}$  60—69° 0,62 g, huile fluide; 2°  $E_{0,05}$  87° 0,34 g, huile visqueuse. Ces deux fractions sont saponifiées séparément.

1° Un essai préliminaire montrant que cette substance était difficile à saponifier, on la chauffe en tube scellé avec 0,75 g de KOH, 4 cm<sup>3</sup> de  $CH_3OH$  et autant d'eau, 23 heures à 140°. On sépare 30 mg de neutre et obtient 0,43 g d'acide dont le cœur (0,24 g) passant à 145—150° (0,1 mm) est analysé.

$C_9H_{14}O_4$  Calculé C 56,16 H 8,10% Trouvé C 56,56 H 8,54%

2° 0,34 g sont saponifiés par ébullition avec 2 cm<sup>3</sup> de  $CH_3OH$  contenant 0,40 g de KOH. On obtient 0,26 g d'acide qui cristallise. Recristallisé, il fond à 121° et n'abaisse pas le point de fusion de l'acide glycolique  $C_{10}H_{16}O_4$  lors de l'essai de mélange.

3<sup>e</sup> essai, avec 1½ «O». 5 g d'acide allo-cyclogéranique sont neutralisés avec du carbonate 2-n. On dilue à 400 cm<sup>3</sup>, refroidit à 0° et introduit en 2 heures 30 4,70 g de  $KMnO_4$  dans 470 cm<sup>3</sup> d'eau<sup>1)</sup>. Cette opération est répétée sur 5 autres g d'acide. On filtre le  $MnO_2$ , réunit les filtrats, concentre jusqu'au volume de 300 cm<sup>3</sup>, dans le vide et procède comme au 1<sup>er</sup> essai. Les parties acides obtenues donnent les fractions d'esters méthyliques suivantes: 1°  $E_{0,05}$  54—55° 3,75 g, liquide; 2°  $E_{0,09}$  85—87° 2,73 g, liquide; 3°  $E_{0,08}$  99—100° 0,30 g, cristallise en partie.

La fraction 1 consiste principalement en ester allo-cyclogéranique. Par traitement au réactif P de *Girard & Sandulesco*, on en isole 0,5 de «parties cétoniques». Celles-ci sont saponifiées. L'acide obtenu ne donne pas de semicarbazone. Il ne s'agit donc pas de l'acide géronique.

La fraction 2 est rectifiée: a)  $E_{0,08}$  80°, 0,23 g, liquide visqueux; b)  $E_{0,08}$  81—82°, cristaux et liquide, pâteux; c)  $E_{0,06}$  80—83° 0,29 g, cristaux et très peu de liquide. Les cristaux de b) sont filtrés (0,75 g) à 0° et recristallisés dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Ils fondent à 83—84° et sont identiques à ceux de c). Longues aiguilles blanches. Cette substance ne colore pas le  $C(NO_2)_4$ , donne un test de *Legal* négatif et ne réduit pas le tétra-acétate de plomb en solution benzénique. Elle ne donne ni semicarbazone ni dinitro-2,4-phénylhydrazone.

3,810 mg subst. ont donné 8,626 mg  $CO_2$  et 2,818 mg  $H_2O$

6,512 mg subst. ont donné 0,843 cm<sup>3</sup>  $CH_4$  (0°, 760 mm)

$C_{11}H_{18}O_4$  Calculé C 61,66 H 8,47 I «H» 0,47%

Trouvé „ 61,79 „ 8,28 „ 0,58%

Le liquide filtré est un mélange. Analyse d'une fraction de cœur,  $E_{0,03}$  69—73°, trouvé C 63,03 H 8,85%.

*Dégradation de l'α-cyclogéraniate d'éthyle en passant par l'époxyde correspondant (essai modèle).*

*Epoxyde.* 5 g d'ester α-cyclogéranique sont mélangés à la température ambiante avec 48 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide monophtalique dans l'éther 0,55-m.; on laisse reposer 40 heures et rajoute 10 cm<sup>3</sup> de la solution du réactif. On filtre l'acide phtalique déposé, lave l'éther au carbonate 2-n. et à l'eau. Le résidu de la solution éthérée fournit: 1°  $E_{13}$  106—107°, 1,19 g liquide; 2°  $E_{12}$  112—113°, 3,26 g liquide. Les constantes de 2 sont:  $d_4^{13,5} = 1,0128$ ;  $n_D^{13,5} = 1,4585$ ;  $C_{12}H_{20}O_3$   $RM_D$ ; calculée 56,51; trouvé 57,25.

*Hydratation.* La fraction 2 est chauffée à reflux 6 heures avec 15 cm<sup>3</sup> d' $HCl$  1-n. et 7 cm<sup>3</sup> d'acétone, on distille l'acétone et extrait à l'éther après avoir relargué au  $(NH_4)_2SO_4$ . Evaporé, l'éther abandonne 3,4 g de résidu huileux.

<sup>1)</sup> Par suite d'une erreur de copie, la thèse de *Ch. A. Vodoz* indique à la page 37 (3<sup>e</sup> essai) 4 g d'acide, 3,76 g de  $KMnO_4$  et 375 cm<sup>3</sup> d'eau.

*Oxydation.* Ce résidu est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre, auquel on ajoute par portions (en 15 minutes) à la température ambiante 6,55 g de tétra-acétate de plomb séché dans le vide. On laisse reposer 2 heures en agitant périodiquement, filtre le précipité, chasse le solvant dans le vide et reprend le résidu dans de l'éther qu'on lave avec peu d'eau, au carbonate, puis à l'eau. L'éther laisse 3,09 g de résidu.

*Réoxydation à l'Ag<sub>2</sub>O.* Le produit est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'alcool 66%, auquel on ajoute 4,7 g d'AgNO<sub>3</sub> dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite énergiquement et introduit en 25 minutes à température ambiante 140 cm<sup>3</sup> de Ba(OH)<sub>2</sub> 0,34-n. On agite le tout encore 16 heures et filtre le précipité qu'on lave avec un peu d'alcool.

*Saponification.* Au filtrat ci-dessus on ajoute 15 g de Ba(OH)<sub>2</sub>, 8 H<sub>2</sub>O et chauffe à reflux 3 jours. On distille l'alcool, lave à l'éther, acidifie à l'HCl, sature de sel et extrait à l'éther. On obtient 0,47 g d'acide isogéronique passant à 115—123° (0,13 mm). On en fait la semicarbazone qui fond à 199° (méthanol).

3,738 mg subst. ont donné 7,185 mg CO<sub>2</sub> et 2,799 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Calculé C 52,38 H 8,35% Trouvé C 52,48 H 8,38%

A l'essai de mélange, cette semicarbazone n'abaisse pas le point de fusion d'une préparation authentique.

*Dégradation de l'allo-cyclogéraniate de méthyle en passant par l'époxyde correspondant.*

*Epoxyde.* Il est préparé comme celui de l'ester α-cyclogéranique. 5 g d'allo-cyclogéraniate de méthyle donnent 3,54 g d'époxyde. C'est un liquide d'E<sub>11</sub> = 109°; d<sub>4</sub><sup>16</sup> = 1,0257; n<sub>D</sub><sup>16</sup> = 1,4557; C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> RM<sub>D</sub>; calculé 51,89; trouvé 52,48.

3,744 mg subst. ont donné 9,132 mg CO<sub>2</sub> et 3,070 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Calculé C 66,64 H 9,19% Trouvé C 66,56 H 9,18%

#### A. Sans isoler d'intermédiaires.

*Hydratation de l'époxyde.* 3,74 g d'oxyde sont émulsionnés avec 20 cm<sup>3</sup> d'HCl 0,5-n. une nuit à température ambiante, puis 3 heures à 95°. On obtient 3,43 g de produit brut huileux.

*Saponification.* On chauffe le glycol brut à reflux dans 33 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>OH contenant 1,5 g de KOH 45 minutes; on isole 3,06 g d'acide non cristallisé et ne réduisant pas le tétra-acétate de plomb. Il est probablement lactonisé en grande partie. On ajoute 5 cm<sup>3</sup> de NaOH 2-n. et 5 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>OH, agite 2 jours à la température ambiante, chasse le méthanol dans le vide et extrait le résidu à l'éther dont l'évaporation laisse 1,41 g de lactone, huile très visqueuse, dont on n'attend pas la cristallisation.

*Ouverture du cycle lactonique.* La totalité du produit ci-dessus est portée à l'ébullition 30 minutes avec 0,65 g de KOH dans 6,5 cm<sup>3</sup> de CH<sub>3</sub>OH, qu'on chasse ensuite dans le vide. On prend le résidu dans l'eau, lave à l'éther et ajoute par portions à la solution aqueuse 2 g d'AgNO<sub>3</sub> dans très peu d'eau. On tiédit le tout et filtre le sel d'argent qu'on sèche dans le vide à 80°.

*Méthylation.* On fait du sel d'argent une bouillie claire avec un peu d'éther absolu et on ajoute 2 g de CH<sub>3</sub>I. On chauffe le tout à reflux, filtre l'AgI qu'on lave à l'éther et concentre le filtrat; résidu 0,81 g.

*Oxydation au Pb(OAc)<sub>4</sub>.* Le résidu ci-dessus est dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre, dans lequel on introduit 1,66 g de Pb(OAc)<sub>4</sub> sec. On met le tout 7 heures sur la secoueuse et laisse reposer encore une nuit. Le dépôt abondant de Pb(OAc)<sub>2</sub> est filtré, lavé à l'éther. On ajoute un peu d'acide oxalique au filtrat pour détruire l'excès de réactif, refiltre et évapore les solvants. Résidu 0,72 g.

*Oxydation à l'Ag<sub>2</sub>O.* Le résidu de l'opération précédente est dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 96%. On ajoute 1,14 g d'AgNO<sub>3</sub> dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau et laisse tomber goutte à goutte dans ce mélange 32 cm<sup>3</sup> de Ba(OH)<sub>2</sub> 0,34-n. en 20 minutes. On met le tout une nuit sur la secoueuse et filtre le dépôt.

*Saponification et décarboxylation.* Au filtrat on ajoute 4 g de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 8 aq. et chauffe 20 heures à reflux. On distille l'alcool et une partie de l'eau, filtre le  $\text{BaCO}_3$ , lave le filtrat à l'éther et acidifie à l' $\text{HCl}$ . Après relarguage au  $\text{NaCl}$  on extrait à l'éther. L'acide brut obtenu est distillé: 1°  $E_{0,18}$  80—106°, 0,20 g; 2°  $E_{0,1}$  ? (bain 120—205°), 0,08 g, queue.

La fraction 1 donne 14 mg de semicarbazone. F. après 3 cristallisations dans l'alcool 195—196°. Le point de fusion du mélange avec la semicarbazone de l'acide isogéronique (F. 199°) est à 197—198°. Le produit F. 195—196° est impur et souillé par la semicarbazone de la fraction 2.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$  Calculé C 52,38 H 8,35% Trouvé C 53,77 H 8,60%

La fraction 2 donne 25 mg de semicarbazone qui après 3 recristallisations fond à 211—212°. L'analyse d'une semicarbazone identique sera donnée plus loin.

### B. En isolant l'hydroxylactone intermédiaire.

2,36 g d'époxyde sont chauffés 4 jours à 140° en tube scellé avec 3  $\text{cm}^3$  de dioxanne, 5  $\text{cm}^3$  d'eau et 2 gouttes de  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . On dilue alors fortement à l'eau le contenu du tube, relargue au  $\text{NaCl}$ , extrait à l'éther, lave au  $\text{NaHCO}_3$  et à la saumure. Le produit obtenu est distillé. On obtient 1°  $E_{0,05}$  72—75°, 0,49 g, liquide non examiné; 2°  $E_{0,05}$  110—112°, 1,66 g, cristallise en grande partie mais lentement.

On reprend la fraction 2 dans l'éther qu'on épuise avec  $\text{NaOH}$  2-n. Celle-ci est acidifiée à l' $\text{H}_2\text{SO}_4$ , relarguée au  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  et extraite à l'éther qui, lavé et évaporé, abandonne 1,20 g d'hydroxylactone brute, cristallisée (F. 83—87°). Recristallisée dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, elle fond à 98—99°.

3,564 mg subst. ont donné 8,488 mg  $\text{CO}_2$  et 2,823 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  Calculé C 65,19 H 8,75 Trouvé C 64,99 H 8,86%

*Sel d'argent de l'acide glycolique et méthylation:* suivant la technique indiquée plus haut, avec les quantités suivantes:

a) 0,92 g hydroxylactone + 0,34 g  $\text{KOH}$  + 4  $\text{cm}^3$   $\text{CH}_3\text{OH}$ ; + 4  $\text{cm}^3$  d'eau + 1,03 g  $\text{AgNO}_3$ ;

b) Sel d'Ag + 1 g  $\text{CH}_3\text{I}$ : on obtient 0,82 g d'ester glycolique brut.

*Oxydations au Pb (OAc)<sub>4</sub> et à l'Ag<sub>2</sub>O:* suivant la technique indiquée plus haut, avec les quantités suivantes:

a) 0,82 g d'ester + 5  $\text{cm}^3$   $\text{C}_6\text{H}_6$  + 1,68 g  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .

b) 0,9 g de produit + 5  $\text{cm}^3$  alcool fin + 1,30 g  $\text{AgNO}_3$  + 5  $\text{cm}^3$  eau + 6,2  $\text{cm}^3$   $\text{NaOH}$  1,9-n. (en 10 minutes).

*Saponification et décarboxylation.* Au filtrat obtenu on ajoute 4 g de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 8 aq. et chauffe une nuit à reflux. On fait directement la semicarbazone de l'acide brut obtenu. Recristallisée dans l'alcool elle fond à 214—215°. Aiguilles blanches microscopiques.

3,156 mg subst. ont donné 6,348 mg  $\text{CO}_2$  et 2,188 mg  $\text{H}_2\text{O}$

1,788 mg subst. ont donné 0,246  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (0°; 760 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$  Calculé C 54,75 H 7,94 N 17,42%

Trouvé „ 54,89 „ 7,76 „ 17,22%

Cette semicarbazone est identique à celle obtenue lors du premier essai, fondant à 211—212°.

Les analyses et les déterminations spectroscopiques ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

### RÉSUMÉ.

A. L'acide dihydro-allo-cyclogéranique a été dégradé jusqu'à l'acide homologue inférieur.

B. L'acide dihydro-allo-cyclogéranique a été synthétisé à partir de la diméthyl-1,1-cyclohexanone-3.

C. La dégradation de l'acide allo-cyclogéranique au permanganate fournit un acide glycolique et quelques autres produits moins bien définis en mauvais rendement.

D. L'époxyde de l'acide allo-cyclogéranique donne par hydratation une hydroxylactone, dont l'anneau a été ouvert par transformation en sel d'argent. Celui-ci a été traité successivement au  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  pour fournir un céto-acide  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  et de petites quantités d'acide isogéranique. Pour l'acide allo-cyclogéranique la constitution de l'acide [diméthyl-1,1-cyclohexène-3]-acétique-3 est donc probable.

Laboratoire de Chimie organique de  
l'École Polytechnique Fédérale, Zurich.



### 136. Zur Kenntnis der Triterpene.

153. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Überführung von Taraxerol in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen

von E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich und O. Jeger.

(4. V. 50.)

Die physikalischen Konstanten von Taraxerol, welches erstmals von *S. Burrows & J. C. E. Simpson*<sup>2)</sup> aus den Wurzeln des Löwenzahns (*Taraxacum officinale*) und später von *W. J. Dunstan, G. K. Hughes & N. L. Smithson*<sup>3)</sup> aus der Rinde der *Litza dealbata* isoliert wurde, stimmten gut überein mit den Konstanten des Alnulins, das *J. Zellner* und Mitarbeiter<sup>4)</sup> vor mehr als 25 Jahren aus der Rinde der Grauerle (*Alnus incana* L.) sowie der Schwarzerle (*Alnus glutinosa* L.) erhielten. Weiter war die Identität dieser Präparate mit dem von *M. Gerloff*<sup>5)</sup> aus der Rinde der Winterlinde (*Tilia cordata*) gewonnenen Tiliadin in Betracht zu ziehen. Auch die Schmelzpunkte der aus den drei verschiedenen Präparaten hergestellten Acetate stimmten gut überein. Wir haben daher nach der Vorschrift von *J. Zellner*<sup>4)</sup> aus der Rinde der Schwarzerle das Alnulin erneut isoliert und dieses sowie sein Acetat mit dem Taraxerol bzw. seinem Acetat, welche uns freundlicherweise von Herrn Dr. *G. K. Hughes* von der Universität Sydney zur Verfügung gestellt wurden, verglichen. Die beiden Verbindungen waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe sowie spez. Drehung identisch.

<sup>1)</sup> 152. Mitt., *Helv.* **33**, 937 (1950).

<sup>2)</sup> *Soc.* **1938**, 2042.

<sup>3)</sup> *Nature* **160**, 577 (1947).

<sup>4)</sup> *M.* **44**, 272 (1923); **46**, 312 (1925); **56**, 206 (1930).

<sup>5)</sup> *Planta* **25**, 667 (1936).

Von *Zellner* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> wurde aus der Rinde der Schwarz-erle neben dem Alnulin noch eine weitere Verbindung isoliert, die sie als Protalnulin bezeichneten. Wir haben das Protalnulin ebenfalls ge-wonnen und konnten es auf einfachem Wege mit dem Taraxerol experi-mentell verknüpfen. Bereits *S. Burrows & J. C. E. Simpson*<sup>2)</sup> haben das Taraxerol als einen ungesättigten, primären oder sekundären Al-kohol charakterisiert. Wir haben das Taraxerol (I) vorsichtig mit Chromsäure oxydiert und erhielten dabei die entsprechende Carbonyl-verbinding, das Taraxeron (V), welches in allen Eigenschaften mit dem Protalnulin identisch war. Andererseits liess sich das aus der Schwarz-erle isolierte Präparat von „Protalnulin“ durch Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther in das Taraxerol überführen.

Neben den bereits beschriebenen Acetyl- (II) und Benzoyl-estern (III) des Taraxerols haben wir in dieser Arbeit das Tribrom-acetat IV hergestellt, dessen Analysen auf die Zusammensetzung  $C_{32}H_{49}O_2Br_3$  stimmten. Dadurch ist die Bruttoformel  $C_{30}H_{50}O$  für Taraxerol bzw.  $C_{30}H_{48}O$  für Taraxeron endgültig bewiesen und die Zugehörigkeit von Taraxerol zu den Triterpenverbindungen wahr-scheinlich gemacht worden.

Über die Lage der Carbonylgruppe von Taraxeron, also auch des Hydroxyls in Taraxerol, orientieren die folgenden Versuche. Durch Ein-wirkung von Äthylformiat und Natriummethylat auf das Taraxeron haben wir die Oxymethylenverbindung VI hergestellt, welche mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zur Dicarbonsäure  $C_{30}H_{48}O_4$  (VII) gespalten wurde. Die letztere liess sich mit Diazomethan in den ent-sprechenden Dimethylester VIII und mit Acetanhydrid in das An-hydrid IX überführen. Durch Erhitzen des Anhydrids im Hoch-vakuum auf  $300^{\circ}$  entstand das Pyroketon  $C_{29}H_{46}O$  (X), dessen Car-bonylgruppe und Doppelbindung nicht konjugiert sind ( $\lambda_{max} = 285\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,4^3$ ). An Hand dieser Abbauprobungen lässt sich ab-leiten, dass die Ketogruppe von Taraxeron neben einer Methylen-gruppe in einem mindestens sechsgliedrigen Ring sitzt.

Im IR.-Absorptionsspektrum des Taraxerols (Fig. A, Kurve 1) ist bei  $814\text{ cm}^{-1}$  die für die Gruppierung  $>C=CH-$  charakteristische  $\delta(CH)$ -Frequenz sichtbar<sup>4)</sup>; die Doppelbindung ist darnach dreifach substituiert. Mit Platin-Katalysator in Eisessig liess sie sich nicht hy-drieren, reagierte jedoch mit Phtalmonopersäure, wobei ein Epoxyd  $C_{32}H_{52}O_3$  (XI) entstand (IR.-Absorptionsspektrum Fig. A, Kurve 2).

<sup>1)</sup> M. 44, 272 (1923); 46, 312 (1925); 56, 206 (1930).

<sup>2)</sup> Soc. 1938, 2042.

<sup>3)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

<sup>4)</sup> Herrn Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren. Die Spektren wurden auf einem *Baird*-Spektrographen in Nujol-Paste aufge-nommen.

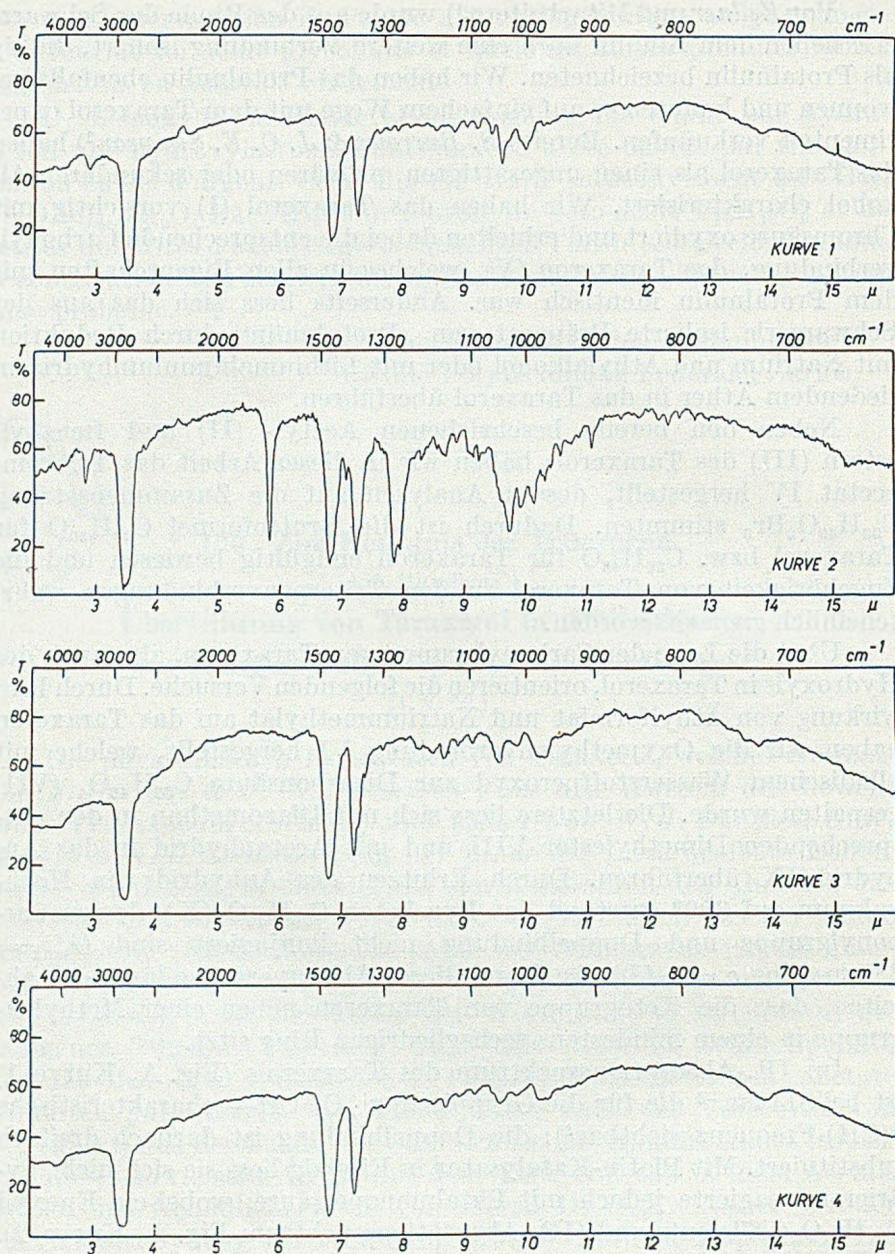


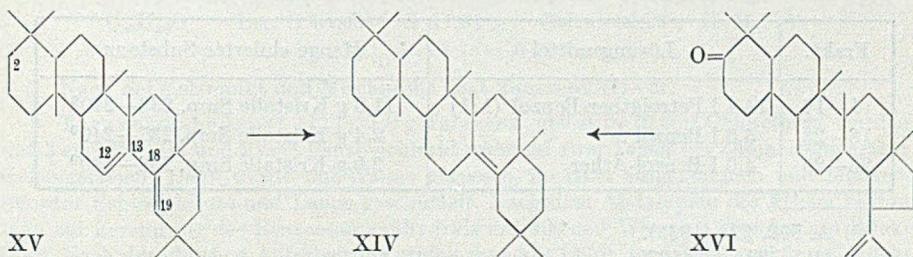
Fig. A.

Kurve 1: Taraxerol (I)

Kurve 2: Epoxyd  $C_{32}H_{52}O_3$  (XI)Kurve 3:  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) aus TaraxeronKurve 4:  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) aus  $\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen

Die Doppelbindung reagierte nicht mit Selendioxyd in Dioxanlösung bei 200°, da bei diesen Bedingungen unverändertes Taraxerol-acetat zurückgewonnen wurde. Bei der Umsetzung von II mit Selendioxyd in siedendem Eisessig liess sich dagegen in kleiner Ausbeute ein Dehydro-Derivat  $C_{32}H_{50}O_2$  (XII) gewinnen, welches mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung gab und im UV. ein Absorptionsmaximum bei 252  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,96$ ) und ein Nebenmaximum bei 260  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,76$ ) zeigte. Das Dehydro-Derivat besitzt demnach zwei konjugierte Doppelbindungen, die in verschiedenen Ringen liegen.

Schliesslich haben wir die Sauerstofffunktion im Taraxeron entfernt und sind auf diesem Wege zu Kohlenwasserstoffen gelangt, welche mit bekannten, einfach ungesättigten Triterpenkohlenwasserstoffen  $C_{30}H_{50}$  verglichen wurden. Bei Versuchen, das Taraxeron nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, erhielten wir auch unter sehr energischen Bedingungen nur unverändertes Ausgangsmaterial. Die äusserst reaktionsträge Carbonylgruppe von Taraxeron muss daher eine andere Lage in der Molekel einnehmen als z. B. die entsprechende Funktion von  $\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen<sup>1)</sup>, die sich nach *Wolff-Kishner* leicht reduzieren lässt. Dagegen war es möglich, die Carbonylgruppe des Taraxerons nach *Clemmensen* zu entfernen. Bei kurzer Reduktionsdauer (8 Stunden) entstand dabei ein Kohlenwasserstoff  $C_{30}H_{50}$  vom Smp. 164–165° und der spez. Drehung +25° (in Chloroform) (XIII), bei längerer Einwirkung ein bei 183° schmelzendes Isomeres  $C_{30}H_{50}$  von der spez. Drehung –24° (XIV). Durch nochmalige Behandlung des in reiner Form isolierten, tiefer schmelzenden Kohlenwasserstoffes XIII mit Zink und Salzsäure entstand wieder das Isomere XIV. Der Kohlenwasserstoff XIV erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem von *A. Winterstein & G. Stein*<sup>2)</sup> beschriebenen  $\beta$ -Amyren-III als identisch. Auch die IR.-Absorptionsspektren beider Präparate (Figur A, Kurve 3 und 4) stimmten überein.



*T. R. Ames & E. R. H. Jones*<sup>3)</sup> haben kürzlich in einer vorläufigen Mitteilung für das  $\beta$ -Amyren-III, welches durch Reduktion von

1) *L. Ruzicka & W. Wirz*, *Helv.* **24**, 248 (1941), dort als  $\beta$ -Amyron bezeichnet.

2) *A.* **502**, 223 (1933).

3) *Nature* **164**, 1090 (1949).

$\Delta^{12,13}$ -2-Oxo-oleanen nach *Clemmensen* entsteht<sup>1)</sup>, die Struktur eines  $\Delta^{13,18}$ -Oleanens vorgeschlagen. Dass das  $\beta$ -Amyren-III tatsächlich diese Konstitution besitzt und die Doppelbindung an den Kohlenstoffatomen 13 und 18 liegt, kann auch aus einer von uns gefundenen weiteren Entstehungsvariante dieser Verbindung gefolgert werden. Wir erhielten sie durch katalytische Hydrierung des bereits von *L. Ruzicka, G. Müller & H. Schellenberg*<sup>2)</sup> beschriebenen  $\Delta^{12,13;18,19}$ -Oleadiens (XV)<sup>3)</sup>.

Durch die Gewinnung von  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen aus Taraxerol ist endgültig gezeigt worden, dass in diesem Naturstoff eine pentacyclische Triterpenverbindung vorliegt. Ob Taraxerol ein neuer Vertreter der  $\beta$ -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe ist oder ein bisher unbekanntes Triterpengerüst aufweist, lässt sich noch nicht aussagen, da bekanntlich auch Verbindungen, die ein vom  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen verschiedenes Kohlenstoffgerüst besitzen, wie z. B. das Lupenon (XVI), bei der Reduktion nach *Clemmensen* (Isomerisierung mit Säuren!) in XIV umgewandelt werden können<sup>4)</sup>.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>5)</sup>.

#### Isolierung von Taraxerol (I) und Taraxeron (V).

25 kg feingemahlene Rinde der Schwarzerle (*Alnus glutinosa* L.)<sup>6)</sup> wurden 24 Stunden mit hochsiedendem Petroläther in einem Heissextraktor extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Trocknen erhielt man 830 g (3,3%) einer schwarzen Masse, die anschliessend mit einer 5-proz. methanolischen Kalilauge 5 Stunden am Rückfluss verseift wurde. Darnach wurde auf Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Aufnehmen in Äther fiel ein pulveriger, geblicher Niederschlag aus, den man abfiltrierte und mit heissem Wasser wusch. Die in Äther unlöslichen Anteile (40 g) wurden in Chloroform gelöst und die Lösung neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man zum Teil kristalline Substanz vom Smp. 232—239°. Diese chromatographierte man in zwei Ansätzen zu je 20 g an einer Säule von 600 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II).

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—17	14,4 l Petroläther-Benzol (1:1)	11,3 g Kristalle Smp. 238—240°
18—22	5,6 l Benzol	2,4 g Kristalle Smp. 237—240°
23—26	4,0 l Benzol-Äther	2,0 g Kristalle Smp. 238—240°

1) A. 502, 223 (1933).

2) Helv. 22, 767 (1939).

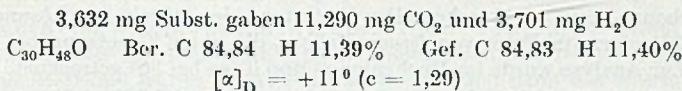
3) Zur Konstitution des Hydrierungsproduktes von  $\Delta^{12,13;18,19}$ -2-Acetoxy-oleadien vgl. *L. Ruzicka, O. Jeger & J. Norymberski*, Helv. 25, 457 (1942).

4) Nature 164, 1090 (1949).

5) Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, soweit nichts anderes bemerkt, in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

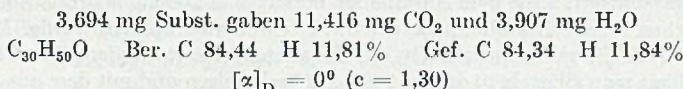
6) Bezogen von der *Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried, Zofingen*.

Die Fraktionen 1—26 wurden vereinigt. Aus Chloroform-Methanol erhielt man glänzende Blättchen, die bei 240—241° schmolzen und mit Tetranitromethan eine schwach gelbe Färbung gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.



Es liegt Taraxeron (V) vor.

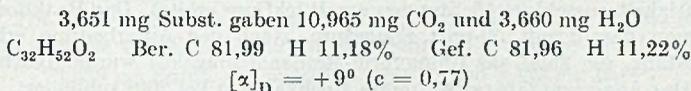
Das Aluminiumoxyd extrahierte man darauf in zwei Portionen während 24 Stunden im Soxhlet mit Essigester. Aus der gelblichen Lösung kristallisierten beim Abkühlen 4,2 g Substanz vom Smp. 280—282° in Form von prismatischen Blättchen. Nach dem Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere 900 mg Substanz, die bei 273—275° schmolz. Aus Chloroform-Methanol kristallisierten Blättchen vom Smp. 282—283°, welche mit Tetranitromethan eine schwach gelbe Farbreaktion gaben. Das Analysenpräparat wurde bei 220° im Hochvakuum sublimiert.



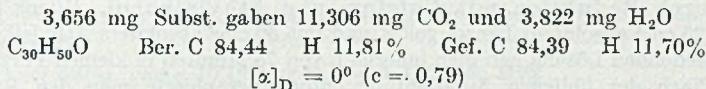
Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Taraxerol (I) vor.

Die ätherischen Lösungen von der Verseifung des Extraktes (vgl. oben) wurden mit Wasser neutral gewaschen und ergaben noch 540 g Unverseifbares (2,2%), welche noch nicht weiter untersucht wurden.

Taraxerol-acetat (II). 1 g Taraxerol wurde in 50 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid während 45 Minuten am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte das Taraxerol-acetat aus. Erhalten 1,02 g vom Smp. 304—305°, der sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol nicht änderte. Das Analysenpräparat wurde bei 220° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

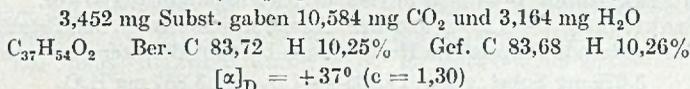


Alkalische Verseifung. 190 mg Taraxerol-acetat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 10 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. äthanolischen Kalilauge während 4 Stunden am Rückfluss verseift. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Blättchen, die bei 282—283° schmolzen und zur Analyse im Hochvakuum bei 220° sublimiert wurden.



Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Taraxerol (I) vor.

Taraxerol-benzoat (III). 1,0 g Taraxerol, gelöst in 70 cm<sup>3</sup> Chloroform, wurden mit 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid während zwei Tagen bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde auf Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure und Lauge geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers kochte man zur Zerstörung des Benzoesäureanhydrids mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser 2 Stunden am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Methanol feine Nadeln vom Smp. 292—293°. Das Analysenpräparat wurde bei 220° Blocktemperatur sublimiert.



Taraxerol-tribromacetat (IV). 150 mg Taraxerol wurden in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 10 cm<sup>3</sup> reinem, trockenem Pyridin gelöst und die Mischung mit Eis gekühlt.

Dazu gab man tropfenweise eine eiskalte Lösung von 0,5 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Tribromacetyl bromid, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde im Eis und dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde in Äther-Chloroform aufgenommen, unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösung kristallisierte aus Chloroform in Form von feinen Nadeln, die unter Zersetzung bei 257—258° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum drei Tage bei 80° getrocknet.

3,796; 3,698 mg Subst. gaben 7,547; 7,393 mg CO<sub>2</sub> und 2,368; 2,354 mg H<sub>2</sub>O  
5,748 mg Subst. gaben 4,597 mg AgBr

C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>3</sub> Ber. C 54,48 H 7,00 Br 33,98%  
Gef. „ 54,27; 54,56 „ 6,98; 7,12 „ 34,03%

#### Überführung von Taraxerol (I) in Taraxeron (V).

210 mg Taraxerol wurden in 80 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit einer Lösung von 250 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 20 cm<sup>3</sup> stabilisiertem Eisessig über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 200 mg neutrale Substanz, die an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol (10:1) konnte quantitativ das Taraxeron eluiert werden. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Blättchen, die bei 240—241° schmolzen und mit dem aus der Erlenrinde isolierten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert.

3,506 mg Subst. gaben 10,865 mg CO<sub>2</sub> und 3,544 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O Ber. C 84,84 H 11,39% Gef. C 84,57 H 11,31%  
[α]<sub>D</sub> = +12° (c = 0,60)

#### Überführung von Taraxeron (V) in Taraxerol (I).

a) Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. 350 mg Taraxeron wurden in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsprodukt schüttelte man darauf mit 50-proz. Essigsäure. Nach der Aufarbeitung erhielt man 340 mg Substanz, die 2mal aus Chloroform-Methanol umgelöst wurde. Blättchen vom Smp. 282°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,746 mg Subst. gaben 11,581 mg CO<sub>2</sub> und 3,892 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,36 H 11,63%  
[α]<sub>D</sub> = 0° (c = 0,75)

b) Durch Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol. 250 mg Substanz wurden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol versetzt. Zur siedenden Lösung gab man innerhalb von 75 Minuten in kleinen Portionen 3 g Natrium. Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographierte man den Rückstand an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II).

Fractionen	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—4	280 cm <sup>3</sup> Benzol	55 mg Kristalle Smp. 240—241°
5—12	640 cm <sup>3</sup> Benzol	180 mg Kristalle Smp. 280—281°

In den Fractionen 1—4 liegt unverändertes Ausgangsmaterial vor.

Die Fractionen 5—12 wurden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und das bei 283° schmelzende Präparat im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,670 mg Subst. gaben 11,338 mg CO<sub>2</sub> und 3,857 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81% Gef. C 84,31 H 11,76%  
[α]<sub>D</sub> = +3° (c = 0,76)

Die nach a) und b) gewonnenen Präparate waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit Taraxerol (I) identisch.

Überführung von Taraxeron (V) in das Pyroketon  $C_{29}H_{46}O$  (X).

Oxymethylenverbindung des Taraxerons (VI). 1,2 g Natrium wurden in einem 1l-Rundkolben mit absolutem Methanol übergossen und reagieren gelassen. Das überschüssige Methanol wurde am Vakuum abgesogen und dann das Natriummethylat 4 Stunden bei  $80^{\circ}$  am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Darnach gab man 2,0 g Taraxeron, gelöst in  $750\text{ cm}^3$  absolutem Äther und  $40\text{ cm}^3$  absolutem Äthylformiat, hinzu. Nach einem Tag fiel das Natriumsalz der Oxymethylenverbindung in Flocken aus. Nach drei Wochen wurde das gelbrote Reaktionsprodukt aufgearbeitet. Beim Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge fiel die sehr schwer lösliche Oxymethylenverbindung aus und es entstanden schwer trennbare Emulsionen. Nach dem Ansäuern der alkalischen Auszüge mit Salzsäure konnten nur 200 mg saure Substanz erhalten werden, welche mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine deutliche Violettfärbung gaben. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp.  $227\text{--}228^{\circ}$ , die zur Analyse bei  $185\text{--}190^{\circ}$  Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,662 mg Subst. gaben 11,035 mg  $CO_2$  und 3,482 mg  $H_2O$   
 $C_{31}H_{48}O_2$  Ber. C 82,24 H 10,69% Gef. C 82,24 H 10,64%  
 $[\alpha]_D = +27^{\circ}$  ( $c = 0,77$ )

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 275\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,1$

Die in Natronlauge unlöslichen Reaktionsprodukte (1,8 g) schmolzen bei  $215\text{--}217^{\circ}$  und gaben ebenfalls eine positive Färbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung.

Dicarbonensäure VII. 200 mg Oxymethylenverbindung VI wurden in  $20\text{ cm}^3$  2-proz. äthanolischer Kalilauge heiss gelöst und in der Siedehitze mit  $5\text{ cm}^3$  30-proz. Wasserstoffsuperoxyd in  $5\text{ cm}^3$  Äthanol während 15 Minuten versetzt. Die Lösung wurde am Vakuum eingengt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag in Äther aufgenommen. Mit 1-n. Natriumcarbonatlösung wurden 100 mg Säure isoliert; Smp.  $278\text{--}279^{\circ}$  unter Zersetzung. Aus Äther umkristallisiert erhielt man Nadelchen, die zur Analyse vier Tage bei  $80^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,638 mg Subst. gaben 10,146 mg  $CO_2$  und 3,323 mg  $H_2O$   
 $C_{30}H_{48}O_4$  Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,11 H 10,22%  
 $[\alpha]_D = -9^{\circ}$  ( $c = 0,91$  in Pyridin)

Dimethylester VIII. 100 mg Dicarbonensäure wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert und der so gewonnene Ester aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Smp.  $152^{\circ}$ . Zur Analyse sublimierte man im Hochvakuum bei  $145^{\circ}$  Blocktemperatur.

3,632 mg Subst. gaben 10,195 mg  $CO_2$  und 3,378 mg  $H_2O$   
 3,601 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vicböck & Brecher*  
 $4,399\text{ cm}^3$  0,02-n.  $Na_2S_2O_3$ .

$C_{32}H_{52}O_4$  Ber. C 76,75 H 10,47 1  $OCH_3$  12,50%  
 Gef. „ 76,62 „ 10,39 „ 12,63%  
 $[\alpha]_D = -7,5^{\circ}$  ( $c = 0,65$ )

Anhydrid IX. 150 mg Dicarbonensäure VII wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit  $35\text{ cm}^3$  Acetanhydrid während 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und das Lösungsmittel nachher im Wasserstrahlvakuum abgesaugt. Den kristallinen Rückstand nahm man in Äther auf, schüttelte die Lösung mit verdünnter Natriumcarbonatlösung und wusch dann neutral. Aus Äther-Petroläther erhielt man grosse Nadeln, die bei  $243\text{--}244^{\circ}$  schmolzen. Das Analysenpräparat wurde bei  $80^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet.

3,623 mg Subst. gaben 10,518 mg  $CO_2$  und 3,344 mg  $H_2O$   
 $C_{30}H_{46}O_3$  Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,22 H 10,33%  
 $[\alpha]_D = +70^{\circ}$  ( $c = 1,26$ )

Pyroketon X. 200 mg Dicarbonsäure wurden im evakuierten Sublimationsrohr eingeschmolzen und 1 Stunde im Sublimierblock auf 300° erhitzt. Nach einer halben Stunde war die Gasentwicklung beendet. Den kristallinen Rückstand verseifte man darauf mit 25 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. äthanolischen Kalilauge 2 Stunden bei Siedehitze, und nach der Aufarbeitung chromatographierte man den neutralen Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II). 160 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 160 mg Nadeln, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert wurden; Smp. 198—199°. Das Präparat gab mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,542 mg Subst. gaben 10,980 mg CO<sub>2</sub> und 3,584 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>29</sub>H<sub>16</sub>O Ber. C 84,81 H 11,29% Gef. C 84,64 H 11,32%  
 $[\alpha]_D = +110^\circ$  (c = 0,97)

Oxydation von Taraxerol-acetat (II) zum Epoxyd C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> (XI).

500 mg Substanz wurden in Chloroform gelöst und mit einer Lösung von Phtalmonopersäure in Chloroform versetzt. Nach 8tägigem Stehen bei 0° wurde aufgearbeitet. Man erhielt 480 mg kristallines Rohprodukt, das zwischen 200—202° unscharf schmolz und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Die Benzol-Äther-(9:1)-Eluate wurden nochmals in gleicher Weise chromatographiert und lieferten in kleiner Ausbeute Kristalle vom Smp. 282—284°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 287°. Das Präparat gab mit Tetranitromethan keine Farbreaktion und bei der Mischprobe mit Taraxerol-acetat eine Schmelzpunktserniedrigung von über 25°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimierte Probe.

3,894 mg Subst. gaben 11,330 mg CO<sub>2</sub> und 3,848 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,40 H 11,06%  
 $[\alpha]_D = +73^\circ$  (c = 1,07)

Oxydation von Taraxerol-acetat (II) mit Selendioxyd zum Acetoxy-dien XII.

200 mg Substanz, gelöst in 60 cm<sup>3</sup> Eisessig, kochte man mit 300 mg Selendioxyd 20 Stunden am Rückfluss. Darnach filtrierte man vom ausgeschiedenen Selen ab, nahm in Äther auf, wusch mit verdünnter Lauge und dann mit Wasser. Das Rohprodukt wurde an einer Säule von 7,5 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert. Petroläther-Benzol (9:1) eluierten 80 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umgelöst einen Smp. von 217—218° zeigten. Das Analysenpräparat, das mit Tetranitromethan eine braune Farbreaktion gab, wurde bei 180° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert.

3,640 mg Subst. gaben 11,015 mg CO<sub>2</sub> und 3,575 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 82,34 H 10,80% Gef. C 82,58 H 10,99%

Reduktion von Taraxeron (V) nach *Clemmensen*.

a) Zum Kohlenwasserstoff XIII. 1 g Substanz wurde in 240 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 8 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 8 g amalgamiertem Zink 8 Stunden bei Siedehitze belassen. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,0 g Rohprodukt, das man an einer Säule von 42 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographierte. 200 cm<sup>3</sup> Petroläther eluierten 720 mg Substanz vom Smp. 162—164°. Diese wurden aus Chloroform-Methanol mehrmals umkristallisiert, wobei man den Schmelzpunkt bis auf 180° erhöhen konnte. Aus den Mutterlauge von der Reinigung dieses Präparates wurden bei 161—162° schmelzende Nadeln isoliert, die man nun an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographierte. 60 cm<sup>3</sup> Petroläther eluierten 330 mg kristalline Substanz, welche nach vier-

maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol konstant bei 164–165° schmolzen. Zur Analyse gelangte eine bei 150° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimierte Probe.

3,440 mg Subst. gaben 11,019 mg CO<sub>2</sub> und 3,730 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>30</sub>H<sub>50</sub> Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,40 H 12,14%  
 $[\alpha]_D = +25^\circ$  (c = 1,14)

b) Zum  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV). 250 mg Taraxeron (V) wurden in 60 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 2 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 2 g amalgamiertem Zink während 24 Stunden bei Siedehitze reduziert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 240 mg kristallines Rohprodukt, das an der 40fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Mit 60 cm<sup>3</sup> Petroläther liessen sich 160 mg Kohlenwasserstoff eluieren, der aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 184° kristallisierte und zur Analyse bei 170° sublimiert wurde.

3,363 mg Subst. gaben 10,819 mg CO<sub>2</sub> und 3,696 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>30</sub>H<sub>50</sub> Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,79 H 12,30%  
 $[\alpha]_D = -21^\circ$  (c = 0,77)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung liegt  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV) vor.

Überführung des Kohlenwasserstoffes XIII in  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV).

120 mg Substanz vom Smp. 164–165° wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Eisessig, 1 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 1 g Zinkamalgam 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert und das Petroläthereluat (100 mg) 2mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Smp. 183–184°. Das Präparat erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und optischer Drehung mit dem  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen als identisch.

$[\alpha]_D = -24^\circ$  (c = 0,70)

Überführung von  $\Delta^{12,13;18,19}$ -Oleadien (XV)<sup>1)</sup> in  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XIV).

100 mg Substanz und 100 mg Platinoxid-Katalysator wurden bei 70–80° in 170 cm<sup>3</sup> Eisessig während 16 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei 170–173° schmelzende Kristalle, die 6mal aus Chloroform-Methanol umgelöst wurden und darnach konstant bei 185–186° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,660 mg Subst. gaben 11,734 mg CO<sub>2</sub> und 3,984 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>30</sub>H<sub>50</sub> Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,49 H 12,18%  
 $[\alpha]_D = -27^\circ$  (c = 0,93)

Nach Schmelzpunkt und Mischprobe ist dieses Präparat mit dem Produkte XIV aus der Reduktion von Taraxeron nach *Clemmensen* sowie mit dem  $\beta$ -Amyren-III<sup>2)</sup> identisch.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Taraxerol ist ein pentacyclischer, einfach ungesättigter, sekundärer Triterpenalkohol. Durch Reduktion des entsprechenden Ketons Taraxeron nach *Clemmensen* wurde das  $\Delta^{13,18}$ -Oleanen gewonnen.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka, G. Müller & H. Schellenberg*, *Helv.* **22**, 767 (1939), dort als Dehydro- $\beta$ -amyren bezeichnet.

<sup>2)</sup> *A. Winterstein & G. Stein*, *A.* **502**, 223 (1933).

## 137. Isolement et cristallisation de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain.

### Sur les enzymes amylolytiques XIV<sup>1)</sup>

par Ed. H. Fischer, F. Duckert et P. Bernfeld.

(4 V 50)

Dans un travail précédent, nous avons décrit les propriétés de l' $\alpha$ -amylase de salive humaine cristallisée<sup>2)</sup>. Cet enzyme se distingue par certains caractères de l' $\alpha$ -amylase de porc cristallisée<sup>3)</sup>. Il nous a semblé intéressant d'isoler l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain pour la comparer aux deux autres.

Nous rapportons ici l'isolement et la cristallisation de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain<sup>4)</sup> pour laquelle aucune étude d'enrichissement n'a été décrite jusqu'à maintenant. Les conditions de cette purification peuvent être améliorées. Nous n'avons pas cherché le rendement maximum mais la pureté du produit.

*Produit de départ.* Les glandes nous ont été fournies par l'Institut de Pathologie de l'Université de Genève<sup>5)</sup>. Immédiatement après dissection, les pancréas sont plongés dans de l'acétone à 0°. Ils sont extrêmement variables d'aspects et de propriétés. Certaines de ces glandes colorées en rouge-brun sont éliminées: elles sont impropres à une extraction d'enzyme.

*Purification et cristallisation.* Les dosages d'activité sont effectués selon la méthode décrite précédemment<sup>6)</sup>. On dose colorimétriquement les sucres réducteurs formés en 3 min. à 20° par action de l'amylase sur l'amidon soluble *Zulkowski*. Au moment de la réaction, la solution contient 0,5% de substrat, des phosphates 0,01-m. qui tamponnent à pH 6,9 et du chlorure de sodium 0,0035-m. La valeur de réduction est exprimée en mg de maltose hydraté (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, H<sub>2</sub>O). Le degré de pureté est donné par le quotient mg maltose/mg d'azote de l'enzyme.

<sup>1)</sup> XIIIe communication, Helv. 33, 207 (1950).

<sup>2)</sup> K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, A. Staub & P. Bernfeld, Helv. 31, 2158 (1948).

<sup>3)</sup> K. H. Meyer, Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, Exp. 2, 362 (1946); K. H. Meyer, Ed. H. Fischer et P. Bernfeld, Exp. 3, 106 (1947); Arch. Biochem. 14, 149 (1947); Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, Helv. 31, 1831 (1948).

<sup>4)</sup> Comm. prélimin.: K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, P. Bernfeld & F. Duckert, Arch. Biochem. 18, 203 (1948).

<sup>5)</sup> Nous remercions M. le Prof. E. Rutishauser pour les facilités qu'il nous a accordées.

<sup>6)</sup> K. H. Meyer, Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, Helv. 30, 64 (1947); G. Noetting & P. Bernfeld, Helv. 31, 286 (1948).

Pour la purification de notre enzyme, nous avons mis au point une méthode très semblable à celles qui furent utilisées pour l'obtention de l' $\alpha$ -amylase de pancréas de porc et de l' $\alpha$ -amylase de salive humaine.

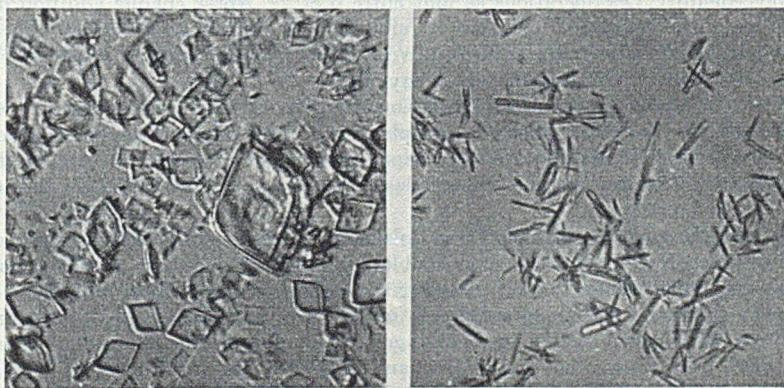
Dans le cas de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain, il est impossible de donner, comme on l'a fait pour les autres enzymes, les rendements et les enrichissements obtenus à chaque stade. En effet, au cours de la purification, nous avons constaté des variations brusques de l'activité totale de l'enzyme. Ce phénomène se manifeste à des stades différents, suivant les essais; il existe pourtant toujours. Il n'a pas été étudié pour lui-même. Nous en donnons trois exemples dans le tableau 1.

Tableau 1.

	Essai I	Essai II	Essai III
Activité de l'extrait brut . . . . .	100%	100%	100%
Après Acétone I . . . . .	64%	122%	88%
Après Acétone II . . . . .	63%	50%	110%
Après $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ I . . . . .	78%	41%	140%
Après $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ II . . . . .	34%	65%	188%
Après stade final (acétone) . . . . .	16%	10%	60%

On peut donner plusieurs interprétations de ce phénomène, soit, par exemple, l'élimination de l'un ou l'autre des constituants, à des stades différents, d'un système activateur-inhibiteur, soit encore la désactivation irréversible d'une partie de l'enzyme suivie d'une libération de produit actif à partir d'un précurseur ou pro-enzyme. *Ruffo*<sup>1)</sup> a constaté pour une estérase, l'existence d'un phénomène analogue au cours de la dialyse d'un extrait de poudre sèche de foie de porc.

L'enzyme est enrichi 45 à 50 fois à partir de l'extrait brut.



× 730

Fig. 1.

× 730

$\alpha$ -Amylase de pancréas humain cristallisée.

<sup>1)</sup> *A. Ruffo*, Boll. soc. ital. biol. sper. 17, 675 (1942).

*Cristallisation.* L' $\alpha$ -amylase de pancréas humain contenant moins que 30% d'impuretés cristallise à partir d'une solution sursaturée à pH 8. On élimine les dernières impuretés par des recristallisations successives.

*Recristallisations.* Les cristaux d' $\alpha$ -amylase, fort peu solubles aux environs de la neutralité, se dissolvent lentement à pH 11. On recristallise à partir de cette solution ramenée à pH 8. Ce traitement n'entraîne qu'une faible perte d'activité de l'enzyme. L'enzyme pur a un quotient mg maltose/mg d'azote de 6380. Dans une publication préliminaire<sup>1)</sup>, nous avons indiqué 4300 mg maltose/mg d'azote: cette valeur s'entendait pour un enzyme non recristallisé. (Tableau 2.)

Tableau 2.

Opération	% d'enzyme cristallisé	Degré de pureté*)	
		Cristaux	Eaux-mères
Cristallisation . . . . .	70%	4300	1700
1ère recristallisation . . . .	75%	5700	2400
2e recristallisation . . . . .	80%	6350	3800
3e recristallisation . . . . .	80%	6380	6250

\*) Exprimé en mg maltose/mg d'azote *Kjeldahl*.

*Teneur de la glande en amylase.* Les pancréas humains sur lesquels nous avons travaillé étaient beaucoup moins riches en  $\alpha$ -amylase que les pancréas de porc. A partir d'un kilo de glandes fraîches, on obtient environ 200 mg d'amylase pure, alors que l'on en a 2 à 3 g à partir du pancréas de porc.

### Partie expérimentale.

*Purification:* Les réactifs utilisés pour cette purification sont décrits dans une publication précédente<sup>2)</sup>. Les opérations se font entre 0 et 2°. Après chaque addition d'acétone, on prolonge l'agitation pendant 15 minutes; les centrifugations sont effectuées à 3000 t/min., sauf autre indication. Toutes les opérations doivent être rapidement enchainées afin d'éviter la destruction de l'enzyme.

*Poudre de glande sèche:* Après dissection, les glandes sont gardées dans l'acétone à -20° et hachées immédiatement ou, au plus tard, après quelques jours. Le stockage prolongé doit être évité, de même que le renouvellement de l'acétone, afin que la glande ne se dégraisse, ni ne se dessèche. Hâcher les pancréas secs et les dégraisser détruit la majeure partie de l'enzyme.

Les glandes sont broyées jusqu'à ce qu'elles forment une pulpe liquide. Celle-ci est violemment secouée trois fois avec son double volume d'acétone, trois fois avec un mélange éther-acétone 1:1, enfin trois fois avec son volume d'éther. Le produit est étendu à l'air pour éliminer l'éther, désagrégé à la main, et les parties fibreuses sont écartées. La poudre est finalement séchée sur du silicagel au vide poussé. Elle est stable, sa couleur — en général brun clair — est variable. Quand la poudre tend au brun-rouge foncé, elle n'est guère utilisable pour une purification.

Rendement en poudre sèche: 10% du poids des glandes fraîches.

<sup>1)</sup> Communication préliminaire, Arch. biochem. **18**, 203 (1948).

<sup>2)</sup> Helv. **30**, 64 (1947).

*Extraction:* 48 g de poudre sèche sont suspendus dans 700 cm<sup>3</sup> d'acétate de sodium 0,25-m., en présence de 1 cm<sup>3</sup> de toluène et de quelques gouttes d'alcool décyclique. L'amylase est extraite de la poudre sèche sous lente agitation pendant 48 heures. Le pH passe rapidement de 7,2 à 6,6; il se stabilise finalement entre 6,3 et 6,6. On centrifuge la suspension durant 45 minutes. Il se forme 2 couches liquides et un culot. La couche supérieure brune, très claire, contient la majeure partie de l'amylase. La couche active doit être soigneusement séparée de la seconde couche brune très foncée et du culot.

*Stade I.* Aux 600 cm<sup>3</sup> de la solution centrifugée, on ajoute à pH 6,6 à partir de 4 entonnoirs, sous lente agitation, 420 cm<sup>3</sup> d'acétone<sup>1)</sup> (40%)<sup>2)</sup>. L'addition dure 45 minutes; après 15 minutes d'attente on centrifuge 10 minutes et rejette le culot. A la solution décantée, on ajoute encore 720 cm<sup>3</sup> d'acétone (64%) en 40 minutes. Après centrifugation (6 minutes) la solution surnageante est éliminée; le culot coloré en brun, débarrassé le plus possible de l'acétone, est dissous dans 160 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est amenée à pH 7 par NH<sub>4</sub>OH-n.

*Stade II.* Aux 160 cm<sup>3</sup> de la solution du stade I, on ajoute 79 cm<sup>3</sup> d'acétone (35%) en 30 minutes. On centrifuge 15 minutes, rejette le culot. A la solution on ajoute 0,5 g d'acétate de sodium et continue la précipitation avec 295 cm<sup>3</sup> d'acétone (69%) en 30 minutes. Après centrifugation (6 minutes) le culot est dissous dans 80 cm<sup>3</sup> d'eau.

*Stade III.* Aux 80 cm<sup>3</sup> du stade II portés au pH 8,2 par NH<sub>4</sub>OH 0,1-n., on ajoute d'un seul coup, en un mince filet, 65,5 cm<sup>3</sup> d'une solution de sulfate d'ammonium saturée à 0° et portée préalablement au pH 8,2 par NH<sub>4</sub>OH. La concentration en sulfate atteint 0,45 de saturation. On maintient l'agitation durant 45 minutes, puis centrifuge à 5000 t/min. pendant 30 minutes; cette vitesse est indispensable, si l'on veut séparer la totalité du précipité. Ce stade et le suivant doivent être effectués le plus rapidement possible et sans interruption. Le culot est dissous dans 80 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est ajustée à pH 8,2 par NH<sub>4</sub>OH 0,1-n.

*Stade IV.* On ajoute à la solution du stade III, d'un seul coup, la quantité de sulfate d'ammonium nécessaire pour porter la solution à 0,35 de saturation. Les conditions de travail sont identiques à celles du stade III. Le culot est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau<sup>3)</sup>.

*Stade V.* La solution du stade IV est traitée par 5 g d'Amberlite<sup>4)</sup> IR-4 B chargée à l'acétate de sodium. On répète deux fois l'opération avec de l'Amberlite fraîche. L'agitation doit être juste suffisante pour maintenir l'Amberlite en suspension.

Après chaque échange, l'Amberlite est décantée et lavée à l'eau. Les eaux de lavages sont réunies à la solution. On arrive à un volume final d'environ 150 cm<sup>3</sup>. Le pH passe au cours du traitement de 6,5 à 8. Les derniers grains d'Amberlite sont éliminés par une filtration rapide sur un tampon de laine de verre. Au cours de ce stade, on échange les ions sulfuriques contre les ions acétiques. Il n'y a pas d'enrichissement.

*Stade VI.* Aux 150 cm<sup>3</sup> de la solution, on ajoute 0,5 g d'acétate de sodium. On précipite l' $\alpha$ -amylase par 370 cm<sup>3</sup> d'acétone (70%) en 40 minutes. Après centrifugation (15 minutes) on retourne les tubes pour laisser égoutter toute l'acétone, puis on essuie les parois du tube et triture le culot dans un peu de NaOH 0,01-n. jusqu'à la consistance d'une pulpe liquide. On élève ensuite le pH par un peu de NaOH 0,1-n. jusqu'à 10,5 pour dissoudre l'enzyme.

*Cristallisation.* Après une nuit, on ramène le pH à 8,5 au moyen de CH<sub>3</sub>COOH 0,1-n. Cette solution est encore légèrement colorée en jaune. La coloration dépend du produit de départ. La solution est abandonnée au frigo à 0°. L'amylase cristallise plus ou moins rapidement; généralement au bout de 10 à 15 jours les 75% de l'enzyme ont cristallisé.

1) Acétone à 95%.

2) Teneur finale en acétone.

3) Pour améliorer le rendement de ces 2 stades, on peut élever les concentrations en sulfate d'ammonium à 0,5 de saturation pour le stade III et à 0,4 pour le stade IV, au détriment de la pureté; il faut alors avoir des cristaux d'amorçage.

4) Pesée après dessiccation sommaire entre 2 feuilles de papier filtre.

*Recristallisation.* La suspension des cristaux du stade précédent est centrifugée. Les cristaux sont lavés 3 fois à l'acétone 30%, puis 2 fois à l'eau. Finalement, les cristaux sont suspendus dans très peu d'eau, le pH est porté à 11. Le pH baisse au cours de la mise en solution et il faut continuellement le réajuster à 11 avec NaOH 0,1-n. Après dissolution, on centrifuge pour éliminer quelques impuretés insolubles. Le pH est ramené à 8,5. On laisse recristalliser à 0°.

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

#### RÉSUMÉ.

Une méthode de purification de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain est décrite. Au cours de celle-ci, de brusques variations d'activité ont été constatées sans qu'on en ait pu déterminer la cause exacte. L'enzyme a été cristallisé et recristallisé après enrichissement de 45 à 50 fois. On en obtient environ 200 mg à partir d'un kilo de pancréas.

Après trois recristallisations successives, le degré de pureté des eaux-mères atteint pratiquement celui du produit cristallisé. L'électrophorèse à différents pH montre qu'il s'agit d'une seule substance homogène. Les cristaux doivent donc être considérés comme de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain pure.

Laboratoire de Chimie organique et inorganique  
de l'Université de Genève.

---

### 138. Propriétés de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain. Comparaison avec les autres $\alpha$ -amylases cristallisées. Sur les enzymes amylolytiques XV<sup>1)</sup>

par P. Bernfeld, F. Duckert et Ed. H. Fischer.

(4 V 50)

Dans le cadre de nos travaux sur les  $\alpha$ -amylases cristallisées, la question s'est posée de l'identité des enzymes de différentes origines. On peut se demander, par exemple, si la même glande prélevée sur les animaux d'espèces différentes produit un même enzyme ou si, au contraire, c'est l'espèce et non l'organe qui détermine cette identité.

C'est pour répondre à cette question que nous avons étudié les propriétés de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain. Nous allons d'abord montrer son identité avec l' $\alpha$ -amylase de salive humaine, puis nous comparerons les propriétés de l' $\alpha$ -amylase humaine à celle des autres  $\alpha$ -amylases cristallisées.

<sup>1)</sup> Précédente Communication, Helv. 33, 1060 (1950).

*Propriétés de l'enzyme pur.*

*Nature protéique.* L' $\alpha$ -amylase de pancréas humain, comme celle de salive humaine<sup>1)</sup>, donne des réactions typiques des protéines, par exemple les réactions du biuret et de la ninhydrine. Elle coagule à la chaleur et est désactivée irréversiblement par l'acide trichloracétique. Elle contient 15,8% d'azote et moins de 0,01% de phosphore.

*Activité en fonction du pH.* L'enzyme est actif entre les pH 4 et 9,5. Son optimum d'action se situe au pH 6,9 (fig. 1).

*Stabilité.* L' $\alpha$ -amylase de pancréas humain est stable en solution aqueuse dans un espace de pH étendu. A 20°, on n'observe aucune perte d'activité pendant 30 heures entre les pH 4 et 11. Entre les pH 6 et 9,5, l'enzyme est très stable, tandis qu'aux pH 4 et 11, l'activité baisse assez rapidement (fig. 2).

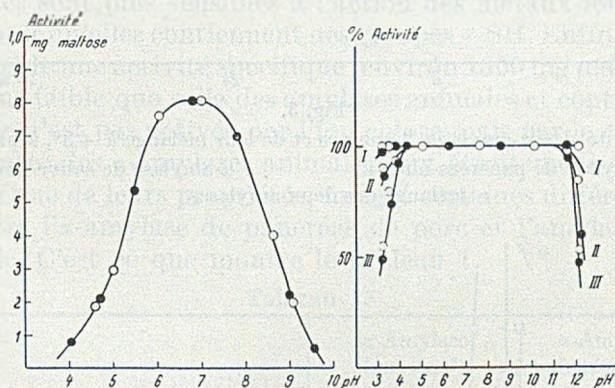


Fig. 1.

Activité en fonction du pH

Fig. 2.

Stabilité à 20° en fonction du pH

I. Après 30 min.; II. Après 2 h.  
III. Après 24 h.

- $\alpha$ -amylase de pancréas humain
- $\alpha$ -amylase de salive humaine

*Solubilité.* Elle a été déterminée sur une suspension de cristaux dans un tampon de phosphates 0,02-m. à pH 6,9, contenant 0,07-m. de NaCl. A 3°, elle est de  $0,23 \pm 0,02\%$  (fig. 3). A pH 8 elle n'est que de 0,5 à 0,6% et n'augmente fortement qu'au-dessus de pH 9.

*Solubilité du mélange des deux amylases humaines.* Elle a été déterminée dans les mêmes conditions sur une suspension à parties égales des 2 enzymes (fig. 3).

*Electrophorèse.* Plusieurs électrophorèses de l'amylase de pancréas humain ont été effectuées à différents pH au-dessus du point isoélectrique. Les diagrammes ont montré l'existence d'un seul composant,

<sup>1)</sup> P. Bernfeld, A. Staub & Ed. H. Fischer, Helv. 31, 2165 (1948).

indice d'une substance homogène. Quoique l'enzyme soit stable, bien en dessous du point isoélectrique, sa solubilité à ces pH est trop faible pour permettre une électrophorèse. Sa mobilité électrophorétique est de  $3,75 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$  au pH 10,14.

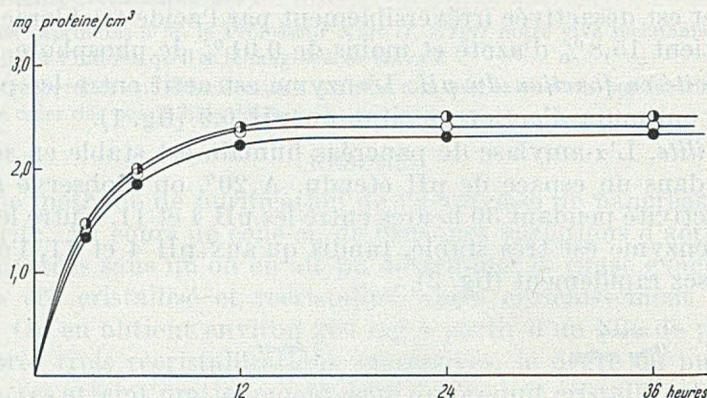


Fig. 3.

Solubilité des  $\alpha$ -amylases humaines et de leur mélange à  $+3^\circ$ , à pH 6,9.

- $\alpha$ -amylase de pancréas humain
- $\alpha$ -amylase de salive humaine
- mélange des deux amylases

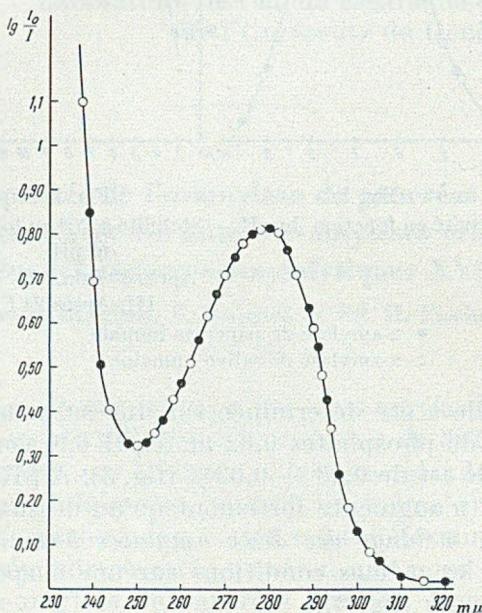


Fig. 4.

Spectre d'absorption des amylases humaines cristallisées déterminées au «Beckman photoelectric quartz spectrophotometer»

$c = 0,137 \text{ mg}$  de substance par  $\text{cm}^3$  pour les deux enzymes; cuves: 1 cm d'épaisseur.

- $\alpha$ -amylase de pancréas humain
- $\alpha$ -amylase de salive humaine

*Electrophorèse du mélange des amylases humaines.* Les  $\alpha$ -amylases humaines mélangées se sont comportées au cours de 2 électrophorèses effectuées au pH 8,6 et 10,14 comme une seule substance homogène.

*Spectres d'absorption.* Les spectres d'absorption des amylases humaines dans l'ultra-violet sont parfaitement identiques. Ils présentent un maximum à 280  $m\mu$  et un point d'inflexion à 292  $m\mu$  (fig. 4).

*Comparaison de l' $\alpha$ -amylase humaine avec les autres  $\alpha$ -amylases.*

Nous comparerons ici plus spécialement l'amylase humaine avec l' $\alpha$ -amylase de pancréas de porc. En effet, bien que leur action sur les constituants de l'amidon soit semblable, les  $\alpha$ -amylases végétales (de malt ou de bactéries — *B. subtilis* —) se distinguent très nettement des amylases animales. En particulier, elles présentent un pH optimum d'action nettement plus bas et leur solubilité est beaucoup plus grande. Elles sont plus sensibles à l'action des métaux lourds, ce qui laisse supposer qu'elles contiennent des groupes —SH. Enfin l' $\alpha$ -amylase de malt possède une activité spécifique (environ 1300 mg maltose/mg N) 3 à 5 fois plus faible que celle des amylases animales et contrairement à celles-ci, elle n'est pas activée par l'ion chlore mais par le calcium<sup>1</sup>).

Par contre, les  $\alpha$ -amylases animales sont étroitement apparentées du point de vue de leurs propriétés, malgré certaines différences particulières entre l' $\alpha$ -amylase de pancréas de porc et l'amylase humaine par exemple. C'est ce que montre le tableau 1.

Tableau 1.

	$\alpha$ -Amylase humaine <sup>2)</sup>	$\alpha$ -Amylase de pancréas de porc <sup>3)</sup>
Activité <sup>4)</sup> par mg d'azote . . . . .	6400	4000
Activité par mg d'enzyme . . . . .	1000	630
Teneur en azote . . . . .	15,8%	15,8%
Teneur en phosphore . . . . .	<0,01%	<0,05%
Teneur en soufre . . . . .	0%	0%
Optimum d'action . . . . .	pH 6,9	pH 6,9
Activation par Cl' . . . . .	+	+
Zone de stabilité . . . . .	pH 4,5 à 11	pH 7 à 8,5
Solubilité à pH 8,0 . . . . .	0,5%	4%
Mobilité électrophorétique à pH 10,14	$3,75 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$	$3,55 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1} \text{ volt}^{-1}$
Spectre d'absorption:		
Maximum . . . . .	280 $m\mu$	280 $m\mu$
Point d'inflexion . . . . .	292 $m\mu$	292 $m\mu$
Quotient $\frac{\text{pouvoir saccharogène}}{\text{pouvoir dextrinogène}^6}$ . . . . .	$9,5 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,2$

<sup>1)</sup> S. Schwimmer & A. K. Balls, J. Biol. Chem. 179, 1063 (1949).

<sup>2)</sup> P. Bernfeld, A. Staub & Ed. H. Fischer, Helv. 31, 2165 (1948).

<sup>3)</sup> Ed. H. Fischer & P. Bernfeld, Helv. 31, 1831 (1948).

<sup>4)</sup> Exprimé en mg maltose. <sup>5)</sup> P. Bernfeld & M. Fuld, Helv. 31, 1423 (1948).

On voit que les teneurs en azote, phosphore et soufre des 2 enzymes sont identiques, ainsi que leur optimum d'action, leur spectre d'absorption et leur quotient pouvoir saccharogène/pouvoir dextrinogène. Ils sont tous deux activés au même degré par l'ion chlore. Ces deux enzymes ne possèdent à pH 6,9 en absence de NaCl que 10 à 15% de l'activité obtenue à la concentration optimum de 0,01-m. en NaCl.

Les autres propriétés différencient nettement l' $\alpha$ -amylase humaine de celle du pancréas de porc. L'activité spécifique de l'enzyme humain, exprimée en mg de maltose par mg d'azote, est bien supérieure. Sa solubilité est moindre, elle n'augmente que peu jusqu'au pH 8,7—9,0 pour atteindre environ 6% vers pH 11 ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Sa stabilité en fonction du pH est beaucoup plus grande. Alors que l'amylase de pancréas de porc ne possède un maximum de stabilité qu'entre les pH 6,8 et 8,5, l'amylase humaine est stable, dans les mêmes conditions, entre pH 4,5 et 11. Cependant, ces deux enzymes ne perdent aucune activité par dialyse prolongée à 2° aux pH compris entre 7 et 8,5. Les électrophorèses ont montré que ces deux enzymes ont des mobilités différentes. Une électrophorèse effectuée à pH 10,14 sur un mélange d'amylase humaine et d'amylase de porc, a permis d'observer la séparation des deux composantes.

La structure cristalline des trois enzymes, quoique fort semblable, n'est pourtant pas identique. Sans pouvoir mesurer les angles des cristaux avec exactitude puisque ceux-ci se présentent rarement dans une position analogue, on voit néanmoins que les angles extrêmes des cristaux des deux amyloses humaines sont les mêmes. Les cristaux d' $\alpha$ -amylase de pancréas de porc présentent par contre des angles extrêmes plus aigus (fig. 5).

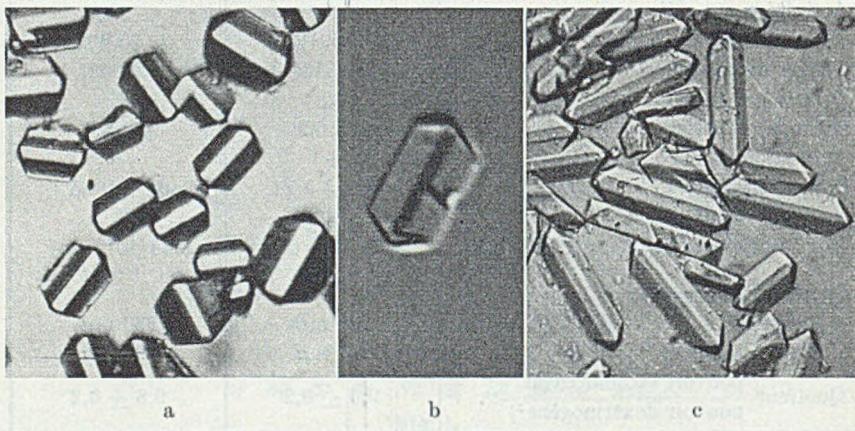


Fig. 5.

- a  $\alpha$ -amylase de salive humaine
- b  $\alpha$ -amylase de pancréas humain
- c  $\alpha$ -amylase de pancréas de porc

Signalons enfin qu'au cours d'un essai sérologique préliminaire, nous avons injecté à des lapins 20 mg d' $\alpha$ -amylase de salive humaine cristallisée, tous les deux jours, ceci pendant 15 jours. Dans les 3 semaines suivant la dernière injection, nous avons examiné les réactions des sérums de ces lapins vis-à-vis des  $\alpha$ -amylases animales, sans résultat. Ceci pourrait s'expliquer par le poids moléculaire plutôt bas de ces enzymes (45000 pour l' $\alpha$ -amylase de porc), ce qui leur conférerait un pouvoir antigène relativement faible. C'est pourquoi ces essais devraient être repris avec une beaucoup plus grande quantité de matériel, afin que la période de sensibilisation puisse s'étendre sur quelques mois.

### Discussion.

Nous venons de montrer que les deux  $\alpha$ -amylases humaines de salive et de pancréas sont identiques. Ce résultat correspond à ce que *Bonnichsen*<sup>1)</sup> a obtenu pour des catalases de différentes origines. Cet auteur a établi que la catalase du sang de cheval est identique à celle du foie de cet animal, mais diffère de la catalase du sang humain. Ses observations, comme les nôtres, semblent prouver que ce n'est pas l'organe producteur qui détermine la constitution d'un enzyme, mais bien l'espèce animale. Ceci nous autorise donc à parler d'une seule  $\alpha$ -amylase humaine et à admettre que l' $\alpha$ -amylase des leucocytes humains est identique aux deux autres amylases humaines.

### Partie expérimentale.

*Stabilité au pH.* Les essais de stabilité en fonction du pH ont été faits à 20°. dans les mêmes conditions que pour l' $\alpha$ -amylase de salive<sup>2)</sup>.

*Solubilité.* Environ 30 mg d' $\alpha$ -amylase cristallisée (degré de pureté 6200 mg de maltose/mg N) sont suspendus dans 3 cm<sup>3</sup> d'un tampon au phosphate-NaCl à pH 6,9 (concentration finale: phosphates 0,02-m., NaCl 0,07-m.) et agités à 3° au moyen de billes de verre, les tubes d'essai étant fixés sur une secoueuse rotative.

Pour déterminer la concentration en  $\alpha$ -amylase, on centrifuge la suspension et pèse environ 150 mg de la solution claire, portés à 3 cm<sup>3</sup> directement dans une des cuves du «*Beckman* photoelectric quartz spectrophotometer». On détermine l'absorption de la solution à 280 m $\mu$ . Les déterminations ont été faites après 3, 6 et 12 h., puis de 12 en 12 heures jusqu'à ce qu'on ait atteint une valeur constante.

La cristallisation de l'enzyme étant lente et toujours accompagnée d'une certaine désactivation, nous n'avons pas pu déterminer sa solubilité à partir d'une solution saturée, même en présence de cristaux d'amorçage.

*Electrophorèses de mélanges d'amylases.* 100 à 150 mg des enzymes à étudier sont suspendus dans environs 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La suspension, amenée et maintenue à pH 10 par NaOH 0,1-n., est secouée légèrement jusqu'à dissolution totale des cristaux. La solution est centrifugée, puis congelée, à -70°, et la glace est sublimée au vide poussé. La poudre sèche ainsi obtenue est suspendue dans un peu d'eau, dissoute à pH 10,1 (NaOH 0,1-n.) et portée à un volume de 5,5 cm<sup>3</sup>. On y ajoute 5,5 cm<sup>3</sup> d'un tampon glyco-colle-NaCl de  $\mu = 0,2$ , pH = 10,14. Volume total 11 cm<sup>3</sup>,  $\mu$  final 0,1, pH final 10,1. Pour diminuer l'importance des gradients extraordinaires  $\delta$  et  $\epsilon$ , on effectue l'électrophorèse contre un tampon glyco-colle-NaCl de  $\mu = 0,113$ .

1) R. K. *Bonnichsen*, Arch. Biochem. **12**, 83 (1947).

2) P. *Bernfeld*, A. *Staub & Ed. H. Fischer*, Helv. **31**, 2165 (1948).

Nous exprimons à M. le Professeur *Kurt H. Meyer* notre vive reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt qu'il a témoigné à ce travail.

Ces recherches ont été effectuées à l'aide des crédits ouverts par la Confédération en vue de créer des possibilités de travail.

### RÉSUMÉ.

Les propriétés de l' $\alpha$ -amylase de pancréas humain crist. ont été décrites. Elles sont absolument identiques à celles de l' $\alpha$ -amylase de salive humaine. A l'électrophorèse, un mélange des deux enzymes se comporte comme une seule substance homogène. Il y a donc identité entre ces deux enzymes et nous pouvons admettre l'existence d'une seule amylase humaine.

La différence entre l'amylase de pancréas humain et celle de pancréas de porc a été établie. Nous en concluons que, comme pour les catalases, c'est l'espèce et non l'organe producteur qui détermine la structure des amylases animales.

Laboratoire de Chimie organique et  
inorganique de l'Université de Genève.

---

## 139. Synthesen in der Biotinreihe. I.

### Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-nonansäure

von C. A. Grob und W. von Tscherner.

(4. V. 50.)

Die Molekel des Biotins (I) kann als substituierte Nonansäure betrachtet werden, in welcher die Kohlenstoffatome 6 und 9 durch Schwefel, die Kohlenstoffatome 7 und 8 durch einen Harnstoffrest verbunden sind. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das Biotin durch relativ einfache Reaktionen mit der 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäure (II) verknüpft. Bei leichter Zugänglichkeit dieser Säure wäre vielleicht ein weiterer Weg zur Synthese des Biotins und verwandter Verbindungen gegeben. Es schien ferner möglich, dass die mikrobiologische Prüfung derart substituierter Nonansäuren weitere Anhaltspunkte über die Biogenese dieses Vitamins liefern würde.

In Analogie zum Biotin selbst, welches als einzige der stereoisomeren Verbindungen der Struktur I biologische Aktivität aufweist, kann angenommen werden, dass nur eine der acht möglichen isomeren 7,8-Diamino-6,9-dioxy-nonansäuren (II) für die weitere Verwendung geeignet ist. Aus diesem Grunde war es wünschenswert, die Synthese unter stereochemischer Kontrolle der Asymmetriezentren durchzu-



Wir stellten zunächst 1-Nitromethyl-1-cyclohexanol (V) nach *Fraser & Kon*<sup>1)</sup> durch Kondensation von Cyclohexanon mit Nitromethan her. Durch Verwendung von einem Mol anstatt einer katalytischen Menge Natriumäthylat als Kondensationsmittel liess sich die Ausbeute von 45 auf 75% erhöhen. Die Wasserabspaltung nach der Vorschrift der obigen Autoren lieferte 1-Nitromethyl-cyclohexen (VI), welches mit Acetaldehyd in Gegenwart von Alkali zu 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa) kondensiert wurde. Letzteres wurde mit Acetylchlorid in das Acetoxy-derivat VIIb übergeführt.

Es ist bekannt, dass Ester von 1,2-Nitroalkoholen bereits in Kontakt mit schwachen Basen Säure abspalten, wobei  $\alpha$ -Nitroolefine entstehen<sup>2)</sup>. Ferner ist gezeigt worden, dass letztere leicht Amine<sup>3)</sup> und Ammoniak<sup>4)</sup> zu relativ unbeständigen 1,2-Nitroaminen anlagern. Letztere können auch direkt aus den Estern von Nitroalkoholen (z. B. Acetat oder Nitrat) mittels Ammoniak oder Aminen gewonnen werden<sup>4)</sup>. Wir fanden<sup>5)</sup>, dass sich Nitroamine im allgemeinen besonders gut herstellen lassen, wenn man die Acetate mit trockenem Ammoniak in Dioxan behandelt. Es fällt dabei Ammonacetat aus, welches leicht entfernt werden kann. Die unstabilen Nitroamine werden mit Vorteil direkt in der Reaktionslösung acetyliert. So wurde aus der Acetoxy-nitroverbindung VIIb ein Gemisch der diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetylamino-propane (VIII) in guter Ausbeute erhalten.

Die beschriebene Reaktion ist insofern bemerkenswert, als Ester von Ammoniak gewöhnlich am Carbonyl-Kohlenstoffatom unter Bildung von Säureamiden angegriffen werden. Da nucleophiler Ersatz von Acetoxy-Anion durch Ammoniak unter den angegebenen Bedingungen ohne uns bekannte Analogie ist, glauben wir, dass unter Abspaltung von Essigsäure zunächst  $\alpha$ -Nitroolefine gebildet werden. Letztere lagern aber leicht Amine an unter Bildung von Nitroaminen. Für diesen Mechanismus sprechen Versuche, über welche wir in einer weiteren Mitteilung eingehend berichten werden. Ähnliche Vorstellungen sind kürzlich von *Irving*<sup>6)</sup> entwickelt worden, der darauf hinweist, dass diese anormale Reaktion nur eintritt, wenn leicht ionisierbarer Wasserstoff (in  $\alpha$ -Stellung zur Nitrogruppe) vorhanden ist.

Das Gemisch der diastereomeren Nitro-acetylamine VIII lässt sich durch fraktionierte Kristallisation leicht in zwei einheitliche Racemate auftrennen, nämlich ein höherschmelzendes vom Smp. 174° (A-Reihe) und ein tieferschmelzendes vom Smp. 104° (B-Reihe). Diese Verbindungen enthalten zwei Assymmetriezentren, von denen eines Bestandteil eines tautomeriefähigen Systemes ist. Wird ein solches einheitliches Racemat in wässrigem Alkali gelöst, so resultiert ein

1) *H. B. Fraser & G. A. R. Kon, Soc. 1934, 604.*

2) *E. Schmidt & G. Rutz, B. 61, 2142 (1928).*

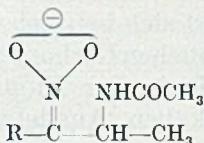
3) *D. E. Worrall, Am. Soc. 49, 1598 (1927).*

4) *R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. 1947, 1486.*

5) Unveröffentlichte Versuche.

6) *H. Irving & H. I. Fuller, Soc. 1948, 1989; H. Irving, Soc. 1936, 797.*

mesomeres Anion, in welchem ein Zentrum infolge Beteiligung der Grenzform:



aufgehoben ist. Beim Ansäuern entstehen beide Racemate A und B im Verhältnis 7:3. Dieser Prozess hat also eine teilweise Inversion des betreffenden Assymmetriezentrums zur Folge. Damit ist die Möglichkeit gegeben, beide Verbindungen A und B nach Belieben ineinander überzuführen.

Die Reduktion des höherschmelzenden Isomeren VIII (A-Reihe) mit Aluminiumamalgam lieferte nach der Acetylierung das entsprechende Bis-acetylammin IXb vom Smp. 170°. Die Reduktion lässt sich auch mit Eisen-Salzsäure<sup>1)</sup> durchführen, doch entsteht dabei ein Gemisch des obigenamins mit jenem der B-Reihe vom Smp. 237°. Die Verbindung IXb (A-Reihe) wurde mit konz. Salzsäure zum Salz des Diamins IXa hydrolysiert, welches mit Phosgen<sup>2)</sup> das 2-Keto-4-cyclohexenyl-5-methyl-imidazolidin (X) vom Smp. 143° lieferte. Die analogen Reaktionen des tiefereschmelzenden Nitroacetylamins VIII (B-Reihe) ergaben das Bis-acetylammin vom Smp. 237°, welches zum Imidazolidon-derivat X vom Smp. 202° führte.

Versuche zur oxydativen Spaltung der Doppelbindung im Cyclohexenring von X mit Kaliumpermanganat in Wasser<sup>3)</sup> oder Aceton, ferner durch Hydroxylierung mit Perameisensäure und Nachoxydation nach *Adkins*<sup>4)</sup> führten nicht zur gewünschten Ketosäure XI. Es konnten jeweils nur geringe Mengen saurer, undefinierter Produkte isoliert werden. Durch Ozon wurde die Doppelbindung in X überhaupt nicht angegriffen, was vermutlich auf einem sterischen Effekt beruht.

Demgegenüber gelingt die Aufspaltung des Cyclohexenringes im beweglicheren 1-Cyclohexenyl-1,2-bis-acetylamino-propan (IXb) durch Ozonisierung und Nachoxydation mit Silberoxyd nach *Asinger*<sup>5)</sup> mit grosser Leichtigkeit. Auf diese Weise können die beiden wasserlöslichen 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (XI) vom Smp. 150° (A-Reihe) und Smp. 170° (B-Reihe) in guten Ausbeuten erhalten werden. Von diesen muss die eine stereochemisch dem DL-Desthio-biotin, die andere dem DL-allo-Desthio-biotin entsprechen (IV). Beide Säuren liefern mit Diazomethan kristallisierte Methylester.

<sup>1)</sup> *K. Johnson & E. F. Degering*, Am. Soc. **61**, 3194 (1939); *M. Senkus*, Ind. Eng. Chem. **40**, 506 (1948).

<sup>2)</sup> *D. B. Melville*, Am. Soc. **66**, 1422 (1944).

<sup>3)</sup> *C. C. Price*, Am. Soc. **61**, 1847 (1939).

<sup>4)</sup> *H. Adkins & A. K. Roebuck*, Am. Soc. **70**, 4041 (1948).

<sup>5)</sup> *F. Asinger*, B. **75**, 656 (1942).

Die beiden Säuren XI, bzw. ihre Ester, weisen ein anormales Verhalten auf, welches man ihren  $\alpha, \beta$ -Diaminoketo-Gruppierungen zuschreiben muss. Dies äussert sich beispielsweise in der Reaktionsträgheit gegenüber den gewöhnlichen Carbonylreagenzien und katalytisch erregtem Wasserstoff, sowie in der Empfindlichkeit gegenüber Erhitzen mit Säuren oder Alkalien. Aus letzterem Grunde konnten die freien Diaminoketosäuren IIIb nicht erhalten werden. Mit Semicarbazid-acetat sowie Phenylhydrazin-acetat erfolgt kein Umsatz. Erst Dinitrophenylhydrazin in *kalter* verdünnter Salz- oder Schwefelsäure liefert die entsprechenden Dinitrophenylhydrazone. Die konventionellen Verfahren zur Überführung einer Keto- in eine Methylengruppe versagen. Die *Clemmensen*-Reduktion fällt ausser Betracht, weil die Verbindungen schon durch heisse Säure gespalten werden. Versuche, den Methylester von XI (A-Reihe) nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, führten zu einer bei 175° schmelzenden, hygroskopischen Verbindung, die am ehesten der Zusammensetzung  $C_9H_{19}N_3O_3$  entsprach. Da diese Substanz schon durch Erhitzen der Ketosäure XI mit Hydrazinhydrat allein entsteht, kann jedenfalls nicht die erwartete Reduktion eingetreten sein.

Ferner liess sich der Methylester der Ketosäure XI (A-Reihe) weder mit Äthylmercaptan noch mit Äthandithiol zu den entsprechenden Thioacetalen umsetzen. Aus diesem Grunde konnte die Reduktion zur Diamino-nonansäure nach *Wolfrom & Karabinos*<sup>1)</sup> und *Hauptmann*<sup>2)</sup> nicht untersucht werden. Die Ketosäuren XI liessen sich mit Wasserstoff über reduziertem Platinoyd in Eisessig nicht hydrieren. Der Methylester (A-Reihe) nahm mit *Raney*-Nickel bei Normaldruck, sowie bei 80 Atm und 60° keinen Wasserstoff auf. In allen Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Die Durchsicht der Literatur ergab, dass rein aliphatische  $\alpha, \beta$ -Diaminoketone der vorliegenden Art noch nicht beschrieben sind. Andererseits sind eine Anzahl aromatisch substituierter Diaminoketone in den letzten Jahren von *Cromwell* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> untersucht worden. Diese Autoren haben bereits die ausserordentliche Trägheit der Ketogruppe bei der Reduktion und gegenüber Carbonylreagentien festgestellt<sup>4)</sup> und auf sterische Hinderung zurückgeführt. In Anbetracht der voluminösen Substituenten in den von ihnen untersuchten Verbindungen mag dieser Effekt eine gewisse Rolle spielen. In unserem Falle scheint diese Erklärung weniger wahrscheinlich, doch wäre es angesichts der nur spärlichen Versuchsergebnisse verfrüht, heute schon eine allgemeine Erklärung geben zu wollen. Wir sind gegenwärtig mit der Untersuchung einfacher gebauter  $\alpha, \beta$ -Diaminoketone

1) *M. L. Wolfrom & J. V. Karabinos*, Am. Soc. 66, 909 (1944).

2) *H. Hauptmann*, Am. Soc. 69, 562 (1947).

3) Zusammenfassung dieser Arbeiten: *N. H. Cromwell*, Chem. Rev. 38, 83 (1946).

4) *N. H. Cromwell & H. Hoeksema*, Am. Soc. 67, 124, 1658 (1945).

beschäftigt und hoffen später, auf die Ursachen ihres anormalen Verhaltens zurückzukommen.

Die beiden 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (XI, A- und B-Reihe) besaßen im Hefetest (Melassebrennhefe) keine Biotinaktivität, scheinen also von diesem Mikroorganismus nicht in Desthio-biotin, bzw. Biotin, überführbar zu sein.

Wir danken Herrn Dr. V. Kocher, Mikrobiologisches Laboratorium St. Jakob, Basel, für die Durchführung der Biotinbestimmungen.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

#### 1-Nitromethyl-cyclohexanol<sup>1)</sup> (V).

Zu einer Lösung von 6,6 g Natrium in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol wird unter Feuchtigkeitsausschluss und sehr gutem Rühren ein Gemisch von 28 g Cyclohexanon und 17,5 g Nitromethan derart zugetropft, dass die Temperatur 40° nicht übersteigt. Das Natriumsalz des Nitroalkohols scheidet sich sofort als weisser Niederschlag ab. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 bis 3 Stunden weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch noch mehr Natriumsalz gewonnen wird. Die gesamte Salzmenge wird in Eiswasser gelöst und unter Rühren langsam mit 30 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt, wobei sich die Nitroverbindung ölig abscheidet. Nach Abtrennung der unteren Schicht wird der wässrige Teil dreimal ausgeäthert, die Ätherlösung mit dem Öl vereinigt, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation bei 9 mm ergibt 33,8 g (75%) Produkt vom Sdp. 117–119°.

#### 1-Nitromethyl-cyclohexen (VI).

Aus 82 g Nitromethyl-cyclohexanol, 82 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 66 g Thionylchlorid wurden nach der Vorschrift von *Fraser & Kon*<sup>1)</sup> 61,8 g (85%) VI vom Sdp. 98–102° erhalten.

#### 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-oxy-propan (VIIa).

8 g VI in 30 cm<sup>3</sup> 95-proz. Äthanol wurden unter Kühlung mit 3 g (20% Überschuss) Acetaldehyd versetzt und bei 0° 1,5 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH zugetropft. Nach viertägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde mit der berechneten Menge verdünnter Salzsäure neutralisiert, die Hauptmenge des Äthanolis im reduzierten Vakuum unterhalb 40° entfernt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde im Hochvakuum destilliert und lieferte 8,1 g (77%) gelbliches Öl vom Sdp.<sub>0,01</sub> 100°. Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

$C_9H_{15}O_3N$	Ber. C 58,36	H 8,16	N 7,56%
	Gef. „ 58,27	„ 8,22	„ 7,67%

Die Verbindung kann bei  $-10^\circ$  oder eingeschmolzen bei Zimmertemperatur längere Zeit aufbewahrt werden. An der Luft bei gewöhnlicher Temperatur verfärbt sie sich jedoch schnell.

#### 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetoxy-propan (VIIb).

12,5 g VIIa wurden in einem *Claisen*-Kolben bei 0° mit 5 cm<sup>3</sup> reinem Acetylchlorid unter Umschwenken und in kleinen Portionen versetzt. Dann liess man das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und unterwarf es der Destillation, wobei 13,5 g

<sup>1)</sup> *Fraser & Kon*, loc. cit.

(88,5%) VIIb bei 92—93° und 0,05 mm übergangen. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert,  $Sdp_{0,01}$  73°;  $n_D^{19} = 1,4750$ ;  $d^{20} = 1,110$ .

$C_{11}H_{17}O_4N$	Ber. C 58,16	H 7,49	N 6,16%
	Gef. „ 57,90	„ 7,38	„ 6,32%

### 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetylamino-propan (VIII).

61,0 g VIIb wurden in 250 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und unter mechanischem Rühren und Einleiten eines kräftigen Ammoniakstromes tropfenweise zu 430 cm<sup>3</sup> Dioxan, welches zuvor mit Ammoniak gesättigt wurde, zugegeben. Es schied sich sofort kristallines Ammoniumacetat aus. Dann wurde noch während 5 Stunden unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstromes weitergerührt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, überschüssiges Ammoniak im reduzierten Vakuum entfernt und das Filtrat mit 130 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde noch 30 Minuten auf 60° erwärmt und die Lösung im reduzierten Vakuum unterhalb 50° eingengt, bis sich VIII (Isomer A) abzuschneiden begann. Dieses wurde abgenutscht und das Einengen und Abnutschen zweimal wiederholt. Das Filtrat wurde dann zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Essigester behandelt, wobei nochmals Isomer A, welches ungelöst blieb, gewonnen wurde. Insgesamt wurden 46,2 g (76%) Isomer A vom Smp. 167° erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther unkrystallisiert, wobei 4 g (6,5%) Isomer B, Smp. 103—104°, isoliert wurden, total also 50,2 g (82,5%) VIII.

Viermaliges Umkrystallisieren des Isomeren A erhöhte den Smp. auf 173—174°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,34	„ 8,10	„ 12,22%

Die Substanz ist auch in heissem Äther unlöslich, löslich dagegen in heissem Alkohol, Essigester und Chloroform.

Das Isomere B wurde noch dreimal aus Aceton-Äther umgelöst und schmolz dann bei 103—104°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 58,45	H 7,96	N 12,38%
	Gef. „ 58,70	„ 7,96	„ 12,29%

Die Substanz ist löslich in Essigester und heissem Äther.

### Gegenseitige Umlagerung der Isomeren A und B von VIII.

2 g Isomer A (Smp. 173°) wurden in 25 cm<sup>3</sup> 4-proz. NaOH gelöst und auf dem Wasserbad während 30 Minuten gelinde erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde tropfenweise mit Eisessig versetzt bis keine weitere Fällung entstand. Das getrocknete Isomerengemisch wurde im *Sohxlet*-Apparat vier Stunden mit Äther extrahiert. Beim Einengen der Ätherlösung schied sich wenig Isomeres A aus, welches abgenutscht wurde. Aus dem Filtrat schieden sich nach Zusatz von wenig Petroläther 600 mg (30%) des Isomeren B (Smp. 98—100°) aus. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation mit dem in der Extraktionshülse verbliebenen Isomeren A, kann dieses in einer Ausbeute von 92% in das Isomere B übergeführt werden.

### 1-Cyclohexenyl-1, 2-bis-acetylamino-propan (IXb).

*A-Reihe.* Noch feuchte amalgamierte Aluminiumspäne aus 20 g Aluminium wurden mit 50 cm<sup>3</sup> Methanol überschichtet und unter mechanischem Rühren mit einer Lösung von 10 g VIII in 50 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Erwärmung ein. Nach dem Abflauen wurde auf 50—60° erwärmt und in kleinen Portionen 65 cm<sup>3</sup> Wasser im Laufe von 2 Stunden hinzugefügt und noch weitere 3 Stunden bei 50—60° gerührt. Der Aluminiumschlamm wurde abgenutscht und viermal mit je 200 cm<sup>3</sup> Methanol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand unter Kühlung mit 50 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Acetan-

hydrid im reduzierten Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert, wobei 6,0 g (57%) IXb vom Smp. 170° erhalten wurden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$	Ber. C	65,54	H	9,25	N	11,76%
	Gef. „	65,80	„	8,99	„	11,46%

Die Substanz war in Methanol, Aceton und Chloroform leicht, in Äther schwer löslich.

*B-Reihe.* 3,78 g des Isomeren B (Smp. 103–104°) wurden in gleicher Weise mit 10 g Aluminiumamalgam reduziert. Bei der Acetylierung fielen 3,25 g (81%) IXb (B-Reihe), Smp. 227–229°, aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther schmolz die Verbindung bei 236–37°.

$C_{13}H_{22}N_2O$	Ber. C	65,54	H	9,25	N	11,76%
	Gef. „	65,66	„	9,05	„	11,69%

Die Substanz ist in Methanol gut, in Aceton und Chloroform schwer löslich.

### 1-Cyclohexenyl-1, 2-diamino-propan-dihydrochlorid (IXa).

*A-Reihe.* 3,6 g IXb wurden mit 36 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde am Vakuum zur Trockne verdampft und in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Zusatz von wenig Äther kristallisierten 2,49 g (64%) des Hydrochlorids von IXa aus, Smp. 245–250° unter Zersetzung.

$C_9H_{20}N_2Cl_2$	Ber. C	47,58	H	8,81	N	12,31%
	Gef. „	47,87	„	8,86	„	12,50%

Die Substanz ist in Alkohol, Aceton und Wasser leicht, in Äther schwer löslich.

### 2-Oxo-4-methyl-5-(1-cyclohexenyl)-imidazolidin (X).

*A-Reihe.* 500 mg des Hydrochlorides von IXa wurden in 47 cm<sup>3</sup> 10-proz. Sodalösung gelöst und unter Rühren bei 0° ein langsamer Strom von Phosgen eingeleitet bis die Lösung kongosauer reagierte. Während des Einleitens fielen 340 mg farbloser Kristalle vom Smp. 142–43° aus. Die Mutterlauge wurde vollständig eingedampft und durch Extraktion des Rückstandes mit Methanol erhielt man noch weitere 40 mg Kristalle, Smp. 142–43°, so dass die Ausbeute total 380 mg (96%) betrug. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther schmolz die Substanz bei 143°.

$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C	66,66	H	8,88	N	15,55%
	Gef. „	66,49	„	8,64	„	15,51%

Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Essigester, Chloroform und Aceton; schwer in Äther und Wasser.

*B-Reihe.* 1,5 g IXb (Smp. 236–37°) wurden entsprechend mit konz. Salzsäure zum Dihydrochlorid von IXa, Smp. 240–250°, hydrolysiert und mit Phosgen zu X ringgeschlossen. Ausbeute 1,01 g (95%). Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Smp. 201–202°.

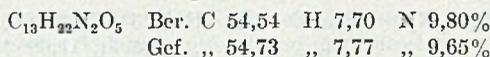
$C_{10}H_{16}N_2O$	Ber. C	66,66	H	8,88	N	15,55%
	Gef. „	66,75	„	8,74	„	15,69%

Die Substanz ist in Methanol und warmem Aceton gut, in kaltem Aceton und in Wasser schlecht löslich.

### 7, 8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

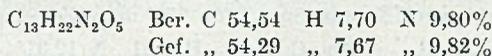
*A-Reihe.* 2 g IXb (Smp. 170°) wurden in 30 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem Chloroform gelöst und bei –15° mit einem Sauerstoffstrom, der 3,5% Ozon enthielt, während 30 Minuten (200 cm<sup>3</sup> pro Minute) behandelt. Das Ozonid fiel als gallertige Masse mit bläulichem Schimmer aus. Das Chloroform wurde bei 20° im Vakuum abgedampft, der Rückstand in

45 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und langsam auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde eine Stunde bei dieser Temperatur belassen und nach dem Erkalten mit einer Suspension von Silberoxyd (aus 10 g Silbernitrat) in 5 cm<sup>3</sup> Wasser unter gutem Rühren versetzt. Dann wurde tropfenweise n. Natronlauge bis zum Umschlagspunkt von Phenolphthalein zugefügt (8,4 cm<sup>3</sup>). Es wurde abgenutscht und das Filtrat mit n. Salzsäure bis eben zur kongosauren Reaktion versetzt und durch eine dünne Schicht von Norit filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum unterhalb 50° zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur leichten Trübung versetzt. Es kristallisierten 2,19 g (91%) Ketosäure XI in feinen Nadeln aus, Smp. 136—143°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 149—150°.



Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform und Wasser, unlöslich in Äther, Benzol und Petroläther.

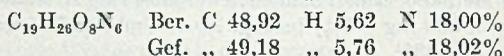
*B-Reihe.* 500 mg IXb (Smp. 237°) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Chloroform während 20 Minuten bei 0° mit einem Ozonstrom behandelt, der 18 mg Ozon pro Minute enthielt. Es wurde wie oben nachoxydiert und aufgearbeitet, wobei 500 mg (83%) Ketosäure XI, Smp. 168—170°, erhalten wurden. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 169—170°.



Die Substanz ist in Wasser, Methanol und Dioxan gut, in Aceton, Chloroform und Essigester schlecht, in Äther unlöslich.

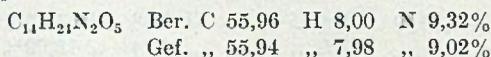
#### 2, 4-Dinitrophenylhydrazon.

50 mg obiger Ketosäure (Smp. 169°) in 1 cm<sup>3</sup> Wasser wurden mit 40 mg 2, 4-Dinitrophenylhydrazin in 2 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und einigen Tropfen konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur versetzt und die klare Lösung stehengelassen. Nach einigen Stunden hatten sich gelbe Nadeln (60 mg) vom Smp. 210—220° abgesetzt. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol erhöhte sich der Smp. auf 221—223°.

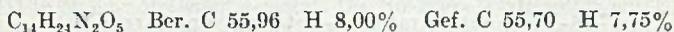


#### Methylester der 7, 8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäure (XI).

*A-Reihe.* 1,1 g Ketosäure (Smp. 150°) wurden in wenig Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach einigem Stehen kristallisierten 950 mg (82%) Ester, Smp. 95—100°, aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Äther erhöhte sich der Smp. auf 107—109°.



*B-Reihe.* Die Ketosäure XI vom Smp. 170° wurde analog mit Diazomethan methyliert und lieferte prismatische Nadeln, Smp. 141—144°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Äther erhöhte sich der Smp. auf 145—147°.



Reduktionsversuch des Methylesters von XI (A-Reihe) nach *Wolff-Kishner*.

Eine Lösung von 500 mg Natrium in 7 cm<sup>3</sup> Methanol wurde mit einer Lösung von 500 mg des Methylesters in 5 cm<sup>3</sup> Methanol unter Zusatz von 2,5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat

während 18 Stunden im Einschliessrohr auf 175° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eingedampft, in 10 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt. Es wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform mehrmals extrahiert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein Öl, aus dem 550 mg Kristalle vom Smp. 172—175° durch Umkristallisieren aus Chloroform-Äther gewonnen werden konnten. Nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Äther und Sublimation bei 110—120° (0,02 mm) schmolz die Substanz bei 173—175°. Die Substanz war äusserst hygroskopisch und wurde im Schweinechen eingewogen.

$C_9H_{19}N_3O_3, \frac{1}{4} H_2O$	Ber. C	48,65	H	8,99	N	18,69%
	Gef. „	48,72	„	8,87	„	18,98%

Die Substanz löst sich gut in Methanol, Chloroform, mässig in Aceton und gar nicht in Äther.

#### Umsetzung der Säure XI (A-Reihe) mit Hydrazinhydrat.

100 mg Ketosäure XI (Smp. 150°) wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat im Einschliessrohr 18 Stunden auf 175° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2-n. NaOH versetzt, um die Säure in das Natriumsalz überzuführen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, um letzte Reste von Hydrazinhydrat zu entfernen. Hierauf wurde mit 2-n. Salzsäure eben kongosauer gestellt und wiederum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, woraus sich nach Einengen und Versetzen mit Äther Kristalle vom Smp. 169—170° gewinnen liessen. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen diese bei 172° und waren auf Grund des Mischschmelzpunktes identisch mit obigem Produkt vom Smp. 172—175°.

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

#### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der beiden diastereomeren 7,8-Bis-acetyl-amino-6-keto-nonansäuren (XI), ausgehend von Cyclohexanon, Nitromethan und Acetaldehyd, beschrieben. Die beiden als Zwischenprodukte auftretenden diastereomeren 1-Nitro-1-cyclohexenyl-2-acetyl-amino-propane (VIII) lassen sich ineinander überführen, so dass die Synthese stereochemisch kontrolliert werden kann.

Die Ketogruppe der 7,8-Bis-acetylamino-6-keto-nonansäuren (XI), bzw. deren Ester, liess sich weder zur sek. Alkoholgruppe noch zur Methylengruppe nach den üblichen Methoden reduzieren.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Ketogruppe in  $\alpha,\beta$ -Diaminoketonen im allgemeinen verminderte Reaktionsfähigkeit aufweist.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 140. Phenanthrolinchinone und Diazafluorene

von J. Druey und P. Schmidt.

(4. V. 50.)

Es ist schon verschiedentlich versucht worden, durch Oxydation von Phenanthrolinen zu Phenanthrolinchinonen zu gelangen. Mit Chromsäure, welche im Falle des Phenanthrens bekanntlich glatt zum Chinon führt, erhielten *A. Kaufmann & R. Radosevic*<sup>1)</sup> jedoch aus 4,7-Phenanthrolin statt des erwarteten o-Chinons die entsprechende Dipyridylcarbonsäure durch Ringöffnung. Mildere Oxydationsmittel griffen überhaupt nicht an. Beim 1,7-Phenanthrolin und 4,7-Phenanthrolin versuchten neuerdings *F. Linsker & R. L. Evans*<sup>2)</sup> mit den verschiedensten Oxydationsmitteln, die entsprechenden Chinone herzustellen; Selendioxyd, Vanadinpentoxyd, Jodsäure, Perjodsäure und Chromsäure wurden ohne Erfolg angewandt. Mit Wasserstoffsperoxyd erhielten diese Autoren die Di-N-oxyde der drei verschiedenen Phenanthroline.

Die Phenanthrolinchinone mussten daher als unzugänglich gelten, bis *G. F. Smith & F. Cagle*<sup>3)</sup> in der 1,10-Reihe als Nebenprodukt bei der Nitrierung in sehr kleiner Ausbeute (ca. 1%) das 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon isolieren konnten. Andere Oxydationsmittel wie Chromsäure, Vanadinsäure, Perjodsäure und Peroxyd in Gegenwart von Alkali führten auch hier nicht zum Chinon.

Nach Angaben der Literatur<sup>2)</sup> sollten 1,7- und 4,7-Phenanthrolin im Gegensatz zu 1,10-Phenanthrolin sich nicht nitrieren lassen. Wir versuchten deshalb, 1,7-Phenanthrolin mit Nitriersäure zum Chinon zu oxydieren, konnten aber nur Mononitrophenanthrolin in 8-proz. Ausbeute neben ca. 85% des unveränderten Ausgangsmaterials erhalten.

Wir fanden nun, dass sich 6-Oxy- und 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) und 5,(6)-Methoxy-4,7-phenanthrolin (V) mit Nitriersäure in 90-proz. Ausbeute zu den bis jetzt noch nicht dargestellten 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) und 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) oxydieren. Entsprechend konnte auch aus dem 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII)<sup>4)</sup> in guter Ausbeute das 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) dargestellt werden<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> *A. Kaufmann & R. Radosevic*, B. **42**, 2616 (1909).

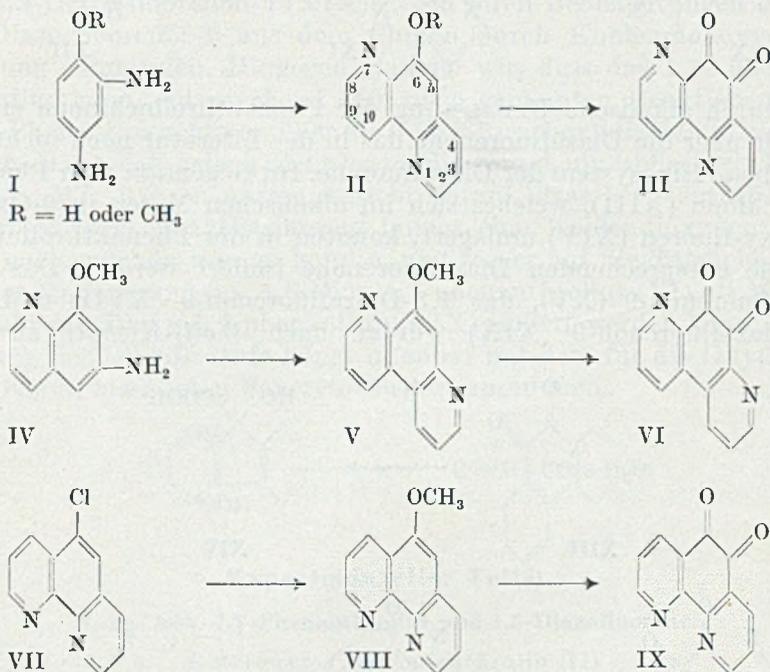
<sup>2)</sup> *F. Linsker & R. L. Evans*, Am. Soc. **68**, 401 (1946).

<sup>3)</sup> *G. F. Smith & F. Cagle*, J. Org. Chem. **12**, 781 (1947).

<sup>4)</sup> In der o- und p-Reihe sind die nur in 5- und 6-Stellung substituierten Derivate, wie aus den Formeln sofort ersichtlich ist, jeweils identisch.

<sup>5)</sup> Das Verfahren wurde zum Patent angemeldet.

Es zeigt sich also, dass gewisse Substituenten am aromatischen Kern, d. h. in 5- oder 6-Stellung des Phenanthrolins, die Chinonbildung ausserordentlich erleichtern. Nitriersäure scheint zu diesem Zwecke das beste Oxydationsmittel zu sein, da Versuche ausgehend von 6-Oxy-1,7-phenanthrolin mit Wasserstoffsperoxyd und Kaliumpermanganat nicht zu den gewünschten Chinonen führten.



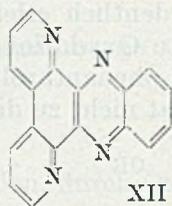
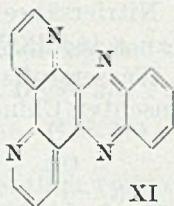
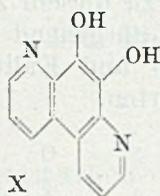
Die Methoxy-phenanthroline, welche als Ausgangsprodukte verwendet wurden, waren in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir stellten das 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) aus 2,4-Diaminoanisol (I) und das 5,(6)-Methoxy-4,7-phenanthrolin (V) aus 6-Amino-8-methoxy-chinolin (IV)<sup>1)</sup> nach der *Skraup*'schen Synthese dar. Das 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII) wurde aus 5,(6)-Chlor-1,10-phenanthrolin (VII)<sup>2)</sup> durch Kondensation mit Natriummethylat erhalten.

Die Chinon-Struktur erhellt aus der Bildung typischer Derivate. So lassen sich 1,7-Phenanthrolin-5,6-quinon (III) und 4,7-Phenanthrolin-5,6-quinon (VI) mit Phenylendiamin zu den entsprechenden Dipyridophenazinen XI und XII kondensieren. Mit Hydroxylaminhydrochlorid wurden die Monoxime erhalten. Das Chinon VI konnte zu dem beständigen 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin (X) hydriert werden.

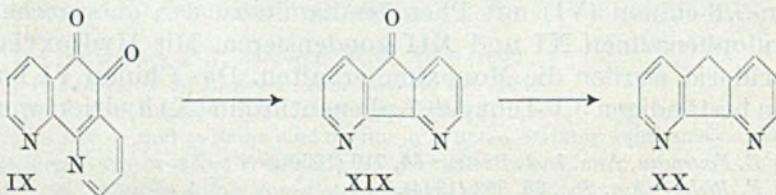
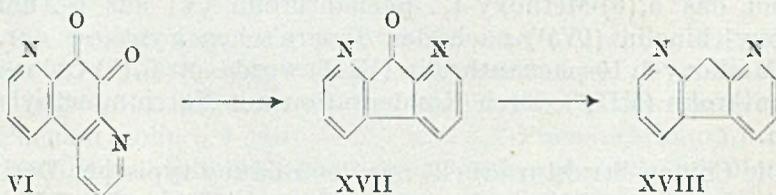
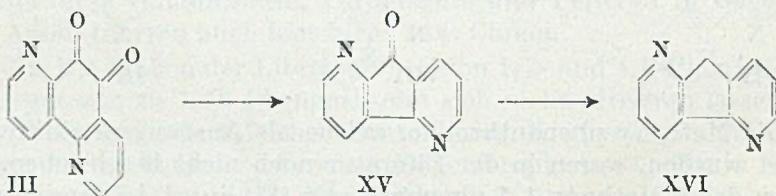
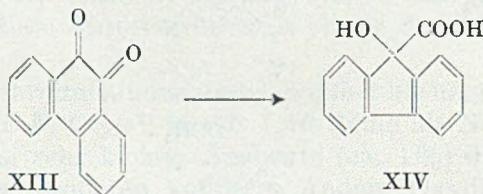
1) *E. Fourneau*, Ann. Inst. Pasteur **44**, 719 (1930).

2) *F. Richter*, Am. Soc. **66**, 398 (1944).

Das entsprechende Derivat der 1,7-Reihe scheint jedoch unbeständig zu sein.

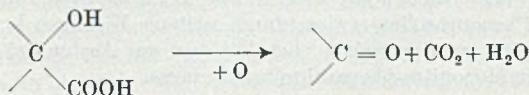


Durch alkalische Umlagerung der Phenanthrolinchinone erhielten wir über die Diazafluorenone das in der Literatur noch nicht beschriebene Ringsystem der Diazafluorene. Im Gegensatz zum Phenanthrolinechinon (XIII), welches sich im alkalischen Milieu in 9-Oxy-9-carboxy-fluoren (XIV) umlagert, konnten in der Phenanthrolineihe nur die entsprechenden Diazafluorenone isoliert werden. Das 1,5-Diazafluoren-9 (XV), das 1,8-Diazafluoren-9 (XVII) und das 4,5-Diazafluoren-9 (XIX) wurden nach *Wolff-Kishner* zu den



Grundkörpern 1,5-Diazafluoren (XVI), 1,8-Diazafluoren (XVIII) und 4,5-Diazafluoren (XX) reduziert und es wurden auch die Ketoxime der Diazafluorenone dargestellt.

Unsere Arbeiten waren bereits abgeschlossen, als jüngst *F. Smith & E. Inglett*<sup>1)</sup> die alkalische Umlagerung des Nebenproduktes IX der Nitrierung des 1,10-Phenanthrolins beschrieben. Sie erhielten wie wir das 4,5-Diazafluoren-9 (XIX). Nach ihren Beobachtungen ist das 4,5-Diazafluoren-9 aus dem Chinon durch Kohlenmonoxyd-Abspaltung entstanden. Hingegen glauben wir, dass das 1,5- und 1,8-Diazafluoren, entsprechend dem oben genannten Reaktionsmodus beim Phenanthrenchinon, über die 9-Oxy-9-carboxydiazafluorene entstehen. Diese sind jedoch nicht beständig genug, um isoliert werden zu können. Wir stützen unsere Ansicht darauf, dass bei Neutralisation der alkalischen Reaktionslösung immer eine Kohlendioxydentwicklung nachgewiesen werden konnte, und ferner auf die Tatsache, dass bei der Umlagerung des 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolins (VI) als Nebenprodukt 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin (X) isoliert werden konnte. Die Bildung der Dihyrostufe hängt offenbar mit dem für die Oxydation zum Keton benötigten Sauerstoffbedarf zusammen:



### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### A. *m*- bzw. 1,7-Phenanthroline und 1,5-Diazafluorene.

##### 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II).

180 g Arsensäure wurden mit 180 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Anschliessend wurden langsam unter Kühlung durch Eis-Kochsalz-Mischung 840 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure, 360 cm<sup>3</sup> Glycerin und 60 g 2,4-Diaminoanisol (I) dazugegeben. Man erhitzte nun die Mischung 1 Stunde auf 80°, dann 1 Stunde auf 100°; nach 2 weiteren Stunden bei 110° trat die Reaktion plötzlich sehr stürmisch ein, so dass der Kolben gekühlt werden musste. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt auf 2 Liter Eiswasser gegossen und mit 30 g Norit versetzt. Am anderen Morgen nutschte man von Verunreinigungen ab, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 8 und zog zweimal mit 1½ Liter Chloroform aus. Das mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand ging bei 169–170°/0,2 mm über. Man kristallisierte das in der Vorlage erstarrte Produkt aus Benzol und erhielt 15 g 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II) in gelblichen Kristallen vom Smp. 99°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 74,15	„ 4,68	„ 13,14%

##### 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III).

5 g 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin (II, R = CH<sub>3</sub>) oder 5 g 6-Oxy-1,7-phenanthrolin (II, R = H) wurden mit 25 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und unter Kühlung mit 15 cm<sup>3</sup> rau-

<sup>1)</sup> *G. F. Smith & G. E. Inglett* Am. Soc. **72**, 842 (1950).

<sup>2)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

chender Salpetersäure ( $d = 1,51$ ) versetzt und während 2 Stunden auf  $120^{\circ}$  erhitzt. Man goss auf  $250 \text{ cm}^3$  Wasser und stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 7. Nach drei Stunden wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit warmem Wasser nachgewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Es wurden so 4,5 g (90% der Theorie) 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon III in schwach gelblichen Kristallen vom Smp.  $255^{\circ}$  erhalten. Die beiden Produkte aus 6-Oxy-1,7-phenanthrolin und 6-Methoxy-1,7-phenanthrolin waren nach Mischschmelzpunkt und chemischen Eigenschaften identisch.

$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 68,57	H 2,88	N 13,33%
	Gef. .. 68,28	.. 2,98	.. 13,20%

Monoxim: 4 g (0,019 Mol) Chinon III wurden mit 2,7 g (0,038 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in  $200 \text{ cm}^3$  absolutem Äthylalkohol 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Man nutschte nach dem Erkalten von dem ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisierte aus viel siedendem Methanol um. Es wurden so 3 g (70% der Theorie) eines Monoxims des 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinons, vom Smp.  $225^{\circ}$  unter Zersetzung, erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 64,00	H 3,13%	Gef. C 63,53	H 3,14%
---	--------------	---------	--------------	---------

#### 5- oder 6-Mononitro-1,7-phenanthrolin.

10 g wasserfreies 1,7-Phenanthrolin wurden mit  $50 \text{ cm}^3$  konz. Schwefelsäure und  $30 \text{ cm}^3$  rauchender Salpetersäure versetzt und während 2 Stunden auf  $120^{\circ}$  erhitzt. Man brachte die Reaktionsmischung auf Eis, neutralisierte mit 10-n. Natronlauge und nutschte von dem ausgefallenen Niederschlag ab. Der Rückstand wurde getrocknet und mit wenig Aceton ausgezogen. Beim Eindampfen des Acetons fiel zuerst ein Produkt aus, das sich als Nitrat des 1,7-Phenanthrolins erwies; durch weiteres Einengen konnten 0,8 g einer gelben Substanz isoliert werden, welche nach Umlösen aus Aceton bei  $155^{\circ}$  schmolz und nach der Analyse ein Mononitro-phenanthrolin sein muss.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 64,00	H 3,13	N 18,66%
	Gef. .. 64,16	.. 3,10	.. 18,50%

An Ausgangsprodukt wurden 8,5 g zurückgehalten.

#### Dipyrido-6,7-5',6'; 8,9-5'',6''-phenazin (XI).

10 g (0,05 Mol) 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) wurden in  $600 \text{ cm}^3$  siedendem Äthylalkohol gelöst und warm mit 5,1 g (0,05 Mol) o-Phenylendiamin in  $100 \text{ cm}^3$  Äthylalkohol versetzt. Es trat sofort Reaktion ein unter Farbumschlag, und es wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Man dampfte  $600 \text{ cm}^3$  Äthylalkohol im Vakuum ab. Beim Erkalten fiel das Kondensationsprodukt in gelben Kristallen aus. Aus wenig siedendem Äthylalkohol umkristallisiert, wurden 11 g (82% der Theorie) Dipyridin-6,7-5',6'; 8,9-5'',6''-phenazin (XI) vom Smp.  $220^{\circ}$  erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4$	Ber. C 76,58	H 3,57	N 19,85%
	Gef. .. 76,42	.. 3,47	.. 19,77%

#### 1,5-Diazafluorenon-(9) (XV).

70 g 1,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (III) wurden mit  $1200 \text{ cm}^3$  10-proz. Natronlauge während 4 Stunden auf  $70-80^{\circ}$  erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit konz. HCl unter Kühlung auf pH 7 gestellt und zweimal mit 2 Liter Chloroform ausgezogen. Das mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Chloroform destillierte man ab und den Rückstand kristallisierte man aus  $500 \text{ cm}^3$  siedendem Essigester unter Zusatz von Aktivkohle. Es wurden so 30 g (50% der Theorie) 1,5-Diazafluorenon-(9) (XV) vom Smp.  $159^{\circ}$  erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ON}_2$	Ber. C 72,52	H 3,32	N 15,38%
	Gef. .. 72,03	.. 3,41	.. 15,42%

1,5-Diazafluorenoxim-(9). 10 g 1,5-Diazafluorenon-(9), 4,1 g Hydroxylaminhydrochlorid und 4,2 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 200 cm<sup>3</sup> 70-proz. Äthylalkohol während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man ab und kristallisierte aus siedendem Äthylalkohol um. Es wurden 6 g (56% der Theorie) 1,5-Diazafluorenoxim-(9) vom Smp. 252° erhalten.

$C_{11}H_7ON_3$	Ber. C 67,00	H 3,58	N 21,31%
	Gef. „ 67,07	„ 3,88	„ 21,46%

#### 1,5-Diazafluoren (XV).

4,5 g 1,5-Diazafluorenon-(9) (XV) wurden mit 13,5 g Hydrazinhydrat während 16 Stunden auf 180° im Bombenrohr erhitzt. Man nahm das Reaktionsgemisch in 500 cm<sup>3</sup> warmem Chloroform auf, nutschte von Verunreinigungen ab und trennte im Scheidetrichter von überschüssigem Hydrazinhydrat. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand aus siedendem Petroläther umkristallisiert, wobei man 3,5 g (78% der Theorie) 1,5-Diazafluoren (XV) in weissen in Wasser gut löslichen, hygroskopischen Kristallen vom Smp. 108° erhielt.

$C_{11}H_8N_2$	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,56%
	Gef. „ 78,23	„ 4,62	„ 16,65%

### B. p- bzw. 4,7-Phenanthroline und 1,8-Diazafluorene

#### 5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin (V).

22 g 8-Methoxy-6-amino-chinolin (IV) wurden mit 75 cm<sup>3</sup> Wasser, 140 cm<sup>3</sup> Schwefelsäure, 75 cm<sup>3</sup> Glycerin und 35 g Arsensäure während 4 Stunden unter Rühren auf 140° erhitzt. Man liess erkalten, brachte das Reaktionsgemisch in 800 cm<sup>3</sup> Eiswasser, nutschte von Verunreinigungen ab, stellte das Filtrat unter Eiskühlung mit 10-n. Natronlauge auf pH 10, wodurch ein grünlich fluoreszierendes Öl ausfiel, das durch zweimaliges Ausschüteln mit je 500 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgezogen wurde. Das mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform hinterliess einen harzigen Rückstand, aus welchem man durch Destillation bei 200–201°/0,1 mm ein gelbes Öl erhielt, das in der Vorlage erstarrte. Aus wenig Essigester umkristallisiert wurden 10 g (40% der Theorie) 5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin V vom Smp. 105° erhalten.

$C_{13}H_{10}ON_2$	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 74,13	„ 4,57	„ 13,29%

#### 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI).

2 g 5, (6)-Methoxy-4, 7-phenanthrolin (V) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und unter Kühlung durch Eis-Kochsalz-Mischung mit 6 cm<sup>3</sup> rauchender Salpetersäure (d = 1,51) versetzt und 2 Stunden auf 120° erhitzt. Man brachte die Reaktionslösung auf Eis, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH 7, nutschte nach 2 Stunden Stehen von dem ausgefallenen Niederschlag ab und spülte mit heissem Wasser nach. Aus Methylalkohol erhielt man weisse Kristalle, die 6 Stunden bei 100°/0,1 mm getrocknet wurden. Ausbeute 1,8 g (90% der Theorie). Das 4, 7-Phenanthrolin-5, 6-chinon (VI) schmilzt bei 295° u. Zers.

$C_{12}H_6O_2N_2$	Ber. C 68,40	H 2,90	N 13,3%
	Gef. „ 68,71	„ 3,10	„ 12,8%

Monoxim: 4 g Chinon VI wurden mit 3 g Hydroxylaminhydrochlorid und 3,6 g wasserfreiem Natriumacetat in 200 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Man nutschte heiss ab und dampfte das Filtrat auf 50 cm<sup>3</sup> ein. Es setzten sich gelbe Kristalle ab, welche aus Methylalkohol umkristallisiert bei 250° u. Zers. schmolzen.

$C_{12}H_7O_2N_3$	Ber. C 64,00	H 3,13	N 18,66%
	Gef. „ 63,98	„ 3,33	„ 18,58%

## 5, 6-Dioxy-4, 7-phenanthrolin (X).

1 g 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur unter Zusatz von 1 g *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Es wurden 90 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> aufgenommen (Th. für 1 Mol H<sub>2</sub> 100 cm<sup>3</sup>). Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt, heiss vom Katalysator abgenutscht und auf 20 cm<sup>3</sup> eingedampft. Beim Erkalten fielen 0,8 g (80% der Theorie) 5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin in silberglänzenden Blättchen vom Smp. 240° aus.

C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 67,92	H 3,80	N 13,20%
	Gef. „ 68,37	„ 3,87	„ 13,39%

## Dipyrido-6, 7-2',3'; 8, 9-5'',6''-phenazin (XII).

Aus 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) wurde mit *o*-Phenylendiamin gleich wie in der 1,7-Reihe das Dipyridino-6,7-2',3'; 8,9-5'',6''-phenazin (XII) dargestellt. Es kristallisierte in gelben Nadelchen und zeigte einen Smp. von 272°.

C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	Ber. 19,85%	Gef. 19,66%
--	-------------	-------------

## 1, 8-Diazafluorenon-(9) (XVII).

5 g 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (VI) wurden mit 100 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge versetzt und 2 Stunden auf 70—80° erwärmt. Man neutralisierte mit konz. Salzsäure, nutschte von dem ausgefallenen Niederschlag ab (5,6-Dioxy-4,7-phenanthrolin (X) nach Mischschmelzpunkt) und zog das Filtrat mit 1 Liter Chloroform aus. Nach Abdampfen des mit Natriumsulfat getrockneten Chloroforms blieben gelbgefärbte Kristalle zurück, die aus heissem Aceton in schwach gelben Kristallen ausfielen. Es wurden 2,5 g (58% der Theorie) 1,8-Diazafluorenon-(9) (XVII) vom Smp. 205° erhalten.

C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 72,52	H 3,32	N 15,38%
	Gef. „ 72,41	„ 3,44	„ 15,32%

1, 8-Diazafluorenonoxim-(9): Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,8-Diazafluorenon-(9) (XVII) gaben unter den gleichen Bedingungen wie beim 1,5-Diazafluorenon-(9) das 1,8-Diazafluorenonoxim-(9) in weissen Kristallen vom Smp. 199—200°.

C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>3</sub>	Ber. C 67,00	H 3,58	N 21,31%
	Gef. „ 67,08	„ 3,63	„ 21,44%

## 1, 8-Diazafluoren (XVIII).

Nach *Wolff-Kishner* konnte aus 1,8-Diazafluorenon-(9) (XVII) gleich wie in der 1,5-Reihe 1,8-Diazafluoren (XVIII) in weissen Kristallen vom Smp. 170° erhalten werden.

C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,66%
	Gef. „ 78,72	„ 4,87	„ 16,81%

C. *o*- bzw. 1,10-Phenanthroline und 4,5-Diazafluorene.

## 5, (6)-Methoxy-1, 10-phenanthrolin (VIII).

10 g 5,(6)-Chlor-1,10-phenanthrolin (VII) wurden mit 4 g KOH, 1 g Naturkupfer und 50 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol während 8 Stunden im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Hierauf destillierte man den Methylalkohol ab und zog den Rückstand mit 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure aus, nutschte von Verunreinigungen ab, machte mit Natronlauge alkalisch und schüttelte die wässrige Lösung mit 750 cm<sup>3</sup> Chloroform aus. Der Rückstand gab aus siedendem Essigester unter Zusatz von Norit 5 g (50% der Theorie) 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII) in weissen Nadeln vom Smp. 104—105°.

C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 74,27	H 4,79	N 13,33%
	Gef. „ 73,88	„ 5,18	„ 13,30%

## 1, 10-Phenanthrolin-5, 6-chinon (IX).

1 g 5,(6)-Methoxy-1,10-phenanthrolin (VIII) wurden mit 5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und unter Kühlung mit 3 cm<sup>3</sup> rauchender Salpetersäure ( $d = 1,51$ ) versetzt und 1½ Stunden auf 120° erhitzt. Hierauf wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen und unter Eiskühlung mit 10-n. Natronlauge auf pH 6 gestellt. Die wässrige Lösung wurde auf 30 cm<sup>3</sup> eingengt und mit 500 cm<sup>3</sup> warmem Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms blieben rötliche Kristalle zurück, die aus Methylalkohol umkristallisiert wurden. Man erhielt 0,5 g 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) in gelblichen Kristallen vom Smp. 250°.

$C_{12}H_6O_2N_2$	Ber. C 68,57	H 2,88	N 13,33%
	Gef. „ 68,53	„ 3,34	„ 13,52%

## 4, 5-Diazafluorenon-(9) (XIX).

3 g 1,10-Phenanthrolin-5,6-chinon (IX) wurden in 200 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natronlauge während 1 Stunde auf 60° erwärmt. Man neutralisierte das Reaktionsgemisch mit Salzsäure und dampfte auf 30 cm<sup>3</sup> ein. Beim Erkalten fiel ein schwach bräunliches Produkt aus, das aus siedendem Äthylalkohol umkristallisiert wurde. Man erhielt so 1,5 g 4,5-Diazafluorenon-(9) (XIX) in weissen Nadelchen vom Smp. 211°.

$C_{11}H_6ON_2$	Ber. N 15,38%	Gef. N 15,02%
-----------------	---------------	---------------

## 4, 5-Diazafluoren (XX).

4 g 4,5-Diazafluorenon-(9) (XIX) wurden mit 13 g Hydrazinhydrat während 12 Stunden im Rohr auf 160° erhitzt. Man zog die Reaktionsmischung mit 500 cm<sup>3</sup> Chloroform aus, trennte im Scheidetrichter von überschüssigem Hydrazinhydrat und dampfte das Lösungsmittel ab. Aus Petroläther wurde das 4,5-Diazafluoren (XX) in weissen Kristallen vom Smp. 172° erhalten.

$C_{11}H_8N_2$	Ber. C 78,55	H 4,79	N 16,66%
	Gef. „ 78,39	„ 4,75	„ 16,54%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

## Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung der 5,6-Chinone der drei isomeren Phenanthrolinreihen beschrieben. Aus den Chinonen werden durch Ringverengerung über die Diazafluorenone die entsprechenden neuen Grundkörper, das 1,5-, 1,8- und das 4,5-Diazafluoren gewonnen.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 141. Über Steroide und Sexualhormone.

168. Mitteilung<sup>1)</sup>.

## Weitere Umsetzungen mit Äthoxyacetylen-Verbindungen der Steroid-Reihe

von H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner.

(4. V. 50.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe<sup>1)</sup> konnten wir zeigen, dass sich die *Grignard*-Verbindung von Äthoxyacetylen leicht an Dehydro-epi-androsteron (I) anlagert, wobei  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dioxy-17 $\alpha$ -äthoxyäthynyl-androsten (II) bzw. dessen Acetat IIa in guter Ausbeute gewonnen wird. Durch partielle Reduktion des Äthoxyäthynyl-carbinols II zum Vinyläther III und dessen Umlagerung mit verdünnter Mineralsäure gelang es, den  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyd VI auf einem neuen, präparativ günstigen Wege zu bereiten.

Noch offen blieb die Frage, ob die Umlagerung von Äthoxyäthynyl-carbinolen vom Typus II zu  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Säuren der Formel V gelingen würde, eine Reaktion, die bisher erst mit einfacher gebauten Derivaten des Äthoxyacetylen durchgeföhrt wurde<sup>2)</sup>.

Wird  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\beta$ -oxy-17 $\alpha$ -äthoxyäthynyl-androsten (IIa) in einer 0,6-proz. Lösung von Schwefelsäure in Dioxan-Wasser während 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt, so bleibt die Acetat-Gruppierung in Stellung 3 erhalten, während die Seitenkette an C17 die gewünschte Umlagerung zum  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Ester Vd erföhrt. Die Konstitution dieser Verbindung, die ein gutes Kristallisationsvermögen besitzt und in ausgezeichneter Ausbeute gewonnen werden kann, wurde durch totale Verseifung zur bekannten  $\Delta^5$ :17,20-3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure V<sup>3)</sup><sup>4)</sup> bewiesen. Beim Erwärmen des Acetats IIa mit 0,5-n. Salzsäure in Dioxan-Wasser auf 90° tritt gleichzeitig mit der Umlagerung der Seitenkette auch eine Verseifung der Acetat-Gruppierung an C3 zum freien Oxy-ester Vd ein. Durch diese Umsetzungen ist es gelungen, die beiden Derivate Vd und Ve der  $\Delta^5$ :17,20-3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure (V) in guter Ausbeute und in

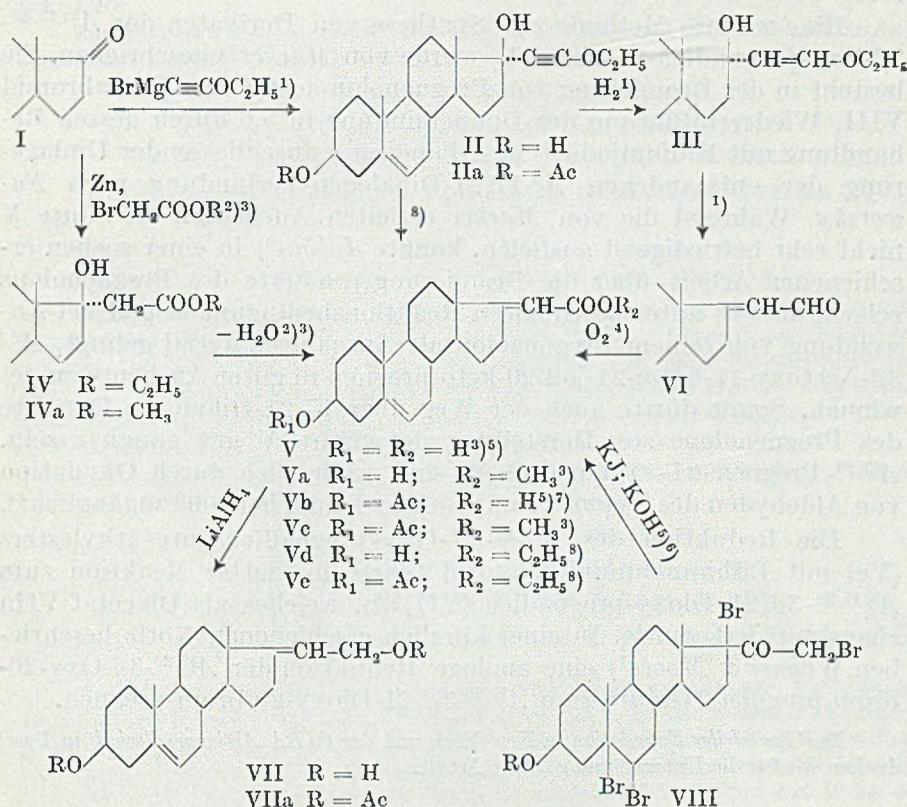
<sup>1)</sup> 167. Mitt. H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 370 (1950).

<sup>2)</sup> Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, Am. Soc. **64**, 223 (1942); Th. L. Jacobs, R. Cramer & F. T. Weiss, Am. Soc. **62**, 1893 (1940); J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, Soc. **1949**, 1823.

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner & W. Schreck, Helv. **22**, 1178 (1939).

<sup>4)</sup> R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

präparativ einfacher Weise aus Dehydro-epi-androsteron (I) zu gewinnen.



☞ Bekanntlich ist die  $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure (V) auch auf anderen Wegen zugänglich. Sie lässt sich z. B. durch Umsetzen von Dehydro-epi-androsteron (I) mit Estern der Bromessigsäure und Zink nach *Reformatsky* über die  $17\beta$ -Oxy-ester IV und IVa bereiten<sup>9</sup>)<sup>10</sup>. Wie jedoch aus den Arbeiten von *Reichstein*<sup>10</sup>) hervorgeht, verläuft diese Reaktion nicht einheitlich und namentlich bietet die anschließende Abspaltung des tertiären Hydroxyls an C17 einige Schwierig-

<sup>1</sup>) H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 370 (1950).

<sup>2</sup>) T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre & M. Sutter, *Helv.* **22**, 741 (1939).

<sup>3</sup>) Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).

<sup>4</sup>) K. Miescher, A. Weltstein & C. Scholz, *Helv.* **22**, 894 (1939).

<sup>5</sup>) R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, *Am. Soc.* **64**, 1276, (1942).

<sup>6</sup>) P. L. Julian & W. J. Karpel, *Am. Soc.* **72**, 362 (1950).

<sup>7</sup>) Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **24**, 472 (1941).

<sup>8</sup>) Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

<sup>9</sup>) Pl. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).

<sup>10</sup>) T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre & M. Sutter, *Helv.* **22**, 741 (1939).

keiten, wie sie auch bei analog gebauten  $17\beta$ -Oxy-Steroiden schon öfters beobachtet wurden<sup>1)</sup>.

Eine weitere Methode zur Synthese von Derivaten der  $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure (V) wurde von Marker<sup>2)</sup> beschrieben. Sie besteht in der Bromierung von Pregnenolon-acetat zum Tetrabromid VIII, Wiedereinführung der Doppelbindung in 5,6 durch dessen Behandlung mit Kaliumjodid<sup>3)</sup> in Äthanol und anschliessender Umlagerung der entstandenen  $\Delta^{5;17,21}$ -Dihalogen-Verbindung nach *Faworsky*. Während die von Marker erzielten Ausbeuten an Säure V nicht sehr befriedigend ausfielen, konnte Julian<sup>3)</sup> in einer soeben erschienenen Arbeit über die Bromierungsprodukte des Pregnenolons zeigen, dass es unter bestimmten Reaktionsbedingungen und bei Anwendung von reinem Pregnenolon als Ausgangsmaterial gelingt,  $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta$ -Acetoxy-17-brom-21-jod-20-keto-pregnen in guter Ausbeute zu gewinnen. Somit dürfte auch der Weg über  $17,21$ -Dihalogen-Derivate des Pregnenolons zur Herstellung der Säure V gut gangbar sein.  $\Delta^{17,20}$ -Pregnen-21-säuren (vgl. V) sind schliesslich durch Oxydation von Aldehyden des Typus VI mit Luft in Toluol bei  $100^{\circ}$  zugänglich<sup>4)</sup>.

Die Reduktion des  $\Delta^{17,20}$ - $3\beta$ -Oxy-pregnadiensäure-äthylesters (Ve) mit Lithiumaluminiumhydrid führte in glatter Reaktion zum  $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-pregnadien (VII)<sup>5)6)</sup>, welches als Diacetat VIIa charakterisiert wurde. In einer kürzlich erschienenen Notiz beschrieben Wagner & Moore<sup>7)</sup> eine analoge Reduktion der  $\Delta^{17,20}$ - $3\beta$ -Oxy-20-brom-pregnen-21-säure zum  $\Delta^{17,20}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-20-brom-pregnen.

Der *Rockefeller-Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>8)</sup>.

#### $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta$ -Acetoxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Ve).

300 mg  $\Delta^{5;17,20}$ - $3\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -oxy-17 $\alpha$ -äthoxyäthynyl-androsten (IIa)<sup>9)</sup> wurden in 8 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit 0,5 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. wässrigen Schwefelsäure 25 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **24**, 1127 (1941); H. Reich, M. Sutter & T. Reichstein, *Helv.* **23**, 170 (1940); E. Hardegger & C. Scholz, *Helv.* **28**, 1355 (1945).

<sup>2)</sup> R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, *Am. Soc.* **64**, 1276 (1942).

<sup>3)</sup> Julian (P. L. Julian & W. J. Karpel, *Am. Soc.* **72**, 362 [1950]) konnte zeigen, dass gleichzeitig mit der Wiedereinführung der Doppelbindung in 5,6 auch ein Ersatz des Bromatoms an C 21 durch Jod stattfindet.

<sup>4)</sup> K. Miescher, A. Wettstein & C. Scholz (*Helv.* **22**, 894 [1939]) haben diese Oxydation mit dem im Ring A  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton vom Typus des Cholestenons durchgeführt.

<sup>5)</sup> K. Miescher & C. Scholz, *Helv.* **22**, 120 (1939).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka & P. Müller, *Helv.* **22**, 416 (1939).

<sup>7)</sup> R. B. Wagner & J. A. Moore, *Am. Soc.* **71**, 4160 (1949).

<sup>8)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>9)</sup> H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 370 (1950).

eingedampft. Das kristallisierte Rohprodukt (300 mg) schmolz bei 112–113°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz rein (210 mg) und schmolz bei 114–116°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 65° getrocknet. Smp. 115–116°.

$$[\alpha]_D^{19} = -69,0^{\circ} \quad (c = 0,905 \text{ in Chloroform})$$

3,852 mg Subst. gaben 10,564 mg CO<sub>2</sub> und 3,062 mg H<sub>2</sub>O

(C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,84 H 8,90%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,40).

*A*<sup>5:17,20</sup>-3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Vd).

265 mg *A*<sup>5</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\beta$ -oxy-17 $\alpha$ -äthoxyäthynyl-androsten (IIa)<sup>1</sup> wurden in 6 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit 2 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 90° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand (251 mg) schmolz roh bei 175–177°. Er lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol derbe Prismen (142 mg), die bei 178–180° schmolzen, neben 109 mg ebenfalls kristallisierten Mutterlaugen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -78,5^{\circ} \quad (c = 0,880 \text{ in Chloroform})$$

3,860 mg Subst. gaben 10,897 mg CO<sub>2</sub> und 3,284 mg H<sub>2</sub>O

(C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,04 H 9,52%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,22).

Acetylierung der Mutterlaugen von Vd: 109 mg kristallisierte Mutterlaugen von Vd wurden in einem Gemisch von 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 109 mg Rohprodukt, das zur Reinigung an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde. Aus den Petroläther-Benzol-Fractionen konnten durch Umkristallisieren aus Methanol 70 mg des weiter oben beschriebenen Acetats Ve vom Smp. 110–112° gewonnen werden.

*A*<sup>5:17,20</sup>-3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure (V)<sup>2</sup>.

105 mg *A*<sup>5:17,20</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Ve) wurden in 30 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht, anschliessend abgekühlt und in Wasser eingerührt. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, wobei nur Spuren von neutralen Anteilen isoliert werden konnten, die nicht näher untersucht wurden.

Die wässrige Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und anschliessend mit Äther ausgezogen. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen lieferte die ätherische Schicht 90 mg kristallisierten Rückstand, der roh bei 215–220° schmolz.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Smp. 243–244°. Die Substanz zeigte in der Mischprobe mit authentischem Material<sup>2</sup>) keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{19} = -82,0^{\circ} \quad (c = 0,688 \text{ in Dioxan})$$

<sup>1</sup>) H. Heusser, K. Eichenberger & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 370 (1950).

<sup>2</sup>) Vgl. Pl. A. Plattner & W. Schreck, Helv. **22**, 1178 (1939); R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. M. Jones & A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

3,750 mg Subst. gaben 10,474 mg CO<sub>2</sub> und 3,060 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,22 H 9,13%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 222 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,10).

$\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ , 21-Dioxy-pregnadien (VII)<sup>1)</sup>.

In eine Suspension von 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm<sup>3</sup> Äther wurde bei -10° unter gutem Umrühren innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 304 mg  $\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure-äthylester (Vd) in 80 cm<sup>3</sup> Äther eingetroppt und anschliessend noch weitere 30 Minuten bei -10° belassen.

Das Reaktionsgemisch wurde dann vorsichtig mit Wasser und anschliessend mit 1-n. Schwefelsäure bis zur Trennung in eine ätherische und eine klare wässrige Schicht versetzt. Die Ätherlösung lieferte nach dem üblichen Aufarbeiten 300 mg kristallisierten Rückstand, der roh bei 178—182° schmolz. Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial vom Smp. 178—180° schmolz bei 152—153°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend bei 80° 96 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. 196—198°.

$$[\alpha]_D^{19} = -65,2^{\circ} \quad (c = 0,905 \text{ in Dioxan})$$

3,600 mg Subst. gaben 10,479 mg CO<sub>2</sub> und 3,262 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,44 H 10,14%

Diacetat VIIa<sup>1)</sup>. 108 mg  $\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ , 21-Dioxy-pregnadien (VII) wurden in einem Gemisch von 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 36 Stunden bei 19° aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt, in Äther aufgenommen und die ätherische Schicht in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand wog 110 mg; er lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 85 mg gut ausgebildete Nadeln, die bei 129—130° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 134—135°.

$$[\alpha]_D^{19} = -54,0^{\circ} \quad (c = 0,631 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 10,195 mg CO<sub>2</sub> und 3,002 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 75,00 H 9,06%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Durch Umsetzung von Äthoxyacetylen mit Dehydro-epi-androsteron und anschliessende Hydratisierung und Umlagerung des gebildeten Kondensationsproduktes wird  $\Delta^{5;17,20}$ -3 $\beta$ -Oxy-pregnadien-21-säure in guter Ausbeute erhalten.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> K. Miescher & C. Scholz, Helv. 22, 120 (1939); L. Ruzicka & P. Müller, Helv. 22, 416 (1939).

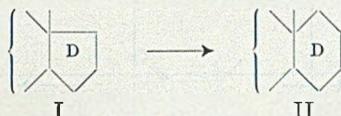
## 142. Über Steroide und Sexualhormone.

169. Mitteilung<sup>1)</sup>.**D-Homo-dehydro-epi-androsteron und eine neue Synthese des D-Homo-testosterons**

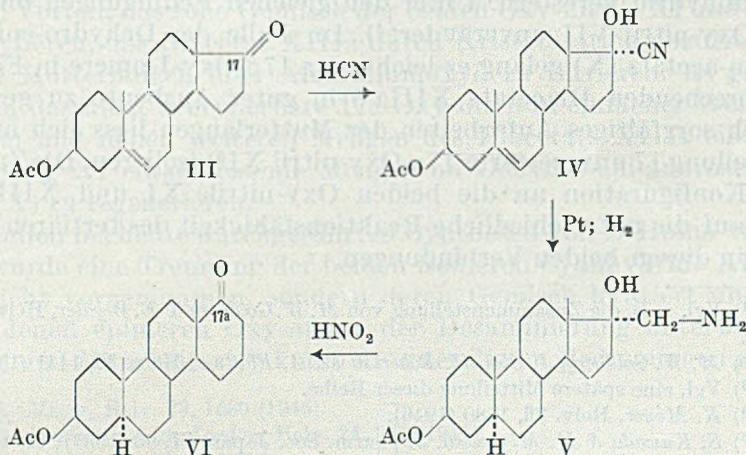
von H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner.

(4. V. 50.)

In der Reihe der androgenen Substanzen beanspruchen die D-Homo-Verbindungen (II) ein besonderes Interesse, da sie trotz des von den natürlichen Hormonen (I) abweichenden Skeletts praktisch die gleiche und in einzelnen Fällen sogar eine etwas grössere biologische Wirksamkeit besitzen, als die entsprechenden normal gebauten Steroide<sup>2)</sup>.



Während im Kern gesättigte D-Homo-androgene auf dem in den Formeln III—VI skizzierten Wege<sup>2)</sup> leicht zugänglich sind und auch gut untersucht wurden<sup>2) 3)</sup>, stellten sich der Herstellung entsprechender ungesättigter Verbindungen beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, da in der Stufe IV→V, einer energischen katalytischen Hydrierung, auch leicht hydrierbare Kerndoppelbindungen abgesättigt werden.



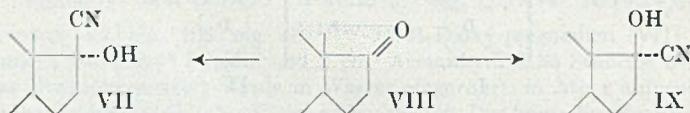
<sup>1)</sup> 168. Mitt. Helv. **33**, 1088 (1950).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. die Zusammenstellung von M. W. Goldberg & E. Wylder, Helv. **26**, 1142 (1943).

<sup>3)</sup> M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. **23**, 376 u. 840 (1940).

Zur Bereitung von ungesättigten D-Homo-androgenen erwies es sich deshalb als notwendig, nach erfolgter Ringerweiterung Doppelbindungen nachträglich wieder einzuführen<sup>1)</sup>, oder aber sie im Ausgangsmaterial vorübergehend durch Herstellung der entsprechenden Oxyde zu schützen<sup>2)</sup>. Während die erste Methode unübersichtliche Resultate lieferte, war die zweite von Nebenreaktionen begleitet. Es war deshalb schwierig, auf diesem Wege die beiden biologisch interessanten D-Homo-androgene, D-Homo-testosteron (XXIII)<sup>2)</sup> und D-Homo-androsten-dion<sup>2)</sup> in grösseren Mengen zu bereiten.

Es ist uns nun gelungen, ausgehend von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X), das noch unbekanntes D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) in guter Ausbeute zu gewinnen und diese Verbindung für eine vereinfachte Synthese des D-Homo-testosterons (XXIII) und seiner Derivate (XXIIIa und XXIIIb) zu verwenden. Weiter diente uns D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) als Ausgangsmaterial für Versuche zur Bereitung von D-Homo-progesteron und D-Homo-desoxyzorticosteron<sup>3)</sup>.



Es ist bekannt, dass die Anlagerung von Blausäure an 17-Keto-Steroide (VIII) sterisch nicht einheitlich verläuft<sup>4)</sup><sup>5)</sup>, sondern ein Gemisch der beiden epimeren Cyanhydrine VII und IX liefert. Das Hydroxyl in der 17 $\beta$ -Oxy-Verbindung IX ist sterisch wenig gehindert. Es lässt sich schon in der Kälte mit einem Gemisch von Pyridin-Acetanhydrid verestern. Unter den gleichen Bedingungen bleibt das 17 $\alpha$ -Oxy-nitril VII unverändert<sup>4)</sup>. Im Falle des Dehydro-epi-androsteron-acetats (X) gelang es leicht, das 17 $\beta$ -Oxy-Isomere in Form des entsprechenden Diacetats XIIIa<sup>5)</sup> in guter Ausbeute zu gewinnen. Durch sorgfältiges Aufarbeiten der Mutterlaugen liess sich auch das in Stellung 17 unveresterte 17 $\alpha$ -Oxy-nitril XI<sup>6)</sup> isolieren. Die Zuteilung der Konfiguration an die beiden Oxy-nitrile XI und XIII stützt sich auf die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des tertiären Hydroxyls in diesen beiden Verbindungen.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. die Zusammenstellung von *M. W. Goldberg & E. Wyller*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

<sup>2)</sup> *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).

<sup>3)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

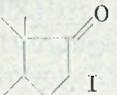
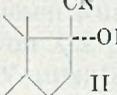
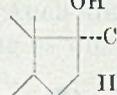
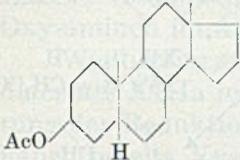
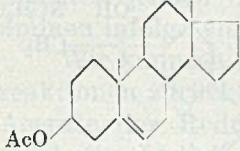
<sup>4)</sup> *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 1580 (1946).

<sup>5)</sup> *S. Kuvada & M. Miyasaka*, *J. pharm. Soc. Japan*, **57**, 96 (1937); **58**, 115 (1938).  
*A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé*, *B.* **71**, 1487 (1938). *K. Miescher & A. Weltstein*, *Helv.* **21**, 1317 (1938).

<sup>6)</sup> Bereits *Butenandt*<sup>5)</sup> hat die beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII isoliert, ohne jedoch diesen beiden Verbindungen eine bestimmte Konfiguration zuzuteilen.

Unsere Beobachtungen mit den Cyanhydrinen XI und XIII des Dehydro-epi-androsterons stehen in bester Übereinstimmung mit den Resultaten, welche von *K. Meyer*<sup>1)</sup> in der Ätiocholan-Reihe erzielt wurden. Wie aus der Tabelle A hervorgeht, verlaufen auch die Drehungsverschiebungen in beiden Reihen parallel und liefern einen zusätzlichen Hinweis zur Konfigurationszuteilung.

Tabelle A.

				$\Delta^I \rightarrow II$	$\Delta^I \rightarrow III$
	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$		
	+ 82° (An) <sup>2)</sup>	+ 28° (C) <sup>1)</sup>	- 22° (C) <sup>1)</sup>	- 54°	- 104°
	+ 4° (D) <sup>3)</sup>	- 53° (D) <sup>4)</sup>	- 126° (D) <sup>4)</sup>	- 57°	- 130°

A = Alkohol

D = Dioxan

An = Aceton

C = Chloroform

Für die präparative Herstellung der Verbindung XIIIa erwies es sich von Vorteil, das rohe Gemisch der beiden Oxy-nitrile XI und XIII zu acetylieren, das Diacetat XIIIa durch Kristallisation abzutrennen und die Mutterlaugen über Aluminiumoxyd zu filtrieren. Es gelang dadurch, das nicht acetylierbare 17 $\alpha$ -Oxy-nitril in einfacher Weise zu zersetzen und neben weiteren Mengen des Diacetats XIIIa eine der Verbindung XI entsprechende Menge von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) zu regenerieren.

In allen bis heute durchgeführten Synthesen von D-Homo-androgenen wurde eine Trennung der beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII nicht vorgenommen, sondern deren Gemisch hydriert und die entstandenen epimeren Oxy-amine der Desaminierung unterworfen. *Goldberg* und Mitarbeiter<sup>5)6)</sup> konnten unter diesen Bedingungen neben

<sup>1)</sup> *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 1580 (1946).

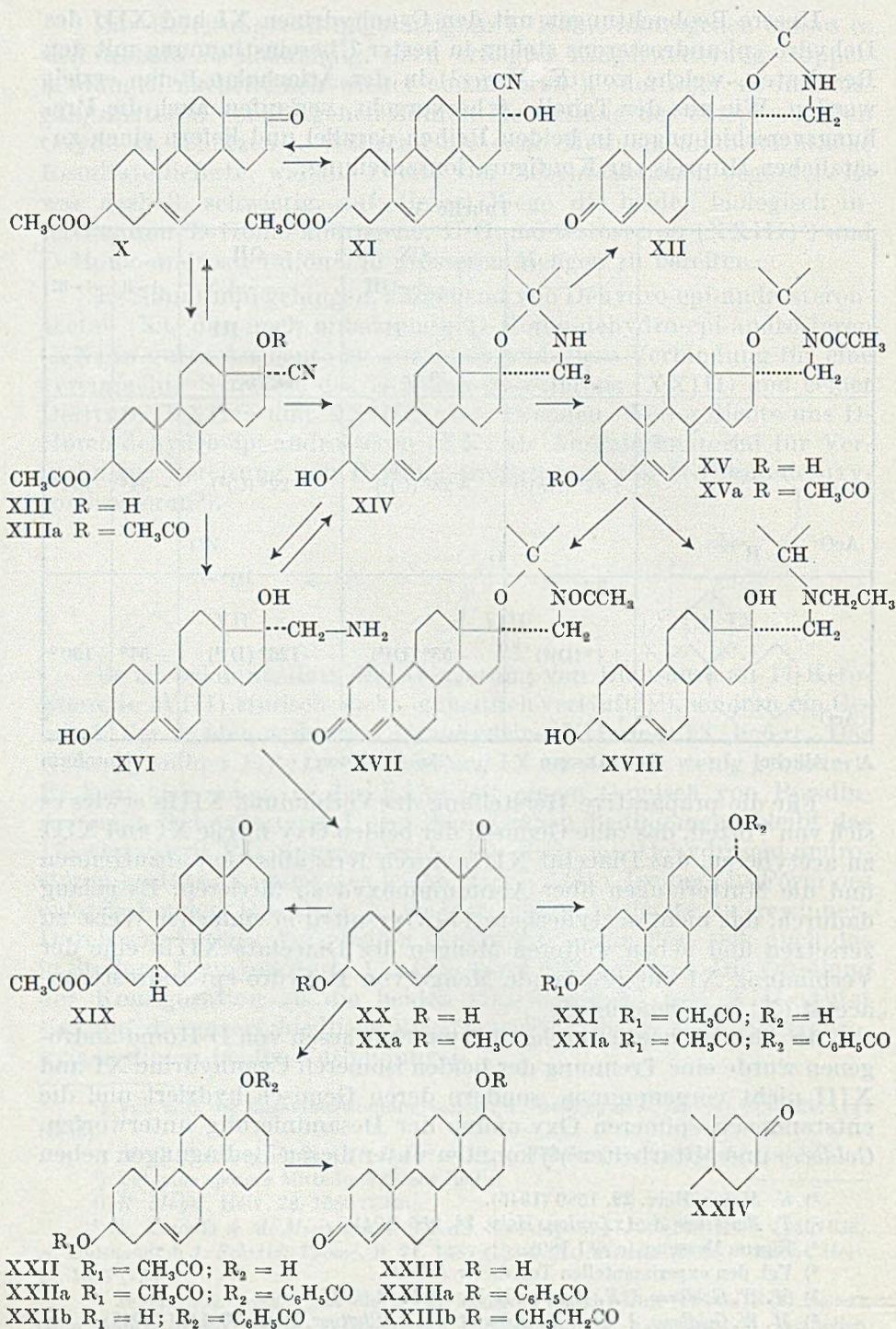
<sup>2)</sup> *T. Reichstein & A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941).

<sup>3)</sup> Eigene Messung ( $c = 1,180$ ).

<sup>4)</sup> Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

<sup>5)</sup> *M. W. Goldberg & E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

<sup>6)</sup> *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).



17a-D-Homo-ketonen (vgl. XX) auch die Bildung von 17-D-Homo-  
ketonen (vgl. XXIV) beobachten. Wir haben nun mit einem sterisch  
einheitlichen Cyanhydrin-diacetat XIIIa gearbeitet, das in der weiter  
unten beschriebenen Weise mit Lithiumaluminiumhydrid zum Oxy-  
amin XVI reduziert wurde. Die Desaminierung dieser Verbindung  
XVI lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute das gesuchte D-Homo-  
dehydro-epi-androsteron (XX), dessen Konstitution als 17a-D-Homo-  
keton durch Hydrierung zum bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-17a-keto-D-  
homo-androstan (XIX)<sup>1)2)</sup> bewiesen wurde. Auch durch sorgfältiges  
Aufarbeiten der Mutterlaugen von XX gelang es uns nicht, eine Ver-  
bindung der Konstitution XXIV aufzufinden.

Die Desaminierung des Oxy-amins XVI verläuft also sterisch  
einheitlich. Die von *Goldberg* beschriebenen 17-D-Homo-ketone (vgl.  
XXIV) verdanken somit ihre Entstehung der Anwesenheit von 17 $\alpha$ -  
Oxy-aminen im Ausgangsmaterial.

Wie bereits erwähnt, führten wir die Reduktion des Cyanhydrin-  
diacetats XIIIa mit Lithiumaluminiumhydrid durch. Auf die Bedeu-  
tung der Reduktion von Cyanhydrinen mit Lithiumaluminiumhydrid  
haben bereits *Nystrom & Brown*<sup>3)</sup> hingewiesen. Die gleichen Autoren  
machten jedoch darauf aufmerksam, dass die Ausbeuten an Oxy-  
aminen infolge von Nebenreaktionen zu wünschen übrig lassen.

Wir konnten nun zeigen, dass die von *Brown* erwähnten Neben-  
reaktionen zurücktreten, wenn anstelle der freien Cyanhydrine deren  
Acetate der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen  
werden<sup>4)</sup>. Lediglich bei der Aufarbeitung ergaben sich Schwierig-  
keiten, da das durch Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa ent-  
standene Oxy-amin XVI von dem bei der Reaktion gebildeten Alu-  
miniumhydroxyd hartnäckig zurückgehalten wurde<sup>5)</sup>. Die übliche  
Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte nur Spuren von ba-  
sischen Anteilen. Das gesuchte Oxy-amin XVI liess sich jedoch durch  
zweitägiges Extrahieren des getrockneten Aluminiumhydroxyd-Nie-  
derschlagel mit Chloroform-Alkohol in recht guter Ausbeute (75%)  
gewinnen.

Schneller verlief die Extraktion mit Aceton. Sie lieferte aber  
nicht das Oxy-amin XVI, sondern dessen Kondensationsprodukt mit  
Aceton. Dieser Verbindung kommt auf Grund der weiteren Um-  
setzungen die Konstitution eines Spiro-oxazolidins XIV zu.

1) *M. W. Goldberg & E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

2) *M. W. Goldberg & R. Monnier*, *Helv.* **23**, 376 (1940).

3) *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, *Am. Soc.* **70**, 3738 (1948).

4) Über entsprechende Modellversuche mit den Cyanhydrinen des Cyclohexanons  
und Mentbons vgl. die demnächst erscheinende Dissertation von *H. C. Neumann* (ETH.  
1950).

5) Schon *A. Uffer & E. Schlittler* (*Helv.* **31**, 1397 [1948]) beobachteten, dass die  
bei der Reduktion von Säureamiden entstehenden Amine vom Aluminiumhydroxyd  
stark adsorbiert werden.

Die Bildung von Oxazolidinen aus  $\beta$ -Amino-alkoholen und Ketonen, bzw. Aldehyden ist bekannt<sup>1)</sup>). Im Falle des Oxy-amins XVI erfolgt diese Kondensation mit Aceton besonders leicht; so genügte bereits kurzes Kochen mit Aceton, um aus dem Oxy-amin XVI die Spiro-Verbindung XIV quantitativ zu bereiten. Andererseits wird das Oxazolidin schon in der Kälte durch verdünnte Essigsäure wieder gespalten. Auf Grund dieser Eigenschaften und des ausserordentlich guten Kristallisationsvermögens bildet das Oxazolidin XIV eine leicht fassbare Zwischenstufe (Ausbeute über 90%) bei der Synthese von D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX).

Die Behandlung des Oxazolidins XIV mit Acetanhydrid-Pyridin führte zu einer Diacetyl-Verbindung XVa, die sich mit Alkali zum N-Monoacetyl-Derivat XV verseifen liess. Die Oxydation des letzteren mit Aluminium-tert.-butylat lieferte das entsprechende  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton XVII ( $\lambda_{\max}$  242 m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,38$ ).

In gleicher Weise liess sich auch das Oxazolidin XIV zum entsprechenden  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keton XII oxydieren.

Wie *Senkus* zeigen konnte<sup>2)</sup>, reagieren Oxazolidine mit *Grignard*-Verbindungen unter Öffnung des Ringes zwischen der Sauerstoff-Brücke und dem dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom. Analog verlief die Reaktion des acetylierten Oxazolidins XVa mit Lithium-aluminiumhydrid wobei unter gleichzeitiger Reduktion der N-Acetyl-Gruppierung zum entsprechenden Äthyl-amin auch eine reduktive Öffnung des Hetero-Ringes eintrat. Das entstandene Äthyl-isopropyl-amin XVIII wies, entsprechend der zugeteilten Konstitution, zwei aktive Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*) auf. Durch diese Reaktionen ist die Konstitution des Oxazolidins XIV genügend gesichert.

Die Reduktion der Keto-Gruppe an C 17a der D-Homo-Verbindungen kann zu den beiden an C 17a epimeren Alkoholen führen, die sich stark in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Die wirksameren Isomeren sind seinerzeit<sup>3)</sup> in Anlehnung an die damals für Testosteron übliche Bezeichnung als 17 $\alpha$ -Oxy-Verbindungen bezeichnet worden. Wir haben später<sup>4)</sup> darauf hingewiesen, dass sowohl im Testosteron als auch in der wirksamen D-Homo-Verbindung die Hydroxyl-Gruppe die cis-Lage zum Methyl an C 13 einnehmen muss. Da entsprechend dieser Ansicht neuerdings für Testosteron die Bezeichnung als 17 $\beta$ -Oxy-Verbindung üblich geworden ist<sup>5)</sup>, so scheint es heute angebracht, auch die Benennungen in der D-Homo-Reihe zu

1) Vgl. z. B. *M. Meltsner, E. Waldman & C. B. Kremer, Am. Soc. 62, 3494 (1940); A. C. Cope & E. M. Hancock, Am. Soc. 64, 1503 (1942).*

2) *M. Senkus, Am. Soc. 67, 1515 (1945).*

3) *M. W. Goldberg & E. Wydler, Helv. 26, 1142 (1943).*

4) *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).*

5) Vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser, „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3. Aufl., Reinhold Publishing Corporation 1949.*

wecheln. Wir sind deshalb in der vorliegenden Abhandlung dazu übergegangen, die früher als „17 $\alpha$ -Oxy-“ bezeichneten D-Homo-Derivate „17 $\alpha$  $\beta$ -Oxy“-Verbindungen zu nennen und umgekehrt.

Während bei der früher<sup>1)</sup> beschriebenen Synthese des D-Homotestosterons die wirksame und interessante 17 $\alpha$  $\beta$ -Oxy-Verbindung nur in untergeordneter Menge entstand, führte jetzt die Reduktion der Keto-Gruppe des D-Homo-dehydro-epi-androsteron-acetats (XXa) mit einem besonders aktiven *Raney-Nickel*-Katalysator in einheitlicher Reaktion zum  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$  $\beta$ -D-homo-androsten (XXII). Mit einem Katalysator anderer Provenienz lieferte die Hydrierung ein Gemisch der in Stellung 17a isomeren Alkohole XXI und XXII, aus welchem die Verbindung XXI mit 17 $\alpha$ -Oxy-Konfiguration über das Acetatbenzoat XXIa in ca. 30-proz. Ausbeute gewonnen werden konnte. Als präparativ besonders einfach erwies sich die Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid<sup>2)</sup>. Unter Erhaltung der Acetat-Gruppierung in Stellung 3 konnte mit einer Ausbeute von 85% die 17 $\alpha$  $\beta$ -Oxy-Verbindung XXII isoliert werden.

Für den weiteren Verlauf der Synthese des D-Homotestosterons (XXIII) liess sich die Methode von *Ruzicka, Wettstein & Kügi* verwenden<sup>3)</sup>. Aus der 3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$  $\beta$ -oxy-D-homo-Verbindung XXII wurde das 3 $\beta$ -Acetat-17 $\alpha$  $\beta$ -benzoat XXIa bereitet, dieses partiell zum 3 $\beta$ -Oxy-17 $\alpha$  $\beta$ -benzoat XXIIb verseift und anschliessend der Oxydation nach *Oppenauer* unterworfen. Aus dem gebildeten D-Homotestosteron-benzoat (XXIIIa) liessen sich das freie D-Homotestosteron (XXIII<sup>4)</sup>) und dessen Propionat (XXIIIb) leicht bereiten<sup>5)</sup>.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>6)</sup>.

$\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-17-iso- $\Delta^1$ -cholensäure-nitril (XIIIa)<sup>7)8)9)</sup>.

5 g  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-keto-androsten (X) in 125 cm<sup>3</sup> Äthanol wurden zusammen mit 30 g fein pulverisiertem Kaliumcyanid auf 0° gekühlt und unter gutem Rühren tropfenweise mit 32 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiter gerührt und anschliessend in Wasser eingetragen. Das ausgeschiedene Rohprodukt wurde abgenutscht, mit 2-proz. Essigsäure gewaschen, in Essigester aufgenommen, die Essigester-Lösung dreimal mit Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft.

<sup>1)</sup> *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).*

<sup>2)</sup> *S. W. Chaikin & W. G. Brown, Am. Soc. 71, 122 (1949).*

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, A. Wettstein & H. Kügi, Helv. 18, 1478 (1935).*

<sup>4)</sup> *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).*

<sup>5)</sup> Über die physiologische Wirksamkeit der hier beschriebenen D-Homo-androgene und ihrer Zwischenprodukte soll später in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

<sup>6)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>7)</sup> *S. Kuwada und M. Miyasaka, J. pharm. Soc. Japan, 57, 96 (1937); 58, 115 (1938).*

<sup>8)</sup> *A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938).*

<sup>9)</sup> *K. Miescher und A. Wettstein, Helv. 21, 1317 (1938).*

Das rohe, kristallisierte Cyanhydrin wurde in 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 20 cm<sup>3</sup> Pyridin über Nacht bei 20° stehengelassen, dann durch Einrühren in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure und Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Die ätherische Lösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 5,12 g Rohprodukt, das aus Aceton-Petroläther in derben Prismen (3,26 g) vom Zersetzungspunkt 203—206° kristallisierte.

Die Mutterlaugen (1,50 g) wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch zerlegt. Die Petroläther-Fractionen lieferten 911 mg Ausgangsmaterial (X), welches unter dem Einfluss von Aluminiumoxyd aus dem an C 17 isomeren  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -oxy-ätiocholensäure-nitril (XI) zurückgebildet wurde. Aus den Petroläther-Benzol-Fractionen 3:2 konnten schliesslich weitere 246 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -17 $\beta$ -Diacetoxy-17-iso-ätiocholensäure-nitril (XIIIa) isoliert werden.

$\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -oxy-ätiocholensäure-nitril (XI) und  
 $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\beta$ -oxy-17-iso-ätiocholensäure-nitril (XIII)<sup>1)</sup>.

In einem weiteren Ansatz wurden 5 g Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) in der oben beschriebenen Weise zum Cyanhydrin-diacetat XIIIa umgesetzt. Anstelle der chromatographischen Reinigung wurden die Mutterlaugen einer sorgfältigen fraktionierten Kristallisation aus Aceton-Methanol unterworfen, wobei es gelang, 400 mg des 17 $\alpha$ -Oxy-nitrils XI vom Smp. 210—211° zu isolieren.

$$[\alpha]_D^{19} = -44,9^{\circ} \quad (c = 1,360 \text{ in Chloroform})$$

$$[\alpha]_D^{18} = -53,0^{\circ} \quad (c = 1,040 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XI wurden kurze Zeit an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) stehengelassen und dann eluiert. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) zurück.

Zur Bereitung des 17 $\beta$ -Oxy-nitrils XIII wurde das rohe Reaktionsprodukt von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) mit Blausäure zweimal aus Chloroform-Petroläther in der Kälte umgelöst und anschliessend mit Äther gut gewaschen. Die erhaltene Verbindung schmolz bei 195—205° unter Zersetzung und zeigte in der Mischprobe mit dem 17 $\alpha$ -Oxy-nitril XI vom Smp. 210—211° eine Schmelzpunktniedrigung von 20°.

$$[\alpha]_D^{19} = -126^{\circ} \quad (c = 0,615 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XIII wurden an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) zerlegt. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat.

#### Oxazolidin XIV.

Einer Lösung von 404 mg Cyanhydrin-diacetat XIIIa in 15 cm<sup>3</sup> Benzol und 15 cm<sup>3</sup> Äther wurden tropfenweise unter gutem Rühren 338 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur und anschliessend  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 40° weitergerührt, dann vorsichtig mit Wasser zersetzt und durch Abdestillieren von den organischen Lösungsmitteln befreit. Die wässrige Aufschlammung wurde mit 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge versetzt, worauf die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert wurden. Die Aceton-Lösung lieferte beim Einengen 355 mg Oxazolidin XIV in Form von farblosen Nadeln, die bei 189—190° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -98^{\circ} \quad (c = 0,954 \text{ in Chloroform})$$

3,703 mg Subst. gaben 10,476 mg CO<sub>2</sub> und 3,437 mg H<sub>2</sub>O

3,750 mg Subst. gaben 0,137 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 729 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 76,83 H 10,36 N 3,89%

Gef. „ 77,20 „ 10,39 „ 4,10%

<sup>1)</sup> A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1948).

N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa. 100 mg Oxazolidin XIV wurden in einem Gemisch von 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert und auf übliche Art aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Smp. 162–163°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = -113^{\circ} \quad (c = 0,920 \text{ in Chloroform})$$

3,820 mg Subst. gaben 10,204 mg CO<sub>2</sub> und 3,205 mg H<sub>2</sub>O

4,280 mg Subst. gaben 0,131 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 732 mm)

C<sub>27</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 73,10 H 9,32 N 3,16%

Gef. „ 72,90 „ 9,39 „ 3,43%

3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV. 250 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm<sup>3</sup> Methanol wurden mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Methanol über Nacht bei 20° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf aufgearbeitet. Der Rückstand, 205 mg, lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 190 mg Nadeln vom Smp. 230–232°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -118^{\circ} \quad (c = 0,925 \text{ in Chloroform})$$

3,658 mg Subst. gaben 10,014 mg CO<sub>2</sub> und 3,210 mg H<sub>2</sub>O

6,552 mg Subst. gaben 0,211 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 727 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 74,77 H 9,79 N 3,61%

Gef. „ 74,71 „ 9,82 „ 3,49%

#### Tertiäres Amin XVIII.

Einer Lösung von 500 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm<sup>3</sup> Benzol und 20 cm<sup>3</sup> Äther wurden unter gutem Rühren tropfenweise eine Aufschlämmung von 450 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur weitergerührt, anschliessend ½ Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die organischen Lösungsmittel wurden abdestilliert, dem Rückstand 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge zugefügt, die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, fein pulverisiert und mit Aceton im Soxhlet extrahiert. Aus der Aceton-Lösung kristallisierten beim Einengen 425 mg (85%) farblose Nadeln vom Smp. 140–142°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -3,3^{\circ} \quad (c = 1,025 \text{ in Chloroform})$$

3,657 mg Subst. gaben 10,349 mg CO<sub>2</sub> und 3,432 mg H<sub>2</sub>O

6,901 mg Subst. gaben 0,237 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 720 mm)

5,996 mg Subst. gaben 0,732 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (20°, 715 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 77,07 H 11,13 N 3,60 „H“ 0,51%

Gef. „ 77,23 „ 10,50 „ 3,78 „ 0,48%

#### Δ<sup>4,5</sup>.3-Keto-oxazolidin XII.

413 mg Δ<sup>5,6</sup>.3β-Oxy-oxazolidin XIV wurden in absolutem Benzol gelöst und durch Abdestillieren des Lösungsmittels getrocknet. Die Lösung, deren Volumen 10 cm<sup>3</sup> betrug, wurde anschliessend mit 438 mg Aluminium-tert.-butylat und 5 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton versetzt und 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und anschliessend die basischen Anteile mit verdünnter Natronlauge ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert. Aus der Aceton-Lösung schieden sich beim Einengen

farblose Blättchen aus, die nach viermaligem Umkristallisieren bei 179—180° schmolzen (115 mg). Zur Analyse wurde eine Probe bei 150° im Hochvakuum sublimiert<sup>1)</sup>.

$$[\alpha]_D^{18} = +51^\circ \quad (c = 0,805 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,414 mg CO<sub>2</sub> und 3,216 mg H<sub>2</sub>O

4,160 mg Subst. gaben 0,147 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 735 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 77,26 H 9,87 N 3,92%

Gef. „ 77,23 „ 9,78 „ 4,00%

Das UV.-Absorptionsmaximum in Feinsprit lag bei 242 mμ (log ε = 4,4).

Δ<sup>4,5</sup>-Keto-N-acetyl-oxazolidin XVII. 500 mg Δ<sup>5,6</sup>-3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV wurden, wie oben beschrieben, getrocknet und in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol mit 500 mg Aluminium-tert.-butylat und 3 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon über Nacht am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde aufgearbeitet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 242 mg Nadeln, die bei 212—214° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = +46,8^\circ \quad (c = 0,958 \text{ in Chloroform})$$

3,760 mg Subst. gaben 10,345 mg CO<sub>2</sub> und 3,096 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 75,15 H 9,33% Gef. C 75,08 H 9,21%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 242 mμ (log ε = 4,38).

#### Δ<sup>5,6</sup>-3β, 17β-Dioxy-17α-aminomethyl-androsten (XVI).

100 mg Oxazolidin XIV wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und anschließend die basischen Anteile mit Natronlauge gefällt. Nach 10 Minuten wurde das ausgeschiedene amorphe Produkt abgenutscht, getrocknet und aus Methanol-Chloroform 1:1 umkristallisiert. Das Oxy-amin XVI kristallisierte in feinen Nadeln (93 mg), Smp. 220—222°.

3,759 mg Subst. gaben 10,352 mg CO<sub>2</sub> und 3,507 mg H<sub>2</sub>O

4,767; 5,441 mg Subst. gaben 0,187; 0,212 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 737 mm; 18°, 739 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 75,19 H 10,41 N 4,38%

Gef. „ 75,15 „ 10,44 „ 4,48; 4,44%

Für die Bereitung grösserer Mengen des Oxy-amins XVI ist der hier beschriebene Weg über das Oxazolidin XIV zu empfehlen. Es ist aber auch möglich, die Verbindung XVI direkt aus dem Cyanhydrin-diacetat XIIIa zu bereiten.

1,01 g Cyanhydrin-diacetat XIIIa wurden in der weiter oben beschriebenen Weise mit 1,003 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aufgearbeitet. Die Extraktion des Rohproduktes mit Methanol-Chloroform 1:1, anstelle von Aceton, benötigte 2 Tage. Nach dieser Zeit konnte aus der Lösung 955 mg rohes Oxy-amin XVI isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren bei 220—222° schmolz (650 mg). Die Substanz erwies sich mit dem über das Oxazolidin XIV bereiteten Präparat als identisch.

#### Δ<sup>5,6</sup>-3β-Oxy-17α-keto-D-homo-androsten (XX).

Eine Lösung von 900 mg Oxazolidin XIV in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, auf 0° gekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 260 mg Natriumnitrit in 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0° und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, worauf das ausgeschiedene Produkt abgenutscht und in Essigester aufgenommen wurde. Die Essigester-Lösung lieferte nach dem Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen ein festes Rohprodukt, das nach dreimaligem Umfällen aus Aceton in farblosen

<sup>1)</sup> Dieser Versuch konnte auch bei Abänderung der hier angegebenen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden.

Nadeln (605 mg) vom Smp. 180–181° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -166,8^{\circ} \quad (c = 0,776 \text{ in Chloroform})$$

3,714 mg Subst. gaben 10,804 mg CO<sub>2</sub> und 3,313 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,39 H 9,98%

Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 290 mg acetyliertes D-Homo-Keton XXa abtrennen.

#### $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XXa).

Das aus reinem  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Oxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XX) in üblicher Weise bereitete Acetat schmolz bei 120–122° (aus Benzin). Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -150^{\circ} \quad (c = 0,788 \text{ in Chloroform})$$

3,602 mg Subst. gaben 10,119 mg CO<sub>2</sub> und 3,030 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,67 H 9,42%

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androstan (XIX).

50 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden zusammen mit 5 mg Platinoxid (*Adams*) in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden waren 15,8 cm<sup>3</sup> (1,97 Mol.) Wasserstoff verbraucht, worauf vom Katalysator abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Oxydation mit 0,29 cm<sup>3</sup> einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 2,55 mg (1,1 Mol.) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan umkristallisiert 35 mg Nadeln vom Smp. 124–126°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan hatte sich der Schmelzpunkt nicht verändert. Die Substanz gab in der Mischprobe mit authentischem Material<sup>1)2)</sup> keine Schmelzpunktsenkung.

#### $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa).

a) Durch katalytische Hydrierung von XXa. 400 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 15 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 100 mg sehr aktivem *Raney*-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 25 Minuten war 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Das durch Filtrieren der Lösung und Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt schmolz bei 143–145°. Es wurde in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und bei –10° tropfenweise mit 1 g Benzoylchlorid versetzt und anschliessend 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf übliche Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 416 mg feine Nadeln, Smp. 203–204°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 170° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -5,4^{\circ} \quad (c = 0,950 \text{ in Chloroform})$$

3,709 mg Subst. gaben 10,499 mg CO<sub>2</sub> und 2,777 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,25 H 8,38%

b) Durch Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid. 600 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und tropfenweise, unter gutem Rühren, mit einer Lösung von 60 mg Natriumborhydrid in 10 cm<sup>3</sup> Wasser-Dioxan (1:1) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten auf 50° erwärmt, vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

<sup>1)</sup> *M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. 23, 376 (1940).*

<sup>2)</sup> *M. W. Goldberg & E. Wjdlar, Helv. 26, 1142 (1943).*

Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand schmolz roh bei 150—155° und wurde ohne weitere Reinigung der Benzoylierung unterworfen. Es wurden 667 mg (85%) Acetat-benzoat XXIIa vom Smp. 202—204° erhalten.

$\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIa).

600 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in der oben beschriebenen Weise mit einem weniger aktiven, größeren Raney-Nickel-Katalysator (Korngrösse 0,11—0,24 mm) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein schlecht kristallisierendes Rohprodukt, das nach erfolgter Benzoylierung an 18 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert wurde. Die Petroläther-Benzol 9:1-Fractionen lieferten 160 mg des 17 $\alpha$ -Benzoates XXIa, das dreimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 151—152°.

$$[\alpha]_D^{19} = +27^{\circ} \quad (c = 0,976 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,450 mg CO<sub>2</sub> und 2,838 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,49 H 8,63%

Die Petroläther-Benzol 3:2 Eluate des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten 425 mg des 17 $\beta$ -Benzoates XXIIa vom Smp. 203—204.

$\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Oxy-17 $\alpha$  $\beta$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb).

400 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$  $\beta$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit 55 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 1,1 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschliessend in Wasser eingerührt, in Äther aufgenommen und weiter aufgearbeitet. Der Rückstand lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 350 mg Nadeln, die bei 262—264° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -13,4^{\circ} \quad (c = 0,691 \text{ in Chloroform})$$

3,624 mg Subst. gaben 10,534 mg CO<sub>2</sub> und 2,897 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,32 H 8,95%

D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa).

300 mg  $\Delta^{5,6}$ -3 $\beta$ -Oxy-17 $\alpha$  $\beta$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Nach Zugabe von weiteren 15 cm<sup>3</sup> Benzol, 285 mg Aluminium-isopropylat und 2 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon wurde das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde anschliessend in 10-proz. eisgekühlte Schwefelsäure eingerührt, das Oxydationsprodukt mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 4:1-Fractionen lieferten nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzin 186 mg Nadeln, die bei 170—172° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +72,5^{\circ} \quad (c = 0,928 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 10,752 mg CO<sub>2</sub> und 2,806 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,76 H 8,43% Gef. C 79,65 H 8,52%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 238 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,50).

## D-Homo-testosteron (XXIII).

150 mg D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 23 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 3 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und 2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 106 mg farblose Nadeln, Smp. 197–198°. Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 155° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +119^{\circ} \quad (c = 0,998 \text{ in Chloroform})$$

3,780 mg Subst. gaben 11,010 mg CO<sub>2</sub> und 3,408 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,49 H 10,08%

Das Produkt zeigte in der Mischprobe mit authentischem Material<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

## D-Homo-testosteron-propionat (XXIIIb).

150 mg D-Homo-testosteron (XXIII) wurden mit 3 cm<sup>3</sup> Propionsäureanhydrid während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand (200 mg) an 8 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 3:2-Fractionen (160 mg) kristallisierten aus Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 128–130°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 115° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +88,9^{\circ} \quad (c = 1,100 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 10,606 mg CO<sub>2</sub> und 3,201 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,02 H 9,53%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

## Zusammenfassung.

Die Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa von Dehydro-epi-androsteron-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid liefert in ausgezeichneter Ausbeute das Oxy-amin XVI, das sich leicht durch Desaminierung in D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) überführen lässt. Ausgehend von diesem bis jetzt nicht beschriebenen Keton konnten nach den in der normalen Steroid-Reihe verwendeten Methoden eine Anzahl Derivate der Ring-Homologen des Testosterons und der Androstendiole leicht erhalten werden.

Das Oxy-amin XVI bildet mit Aceton leicht ein Oxazolidin, das als Zwischenprodukt der Synthese isoliert wurde. Derivate und Umsetzungen desselben sind eingehend untersucht worden.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).

### 143. Sur la structure des solutions aqueuses de carboxyméthylcellulose

par G. Dürig et A. Banderet.

(28 IV 50)

Les multiples emplois que trouvent aujourd'hui les carboxyméthylcelluloses—cmc.— $(C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2CO_2Na)_x)^{1)2)}$  peuvent donner quelque raison d'être à une étude sur la structure de leurs solutions aqueuses. Il apparaît à la lecture des brevets détaillant les modes de préparation<sup>3)</sup> qu'il faudra prendre en considération de nombreux facteurs: nature de la cellulose<sup>4)</sup>, conditions de préparation<sup>5)</sup>, poids moléculaire<sup>6)</sup>, taux de substitution et répartition des substituants. On doit craindre pourtant de ne pas arriver à isoler ces différents facteurs avec une netteté suffisante.

Par un heureux hasard, nous avons été mis en possession de deux échantillons de cmc. préparés tous deux à partir de cellulose de bois et ne présentant que de petites différences dans les degrés de substitution et les degrés de polymérisation—D.P. Pourtant les solutions aqueuses de ces deux produits présentaient, à concentrations égales, des propriétés rhéologiques tout à fait différentes<sup>7)</sup>.

Pour chiffrer ces différences, nous avons préféré à la méthode conventionnelle de Höppler<sup>8)</sup> la méthode employée par Jullander<sup>9)</sup> pour l'étude de gels à base de nitrocellulose. En utilisant son appareil et sa technique de travail, on peut établir la courbe rhéologique donnant le gradient de vitesse en fonction du couple de cisaillement à condition d'admettre que l'espace compris entre le cylindre fixe et le cylindre mobile puisse être considéré comme infiniment étroit.

Il faut reconnaître que l'on ne tient aucun compte de la thixotropie de la solution.

Nous tenons à remercier ici MM. Berger & Prestat d'avoir bien voulu se charger de mener à bien ces mesures.

Il semblait tentant de rechercher sur ces deux échantillons la raison qui confère à leurs solutions aqueuses des propriétés aussi différentes. La fig. 1 montre qu'il s'agit bien de très grandes différences, ce qui nous incite à croire que le critère qui différencie nos deux échantillons doit être essentiel pour la caractérisation de n'importe quelle cmc.

<sup>1)</sup> Hollabaugh, Leland, Burt & Petersen, Ind. Eng. Chem. **37**, 943 (1945).

<sup>2)</sup> A. C. Muhr, Chimia **2**, 242 (1948).

<sup>3)</sup> Worden, Technology of Cellulose Ethers.

<sup>4)</sup> B. F. 830102.

<sup>5)</sup> Comparer par exemple D. R. P. 332203 et B. P. 469901.

<sup>6)</sup> B. F. 825471.

<sup>7)</sup> La fabrication de ces cmc. étant tenue secrète, il nous est malheureusement impossible de détailler leur mode de fabrication.

<sup>8)</sup> F. Höppler, Chem. Zeitg. **66**, 160 (1942); Koll. Zeitschr. **98**, 348 (1942).

<sup>9)</sup> I. Jullander, J. Polym. Sci. **3**, 804 (1948).

## I.

Tout d'abord, il convenait de préciser dans quelle mesure nos deux échantillons étaient bien identiques.

Les produits industriels bruts sont toujours souillés de NaCl, souvent de NaHCO<sub>3</sub>, et sont très chargés d'humidité. Les produits destinés à nos mesures ont été extraits au méthanol contenant 10% d'eau en volume dans un appareil Soxhlet. Dans ces conditions, seules les emc. très fortement substituées (2-2,5 groupes carboxyméthyl par glucose) passent en solution avec les sels minéraux.

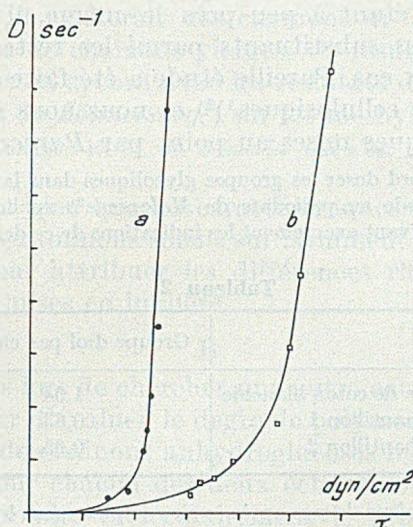


Fig. 1.

a) Echantillon 1.

b) Echantillon 2.

## A.

Nous nous sommes attachés tout d'abord à comparer les compositions chimiques de nos deux échantillons.

1° Dosage des chaînons uroniques dans la chaîne cellulosique. En utilisant la méthode de *Lefèvre & Tollens*<sup>1)</sup> transformée en micro-méthode par *J. Meybeck & F. Kocher*<sup>2)</sup>, on peut constater que nos produits ne contiennent que des traces d'acides uroniques.

2° Dosage des groupes carboxyméthyl: cette étude, déjà poussée très loin par *Sakurada*<sup>3)</sup> a été reprise par *Eyler, Klug & Diephuis*<sup>4)</sup>. Nous avons contrôlé nous-mêmes les méthodes proposées<sup>5)</sup> et donné très nettement la préférence au dosage du groupe OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na soit sous forme de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> après minéralisation, soit, colorimétriquement, sous forme d'acide glycolique après hydrolyse sulfurique.

1) *Lefèvre & Tollens*, B. 40, 4513 (1907).

2) *J. Meybeck & F. Kocher*, communication privée.

3) *I. Sakurada*, Z. Angew. Chem. 42, 640 (1929).

4) *R. W. Eyler, E. D. Klug & F. Diephuis*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 19, 24 (1947).

5) *G. Dürig*, Thèse, Berne 1950.

Tableau 1.

N° de l'échantillon	Dosage du Na	Colorimétrie
1	0,69	0,65
2	0,68	0,67

Résultats exprimés en nombre de groupes carboxyméthyl par glucose.

3° Répartition des substituants. Le taux de substitution dans nos deux produits étant à peu près le même, il convenait de voir si la répartition des substituants parmi les restes glucoses était la même dans les deux cas. Pareille étude a été faite dans le cas de plusieurs autres éthers cellulosiques<sup>1)2)</sup> et nous nous sommes largement inspirés des techniques mises au point par *Purves*.

On peut tout d'abord doser les groupes glycoliques dans la chaîne cellulosique non hydrolysée par la méthode au periodate de *Malaprade*<sup>3)</sup> appliquée par *Davidson*<sup>4)</sup> au cas de la cellulose. En suivant exactement les indications de ce dernier auteur, nous avons obtenu :

Tableau 2.

	Groupe diol par chaînon
Cellulose de coton blanchie	1,04
cmc. échantillon 1 . . . . .	0,63
cmc. échantillon 2 . . . . .	0,65

On peut refaire le même dosage après avoir complètement hydrolysé la chaîne cellulosique. Nous avons opéré selon *Gordon, Wickham & Williams*<sup>5)</sup> à cette différence près que nous avons laissé réagir l'acide sur la cellulose dans un tube scellé sous vide plutôt qu'à l'air libre. Comme le recommande *Purves*<sup>6)</sup>, il est indispensable de faire bouillir le contenu du tube, une fois l'hydrolyse terminée, avec 100 fois son volume d'eau. Et pourtant il reste toujours quelques flocons de substance insoluble. Comme on peut le voir au tableau 3, les résultats obtenus avec la cellulose ne sont pas parfaits. Il se peut qu'ils soient meilleurs pour les cmc., puisque l'hydrolyse a lieu constamment en phase homogène, mais nous n'en avons pas de preuve certaine. Nous avons obtenu :

Tableau 3.

	Moles HIO <sub>4</sub> consommées par unité glucose
Glucose . . . . .	5,05
Cellulose de coton blanchie	4,59
cmc. échantillon 1 . . . . .	4,15
cmc. échantillon 2 . . . . .	4,15

<sup>1)</sup> *C. B. Purves & J. F. Mahoney*, Am. Soc. 64, 9, 15 (1942).

<sup>2)</sup> *Sönnerskog*, Sv. Pappers Tidn. 51, 50 (Chem. Abstr. 42, 6531 (1948)).

<sup>3)</sup> *Malaprade*, Bl. 43, 683 (1928).

<sup>4)</sup> *Davidson*, J. Text. Inst. 31, 81 T (1940).

<sup>5)</sup> *Gordon, Wickham & M. Williams*, Soc. 119, T, 803 (1921).

<sup>6)</sup> *C. B. Purves & J. E. Mahoney*, Am. Soc. 64, 9, 15 (1942).

Les trois données expérimentales ainsi obtenues (taux de substitution, nombre de groupes glycols avant et après hydrolyse) ne suffisent pas pour calculer la répartition moyenne des substituants parmi les chaînons glucosidiques. Il faudrait pour cela disposer de sept mesures différentes. Nous avons pourtant constaté que même en tenant largement compte des erreurs d'expérience, il est impossible de concilier nos valeurs avec une répartition dans laquelle il n'y aurait jamais plus d'un substituant par glucose. La substitution serait donc très hétérogène et il existerait des chaînons di- ou peut-être même trisubstitués à côté de chaînons vierges. Ce résultat est un peu surprenant, mais il est en accord avec les résultats des recherches beaucoup plus poussées de *Sönnerskog*<sup>1)</sup> sur les méthylcelluloses.

Nous tenons à remercier ici M. R. *Schneider* qui s'est chargé de cette partie de notre étude.

Il semble donc bien que les caractéristiques chimiques des deux produits que nous examinons soient suffisamment voisines pour qu'on ne puisse guère leur attribuer les différences rhéologiques considérables qui ont été mises en lumière.

## B.

Il convient dès lors de chercher une autre cause à ces différences. On peut se proposer d'évaluer le degré de polymérisation, c'est-à-dire le nombre moyen de chaînons anhydroglucoses liés chimiquement les uns aux autres, pour chacun des deux échantillons. Pour ce faire, il faut arriver à dissoudre moléculairement le produit, de façon que chaque particule indépendante de soluté soit constituée par une seule chaîne de restes anhydroglucoses liés chimiquement les uns aux autres, sans que deux ou plusieurs de ces chaînes puissent se réunir pour former une particule composée.

Pour des raisons qui vont apparaître au cours de cet exposé nous craignons de tels phénomènes d'association dans les solutions aqueuses de emc. Nous avons donc préféré mettre en œuvre les moyens habituellement employés pour dissoudre moléculairement la cellulose. Nous nous sommes ainsi donné la possibilité de comparer les résultats des mesures faites sur nos produits avec ceux que donne la cellulose dans les mêmes conditions.

On sait que l'on peut nitrer la cellulose presque sans la dégrader en se servant d'un mélange soit phosphonitrique<sup>2)</sup> soit acétonitrique<sup>3)</sup> et que les nitrates de cellulose ainsi préparés sont moléculairement solubles dans l'acétone. Ces mélanges ne nitrent pourtant pas suffisamment les emc. industrielles de degré de substitution 0,6 pour que les produits obtenus soient solubles dans l'acétone. Il a donc fallu recourir à la nitration à température ordinaire au moyen d'acide nitrique anhydre, comme ont fait *Henglein & Schneider* pour nitrer les pectines<sup>4)</sup>. Dans les nitrates de emc. ainsi préparés, on a dosé les groupes

<sup>1)</sup> *Sönnerskog*, Sv. Pappers Tidn. **51**, 50 Chem. Abstr. **42**, 6531 (1948).

<sup>2)</sup> *G. F. Davidson*, J. Text. Inst. **29**, 195 T (1938).

<sup>3)</sup> Voir par exemple *G. Fleury & L. Brissaud*, C. r. **222**, 1051 (1946).

<sup>4)</sup> *Henglein & Schneider*, B. **69**, 307 (1936).

carboxyméthyl colorimétriquement et les groupes nitrates par réduction en solution alcaline sur alliage de *Devarda*<sup>1)</sup>.

Tableau 4.

	Fraction du nitrate obtenu insoluble dans l'acétone	Nombre de groupes substituants par reste glucose	
		OCH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> Na)	ONO <sub>2</sub>
Echantillon 1	5%	0,65	1,31
Echantillon 2	10%	0,67	1,35

Les fractions insolubles dans l'acétone contiennent toutes les deux 1,17 groupe nitrate par reste glucose.

Sur les solutions acétoniques de nitrates de emc. ainsi préparées, nous avons fait les mesures suivantes:

Tableau 5.

	Echantillon		n/c <sup>a)</sup>	VF 3 <sup>2)</sup>	VF 120 <sup>2)</sup>
	1	2			
Viscosité intrinsèque <sup>b)</sup> . . . . .	0,11	0,12	0,25	0,08	0,20
Constante de diffusion × 10 <sup>7</sup> <sup>c)</sup> . . . . .	10,4	9,8		12,1	5,4
Constante de sédimentation <sup>d)</sup> . . . . .	7,7	8,6		8,3	12,0
Volume spécifique en solution . . . . .	0,55	0,54		0,57	0,57

a) Il s'agit d'une nitrocellulose préparée selon<sup>3)</sup> à partir d'un coton blanchi et dégradé.

b) Concentrations exprimées en grammes par litre.

c) Calculées selon la méthode des aires<sup>4)</sup>, concentration 4 g par litre.

d) Extrapolées à la concentration 0 et exprimées en unités *Svedberg*.

Nous tenons à remercier ici M. le professeur *The Svedberg* pour la généreuse hospitalité qu'il a accordée à l'un de nous et pour tous les moyens de travail qu'il a mis à notre disposition à l'Institut de Chimie Physique de l'Université d'Upsal, ainsi que le Dr *B. Rånby* pour son inépuisable complaisance et ses bien profitables suggestions.

Les données du tableau 5 permettent de calculer les poids moléculaires d'après la formule de *Svedberg*<sup>5)</sup> et les degrés de polymérisation en s'aidant des résultats analytiques présentés au tableau 4. Finalement nous avons aussi calculé la constante  $K_m$  de la formule de *Staudinger*.

Tableau 6.

	Echantillon		VF 3	VF 120
	1	2		
Poids moléculaire . . . . .	32160	38680	27800	91000
Degré de polymérisation DP . . . . .	115	137	103	337
$K_n \cdot 10^4$ . . . . .	9,6	9,1	6,9	7,0

<sup>1)</sup> Voir par exemple *F. Trombe, M. Foex & G. Champetier*, An. de Chimie [12] 4, 784 (1949).

<sup>2)</sup> Exemples tirés de la thèse de *I. Jullander*, Ark. Kem. 21A, n° 8 (1945).

<sup>3)</sup> *G. F. Davidson*, J. Text. Inst. 29, 195 T (1938).

<sup>4)</sup> *O. Lamm*, Thèse, Nov. Acta Reg. Soc. Sc. Upsal. [4] 10, 6 (1937).

<sup>5)</sup> *The Svedberg & K. O. Pedersen*, Die Ultrazentrifuge.

On peut être frappé de constater des fluctuations importantes dans la valeur de  $K_m$ . Comme il s'agit ici de produits de D. P. voisins, on peut croire que ces fluctuations sont dues à des différences de polydispersité dans les différents produits.

Les chiffres du tableau 5 font ressortir une certaine analogie entre les nitrates de cellulose et de emc., ce qui nous permet de supposer que, tout comme les nitrates de cellulose, les nitrates de emc. sont moléculairement dispersés dans l'acétone.

Les nitrates de emc. ne donnent pas de cendres à la calcination. On peut donc être assuré que les groupes carboxyméthyl s'y trouvent à l'état d'acide libre. Nous avons observé que si l'on neutralise partiellement ces groupes acides en solution acétonique au moyen de gaz ammoniac, il apparaît sur le diagramme de sédimentation une seconde composante qui a une constante de sédimentation de l'ordre de 18 à 20 u. Sv. (fig. 2; B). On peut supposer qu'il s'agit d'une association moléculaire pour laquelle apparemment les groupes carboxy ionisés jouent un rôle essentiel. Comme l'acétone est un solvant relativement peu ionisant et le groupe  $-\text{CO}_2\text{H}$  un acide relativement faible, on peut supposer aussi que les molécules de nitrate d'acide cellulose-glycolique libre sont relativement peu ionisées, donc relativement peu associées. L'emploi de la formule de *Svedberg* est dès lors admissible et les chiffres du tableau 6 peuvent être considérés comme assez exacts.

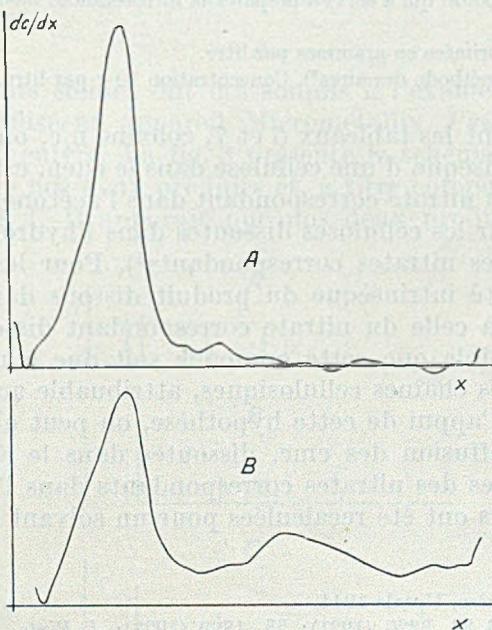


Fig. 2.

- A) Produit non neutralisé.  
 B) Produit partiellement neutralisé.

On ne saurait nier que la technique de nitration que nous avons été obligés d'employer risque bien de causer une certaine dégradation des chaînes cellulosiques. Il était donc indiqué de recouper les résultats obtenus sur les nitrates par ceux que peut donner une technique de dissolution différente.

L'emploi de la solution d'hydroxyde de cuivre ammoniacal est lié à de sérieux inconvénients dus à l'attaque de la cellulose par l'oxygène. Il convient, pour faire des mesures valables, d'opérer en atmosphère inerte<sup>1)</sup>. Mais on sait que la cellulose se dégrade notablement moins vite quand elle est dissoute dans une solution aqueuse d'hydroxyde de cuivre-éthylènediamine (cuen.)<sup>2)</sup>. Ce solvant est un peu moins efficace que le précédent en ce sens qu'il ne dissout qu'à peine le coton vierge, mais il se prête bien à la dissolution des celluloses dégradées et de nos emc.

Sur ces solutions, on peut mesurer la viscosité intrinsèque selon la technique classique, et la constante de diffusion selon *Lamm*<sup>3)</sup>. Malheureusement, la solution est trop colorée pour que l'on y puisse mesurer la constante de sédimentation du soluté dans l'ultracentrifugeuse de *Svedberg*. Voici nos résultats:

Tableau 7.

	Echantillon		Coton dégradé <sup>a)</sup>
	1	2	
Viscosité intrinsèque <sup>b)</sup> . . . . .	0,17	0,39	0,11
Constante de diffusion <sup>c)</sup> . . . . .	0,42	0,20	

a) Il s'agit du même coton qui a servi à préparer la nitrocellulose n/c dont il est question au tableau 5.

b) Concentrations exprimées en grammes par litre.

c) Calculées selon la méthode des aires<sup>3)</sup>. Concentration 10 g par litre.

En comparant les tableaux 5 et 7, colonne n/c, on remarque que la viscosité intrinsèque d'une cellulose dans le cuen. est grossièrement moitié de celle du nitrate correspondant dans l'acétone. On a constaté le même fait pour les celluloses dissoutes dans l'hydroxyde de cuivre ammoniacal et les nitrates correspondants<sup>4)</sup>. Pour les emc. au contraire, la viscosité intrinsèque du produit dissous dans le cuen. est bien supérieure à celle du nitrate correspondant dissous dans l'acétone. Il est possible que cette anomalie soit due à une association marquée entre les chaînes cellulosiques, attribuable aux groupes carboxy ionisés. A l'appui de cette hypothèse, on peut observer que les constantes de diffusion des emc. dissoutes dans le cuen. sont bien inférieures à celles des nitrates correspondants dans l'acétone quand toutes ces valeurs ont été recalculées pour un solvant ayant la viscosité de l'eau.

<sup>1)</sup> *N. Gralén*, Thèse, Upsala 1944.

<sup>2)</sup> *V. Traube*, B. 54, 3220 (1921); 55, 1899 (1922); *J. Pinte*, Bull. Inst. Textile France 1948, n° 7, 21.

<sup>3)</sup> *O. Lamm*, Thèse, Nov. Acta Reg. Soc. Sc. Upsal. [4] 10, 6 (1937).

<sup>4)</sup> *N. Gralén*, Thèse, Upsala 1944.

Tableau 8.

Constantes de diffusion recalculées pour l'eau			
Echantillon 1		Echantillon 2	
cuen.	nitrate	cuen.	nitrate
$1,06 \cdot 10^{-7}$	$3,3 \cdot 10^{-7}$	$0,51 \cdot 10^{-7}$	$3,2 \cdot 10^{-7}$

Les différences entre les viscosités intrinsèques et les constantes de diffusion dans le cuen et l'acétone sont beaucoup plus marquées dans le cas de l'échantillon 2. Un calcul élémentaire montre que le degré d'association de 2 serait à peu près le double de celui de l'échantillon 1. On en vient à admettre, pour l'échantillon 2, une nouvelle cause d'association en plus des liaisons par groupes carboxy ionisés.

C'est pourquoi nous n'avons pas jugé indiqué de faire des mesures de grandeurs moléculaires en solutions aqueuses.

Il semble donc que l'échantillon 2 ait un poids moléculaire supérieur de quelque 20 % à celui de l'échantillon 1. Cette différence semble pourtant trop petite pour expliquer les différences de comportement rhéologique constatées.

## II.

La différence entre nos deux échantillons ne semblant pas résider dans la molécule même, il était naturel de la rechercher dans le mode d'aggrégation des molécules entre elles.

### A.

Les produits solides ont été soumis à l'examen aux rayons X. Nous avons utilisé un appareil Micrometallix *Philips*, muni d'une anticathode de cuivre. La fig. 3 présente le schéma des diagrammes de rayons X de nos deux produits et, à titre comparatif, de la cellulose mercerisée I. Il apparaît que nos deux produits ont le même

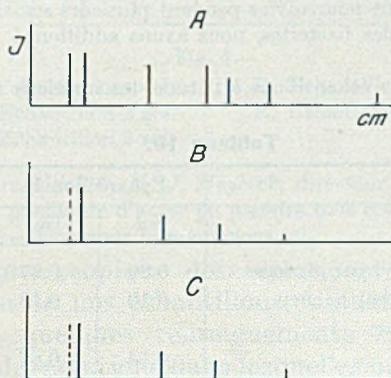


Fig. 3.

A) Cellulose mercerisée.

B) Echantillon 2.

C) Echantillon 1.

type de réseau, différent de celui de la cellulose mercerisée. L'échantillon 2 est beaucoup plus cristallisé que le 1. Cette différence demeure si on étudie des produits récupérés après dissolution.

On ne conçoit pas pourquoi, par précipitation de leurs solutions aqueuses, les deux produits prendraient une cristallinité aussi différente. Il faut admettre que cette cristallinité se conserve, au moins partiellement, à l'état dissous, c'est-à-dire qu'en soit-disant solution aqueuse, les chaînes cellulosiques restent, partiellement du moins, rangées parallèlement en cristallites formant des micelles.

### B.

Par ailleurs, on peut constater que si les pâtes titrant 4% de substance sèche — comme celles que nous avons employées pour nos essais rhéologiques — sont stables, les solutions à 1 ou 2% abandonnent peu à peu une sorte de gel parfaitement transparent qui se rassemble au fond du récipient.

Nous avons réalisé de façon systématique la séparation du gel et du sol en opérant dans des solutions de NaCl 0,1-n. pour diminuer le gonflement de la fraction gel et en centrifugeant les solutions pour obtenir un gel compact facile à séparer par décantation.

Chaque fraction a été purifiée par le même procédé en répétant l'opération jusqu'à ce qu'on ne détecte plus de dépôt dans la partie sol, et pas de fraction soluble précipitable par l'acétone dans le gel<sup>1)</sup>.

Les fractions existent dans nos deux produits dans les proportions suivantes:

Tableau 9.

	Echantillon	
	1	2
Fraction sol . .	65,7%	29,8%
Fraction gel . .	33,5%	69,6%

Nous avons vérifié que la solution de sol ne forme pas, peu à peu, de nouvelles portions de gel et que le gel ne se décompose pas en sol.

Ces expériences se sont poursuivies pendant plusieurs semaines. Pour empêcher les cmc. d'être détruites par des bactéries, nous avons additionné toutes nos solutions de m-crésol.

Pour chacun des deux échantillons à l'étude, les fractions sol et gel ont été analysées comme les produits bruts.

Tableau 10.

	Echantillon 1		Echantillon 2	
	Sol	Gel	Sol	Gel
Groupes carboxyméthyl par glucose .	0,80	0,67	0,81	0,53
Viscosité intrinsèque dans le cuen. . .	0,10	0,18	0,14	0,35
Groupes diol par glucose				
avant hydrolyse . . . . .	0,54	0,67	0,54	0,65
après hydrolyse . . . . .	4,07	3,62	4,23	3,87

<sup>1)</sup> G. Dürig, Thèse Berne 1950.

Il est extrêmement curieux de constater que dans l'un et l'autre cas, le gel pourtant moins substitué fournit après hydrolyse un moins grand nombre de groupes glycols attaquables par l'acide periodique. Il en faut conclure que dans le gel les substituants se trouvent préférentiellement placés dans la position 2 qui fournit à l'hydrolyse les carboxyméthylglucoses les plus pauvres en groupes glycols.

De plus, le diagramme de diffraction des rayons X révèle un taux de cristallinité beaucoup plus grand dans le gel que dans le sol, et dans les fractions du 2<sup>e</sup> échantillon, une cristallinité supérieure à celle que l'on observe dans les fractions correspondantes de l'échantillon 1.

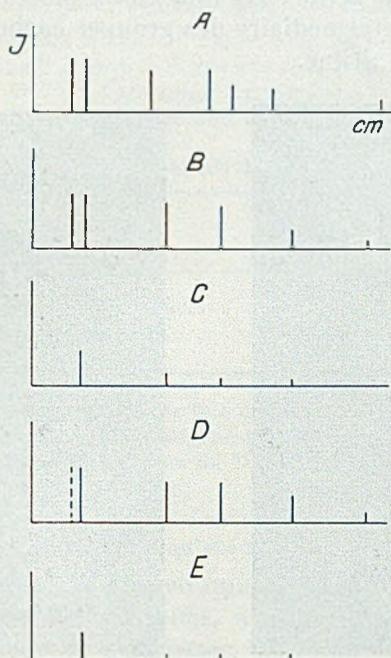


Fig. 4.

- |                          |                       |
|--------------------------|-----------------------|
| A. Cellulose mercerisée. | D. Echantillon 1 gel. |
| B. Echantillon 2 gel.    | E. Echantillon 1 sol. |
| C. Echantillon 2 sol.    |                       |

Nous devons à l'amabilité de M. J. Meybeck, directeur du Centre de Recherches Textiles de Mulhouse, la possibilité d'avoir pu prendre tous ces clichés à l'aide de l'appareillage dont il dispose, ce dont nous le remercions ici.

Un examen microscopique des «solutions» aqueuses des deux fractions de chacun de nos échantillons, similaire de celui qu'a fait Höppler<sup>1)</sup>, apporte quelques renseignements supplémentaires. Les deux sols donnent des solutions dans lesquelles on ne voit absolument rien au microscope. Dans les pâtes préparées à partir des gels au

<sup>1)</sup> Höppler, Koll. Zeitschr. 98, 348 (1942).

contraire, on découvre des débris de fibrilles cellulósiques dans une série d'états intermédiaires entre l'état naturel et la dissolution totale. Les fibrilles que l'on voit dans le gel n° 1 sont dans un état de désagrégation beaucoup plus avancé que celles du gel n° 2.

On a ainsi la preuve visible que la carboxyméthylation n'a pas été poussée jusqu'à la dispersion complète de la cellulose en chaînes isolées. Les fibrilles en voie de désagrégation seraient le premier stade de l'évolution; les agrégats cristallins mis en évidence par les rayons X représenteraient le deuxième; ils existent encore dans une faible proportion dans les sols où l'on a constaté l'absence d'éléments visibles à structure végétale. La molécule isolée, sans doute associée à ses voisines par l'intermédiaire des groupes carboxyméthyl chargés, représenterait l'état ultime.



Gel n° 1.



Fig. 5.

Gel n° 2.

Des micelles cellulósiques à caractère cristallin du même genre ont déjà été signalées par *Signer & Pfister*<sup>1)</sup> et ont même été isolées par *Rånby & Ribí*<sup>2)</sup>.

Nous pouvons maintenant penser que dans le cas où les molécules constituantes sont à peu près semblables, c'est la quantité relative de gel qui conditionne les propriétés rhéologiques des emc. Le gel est constitué par un agrégat de chaînes cellulósiques cristallisé, résidu de l'agencement des chaînes cellulósiques dans la cellulose native.

<sup>1)</sup> X. Pfister, Thèse, Berne 1949.

<sup>2)</sup> B. Rånby & E. Ribí, Acta Chim. Scand. 3, 649 (1949).

Il se peut que la deuxième cause d'association entre chaînes que l'on a supposé exister au § I B (tableau 8) soit un reste des forces liant les chaînes dans les cristallites. Le cuen. que l'on sait être un solvant médiocre de la cellulose ne pourrait ainsi pas dissoudre absolument tous les cristallites.

### III.

Le schéma proposé explique les propriétés constatées dans une certaine mesure; on peut le confirmer par une voie indépendante.

On sait que la cellulose possède un certain nombre de solvants capables de la dissoudre moléculairement, telle la solution d'hydroxyde de cuivre ammoniacal<sup>1)</sup>. Si l'on élimine le solvant, la cellulose reprécipite en ne reprenant qu'une faible cristallinité.

Nous avons donc dissous la cmc. n° 2 dans cette liqueur de *Schweitzer*. Une technique opératoire appropriée<sup>2)</sup> permet de faire cette dissolution à l'abri de l'air, puis d'éliminer, toujours à l'abri de l'air, l'ammoniac par pompage et le cuivre par électrolyse. On compare alors le produit brut et le produit qui a subi ce traitement.

Tableau 11.

	Echantillon 2	
	brut	traité
Viscosité intrinsèque dans le cuen. . . . .	0,37	0,35
Taux de substitution . . . . .	0,66	0,66

Nous croyons pouvoir considérer le fait que la viscosité dans le cuen. n'a guère diminué comme une preuve d'une faible dégradation de la molécule de cellulose, bien que la viscosité ne soit pas une mesure directe du D. P. dans un solvant où l'association est aussi considérable.

On constate que le produit traité n'abandonne plus de gel.

Aux rayons X il ne présente plus qu'une faible cristallinité.

On a ainsi apporté la preuve que le gel est dû à une association cristalline de chaînes cellulosiques, association stable à l'eau, mais détruite par la liqueur de *Schweitzer*.

### RÉSUMÉ.

Nous avons étudié deux carboxyméthylcelluloses ayant à peu près les mêmes caractéristiques moléculaires. Leur comportement rhéologique très différent s'explique par le fait qu'elles contiennent des proportions très différentes d'une fraction gonflant fortement dans l'eau mais insoluble. Cette fraction est partiellement cristallisée et garde encore dans une faible mesure, la structure végétale de la cellulose de départ.

C'est donc l'état micellaire qui caractérise les carboxyméthylcelluloses bien plutôt que les grandeurs moléculaires.

<sup>1)</sup> *N. Galén*, Thèse Upsala (1944).

<sup>2)</sup> *G. Dürig*, Thèse Berne (1950).

Par ailleurs, on a mis en évidence des phénomènes d'association entre molécules par les groupes carboxyméthyl ionisés de sorte que, dans les solutions de carboxyméthylcellulose, existe une double association de molécules, l'une amorphe, se formant spontanément grâce aux groupes ionisés, l'autre cristalline, stable, mais ne se formant pas spontanément.

Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse,  
laboratoire de Chimie colloïdale.

## 144. Über die Berechnung von Adsorbieren

von Hs. H. Günthard, M. Kohler, H. R. Pfister, H. Auerswald und B. Messikommer.

(4. V. 50.)

### Einleitung.

Bei der Untersuchung der katalytischen Dehydrierung alicyclischer Verbindungen in Reaktionsrohren stiessen wir auf die Frage der Dimensionierung solcher Apparate und der Analyse der in ihnen sich abspielenden Prozesse, insbesondere der ihre Geschwindigkeit bestimmenden Schritte. In allen Fällen der heterogenen katalytischen Dehydrierung spielen sowohl die chemische Kinetik der Dehydrierungsreaktion als auch Transportphänomene eine Rolle, und der Gesamtprozess selbst setzt sich meist in komplizierter Weise aus diesen Einzelprozessen zusammen. Es empfiehlt sich daher, bei der Analyse solcher Vorgänge die Erscheinungen unter Voraussetzung spezieller, verhältnismässig einfacher Grenzfälle mathematisch zu untersuchen und sie mit den Tatsachen zu vergleichen. Im folgenden wird die theoretische Untersuchung der Vorgänge in Reaktionsrohren in einigen solchen Fällen wiedergegeben, da sie für die Anwendung in der Technik geeignet erscheinen.

### Zeichenerklärung<sup>1)</sup>.

$v$ ; [Dimension  $lt^{-1}$ ]: Vektor des Strömungsfeldes einer Gasmischung im Reaktionssystem.

$d\Omega$ , [ $l^2$ ]: Flächenelement einer geschlossenen regulären, einfach zusammenhängenden Fläche  $\Sigma$ , die das Volumen  $V$  umschliesst.

$c(x, t)$ , [Mol.  $l^{-3}$ ]: Konzentration des Sorbenden im Gasraum als Funktion des Ortes  $x$  und der Zeit  $t$ .

$n(x, t)$ , [Mol Sorbend/g Adsorbens]: Beladung des Adsorbens als Funktion des Ortes und der Zeit.

$\rho'$ , [ $ml^{-3}$ ]: Schüttdichte des Adsorbens.

$\rho$ , [ $ml^{-3}$ ]: Dichte des Adsorbens.

<sup>1)</sup> Fettgedruckte Zeichen bedeuten Vektoren.

$$\sigma = 1 - \frac{\rho'}{\rho}, [0].$$

t, [t]: Zeit.

A, [ $l^3m^{-1}$ ]: Konstante der als linear vorausgesetzten Adsorptionsisotherme (s.u.).

$k_a$ , [ $t^{-1}$ ]: Geschwindigkeitskonstante der Adsorption.

$k_r$ , [ $t^{-1}$ ]: Geschwindigkeitskonstante der chemischen Reaktion erster Ordnung des adsorbierten Stoffes.

In allen unten behandelten Fällen wurden folgende wichtige Voraussetzungen gemacht:

1. Das Strömungsfeld im linearen System wird als im Mittel homogen vorausgesetzt.
2. Die Temperatur im ganzen System soll konstant sein.
3. Der adsorbierte Stoff soll als verdünnte Lösung in einem inerten Gas vorliegen, derart, dass  $|(\nabla v) \cdot c| \ll (v; \nabla c)$ .
4. Die Beladung soll so klein sein, dass als Adsorptionsisotherme der lineare Zusammenhang  $n = A \cdot c$  gültig ist.
5. Die Strömungsgeschwindigkeit  $|v|$  soll nicht zu klein sein, so dass die axiale Diffusion (Diffusion des adsorbierten Stoffes  $||v|$  vernachlässigt werden kann<sup>1)</sup>).

Die mathematische Behandlung gliedert sich wie folgt:

1. Aufstellung der Differentialgleichung durch Betrachtung der Massenbilanz.
2. Einführung neuer Variablen, um die Gleichungen von Konstanten möglichst weitgehend zu befreien.
3. Transformation der Gleichungen mittels der einseitig unendlichen *Laplace-Transformation*<sup>2)</sup>

$$\mathfrak{L}_t[F(t)] = \int_0^{\infty} e^{-pt} F(t) dt = f(p)$$

in den Bildraum.

4. Berechnung der allgemeinen Lösung im Bildraum, zugehörig zur beliebigen Beladung  $n(x, 0)$  zur Zeit  $t = 0$ , der Gaskonzentration  $c(x, 0)$  zur Zeit  $t = 0$  und der Randbedingung  $c(0, t)$ , d.h. der Gaskonzentration als Zeitfunktion beim Eintritt in den Adsorber.

5. Berechnung der speziellen Lösung, die zu den folgenden Anfangs- und Randbedingungen gehört:

$$\text{Anfangsbedingung} \begin{cases} n(x, 0) = 0 & \text{unbelasteter Adsorber bei Beginn.} \\ c(x, 0) = 0 & \text{Gasstrom frei von Sorbend bei Beginn.} \end{cases}$$

Randbedingung:  $c(0, t) = E(t) \cdot c_0$ , wobei  $E(t)$  den Einheitsstoss darstellen soll, d.h. diejenige Funktion der Zeit, für die

$$E(t) = 0 \quad t < 0^3) \\ E(t) = 1 \quad t \geq 0$$

Der Einheitsstoss wird wie üblich analytisch durch das *Fourier-Integral*

$$E(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\Gamma} \frac{e^{pt}}{p} dp$$

<sup>1)</sup> Dieser Effekt wurde im Falle reiner Adsorption von *E. Wicke*, Koll. Z. **86**, 295 (1939), berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Zur *Laplace-Transformation* siehe bei *L. Doetsch*, *Laplace-Transformation*, Springer 1937.

<sup>3)</sup> Die Bildfunktion zu  $E(t)$  ist  $1/p$ .

dargestellt, wenn als Integrationsweg  $\Gamma$  der Hakenweg längs der imaginären Achse von  $-\infty$  bis  $+\infty$  ( $i^2 = -1$ ) mit Haken um den Ursprung gewählt wird.

6. Berechnung und — soweit möglich — Diskussion der Originalfunktion.

In allen Fällen wird die *Laplace*-Transformation auf die Zeitkoordinate ausgeübt<sup>1</sup>).

### 1. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich praktisch augenblicklich ein, es finde keine chemische Reaktion statt<sup>2</sup>). Formuliert man die Massenbilanz für ein beliebiges Teilvolumen  $V$  mit einer Oberfläche  $\Sigma$ , welche vollständig im Gasraum verlaufe, so wird

$$-\oint_{\Sigma} (vc, df) = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n \varrho' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV \quad (1)$$

wo  $n = n(\mathbf{x}, t)$  und  $c = c(\mathbf{x}, t)$ .

Wendet man den *Gauss*'schen Satz auf die linke Seite von (1) an:

$$\oint_{\Sigma} (vc, df) = \int_V c(\nabla v) dV + \int_V (v; \nabla c) dV,$$

so muss, wegen der Gültigkeit von (1) für jede beliebige (mathematisch) erlaubte Fläche  $\Sigma$ , sein:

$$c(\nabla v) + (v; \nabla c) + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0^3). \quad (2)$$

Ist das Strömungsfeld homogen, parallel der  $x$ -Achse gerichtet, so folgt, unter Benutzung der obigen Voraussetzung 3,

$$v \frac{\partial c}{\partial x} + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0 \quad (2')$$

und, da  $n(\mathbf{x}, t) = A \cdot c(\mathbf{x}, t)$  für alle  $\mathbf{x}$  und  $t$  sein soll, mit

$$\frac{\varrho'' \cdot A}{v} = a, \quad \text{wo } \varrho'' = \varrho' + \frac{\sigma}{A}$$

$$x' = ax, \quad n = y(x, t)$$

wird (2') frei von Konstanten

$$\frac{\partial n}{\partial x'} + \frac{\partial n}{\partial t} = 0.$$

Diese Gleichung hat Integrale von der Form  $f(t - x)$ ,  $x$  wieder an Stelle von  $x'$  geschrieben<sup>4</sup>), wo  $f$  eine beliebige (zulässige) Funktion sein kann.

<sup>1</sup>) Die *Laplace*schen Bilder der hierbei auftretenden Funktionen siehe z.B. bei *L. Doetsch*, loc. cit.

<sup>2</sup>) Diesen Fall siehe z.B. auch bei *A. Eucken*, Grundriss der physikalischen Chemie, 5. Auflage, Leipzig 1942, S. 271. Dort fehlt allerdings das Glied  $\sigma \cdot \partial c / \partial t$  und die Ableitung der Differentialgleichung erfolgt auf Grund weniger allgemeiner Betrachtungen.

<sup>3</sup>)  $(\nabla v) = \text{div } v$ ,  $\nabla c = \text{grad } c$ .

<sup>4</sup>) Spezielle Fälle dieser Funktionen sind bei *A. Eucken*, loc. cit., beschrieben.

## 2. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich momentan ein, der Sorbend erfahre eine heterogene einseitige Reaktion erster Ordnung gemäss der Gleichung

$$\frac{\partial n}{\partial t}_{(\text{chem. Reaktion})} = -k_r \cdot n$$

Massenbilanz:

$$-\oint_{\Sigma} (vc, dt) - \int_V k_r n q' dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n q' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV.$$

Differentialgleichung (gleiche Voraussetzungen wie bei (2')!):

$$v \frac{\partial c}{\partial x} + k_r q' n + q' \frac{\partial n}{\partial t} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} = 0, \quad (3)$$

also mit

$$\begin{aligned} c &= \frac{n}{A} & q'' &= q' + \frac{\sigma}{A} & b &= \frac{A q'}{v} \\ x' &= b \cdot k_r \cdot s & t' &= \frac{1}{q''} \cdot t & Y &= n \\ & & & & & \frac{\partial Y}{\partial x} + \frac{\partial Y}{\partial t} + Y = 0, \end{aligned} \quad (3a)$$

wenn wieder  $x$  für  $x'$ ,  $t$  für  $t'$  geschrieben wird.

Anwendung der *Laplace*-Transformation  $\mathcal{L}_t$  gibt im Bildbereich die gewöhnliche Differentialgleichung [ $\mathcal{L}_t Y(x, t) = \bar{y}(x, p)$ ]

$$\frac{\partial \bar{y}(x, p)}{\partial x} + (p+1) \bar{y}(x, p) = Y(x, 0) \quad (3b)$$

mit dem allgemeinen Integral

$$\bar{y}(x, p) = e^{-(p+1)x} \left\{ y(0, p) + \int_0^x Y(\xi, 0) e^{(p+1)\xi} d\xi \right\}, \quad (3c)$$

wo  $y(0, p) = \mathcal{L}_t(Y(0, t))$  das *Laplace*'sche Bild der Randbedingung ist. Für die oben angegebenen speziellen Anfangs- und Randbedingungen

$$Y(x, 0) = c(x, 0) = 0 \quad \text{und} \quad c(0, t) = c_0 \cdot E(t)$$

wird aus (3c) die spezielle Bildfunktion

$$\bar{y}(x, p) = A \cdot c_0 \cdot e^{-x} \frac{e^{-xp}}{p}, \quad (3d)$$

zu der das Original (bis auf einen konstanten Faktor)

$$Y(x, t) = e^{-x} \cdot E(t-x) \quad (3e)$$

gehört.

Dies hat für die Beladung als Zeit- und Ortsfunktion eine einfache Bedeutung, die man aus der folgenden Figur 1 ohne weiteres entnehmen kann.

Die Front pflanzt sich also mit derselben Geschwindigkeit wie beim Fall 1, jedoch mit der Höhe  $e^{-x}$  längs der  $x$ -Achse fort.

Ist ferner  $A \rightarrow \nu B + \mu C$  die Reaktionsgleichung, nach welcher sich der adsorbierte Stoff A umwandelt, und entstehen pro Mol A  $\nu$  Mole des Stoffes B, wobei B gasförmig anfallt und momentan, ohne die Reaktion zu hemmen, desorbiert werde, so ist die zur Zeit  $t$  pro Zeiteinheit aus dem Rohr austretende Menge B gegeben durch

$$f k_r \varrho' \int_0^1 n \left( x, t - \frac{1-x}{\nu} \right) dx,$$

wo  $f [l^2]$ : Querschnittsfläche des Rohres.

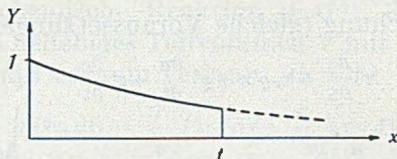


Fig. 1.

Für (3d) ergibt dies (wieder bis auf einen Faktor)

$$\frac{f \nu \varrho'}{b} \left\{ 1 - \exp \left( -b k_r \cdot \frac{t\nu - 1}{\varrho'' \nu b k_r - 1} \right) \right\} \quad (3f)$$

### 3. Fall.

Das Adsorptionsgleichgewicht stelle sich gemäss der Gleichung

$$\frac{\partial n}{\partial t}_{(\text{Ads.})} = k_a (n_{\text{Gl.}} - n) = k_a [A c(x, t) - n(x, t)]$$

(also wie eine zweiseitige Reaktion mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_a$ ) ein.

a) Massenbilanz:

$$-\oint (vc, dt) = \frac{\partial}{\partial t} \int_V n(x, t) \varrho' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_V c \sigma dV \quad (4)$$

b) Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = A k_a c(x, t) - k_a n(x, t).$$

Hieraus folgt das System gekoppelter, partieller, linearer Differentialgleichungen (mit konstanten Koeffizienten!)

$$\left. \begin{aligned} \nu \frac{\partial c}{\partial x} + \sigma \frac{\partial c}{\partial x} + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \\ -A k_a c + k_a n + \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4a)$$

Dieses System lässt sich nicht mehr durch lineare Substitution frei von Konstanten machen. Mittels der Ansätze

$$\alpha = \frac{\sigma}{A \varrho'} \quad a = \frac{A \varrho'}{\nu}$$

$$x' = k_a \cdot a \cdot x \quad Y = k_a \cdot n \quad Z = k_a \cdot A \cdot c \quad t' = k_a \cdot t$$

wird aus (4a) (wieder  $x$  für  $x'$ ,  $t$  für  $t'$  geschrieben) das System

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial Z}{\partial x} + \alpha \frac{\partial Z}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial t} &= 0 \\ -Z + Y + \frac{\partial Y}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4b)$$

mit den Anfangsbedingungen  $Z(x, 0)$ ,  $Y(x, 0)$  und der Randbedingung  $Z(0, t)$ .

Das Bild zu (4b) ist

$$(\Omega_t(Z(x, t)) = z(x, p), \quad \Omega_t(Y(x, t)) = y(x, p))$$

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial y}{\partial x} + p \left( \alpha + \frac{1}{1+p} \right) y &= \Phi(x, p) \\ \frac{\partial z}{\partial x} + p \left( \alpha + \frac{1}{1+p} \right) z &= \Psi(x, p) \end{aligned} \right\} \quad (4d)$$

falls das direkt aus (4b) entstehende System (4c)

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial x} + \alpha(pz - Z(x, 0)) + py - Y(x, 0) &= 0 \\ -z + py - Y(x, 0) + y &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4c)$$

durch lauter lineare Operationen separiert wird und  $\Phi(x, p)$  und  $\Psi(x, p)$  die folgende Bedeutung haben

$$\begin{aligned} \Phi(x, p) &= \frac{1}{p+1} \left[ \alpha \cdot Z(x, 0) + (1 + \alpha p) Y(x, 0) + \frac{dY(x, 0)}{dx} \right] \\ \Psi(x, p) &= \left( 1 - \frac{p}{p+1} \right) Y(x, 0) + \alpha \cdot Z(x, 0). \end{aligned}$$

Die allgemeine Lösung des Systems (4d) im Bildbereich ergibt sich wieder zu

$$z(x, p) = \left\{ \Omega_t(Z(0, t)) + \int_0^x \Psi(\xi, p) \exp \left( \left( \alpha p + \frac{p}{p+1} \right) \xi \right) d\xi \right\} \exp \left( - \left( \alpha p + \frac{p}{p+1} \right) x \right) \quad (4e)$$

$$y(x, p) = \left\{ \Omega_t(Y(t, 0)) + \int_0^x \Phi(\xi, p) \exp \left( \left( \alpha p + \frac{p}{p+1} \right) \xi \right) d\xi \right\} \exp \left( - \left( \alpha p + \frac{p}{p+1} \right) x \right).$$

Aus den speziellen Anfangsbedingungen  $Z(x, 0) = 0$ ,  $Y(x, 0) = 0$  und der Randbedingung  $Z(0, t) = E(t)$  ergibt sich die spezielle Lösung im Bildbereich<sup>1)</sup>

$$z(x, p) = e^{-x} \cdot \frac{e^{-p\alpha x}}{p} \cdot e^{\frac{x}{p+1}} = e^{-x} \cdot \frac{e^{-p\alpha x}}{p} + e^{-x} \frac{e^{-p\alpha x}}{p} \left( e^{\frac{x}{p+1}} - 1 \right), \quad (4f)$$

zu der das Original

$$Z(x, t) = e^{-x} \left[ E(t - \alpha x) + \int_0^{t-\alpha x} e^{-\tau} \frac{d}{d\tau} J_0(2i\sqrt{x\tau}) d\tau \right] \quad (4g)$$

<sup>1)</sup> Im allgemeinen ist  $Y(0, t)$  nicht bekannt und als Folge anzusehen, daher hat hier nur die Rücktransformation des Bildes von  $Z(x, p)$  Interesse.

gehört.  $J_0(x)$  ist die *Bessel'sche* Funktion mit dem Index 0. Wegen  $J'_0(x) = -J_1(x)$  ist das Integral

$$\int_0^{t-\alpha x} e^{-\tau} \frac{d}{d\tau} (J_0(2i\sqrt{x\tau})) d\tau = \sqrt{x} \int_0^{t-\alpha x} \frac{e^{-\frac{\alpha x}{\tau}}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{x\tau})) d\tau$$

und diese Form ist für numerische Auswertung<sup>1)</sup> bequemer. Das Verhalten der Funktion  $Z(x, t)$  ist gemäss (4g) qualitativ anschaulich evident: dem schon bei Fall (2) auftretenden Einheitsstoss überlagert sich eine von der endlichen Adsorptionsgeschwindigkeit herrührende Korrektur in Form des zweiten Summanden. Da das obige Integral für  $t - \alpha x \rightarrow \infty$  existiert<sup>2)</sup>, so ergibt sich für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = e^{-x} \left[ 1 + \sqrt{x} \int_0^{\infty} \frac{e^{-\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{x\tau})) d\tau \right]. \quad (4h)$$

Durch die Substitution  $\tau = v^2$  ergibt sich für das Integral von (4h) der Ausdruck

$$-2i \int_0^{\infty} e^{-v^2} J_1(2i\sqrt{xv}) dv = \frac{\Gamma(1)\sqrt{x}}{\Gamma(2)} \cdot {}_1F_1(1; 2; x),$$

welcher einen Spezialfall der *Hankel'schen* Verallgemeinerung von *Weber's* erstem Exponentialintegral darstellt. Die darin auftretende *Pochhammer'sche* Reihe  ${}_1F_1(1; 2; x)$ , eine verallgemeinerte hypergeometrische Funktion, hat den Wert

$$\frac{1}{x} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{x^n}{n!} = \frac{1}{x} (e^x - 1). \quad 3)$$

Es ergibt sich somit für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = 1 \quad (4k)$$

wie es sein muss.

Die Beladung  $Y(x, t)$  erhält man am leichtesten aus der zweiten Gleichung des Systems (4b) zu

$$Y(x, t) = e^{-t} \int_0^t Z(x, \tau) e^{\tau} d\tau.$$

Ein gewisses Interesse hat noch die Grösse  $Y(0, t)$ , d. h. die Beladung beim Eintritt in den Adsorber. Sie ergibt sich aus (4i) unter Berücksichtigung von (4g) als eine Funktion vom Typus  $1 - e^{-t}$ , deren Verlauf wohl bekannt ist.

<sup>1)</sup> Eine geschlossene Auswertung ist nicht bekannt.

<sup>2)</sup> Siehe *G. N. Watson, Theory of Bessel Functions*, Cambridge, University Press, 1944.

<sup>3)</sup> *G. N. Watson, loc. cit.*, S. 393 und S. 100.

## 4. Fall.

Unter der Annahme einer gleichzeitig stattfindenden chemischen Reaktion erster Ordnung modifiziert sich die Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes zu:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_a(n_{\text{Gl.}} - n) - k_r n = k_a A c - (k_a + k_r) n.$$

Entsprechend wird die Gleichung der Massenbilanz verändert.

a) Massenbilanz:

$$-\oint_{\Sigma} (vc, dt) - k_r \int_{\tilde{V}} n(x, t) \varrho' dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\tilde{V}} n(x, t) \varrho' dV + \frac{\partial}{\partial t} \int_{\tilde{V}} c \sigma dV$$

b) Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k_a A c - (k_a + k_r) n$$

Das System der gekoppelten, partiellen, linearen Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten lautet:

$$\left. \begin{aligned} v \frac{\partial c}{\partial x} + \sigma \frac{\partial c}{\partial t} + \varrho' \frac{\partial n}{\partial t} + k_r \varrho' n &= 0 \\ -A k_a c + (k_a + k_r) n + \frac{\partial n}{\partial t} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Durch die Ansätze

$$\alpha = \frac{k_a \cdot \varrho' A}{\sigma \cdot k_r}, \quad \beta = \frac{k_a + k_r}{k_r}$$

$$x' = \frac{\sigma \cdot k_r}{v} \cdot x, \quad t' = k_r t, \quad Y = k_r n, \quad Z = \frac{\sigma k_r}{\varrho'} \cdot c$$

entsteht aus dem System (5) das neue System

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial Z}{\partial x} + \frac{\partial Z}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial t} + Y &= 0 \\ -\alpha Z + \frac{\partial Y}{\partial t} + \beta Y &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (5a)$$

Anfangsbedingungen:  $Z(x, 0)$ ,  $Y(x, 0)$

Randbedingung:  $Z(0, t)$

(wobei man für  $x'$  bzw.  $t'$  wieder  $x$  und  $t$  gesetzt hat).

Die Transformation in den Bildraum führt zu

$$\begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial x} + pz + (p+1)y &= Z(x, 0) + Y(x, 0) \\ -\alpha z + (p+\beta)y &= Y(x, 0). \end{aligned}$$

Durch Elimination von  $y$  erhält man die inhomogene lineare Differentialgleichung erster Ordnung

$$\frac{\partial z}{\partial x} + \left( p + \alpha \cdot \frac{p+1}{p+\beta} \right) z = \Xi(x, p)$$

mit

$$\Xi(x, p) = Z(x, 0) + \frac{\beta-1}{p+\beta} \cdot Y(x, 0)$$

deren allgemeine Lösung im Bildbereich lautet:

$$z(x, p) = \left\{ \mathfrak{L}_t(Z(0, t)) + \int_0^x \mathfrak{E}(\xi, p) \exp\left(\left(p + \alpha \frac{p+1}{p+\beta}\right)\xi\right) d\xi \right\} \exp\left(-\left(p + \alpha \frac{p+1}{p+\beta}\right)x\right)$$

Die Anfangsbedingungen  $Z(x, 0) = 0$ ,  $Y(x, 0) = 0$  und die Randbedingung  $Z(0, t) = E(t)$  liefern die spezielle Lösung im Bildbereich

$$z(x, p) = \frac{e^{-px}}{p} \cdot e^{-\alpha x} \cdot e^{-\alpha \frac{1-\beta}{p+\beta} x} = \frac{e^{-px}}{p} e^{-\alpha x} \left[ e^{\alpha \frac{\beta-1}{p+\beta} x} - 1 \right] + \frac{e^{-px}}{p} \cdot e^{-\alpha x},$$

zu der das Original

$$Z(x, t) = e^{-\alpha x} \left\{ E(t-x) + \sqrt{\alpha(\beta-1)} x \int_0^{t-x} \frac{e^{-\beta\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{\alpha x(\beta-1)\tau})) d\tau \right\} \quad (5b)$$

$\beta > 1$

gehört.

Für den stationären Zustand

$$Z(x, \infty) = e^{-\alpha x} \left\{ 1 + \sqrt{\alpha(\beta-1)} x \int_0^{\infty} \frac{e^{-\beta\tau}}{\sqrt{\tau}} (-i J_1(2i\sqrt{\alpha x(\beta-1)\tau})) d\tau \right\}$$

erhält man ganz analog zur Rechnung des Falles 3 die Ortsfunktion

$$Z(x, \infty) = e^{-\frac{\alpha}{\beta} x} \quad \frac{\alpha}{\beta} > 0 \quad (5c)$$

Es ist bemerkenswert, dass man für diese stationären Zustände (4k), (5c) eine solch einfache Form findet.

Der eine von uns (*Hs. G.*) dankt der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie auch an dieser Stelle für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Zusammenfassung.

Es wurden unter bestimmten Voraussetzungen lineare Differentialgleichungen für das Verhalten von Adsorbieren und Reaktionsrohren abgeleitet. Die Integrale dieser Gleichungen wurden für gewisse Rand- und Anfangsbedingungen explizite angegeben.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

### Errata.

Helv. **32**, 2164 (1949), Abhandlung Nr. 280 von *L. Willimann* und *H. Schinz*, Anmerkung 1, lies „Acetylchlorid und Äthylen“ anstatt „Acetylchlorid und Acetylen“.

Helv. **33**, 725 (1950), Abhandlung Nr. 99 von *P. Seifert*, *E. Vogel*, *A. Rossi* und *H. Schinz*, Anmerkung 4, beifügen: *Hugh J. Hagemeyer, jr.* & *David C. Hull*, Ind. Eng. Chem. **41**, 2921 (1949), stellten aus dem Methyl- bzw. Äthylester der Brenztraubensäure durch Austausch mit Isopropenylacetat die Ester der  $\alpha$ -Acetoxy-acrylsäure mit 23 bzw. 37% Ausbeute dar.

---

### 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.)

---

Cours d'Analyse des Produits des Industries chimiques, par *Albert Meurice* († 1939) et *Charles Meurice*, Directeur de l'Institut Meurice-Chimie. Tome I. Les Industries Minérales. 3me édition. 443 pages, 16×24 cm. *Dunod Editeur*, Paris 1949.

Acta Poloniae Pharmaceutica. Organ Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Redaktor: Prof. *B. Okszewski*. Tome V, n° 1—2, 1948. 111 pages, 16½×23½ cm.

Folia Pharmaceutica. Folya Farnasötika. Editeur: *Mâlik Zâfir*. Vol. I, n° 1—5, 1949/50. 66 pages, 17×24 cm. *Istamboul*.

Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge. Begründet von *F. B. Ahrens*. Herausgegeben von Prof. *Dr. R. Pummerer*, Erlangen. Neue Folge, Heft 49. Chemie der Eiweißkörper. Von Prof. *Dr. Ernst Waldschmidt-Leitz*, München. VIII + 187 Seiten, 16×25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 16.— (für Abonnenten der Sammlung DM 14.40).

Id. Heft 50. Reduktone, ihre chemischen Eigenschaften und biochemischen Wirkungen. Von Prof. *Dr. Hans von Euler* und Assistent Ing. *Hans Hasselquist*. IV + 55 Seiten, 16×25 cm. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart 1950. Preis geh. DM 6.90 (für Abonnenten der Sammlung DM 6.20).

Chemical Developments in Thyroidology. By *William T. Salter*, M. D., Professor of Pharmacology Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. 87 pages, 14½×22 cm. *Charles C Thomas*, Springfield (Illinois) 1950. Price bd. \$ 2.00.

Lehrbuch der organischen Chemie, von *Paul Karrer*, Professor an der Universität Zürich. Elfte, verbesserte Auflage, XX + 1036 Seiten, 6 Abb. im Text und auf 1 Tafel, holz-freies Papier, 18×25 cm. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart 1950. Preis ganzleinen DM 45.—.

## Verleihung der Werder-Medaille im Jahre 1950.

Im Jahre 1943 wurde zur Erinnerung an den langjährigen Chef der Sektion für Lebensmittelkontrolle im Eidg. Gesundheitsamt die **Prof. J. Werder-Stiftung** mit Sitz in Bern errichtet. Diese Stiftung wird auch 1950 die Werder-Medaille sowie einen Geldpreis verabfolgen. Die Auszeichnung kann verliehen werden an Personen schweizerischer Nationalität, die sich auf dem Gebiete der Lebensmittelchemie ausgezeichnet oder in anderer Weise grosse Verdienste um die Kontrolle, Gesetzgebung oder Technologie der Lebensmittel erworben haben. Ausnahmsweise kann die Medaille auch ausländischen Forschern zuerkannt werden.

Vorschläge für die Verleihung oder Bewerbungen um die Werder-Medaille sind mit schriftlicher Begründung *bis spätestens zum 1. Juli 1950* an den Stiftungsrat der Prof. Werder-Stiftung, Elfenstrasse 19, Bern, einzureichen.

---

## Attribution de la médaille Werder en 1950.

En souvenir de celui qui, pendant de nombreuses années, a été à la tête de la section des denrées alimentaires du Service fédéral de l'hygiène publique, il a été institué en 1943, à Berne, la **Fondation prof. J. Werder**. Comme les années précédentes, cette institution attribuera également en 1950, la médaille du professeur Werder, ainsi qu'un prix en espèces. Médaille et prix sont destinés à récompenser des personnes de nationalité suisse qui se sont distinguées par leurs travaux dans le domaine de la chimie alimentaire ou qui ont acquis de grands mérites dans le contrôle, la législation ou la technologie alimentaires. La médaille peut être décernée exceptionnellement à des savants étrangers.

Les propositions pour l'attribution de la médaille Werder ou les candidatures à celle-ci doivent être présentées par écrit, avec arguments à l'appui, au Conseil de la Fondation du professeur J. Werder, Elfenstrasse 19 à Berne, *le 1<sup>er</sup> juillet au plus tard*.

---

## Conferimento della medaglia Werder nell'anno 1950.

Nell'anno 1943 venne creata a Berna, **in memoria del prof. J. Werder**, che fu per molti anni capo della Sezione per il controllo dei viveri dell'Ufficio federale dell'igiene pubblica, la **fondazione portante il suo nome**. Questa fondazione assegnerà anche nel 1950 una medaglia "Prof. J. Werder," e un premio in danaro. Questa distinzione speciale potrà essere conferita a persone di nazionalità svizzera che hanno acquistati meriti particolari nel campo della chimica alimentare oppure nel controllo dei viveri, nella legislazione o nella tecnologia dei generi alimentari. Eccezionalmente la medaglia può anche essere assegnata a scienziati stranieri.

Le proposizioni per l'attribuzione della medaglia Werder o le candidature a questo concorso devono essere presentate per iscritto, debitamente motivate, al Consiglio della fondazione prof. J. Werder, Elfenstrasse 19, Berna, *al più tardi entro il 1° luglio 1950*.

ABKÜRZUNGEN

ABREVIATIONS

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.	...	...	Monatshefte 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. Serienzahl 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.

Oli 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

*Anno Kimiko*, Mlle, c/o. Ochanonizu University, 35, Otsuka-machi, Bunkyo-ku, Tokio, Japan

*Baudet, Dr. Pierre*, rue Ls Philippe 6, Neuilly-sur-Seine, Paris, France

*Giddey, Claude*, Bd G. Favou 8, Genf

*Greune, Dr. H.*, c/o Farbwerke Hoechst, US.-Administration, Frankfurt (M)-Hoechst, Deutschland

*Hermansky, Miroslav*, Ph. Mr., Korrunki trita 117, Praha XII, CSR.

*Hofer Bruno*, Schönaustr. 24, Neuwelt, Bld.

*Kleiderer, E. C.*, c/o. Eli Lilly and Company, Indianapolis 6, Ind., USA.

*Koerbl, Jiri*, Ing., Kolovraty 38, Uhrineves, CSR.

*Korman, Jerome*, Research Department, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, USA.

*Laufenburger, Dr. R.*, Lerchenstrasse 44, Basel

*Rittel, Werner*, Militärstrasse 38, Basel

*Sieglitz, Dr. Adolf*, c/o Farbwerke Hoechst, US.-Administration, Frankfurt (M) Hoechst, Deutschland

*Schramm, Dr. Charles H.*, 84 Mayo Road, Wellesley, Mass., USA.

*Uhle, Frederick C.*, Ph. D., Harvard Medical School, The Department of Pharmacology, 25 Shattuck Street, Boston 15, Mass., USA.

## Mikroanalysen

Bestimmung von: Kohlenstoff und Wasserstoff - Stickstoff (gasvolumetrisch und massanalytisch) - Halogene - Schwefel - Phosphor - Methoxyl-, Aethoxyl- und Acetylgruppen - Doppelbindungszahl (Mikrohydrierung) - aktiver Wasserstoff (Mikro-Zerewitinoff) - Molekulargewicht (kryoskopische Methode)

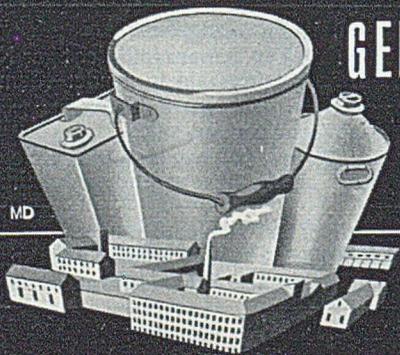
Modernste apparative Ausrüstung - vieljährige Erfahrung

### MIKROANALYTISCHES LABORATORIUM BRUGG (Schweiz)

Stäblistrasse 25

Aug. Peisker-Ritter

Tel. (056) 4 17 01



## GEBR. HOFFMANN THUN

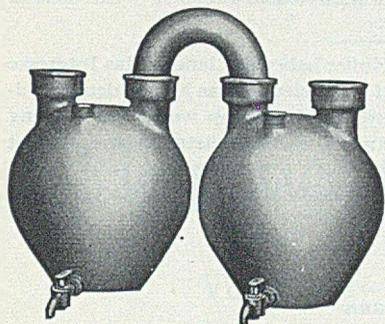
Tel. 23436 Thun

Blechpackungen in jeder Grösse  
und Ausführung — Kartonnagen —  
Blechersatz METALLO-Dosen

# 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

*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

*Ludwig und Adelheid Kofler*

## **Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische**

1945 – 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen – Halbleinen  
DM 14.–

«Die glanzvollen Arbeiten des Forscherpaares Kofler haben seit langem das Interesse der chemischen Fachwelt in starkem Masse auf sich gelenkt. Das hier in den Mittelpunkt einer neuen Untersuchungstechnik gestellte Mikroskop wurde zur Lösung analytischer Aufgaben herangezogen, die man als ebenso geistreich wie elegant bezeichnen darf...»

Tschirch in «Dtsch. Chem.-Zeitschr.», 2. Jg., Heft 1/2, 1950.

×

*Karl Lohmann*

## **Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum**

1948 – 204 Seiten mit 13 Abbildungen – Halbleinen DM 7.–

«Dies kleine Buch bietet mehr, als sein Titel verrät, und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert oder im Praktikum neben der in dem betreffenden Institut üblichen Anleitung benützt, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein... Auch der Fachkollege wird manchen Gewinn aus der Erfahrung in Praxis und Lehre ziehen, die in dem Buche niedergelegt ist...»

K. Felix in «Angew. Chem.», 62. Jg., Heft 4, 1950.

×

## **Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie**

Herausgegeben von *Wilhelm Foerst*

Dritte, unveränderte Auflage 1949 – VIII und 570 Seiten – Halbleinen DM 10.40

«... Über den Wert dieser nun in 3. Auflage erscheinenden Sammlung braucht kein Wort verloren zu werden, denn der Mangel an einer Berücksichtigung ‚neuerer präparativer Methoden‘ in der gängigen Nachschlageliteratur ist offensichtlich... Es erscheint dem Referenten als das verdienstvolle Werk von W. Foerst, dass er eine in jeder Hinsicht glückliche Auswahl getroffen hat...»

F. Kainer in «Chemiker-Zeitung», 74. Jg., Heft 9, 1950.

**VERLAG CHEMIE, GMBH - WEINHEIM/BERGSTRASSE**

*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 with the permission of the Swiss Chemical Society  
provided sufficient orders are received

---

JOHNSON REPRINT CORPORATION

125 East Twenty-Third Street

New York 10, New York



Sämtliche Verpackungsgläser aus  
Leichtglas für die chemisch-  
pharmazeutische Industrie.

**FORMA VITRUM AG. - ST. GALLEN**

Tel. (071) 2 91 31

# 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.
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.

# 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. Linderstrom-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. Sørensen.

**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 8, 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 581, Södertälje, Sweden.

## 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.

# Aktiengesellschaft Verblendsteinfabrik Lausen

**Säurefeste Steine und Platten** für Auskleidung von Behältern, Rührwerken, Standen. - **Säurefeste Klinker** für Fabrikböden. - **Röhren und Rinnen aus Steinzeug** für Kanalisationen, Kappenabzüge 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.**

*Neuerscheinung Juli 1950*

W. VON BUDDENBROCK  
Professor der Zoologie an der Universität Mainz

## VERGLEICHENDE PHYSIOLOGIE

Band IV:

### HORMONE

Die Bedeutung des vorliegenden Werkes liegt darin, dass hier zum erstenmal der Versuch gewagt wird, die Hormone nicht vom medizinischen, sondern vom vergleichend physiologischen Standpunkt aus zu erfassen.

*Inhaltsübersicht:* Schilddrüse – Pankreas als innersekretorisches Organ – Nebennierenmark – Nebennierenrinde – Nebenschilddrüsen oder Ephetelkörperchen – Thymus – Epiphyse – Sexualhormone – Hypophyse – Hormone der wirbellosen Tiere

492 Seiten mit 134 Figuren. In Ganzleinen Fr. 47.50, broschiert  
Fr. 43.50

*Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung*

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL (Schweiz)

## **Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie**

3. völlig neu gestaltete Auflage. Herausgegeben von Dr. Wilhelm Foerst. 13 Bände zu je etwa 900 Seiten und 1 Registerband. Über viertausend technische Abbildungen. Jährlich erscheinen 2 bis 3 Bände. Handbuchformat. Preis je Band in Halbleder zirka Fr. 88.-. Für Bestellungen bis zum Erscheinen des 1. Bandes Ende 1950 gilt ein um etwa 10% ermäßigter Vorbestellpreis für alle Bände.

## **Encyclopedia of Chemical Technology in 10 Bänden**

Herausgegeben von H. E. Kirk und D. F. Othmer. Erschienen sind Band I-IV. Im Laufe 1950 erscheinen Band V und VI. Preis pro Band, in Leinen gebunden, Sfr. 95.-.

## **Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, Technik**

6. Auflage der „Physikalisch-chemischen Tabellen“. Herausgegeben von Arnold Eucken in vier Bänden. **Erster Band: Atom- und Molekularphysik: 1. Teil: Atome und Ionen**, etw 450 Seiten, erscheint im Juli 1950. In Moleskin geb. Fr. 138.60.

## **Beilsteins Handbuch der organischen Chemie**

Vierte Auflage. Zweites Ergänzungswerk. Die Literatur von 1920-1929 umfassend. Herausgegeben und bearbeitet von Friedrich Richter. 11. Band: Isocyclische Reihe. In Moleskin gebunden Fr. 107.80.

**WEPF & CO.** Buchhandlung **BASEL**  
und Antiquariat

Eisengasse 5, Telephon (061) 4 78 95

Einige Produkte aus unserem Fabrikationsprogramm:

Schwefelsäure aller Konzentrationen, Salzsäure, Phosphorsäure - Mono-, Di- und Trinatriumphosphat, Natriumhexametaphosphat (Alcoxon) - Pyrophosphorsaures Natron, Aluminium-, Zink-, Kupfer- und Eisensulfat, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Silicagel, das neuzeitliche Trockenmittel

# **CHEMISCHE FABRIK UETIKON**

Gegründet 1818



Tel. (051) 92 93 01

BIBLIOTEKA GŁÓWNA  
Politechniki Śląskiej

P

76/50/I

# 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**