



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 561 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH WEINHEIM/BERGSTR. · BERLIN

Inhalt

Th. Wagner-Jauregg, Äthylen-rhodanhydrin	87
Wilhelm Franke, Heinrich Rügge und Klaus Gäbelein, Zur Dehydrierung der gesättigten Fettsäuren (Mit 2 Figuren im Text)	98
Karl Winterfeld und Leonard Hugo Bijl, Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (<i>Viscum album</i> L)	107
Theodor Wieland, Curt Vogelbach und Hans-Joachim Bielig, Das Verhalten der Aminosäuren gegenüber Natriumchlorit und ihre quantitative Desaminierung mit Hypochlorit (Mit 1 Figur im Text)	116
Hans-Joachim Bielig, Curt Vogelbach und Theodor Wieland, Eine acidimetrische Methode zur Bestimmung von Hypochlorit und ihre Anwendung bei der Analyse von Chloritpräparaten (Mit 2 Figuren im Text)	123
Paul Rabe, Einwirkung von Phosphorbromid auf China-Alkaloide; Umwandlung von China-Alkaloiden in hetero-China-Alkaloide; Erweiterung des Chinuclidin-Ringes und ihre Umkehrung.	132
Paul Rabe, Karl Dussel und Renate Teske-Guttmann, Spaltung der Halogenalkylate von China-Alkaloiden in Äthylenoxyde.	159

Mitarbeiter dieses Heftes: Dr. *Hans-Joachim Bielig*, geb. 14. 1. 1912. Quedlinburg; Prof. Dr. *Wilhelm Franke*, geb. 28. 5. 1903 München; Prof. Dr. *Paul Rabe*, geb. 24. 8. 1869 Hoym (Anhalt); Prof. Dr. *Th. Wagner-Jauregg*, geb. 2. 5. 1903 Wien; Prof. Dr. *Theo Wieland*, geb. 5. 6. 1913 München; Prof. Dr. *Karl Winterfeld*, geb. 17. 12. 1891 Köln.

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50-Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert; eine größere Zahl kann zur Zeit wegen Papiermangels nur in Ausnahmefällen geliefert werden.

Abonnementspreis je Band 15,— DM. zuzügl. Versandkosten.

Copyright 1947 by Verlag Chemie, GmbH., (Lizenz US-W-1113 Eduard Kreuzhage) Weinheim/Bergstr. und Berlin — Printed in Germany — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

561. Band

Äthylen-rhodanhydrin

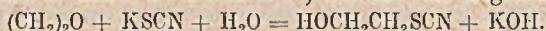
Von *Th. Wagner-Jauregg*

(Aus der Chem. Abteilung des Forschungsinstituts für Chemotherapie „Georg-Speyer-Haus“ und dem Laboratorium der Deutschen Gesellschaft für Schädlingsbekämpfung m. b. H., Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 7. Juli 1948)

A. Darstellung, chemische Eigenschaften und Umwandlungsprodukte

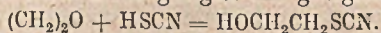
Der in der Durchgasungspraxis angewandte Gasrestnachweis des Äthylenoxydes mit 40proz. Kaliumrhodanid-Lösung und Phenolphthalein als Indikator nach W. Deckert¹⁾ beruht auf folgender Reaktion:



Zur präparativen Darstellung des in der Literatur noch nicht beschriebenen Äthylen-rhodanhydrins eignet sich diese Methode wegen ihrer geringen Ergiebigkeit nicht. Hauptreaktionsprodukt der Umsetzung von Äthylenoxyd mit Rhodaniden ist nämlich *Äthylensulfid*: $(\text{CH}_2)_2\text{O} + \text{KSCN} = (\text{CH}_2)_2\text{S} + \text{KCNO}$. Darauf beruht ein Verfahren der ehem. I.G. Farbenindustrie A.G.²⁾ zur Herstellung von Alkylen-sulfiden. Da dabei die auf Kaliumrhodanid bezogene Ausbeute an Äthylensulfid 97 % betragen soll, kann die Nebenreaktion der Bildung von Äthylen-rhodanhydrin nur gering sein. Tatsächlich beobachteten wir unter den angegebenen Reaktionsbedingungen bloß ein Auftreten von KOH im Ausmaße von $\frac{1}{20}$ Äquivalent der angewandten Rhodanidmenge.

Wird fortlaufend verd. Säure bis zum Neutralpunkt zugesetzt, dann entsteht insgesamt etwas über $\frac{1}{2}$ Äquivalent Alkali. Das zu erwartende Äthylen-rhodanhydrin konnte dabei aber wegen sekundärer Umwandlungen nicht isoliert werden.

Zu seiner Darstellung hat sich die Einwirkung von freier Rhodanwasserstoffsäure in ätherischer Lösung auf Äthylenoxyd unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen als geeignet erwiesen:



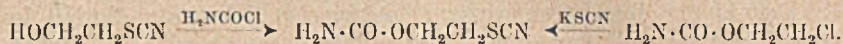
Eine direkte Bildung von Äthylensulfid findet in diesem Falle auch nicht in geringem Maße statt; erst bei der später zu beschreibenden Zersetzung des Äthylen-rhodanhydrins tritt Äthylensulfid auf.

¹⁾ *Angew. Ch.* 45, 758 (1932).

²⁾ *DRP 636 708 vom 24. IX. 1936.*

Äthylen-rhodanhydrin ist eine auch i. V. nicht ganz ohne Zersetzung siedende Flüssigkeit vom Sdp. $160^{\circ}/12$ mm, bzw. $122\text{--}123^{\circ}/0,4$ mm. Beim Aufbewahren zerfällt die Verbindung unter Trübung (Polymerisation) und Bildung eines kristallisierten Umwandlungsproduktes, unter Ausstoßung eines sehr übelriechenden Gasgemisches, das Blausäure und Äthylensulfid enthält. Durch Zugabe eines Inhibitors, z. B. Hydrochinon, kann die Umwandlungsreaktion beim rohen, undestillierten Produkt stark verzögert werden. Die Zersetzung von reinem, destilliertem Äthylen-rhodanhydrin wird durch Hydrochinon beschleunigt. Als Stabilisatoren wirken hier *Silicagele*, *Iporka* (ein gehärtetes Harnstoffpolymerisat), sowie der bekannte Anionenaustauscher *Wofatit M*. Dieser beseitigt offenbar die Umlagerung katalysierender Hydroxylionen.

Zur Charakterisierung des Äthylen-rhodanhydrins mittels eines kristallisierten Derivates stellen wir durch Umsatz mit Carbaminsäurechlorid in abs. Äther das β -Rhodanäthylcarbamat dar. Es läßt sich auch aus dem β -Chloräthylcarbamat von Gattermann³⁾ durch Erwärmen mit Kaliumrhodanid in Dioxan gewinnen:



Auch *Propylen-rhodanhydrin*, aus Propylenoxyd und HSCN in Äther gewinnbar, läßt sich im Hochvakuum destillieren und zerfällt beim Stehen unter Abspaltung von Propylensulfid und Hinterlassung eines kristallisierten Produktes.

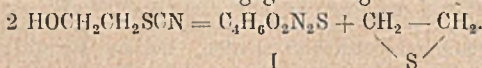
Ein andersartiges Homologes des Äthylen-rhodanhydrins, das *Tetramethylen-rhodanhydrin* entsteht aus Tetramethylen-chlorhydrin mit NaSCN bei 100° . Es ist ein bei $140\text{--}150^{\circ}/0,6$ mm siedendes Öl von schwachem Zwiebelgeruch, das eine unvergleichlich viel größere Beständigkeit besitzt als Äthylen-rhodanhydrin. Die höhere Stabilität erklärt sich wohl aus der größeren räumlichen Entfernung des Hydroxyl- und Rhodanrestes in dieser Verbindung sowie den ungünstigeren Voraussetzungen zur Abspaltung eines Alkylensulfides.

Beim Umsatz von Äthylen-chlorhydrin mit Kaliumrhodanid in Dioxan und Wasser ließ sich kein Äthylen-rhodanhydrin, aber auch nicht dessen weiter unten beschriebenes Zersetzungsprodukt isolieren. Es entstehen allerdings kristallisierbare Verbindungen, deren Konstitution aber noch nicht aufgeklärt werden konnte.

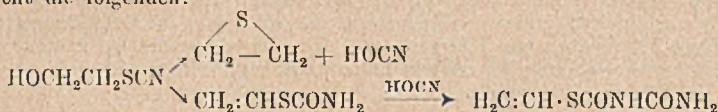
Die Zersetzung des Äthylen-rhodanhydrins läßt sich durch dessen langsamen Zerfall in Äthylensulfid und Cyansäure erklären. Sie wird durch Aminoverbindungen, z. B. Cystin oder Aminoäthanol stark beschleunigt. Unter den amorphen Polymerisationsprodukten befinden sich vermutlich vor allem Polyäthylensulfidketten, deren Enden mit den Resten der Cyansäure besetzt sind. So konnten geringe Mengen eines Präparates isoliert werden, dessen Stickstoff- und Schwefelgehalt auf die summarischen Formeln $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_7\text{CN}$ bzw. $\text{HS}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3\text{CN}$ stimmt. Das Auftreten von Blausäure erklärt sich wohl aus dem hydrolytischen Zerfall zunächst gebildeten Rhodanwasserstoffs.

³⁾ A. 244, 41 (1888).

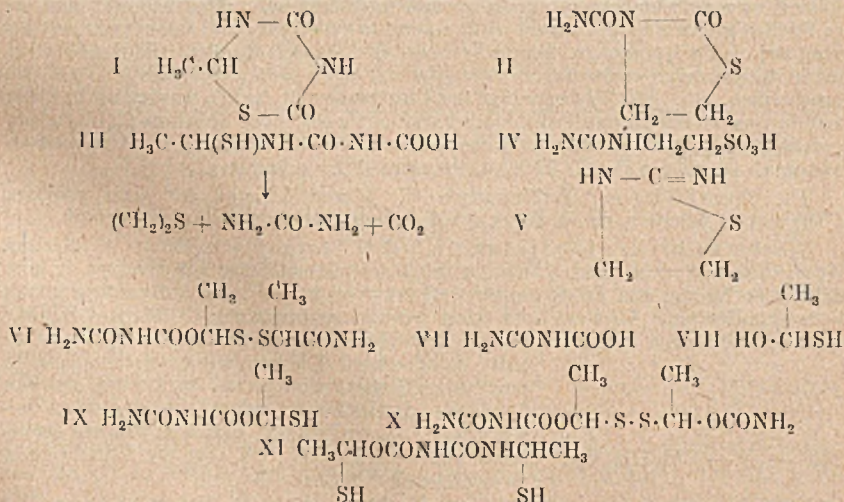
Das Hauptumwandlungsprodukt des Äthylen-rhodanhydrins ist aber schön kristallisiert und hat die Summenformel $C_4H_6O_2N_2S$ (I). Man kann sich diese Substanz formell aus einem C_2H_4S -Rest und 2 Molekülen Cyansäure entstanden denken. (Die Synthese der Verbindung aus Äthylensulfid und Cyansäure war nicht möglich.) Als gasförmiges Zersetzungsprodukt tritt ein Mol Äthylensulfid pro 2 Mol Äthylen-rhodanhydrin auf. Die Zersetzungsleichung lautet demnach:



Die einzelnen Phasen der Entstehung von I aus Äthylen-rhodanhydrin sind vielleicht die folgenden:



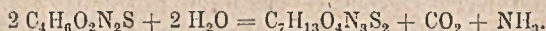
Letztere Verbindung stabilisiert sich wahrscheinlich durch Ringschluß. Gemäß der Summenformel ist I isomer mit dem früher erwähnten Rhodanäthyl-carbamat und trägt daher hier die abgekürzte Bezeichnung „Isocarbamat“. Bei der Behandlung mit conc. Ammoniak liefert es Biuret neben gasförmigem und durch stickstoffhaltige Substanzen verunreinigtem polymerisiertem Äthylensulfid. Nach dieser Umsetzung kämen die Konstitutionsformeln I oder II für das Isocarbamat in Betracht.



II erscheint aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil man bei der Oxydation mit Brom keine Taurocarbaminsäure (IV) erhält, die z. B. aus Thiazolidon-(2)-imid (V) entsteht⁴⁾. Bei der Chromsäureoxydation nach R. Kuhn und H. Roth wird aus dem „Isocarbamat“ etwa $\frac{1}{3}$ Mol Essigsäure gebildet, was für Formel I eines 2,4-Dioxo-6-methyl-tetrahydro-1,3,5-thio-diazins spricht. Die milde Hydrolyse mit warmer Essigsäure liefert eine Thiol-carbonsäure (III), die im Schmelzfluß Kohlensäure und Äthylensulfid abspaltet und dabei Harnstoff liefert.

⁴⁾ Gabriel, B. 22, 1142.

Bei *Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure* in der Wärme entstehen aus dem „Isocarbamat“ neben wenig III hauptsächlich zwei Substanzen: eine vom Schmp. 192 bis 193° und eine weitere vom Schmp. 213° mit der mutmaßlichen Summenformel $C_7H_{13}O_4N_3S_2$. Zwei Mole der Ausgangssubstanz könnten unter Aufnahme von 2 Molen H_2O und Austritt von je ein Mol CO_2 und Ammoniak reagiert haben:

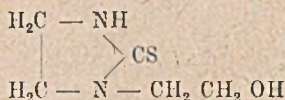


Es wird angenommen, daß der Substanz die Konstitutionsformel VI eines Disulfids zukommt. Die Neigung zur Bildung eines Disulfides hat die Substanz I mit den Rhodaniden bzw. den Thiocarbaminaten gemeinsam⁵⁾; tatsächlich kann I als substituiertes Thiocarbaminat betrachtet werden. Bei der Entstehung von VI aus I ereignet sich ferner ein Umspringen des vom Schwefel abgetrennten CONIICONII-Restes (nebst seiner teilweisen Verkürzung). Man kann sich die Bildung der Verbindung VI auch so vorstellen, daß primär Verseifung von I zu Allophansäure (VII) und Thioacetaldehyd-hydrat (VIII) erfolgt, die sich sofort im Entstehungszustand zum Thiol IX (isomer mit III) verestern. Die dehydrierende Vereinigung zweier Mole IX zur Verbindung VI erfolgte dann unter gleichzeitiger Abspaltung von je einem Mol CO_2 und Ammoniak.

VI bildet sich aus I in besserer Ausbeute bei der Einwirkung wäßriger *Ferrichloridlösung* oder *salpetriger Säure*. Diese Oxydationsmittel ergeben nebenbei in kleiner Menge auch eine Substanz vom Schmp. 190°–192°. Zum Hauptprodukt wird diese, wenn man mit *Bromwasser* oder *Wasserstoffsuperoxyd* oxydiert. Ihre Analyse ergab kein eindeutiges Resultat. Wohl die gleiche Substanz entsteht auch beim schwachen Erwärmen einer alkoholischen Lösung des „Isocarbamates“ mit *Silbernitrat*. Dabei kommt es wohl zunächst zur Bildung eines Ag-Salzes des „Isocarbamats“ und die in Freiheit gesetzte Salpetersäure wirkt einerseits hydrolysierend, andererseits oxydierend auf die Spaltprodukte. Dieser Verbindung $C_7H_{13}O_5N_3S_2$ dürfte die Konstitution eines *Allophansäure-carbaminsäureesters des 2,2'-Dioxydiäthyl-2,2'-disulfides* (X) zuzuschreiben sein. Als Nebenprodukt der Umsetzung mit $AgNO_3$ wurde eine in Äther und in verdünnten Laugen lösliche, übel senfölig riechende Substanz $C_{16}H_{12}O_3N_2S_2$ gefaßt; sie gibt in alkoholischer Lösung deutliche Rotviolett-färbung mit Nitroprussidnatrium. Es könnte ihr die Konstitutionsformel XI zukommen.

Die Formelbilder der Verbindungen VI, X und XI sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da sie weder durch Abbau noch Synthese gestützt sind.

Nachtrag bei der Korrektur. Auch P. G. Ssergejew u. Mitarb.^{6a)} erhielten Äthylenrhodanhydrin durch Einleiten der berechneten Menge Äthylenoxyd in eine ätherische Lösung von Rhodanwasserstoff bei –5 bis –10°. Bei Aufbewahrung kam es innerhalb einiger Tage zur Zersetzung unter Gasentwicklung ($COS?$) und Bildung eines kristallisierten Körpers vom Schmp. 168,5°, dem oben beschriebenen „Isocarbamat“ entsprechend. Die von dem russischen Autoren angegebene Konstitutionsformel ergibt den gleichen Schwefel- und Stickstoffgehalt wie das oben beschriebene „Isocarbamat“. Aus den von uns ermittelten CH-Werten ergibt sich aber die Unrichtigkeit nebenstehender Formel.



B. Insekticide Wirkung⁶⁾

Äthylenrhodanhydrin ist ein starkes Kontakt-insekticid, was aus den folgenden Tabellen hervorgeht:

⁵⁾ Vgl. dazu Th. Wagner-Jauregg, H. Vonderbank u. Witzel, B., im Druck (1948).

^{6a)} Chem. Zbl. 1938 I, 598.

⁶⁾ Die Versuche wurden von Herrn W. Ganter durchgeführt.

Tab. I

Es wurden Filtrierpapierscheiben von 8,5 cm Durchmesser mit den angegebenen Lösungen getränkt, an der Luft getrocknet und in passenden Petrischalen gemeinsam mit je 5 Bettwanzen bei 20° aufbewahrt. + = tot; R = Rückenlage.

nach Std.	1,25% Gammexan (in Benzol)	12,5% DDT (in Benzol)	5% Äthylen- rhodanhydrin ⁷⁾ (in Aceton)
1	normal	normal	stark gelähmt
2	deutl. gelähmt	„	„
3	„	„	„
4	5 R	„	„
20	1 + 4 R	4 R 1 schwer gelähmt	1 + 4 R
28	1 + 4 R	5 R	2 + 3 R
48	2 + 3 R	5 +	5 +

Aus Tab. I ergibt sich, daß die Wirkung im Versuch mit Äthylen-rhodanhydrin etwas rascher als beim „Gammexan“ (γ -Hexachlor-cyclohexan) und sehr deutlich schneller als beim DDT (α, α -p,p-Dichlor-diphenyl- β, β, β -trichloräthan) einsetzt und daß es letzterem bezüglich endgültigem Abtötungserfolg auch in weniger als der halben Konzentration gleichwertig ist.

Tab. II

Ansätze ähnlich wie in Tab. I, zum Teil Insekten auf Drahtsieb, so daß sie mit dem giftimprägnierten Filtrierpapier nicht direkt in Berührung kamen („Atemwirkung“). Temperatur 22°. Je 10 Bettwanzen (W) und 10 Kornkäfer (KK).

n = normal; m = matt; sg = stark gelähmt; b = bewegungslos; R = Rückenlage; + = 100% tot.

Std.	Gammexan (1,25% in Benzol)		DDT (12,5% in Benzol)				Gammexan+DDT ⁷⁾ (Die beiden Lösg. 1:1)		Äth.-rhodh. (5% in Aceton)					
	Kont.- W.		Kont.- W.		Atem- W.		Kont.-W.		Kont.- W.		Atem- W.			
	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK		
3	R	R	n	n	n	n	R	R	b	sg	n	m		
24	10	0	70	40	0	0	20	100	80	100	0	0		
48	40	30	80	50	40	10	0	40	40	+	90	+	0	
72	100	50	100	70	100	10	10	0	100	40	+	90	+	0
96	+	50	+	80	+	30	10	0	+	60	+	100	+	0

Tab. II zeigt zunächst noch einmal die Gegenüberstellung mit Gammexan, DDT und deren Mischung. Die starke Giftigkeit des Äthylen-rhodanhydrins für Kornkäfer beruht vollkommen auf Kontaktwirkung, da diese Insekten gegenüber der abgespaltenen Blausäure wenig empfindlich sind. Bei Wanzen tritt zunächst auch nur die Toxizität infolge Berührung in Erscheinung, doch macht sich mit zunehmender Zersetzung die Atemgiftwirkung so stark bemerkbar, daß im Enderfolg bei den Versuchen mit und ohne Sieb kein Unterschied festgestellt werden kann. Die insekticide Wirkung über die Gasphase ist erwartungsgemäß auch

⁷⁾ Undestilliertes Rohprodukt, mit 1% Hydrochinon stabilisiert.

beim Gammexan vorhanden und fehlt beim DDT. Die Vergiftung erfolgte auch hier wieder bei Wanzen, besonders deutlich aber bei Kornkäfern rascher durch Gammexan als durch DDT trotz des angewandten Konzentrationsunterschiedes von 1:10.

Daß die Ergebnisse auch bei Anwendung von im Hochvakuum destilliertem Äthylen-rhodanhydrin im wesentlichen gleich sind, zeigt Tab. III (22°).

Tab. III

Tage	3proz. DDT (Benzol-Isg.)		3proz. Äth.-rhod.-hy. (Aceton)				3proz. Äth.-rhod.-hy. u. 0,03,, Hydrochinon (Aceton)				
	W	KK	ohne Sieb		Tiere auf Sieb		ohne Sieb		Tiere auf Sieb		
			W	KK	W	KK	W	KK	W	KK	
2	30%	15%	100%	15%	66%	0%	100%	20%	88%	0%	0%
4	60%	40%		15%	66%	0%		15%	100%	0%	0%
5	100%	80%		25%	88%	0%		15%		0%	0%

Tab. IV⁸⁾

3,5proz. Lösungen in Benzol bzw. Aceton von:

Std.	Äthylen-rhodanhydrin stabil. mit				Äthylen- rhodanhydrin- carbamin- säureester		DDT		Kontrolle ohne Präparat ¹⁰⁾	
	Wofatit M ⁹⁾		Iporoka ⁹⁾		W	KK	W	KK	W	KK
	W	KK	W	KK						
24	100	30	100	45	40	0	0	0	0	0
48	+	30	+	60	50	0	30	50	0	0
72	+	40	+	60	100	5	100	20	0	0
96	+	60	+	65	+	10	+	30	0	0
144	+	80	+	70	+	20	+	45	5	5
nach 14tägiger Aufbewahrung der getränkten Filterscheiben:										
24	100	0	100	0	10	0	60	10	30	0
72	+	0	+	0	90	0	90	30	40	0
96	+	0	+	5	100	0	100	50	50	0
120	+	0	+	20	+	0	+	50	50	0
nach 21tägiger Aufbewahrung:										
24	20		20		0		60		0	
48	20		40		0		60		0	
72	40		40		40		80		25	
120	40		80		100		100		50	

⁸⁾ Die Zahlen bedeuten % Abtötung für 10 Wanzen (W) und 20 Kornkäfer (KK).

⁹⁾ 14 Tage altes Präparat, T = 25°.

¹⁰⁾ Die in der 1. Serie angegebene Sterblichkeit der unbehandelten Insekten stellt die Norm für die Mehrzahl der durchgeführten Versuche dar. So hohe Sterbeziffern der Kontrollwanzen wie in Serie 2 und 3 wurden nur bei diesem besonderen Tierkollektiv beobachtet.

Der hohen Sofortwirkung des Äthylen-rhodanhydrins steht leider, infolge seiner Zersetzlichkeit, eine nur geringe Dauerwirkung gegenüber. Auch mit Wofatit M oder Iporka stabilisierte Präparate oder der kristallisierte Carbaminsäureester des Äthylen-rhodanhydrins sind in der Verteilung auf Oberflächen nur etwas mehr als 2 Wochen haltbar (Tab. IV).

Äthylrhodanid besitzt starke Atemgiftwirkung, aber keine kontakt-insektiziden Eigenschaften¹¹⁾. Zum rein lipophilen Charakter dieser Verbindung gesellt sich durch Einführung einer Oxygruppe eine hydrophile Komponente, die im Äthylenrhodanhydrin offenbar günstigere Resorptionsverhältnisse in Bezug auf Berührungsgiftwirkung schafft. Ein höheres Derivat des Äthylenrhodanhydrins, das Butylcarbitolthiocyanat $C_4H_9OCH_2CH_2OCH_2CH_2SCN$, ist als „Lethane“ in den USA ein wichtiges neueres Insektizid geworden. Seine Emulsion bewährte sich z. B. als Spritzmittel gegen die rote Spinne und rote Milbe (1:2400)¹²⁾.

Das kristallisierte Umwandlungsprodukt des Äthylenrhodanhydrins („Isocarbamat“) zeigt keine Giftigkeit für Wanzen oder Kornkäfer.

Beschreibung der Versuche¹³⁾

Äthylen-rhodanhydrin

75 g reines Rhodanammonium oder die äquivalente Menge Alkali-rhodanid werden in 300 cem Wasser gelöst; die noch kalte Lösung überschichtet man im Scheidetrichter mit 300 cem Äther und säuert unter Eiskühlung und Umschütteln portionsweise mit konz. Phosphorsäure an. Die infolge Eisenspuren dunkelbraunrot gefärbte ätherische Schicht wird durch ein Faltenfilter in einen mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben, der durch Einstellen in Eis gekühlt ist, abgegossen. Nun setzt man 25 g eisgekühltes Äthylenoxyd zu. Sollte nicht von selbst Aufkochen erfolgen, so wird die Umsetzung durch schwaches Erwärmen eingeleitet; allmählich verschwindet die Farbe des Reaktionsgemisches durch Verbrauch der Rhodanwasserstoffsäure. Aus dem über Natriumsulfat getrockneten Reaktionsgemisch wird Äther und Äthylenoxyd im Wasserbad abdestilliert, nachdem vorher zur Stabilisierung 0,5 g Hydrochinon zugesetzt wurden. Weder geruchlich noch auf Grund des Sdp. läßt sich Äthylensulfid feststellen. Das Destillat ist für weitere Ansätze verwendbar. Der Destillationsrückstand wird im Hochvakuum fraktioniert, wobei maximal 17,5 g als klares, farbloses, fast geruchloses, mit Wasser mischbares Öl übergeht, Sdp. 121—123°/0,3 mm.

$C_3H_5ONS(103)$ Ber. N 13,59 Gef. N 13,76; 13,49 (Kjeldahl).¹⁴⁾

Es hinterbleibt ein brauner, öliges Destillationsrückstand, löslich in Methanol, unlöslich in Benzol, Aceton oder Äther.

Beim Aufbewahren trübt sich nicht destilliertes Äthylenrhodanhydrin rasch, mit Hydrochinon versetztes nach längerem Stehen und scheidet, unter Abspaltung

¹¹⁾ Vgl. Th. Wagner-Jauregg, Angew. Chemie, im Druck.

¹²⁾ J. econ. Entomol. 29, 666 (1936).

¹³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert im Beriblock. Zur Analyse wurden alle Substanzen, die über 120° schmolzen, bei 100° i. V. über P_2O_5 getrocknet.

¹⁴⁾ Die Stickstoffbestimmung nach Dumas ergab um etwa 5% zu tiefe Werte.

von Blausäure und Äthylensulfid, Kristalle und amorphe Flocken ab. Werden diese abzentrifugiert, mit Äther gewaschen und mit 2n-NaOH erhitzt, dann destilliert rohes Äthylensulfid mit einem Siedepunkt von 40–52° über. Unter diesem sammelt sich eine wäßrige Phase an, die bald weiße, amorphe Flocken ausscheidet.

Stabilisierungsversuche. Proben destillierten Äthylen-rhodanhydrins wurden mit wasserfreier Oxalsäure, Natriumsulfit, Silberpulver, Silicagel versetzt. Nur letzteres scheint eine gewisse Verzögerung der Zersetzung zu bewirken, Oxalsäure beschleunigt diese deutlich. Auch Hydrochinon, Cholesterin, Cystin und Aminoäthanol sind für das destillierte Äthylenrhodanid keine Stabilisatoren, sondern begünstigen dessen Umwandlung; Cystin und Aminoäthanol sehr deutlich.

Zur Haltbarmachung des Äthylenrhodanhydrins erwies sich der Anionenaustauscher *Wofatit M* der Farbenfabrik Wolfen geeignet. Wir fanden es zweckmäßig, schon das Rohprodukt vor der Hochvakuumdestillation durch ein mit *Wofatit M* gefülltes Röhrchen zu filtrieren. Auch der Kunststoff *Iporka* der Badischen Anilin & Soda-Fabrik Ludwigshafen a. Rh. ist ein guter Stabilisator. Zwei Proben, die 14 Tage lang bei Zimmertemperatur im geschlossenen Gefäß über *Wofatit M* bzw. *Iporka* aufbewahrt wurden, zeigten bei der Prüfung an Insekten nach dieser Zeit volle Wirkung; diese erhielt sich auf den damit getränkten Filterpapieren 2 Wochen lang und zeigte erst nach der dritten Woche eine deutliche Abschwächung (Tab. IV).

β-Rhodanäthylcarbamat

a) Aus *β*-Chloräthylcarbamat: 6,2 g des nach Gattermann¹⁵⁾ aus Äthylenchlorhydrin und Harnstoffchlorid dargestellten Präparates werden mit 9,7 g KSCN in 50 ccm trockenem Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man durch Zugabe von abs. Äther das gebildete KCl aus und verdampft i. V. die beiden Lösungsmittel, wobei ein bald erstarrendes Öl hinterbleibt. Aus dessen Lösung in heißem Wasser schied sich beim Erkalten zunächst wenig einer halogenhaltigen Substanz vom Schmp. 173–176° ab. Aus der Mutterlauge fiel nach einigem Stehen das Hauptumsetzungsprodukt. Nach nochmaliger Umkristallisation aus heißem Wasser schmolz dieses bei 64–67°.

$C_4H_6O_2N_2S(146)$ Ber. S 21,92 Gef. S 21,62; 21,37.

b) Aus Äthylenrhodanhydrin. Die Lösung in abs. Äther wird unter Kühlung mit Kältemischung mit äther. H_2NCOCl -Lösung versetzt. Steht über Nacht bei Zimmertemperatur. Abgeschiedene Kristalle abgesaugt, mit Äther und mit etwas Wasser gewaschen. 2 mal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 65–69°. Mischschmp. mit Produkt nach Darst. a: 63–67°.

Tetramethylen-rhodanhydrin

27 g Tetramethylenchlorhydrin (Darstellung aus Tetrahydrofuran nach D. Starr u. R. M. Hixon¹⁶⁾) und 20 g Natriumrhodanid, fein gepulvert, wurden in einem mit Steigrohr versehenen Rundkolben 5 Stunden lang am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten mit abs. Äther versetzt, filtriert und Lösung destilliert. Siedepunkt 140 bis 150°, 0,6 mm. Destillat über *Wofatit M* filtriert und nochmals im Hochvakuum destilliert. Öl von schwachem Zwiebelgeruch.

$C_8H_8ONS(131,1)$ Ber. S 24,43 Gef. S 24,13; 23,76.

„Isocarbamat“ (I)

Äthylen-rhodanhydrin wird unter Zusatz von einigen Tropfen Aminoäthanol und etwas Wasser bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Unter Abspaltung von Äthylensulfid erfolgt die Abscheidung von Kristallen. Erhitzen beschleunigt die

¹⁵⁾ A. 244, 41 (1888).

¹⁶⁾ Am. chem. Soc. 56, 1595 (1934).

Reaktion, ergibt aber schlechtere Ausbeuten und liefert ein weniger reines Produkt. Man kristallisiert aus Dioxan, Wasser oder besser aus Alkohol um. Schmp. 160—162° (u. Zers. und Ausscheidung von Polymerisationsprodukten, die auch bei 360° noch nicht schmelzen). Schwerer löslich in heißem Aceton oder Benzol, sehr schwer in Methylenchlorid oder Essigester, erscheint aber aus letzterem in besonders reiner Form vom Schmp. 166—168° (u. Zers.). Aus Dioxan oder Aceton kristallisiert die Substanz in stumpfen Rhomben, aus Essigester oder Benzol in prismatischen Nadeln. Unlöslich in Äther. Unlöslich in kaltem 2n-Na₂CO₃, teilweise löslich in verd. Lauge, mit positiver Natriumnitroprussid-Reaktion (hydrolytische Aufspaltung). Beim Erwärmen der alkalischen Lösung kommt es zur Trübung und Flockenbildung unter Entwicklung eines übelriechenden Gases.

Chromsäureoxydation nach R. Kuhn u. H. Roth¹⁷).

6,791 mg Sbst.; 7,821 mg Sbstz (Schmp. 162°): 1,36 ccm; 1,75 ccm 0,01 n-NaOH

Ber. max. 10,28% (C)CH₃ Gef. 3,0; 3,4%.

C₄H₆O₂N₂S(146,15)

Präp. v. Schmp. 162°

Ber. C 32,87 H 4,14 N 19,17 S 21,94

Gef. „ 32,97, 32,78 „ 4,53, 4,35 „ 18,59, 18,59 „ 20,99, 21,19

Präp. v. Schmp. 166°

Gef. C 32,67, 32,52 H 4,63, 4,42 N 18,95, 19,17 S 21,38, 21,50.

Die Abweichungen der Analysenzahlen von den theoret. Werten bei den weniger reinen Präparaten sind wahrscheinlich durch geringe Beimengungen von Hydratisierungsprodukten (vgl. III) erklärlich.

Beim Umkristallisieren von rohem „Isocarbamat“ fällt ein alkohol-unlösliches, unschmelzbares Nebenprodukt in geringerer Menge an. Es ist in verd. Na-OH, nicht in Soda löslich, mit Säure wieder ausfällbar und besitzt ebenfalls die Summenformel eines hydratisierten Isocarbamates:

C₄H₈O₃N₂S(164)

Ber. C 29,28 H 4,88 N 17,07 S 19,52

Gef. „ 29,63 29,86 „ 4,91, 4,96 „ 16,88, 13,87 „ 20,07, 19,53.

Bleisalz: Dieses fällt beim Versetzen der wäßrigen Lösung des „Isocarbamates“ mit Bleiacetat nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur oder rascher beim Erwärmen; die weiße Farbe des Niederschlags verwandelt sich nach längerer Zeit in Gelb.

Thermische Zersetzung. Wird das „Isocarbamat“ über den Schmelzpunkt auf 170—180° erhitzt, dann destilliert eine stinkende, bald polymerisierende Flüssigkeit ab und es hinterbleibt ein bis 300° unschmelzbarer Rückstand, der in den gebräuchlichen Solventien unlöslich ist. Aus kochender Propionsäure läßt sich die Substanz unlösen.

Gef. N 18,23, 18,29 S 23,87, 23,71.

Spaltung mit Ammoniak. 2,4 g „Isocarbamat“ wurden mit 120 ccm conc. Ammoniaklösung auf dem Wasserbad erhitzt, nach ½ Stunde filtriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Kristalle aus wenig Wasser und aus verd. Alkohol umkristallisiert. 1,2 g vom Schmp. 188°. Misch-Schmp. mit Biuret 188°. Mit CuSO₄-Lsg. und Lauge Violettfärbung.

C₂H₅O₂N₃(103) Ber. N 40,80

Gef. „ 40,15, 40,27, 40,40 (Dumas).

Der in Ammoniak unlösliche Rückstand wurde je 1 mal aus siedender Propionsäure und Eisessig umgelöst und mit CH₃OH gewaschen. Schmp. 135—140°. Unlöslich in NaOH, auch in der Wärme.

Gef. N 3,74, 3,65 S 46,67, 46,93 2N/11S.

¹⁷) Vgl. Pregl-Roth, 4. Aufl., S. 246. Verlag J. Springer, Berlin 1935.

Poly-äthylensulfid, aus Äthylenbromid und K_2S in alkoholischer Lösung darstellbar, schmilzt bei 145° (Beilstein I, 92) und enthält 53,35% Schwefel.

Saure Hydrolyse. 2,65 g „Isocarbamat“ wurden mit 50 ccm Alkohol und 26,5 ccm 2n-HCl auf dem Wasserbad auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingengt und mit Aether ausgeschüttelt. Ätherlösl.: 85 mg geruchlose Substanz vom Schmp. $115-117^\circ$, aus verd. Alkohol umkristallisiert 116° . Gibt in alkalischer Lösung SH-Reaktion mit Nitroprussidnatrium; wahrscheinlich mit III identisch.

Beim Eindunsten der mit Äther ausgeschüttelten salzsauren Lösung wurden 450 mg Substanz gewonnen, die aus einem Gemisch Alkohol-Eisessig umkristallisiert bei $192-193^\circ$ schmolzen. In warmer verd. NaOH löslich, mit Säure daraus wieder fällbar. Vermutlich Substanz X entspr.

• Aus der Mutterlauge von oben wurde eine weitere Menge von Kristallen gewonnen, die nach 2maligem Umlösen aus heißem Eisessig bei 213° schmolzen; wahrscheinlich identisch mit VI.

α -Mercapto-äthyl-allophansäure (III)

1,8 g „Isocarbamat“ wurden mit 10 ccm dest. H_2O + 5 ccm Eisessig $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten der Lösung schieden sich reichlich sehr schöne Kristallnadeln in drusigen Aggregaten ab. Nach gutem Trocknen Schmp. $116-119^\circ$. Läßt sich auch aus warmem Essigester umkristallisieren. Wenig löslich in kochendem Äther. Gibt in verd. Alkali mit Nitroprussidnatrium Rotviolett-färbung.

$C_4H_8O_2N_2S$ (164,16) Ber. N 17,06
Gef. „ 16,99, 17,19.

Thermische Zersetzung. Kurze Zeit etwas über den Schmelzpunkt erhitzt, spaltet die Substanz III Kohlensäure sowie ein brennbares, übelriechendes Gas (Äthylensulfid) ab und erstarrt beim Abkühlen zu einer bei $113-123^\circ$ schmelzenden kristallinen Masse. Beim Umlösen aus heißem Tetrahydrofuran oder Dioxan schöne Kristallnadelchen vom Schmp. 124° .

CH_4ON_2 (60) Ber. C 20,00 H 6,66
Gef. „ 20,28, 20,34 „ 6,64, 6,45.

Wurde nochmals aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. $129-132^\circ$. Keine Schmp.-Depression im Gemisch mit Harnstoff.

Oxydation des „Isocarbamates“

a) mit Bromwasser. 1,8 g „Isocarbamat“ wurden im Schließkölbchen portionenweise mit Bromwasser übergossen, bis die Gelbfärbung bestehen blieb. Verbrauch etwa 75 ccm. Beim Stehen über Nacht erfolgte schwache Gasentwicklung. Die reichlich ausgefallenen Kristalle wurden mit Äther gewaschen und schmolzen dann bei 192° (u. Z.). 3-4 mal aus Essigsäure umkristallisiert: schöne Nadelchen, zum Teil zu Büscheln vereinigt; Zers. P. 190° . Löslich in verd. NaOH, unlöslich in Na_2CO_3 . Mit Säure wieder ausfällbar; keine Nitroprussidnatrium-Reaktion. Etwas löslich in heißem Wasser. In konz. Schwefelsäure ohne Verfärbung löslich und durch Verdünnen mit Wasser unveränd. ausfällbar.

Beilsteinprobe auf Halogen negativ.

$C_8H_{15}O_7N_3S_2$ (329,2)
Ber. C 29,14 H 4,60 N 12,77 S 19,48
Gef. „ 29,54, 29,43 „ 4,84, 4,87 „ 13,86, 13,94 „ 18,02, 18,11.

Mol.-Gew. nach Rieche in Eisessig Gef. 332.

Eine Substanz dieser Summenformel könnte aus 2 Molekülen α -Mercapto-äthyl-allophansäure (III) durch Anlagerung von H_2O und Austritt von NH_3 entstanden sein.

b) mit Wasserstoffsuperoxyd. 1 g „Isocarbat“ wurden mit einer Mischung von 2,5 cem Eisessig und 5 cem 30proz. H_2O_2 übergossen, wobei nach Selbsterwärmung und Gasentwicklung nach vorübergehender Lösung Kristalle ausfielen. Es konnten 750 mg vom Schmp. 190° (u. Zers.) isoliert werden, die bei 2maliger Umkristallisation aus Eisessig ihren Schmp. nicht änderten. Keine Depression mit dem vorstehend beschriebenen Brom-Oxydationsprodukt. Löslich in heißem Formamid oder Äthylenglykol, schwer löslich in kochendem Wasser und Dioxan.

Gef. N 15,86; 15,87 S 19,80; 19,56.

Aus der Eisessig-Mutterlauge fiel beim Stehen eine geringe Menge Kristalle vom Zers.P. $200-201^\circ$ aus.

c) mit salpêtriger Säure: 1,9 g „Isocarbat“ + 1,0 g Natriumnitrit mit wenig Wasser und etwas Eisessig angeteigt und einige Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis Gasentwicklung beendet. Niederschlag in n-NaOH unter Erwärmen gelöst und mit verd. H_2SO_4 ausgefällt, plötzlich CO_2 -Entwicklung. Aus Eisessig umkristallisiert; Zersp. $197-198^\circ$. Noch 2mal aus heißer Essigsäure umgelöst: sägezackige Kristallaggregate; Zersp. konstant bei $204-206^\circ$. Unlöslich in Natriumkarbonat und kochendem Wasser.

Gef. N 16,39; 16,39.

Die Substanz ist keine Carbonsäure, da sie nur ganz geringe Mengen Lauge bindet.

d) mit Ferrichlorid. 1,5 g „Isocarbat“ in wenig warmem Wasser gelöst und tropfenweise Ferrichloridlösung zugesetzt; nach kurzer Zeit Trübung und Auftreten eines Niederschlages. Dieser wurde aus heißer Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Zersp. 211° . Noch 2mal aus kochendem Eisessig umgelöst. Zersp. 213° (VI). Unlöslich in kochendem Wasser oder Acetylentetrachlorid. In siedendem Alkohol sehr schwer löslich: die gesättigte Lösung gibt mit $AgNO_3$ eine käsige Fällung. Kein Laugeverbrauch bei der Äquivalentgewichtsbestimmung.

$C_7H_{13}O_4N_2S_2$ (267,2)

Ber. C 31,48	H 4,91	N 15,70	S 24,00
Gef. „ 31,67, 31,62	„ 4,65, 4,66	„ 16,44, 16,28	„ 23,29, 23,03.

Beim Eindunsten der Oxydationsmutterlauge fielen 0,5 g einer in Wasser und Alkohol löslichen, in Petroläther und Essigester schwer löslichen Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Alkohol bei 230° schmolz. Sie war schwefelfrei und enthielt ionisiertes Chlor.

Gef. C 34,64, 34,48 H 5,03, 4,88 N 19,68, 19,80 Cl 16,05, 16,23.

Dieses Nebenprodukt konnte in einem zweiten Versuchsansatz, wobei mit überschüssiger $FeCl_3$ -Lösung oxydiert wurde, nicht gefaßt werden. Es entstanden dabei aus 3 g „Isocarbat“ 3 g Roh-Oxydationsprodukt vom Schmp. $192-197^\circ$ (u. Zers.); nach 3maligem Umkristallisieren aus Eisessig stieg der Zersp. auf $210-213^\circ$.

Umsetzung des „Isocarbatates“ mit Silbernitrat. 6 g „Isocarbat“ wurden unter Erwärmen in 125 cem reinem Alkohol + 21 cem Dioxan gelöst und mit etwa 10 g Silbernitrat, in 10 cem Wasser gelöst, gefällt. Den abzentrifugierten Niederschlag wuschen wir zuerst mit Alkohol, dann mit Aceton und trockneten an der Luft. Die erhaltenen 12,9 g Silbersalz wurden feingepulvert in 135 cem Wasser + 135 cem Aceton aufgeschlämmt, Schwefelwasserstoff zur Sättigung eingeleitet und eine Zeit lang geschüttelt. Die filtrierte Lösung engte man i. V. etwa auf das halbe Volumen ein und schüttelte mit Äther aus.

In Aether lösl. Teil: 7,5 g von scharfem, senföligem Geruch. Leicht löslich in heißem Alkohol und Wasser. Aus Benzol umkristallisiert: Schmp. $117-120^\circ$. Nochmals aus heißem verdünntem Alkohol umgelöst $116-118^\circ$ (XI). Zur Analyse bei 80° i. V. über P_2O_5 getrocknet. Löslich in verd. NaOH, nicht in Na_2CO_3 . Alko-

liche Lösung gibt intensive Violettfärbung mit Nitroprussidnatrium. Löslich in konz. H_2SO_4 mit gelber Farbe unter H_2S -Entwicklung.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$ (224,2) Ber. C 32,12 H 5,39 N 12,49 S 23,59
Mol.-Gew. (Rast) 228,6 Gef. , 33,32, 33,41 , 5,38, 5,58 , 12,82 , 27,73, 27,87

In Äther unlösl. Teil: Die wäßrige, mit Äther ausgeschüttelte Lösung, wurde i. V. zur Trockne eingengt; dabei traten etwas rotbraune NO_2 -Dämpfe auf. Ausbeute 2,6 g. In heißer Essigsäure gelöst und mit etwas Aceton ausgefällt. Schmp. 207—209° (u. Zers.). In kochendem Wasser sehr schwer löslich, in verd. NaOH löslich. Noch 2mal aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 204—206° (u. Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2$ (267,2) Ber. N 15,70
Gef. , 16,56.

In einem weiteren Ansatz schmolz die ätherunlösliche Substanz nach dem Umkristallisieren aus kochendem H_2O bei 191—192° (X).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}_2$ (283,2)
Ber. C 29,7 H 4,63 N 14,84 S 22,63
Gef. , 29,74, 29,85 , 4,70, 4,78 , 14,77, 14,93 , 22,85, 22,59.

Zur Dehydrierung der gesättigten Fettsäuren

I. Zur Frage nach der Bildung von Ölsäure aus Stearinsäure

Von Wilhelm Franke, Heinrich Rügge und Klaus Gäbelein

(Aus dem ehem. Institut für organisch-chemische Technologie und Gärungschemie der Universität Würzburg)

Mit 2 Figuren im Text

[Eingelaufen am 4. August 1948]

Die Überführung gesättigter Fettsäuren in ungesättigte ist ein Vorgang, der sowohl vom rein chemischen wie vom biochemischen Standpunkt aus erhebliches Interesse beansprucht, das vor allem durch die besonderen physikalischen Eigenschaften und die erhöhte chemische Reaktionsbereitschaft der ungesättigten Fettsäuren und ihrer Derivate bedingt ist. Trotzdem ist die Zahl der einschlägigen präparativen Untersuchungen heute noch recht gering.

Seit den über 25 Jahre zurückliegenden grundlegenden Arbeiten Thunbergs¹⁾ und Wielands²⁾ zum Mechanismus der biologischen Oxydation nimmt man allgemein an, daß der Abbau der gesättigten Nahrungsfettsäuren im Organismus auf dem Wege über eine primäre *Desaturierung* oder *Dehydrierung* erfolgt. Erst in den 30er und 40er Jahren aber haben die dabei in Betracht kommenden *dehydrierenden Enzyme* der tierischen und der Bakterien-Zelle eine etwas eingehendere Bearbeitung gefunden (Quagliariello und Mazza nebst Mitarbeitern, Yosii, K. Lang und Mitarbeiter³⁾). Es bleibt aber noch viel zu tun übrig, denn selbst eine so grundlegende Frage wie die nach dem *primären Reaktionsprodukt der Stearinsäuredehydrierung*

¹⁾ T. Thunberg, Skand. Arch. Physiol. 40, 1 (1920).

²⁾ H. Wieland, Erg. Physiol. 20, 477 (1922).

³⁾ Vgl. Zusammenfassung von F. P. Mazza, Erg. Enzymforsch. 9, 207 (1943).

scheint bis heute noch nicht entschieden zu sein: Mazza³⁾ nimmt an, daß es eine 1-2,3-ungesättigte Säure (α - β -Ölsäure), Lang⁴⁾ glaubt, daß es die gewöhnliche (1-9,10-) Ölsäure ist, beide nicht ohne experimentelle Unterlagen. Während sich Mazza's Auffassung zwanglos in das seit langem als Hauptabbauweg der Fettsäuren im Organismus anerkannte Schema der Knoop'schen β -Oxydation⁵⁾ einfügt, belegen andererseits Stoffwechselversuche mit deuterierter Stearinsäure (bzw. Palmitinsäure) deren Übergang in Ölsäure (bzw. Palmitinölsäure)⁶⁾7). Möglicherweise existieren verschiedene Fettsäuredehydrasen mit unterschiedlichem Effekt.

Über die rein chemische Überführung von Stearinsäure in (gewöhnliche) Ölsäure berichtet eine — auch in neuester Zeit des öfteren zitierte⁸⁾ — kurze Mitteilung von L. Margaillan u. X. Angeli⁹⁾ aus dem Jahre 1938. Die Autoren geben an, daß sie beim Überleiten eines Gemisches von dampfförmigem Stearinsäure-methylester und Äthylen (als H-Acceptor) über Nickel¹⁰⁾ bei 220° ca. 23% der eingesetzten Stearinsäure in Form von Ölsäure fassen konnten. Auch in flüssiger Phase und mit Naphthalin als H-Acceptor soll die Dehydrierung, wenn auch weniger leicht, durchgeführt werden können. Dagegen soll Palmitinsäure-methylester unter den angegebenen Versuchsbedingungen nicht dehydriert werden. Angaben über Versuchszeiten fehlen.

Die spärlichen und z. T. widerspruchsvollen Angaben über die Dehydrierung höherer gesättigter Fettsäuren — im Gegensatz zu der umfangreichen und sich teilweise schon auf großtechnische Durchführung beziehenden Literatur über die Dehydrierung von Paraffinkohlenwasserstoffen (vgl. z. B.)^{11), 12), 13)} — ließen es angezeigt erscheinen, die vorhandenen Befunde einmal kritisch nachzuprüfen und nach Möglichkeit zu erweitern. Wir begannen zu diesem Zweck Ende 1943 zunächst mit der Nacharbeitung der Untersuchungen von Margaillan u. Angeli über die nichtenzymatische Dehydrierung der Stearinsäure am Nickelkontakt. Aus kriegsbedingten Gründen mußten unsere Versuche anfangs 1945 abgebrochen werden und ein Teil des Versuchsmaterials ging verloren. Da unsere Versuche — von der Ausarbeitung einer geeigneten Methodik ganz abgesehen — aber doch bereits zu gewissen Ergebnissen, wenn auch vorwiegend ausschließender Natur, geführt hatten, sollen sie auszugsweise hier zur Veröffentlichung kommen.

¹⁾ K. Lang u. F. Adickes, Hoppe-Seylers Z. **262**, 123 (1939).

²⁾ Vgl. neueste Zusammenfassung von P. Ohlmeier, Angew. Chem. **60** (A), 29 (1948).

³⁾ R. Schoenheimer u. D. Rittenberg, J. biol. Chem. **113**, 505 (1936); **114**, 381 (1936). — D. W. Stetten jr. u. R. Schoenheimer, J. biol. Chem. **133**, 329 (1940). — K. Bernhard u. R. Schoenheimer, J. biol. Chem. **133**, 707 (1940).

⁷⁾ Vgl. auch Zusammenfassung von R. Schoenheimer u. D. Rittenberg, Physiol. Rev. **20**, 218 (1940).

⁸⁾ Vgl. z. B. W. Wolf, Fette und Seifen **49**, 117 (1942); H. P. Kaufmann u. G. Ganef, Fette und Seifen **50**, 425 (1943); Th. A. Lennartz, Angew. Chem. **59**, 10 (1947).

⁹⁾ C. R. **206**, 1662 (1938).

¹⁰⁾ Bei 190° reduziert.

¹¹⁾ a) F. E. Frey u. W. F. Huppke, Ind. Eng. Chem. **25**, 54 (1933); b) F. E. Frey u. H. J. Hepp, Ind. Eng. Chem. **25**, 441 (1933).

¹²⁾ A. v. Grosse, V. N. Ipatieff, G. Egloff u. J. C. Morrell, Oil Gas, J. **38**, Nr. 28, 53, 55, 56 (1939); Ind. Eng. Chem. **32**, 268 (1940).

¹³⁾ A. A. Balandin, Mitt. Akad. Wissensch. USSR. (Abt. Chem.) **1942**, Nr. 1 (russ.).

Methodik

1. Substrate. Zur Verwendung gelangten *Methylstearat* und *Methylpalmitat*, die in üblicher Weise durch Veresterung der freien Fettsäuren gewonnen wurden. Da reinste *Stearinsäure* gegen Ende des Krieges nur mehr in unzureichender Menge im Handel beschafft werden konnte, mußten wir sie häufig erst durch die mühsame und verlustreiche Esterfraktionierung aus technischem Stearin oder durch katalytische Hydrierung von Leinöl bei gelinde erhöhter Temperatur selbst herstellen. Reine *Palmitinsäure* gewannen wir des öfteren durch Anfarbeitung von Rinderfett¹⁴⁾.

2. H-Acceptoren. Als solche dienten teils *Äthylen* (aus Alkohol und konz. Schwefelsäure in üblicher Weise dargestellt), teils das später als wirksamer erkannte *Acetylen* (aus Calciumcarbid und Wasser gewonnen).

3. Katalysatoren. In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche wurde feinstverteiltes *Nickel*, das bei 250–300° im H₂-Strom aus dem auf Tonscherben oder Bimsstein aufgesaugten und in der Hitze zersetzten Nitrat¹⁵⁾ erhalten worden war, verwendet. Bei Verwendung in gleicher Weise *ohne* Trägersubstanz reduzierten Nickels kam es durch Kohlenstoffabscheidung und Verkrustung des Katalysators zu dessen baldiger Inaktivierung. Nickel auf Aktivkohle oder Kieselgur zeigte dem zumeist verwendeten Trägerkatalysator gegenüber zum mindesten keine Vorteile.

Kupfer auf Bimsstein hatte nur etwa $\frac{1}{3}$ der Aktivität eines durchschnittlichen Nickelkatalysators. Auch mit *Palladium*-Bimsstein wurden keine besseren Erfahrungen gemacht. Einige Versuche mit pulverförmigem *Selen* ergaben bei flüssigem Fettsäureester ebenfalls nur geringe Dehydrierungsgrade.

4. Versuchsarrangierungen. A) Bei der Mehrzahl unserer Versuche wurde in flüssiger Phase gearbeitet. Ein vertikales ca. 50 cm langes Glasrohr, das sich in einem Heraus-Röhrenofen befand, enthielt Katalysator und Substrat und wurde während

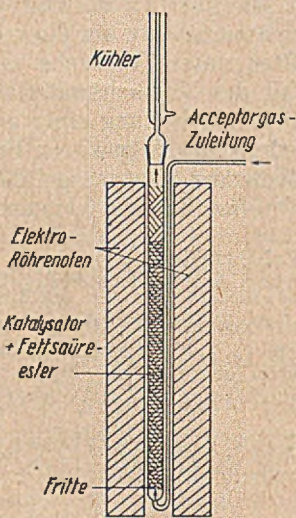


Fig. 1

des Versuchs von unten her durch eine Glasfritte mit C₂H₄ oder C₂H₂ durchströmt (Fig. 1). Ein aufgesetzter Kühler verhinderte Substratverluste und gestattete die Ableitung von gasförmigen Reaktionsprodukten (z. B. CO u. CO₂) zwecks Bestimmung. Das Verfahren arbeitete *diskontinuierlich*, die Aufarbeitung des Reaktionsguts erfolgte am Versuchsende.

B) In den späteren Phasen unserer Untersuchung wurde eine Apparatur entwickelt, die ein *kontinuierliches* Arbeiten in der *Dampfphase* i. V. und Probeentnahmen zu beliebiger Zeit gestattete. Fig. 2 läßt Einzelheiten der etwa 1 m langen Apparatur und des Arbeitsverfahrens erkennen. Mit dieser Apparatur konnten allerdings nur mehr wenige Versuche ausgeführt werden.

5. Reaktionsverfolgung. Das Ausmaß der Dehydrierung wurde durch *Jodzahl*-Bestimmungen verfolgt. Proben des Reaktionsguts wurden in Chloroform gelöst und dem Bestimmungsverfahren von H. P. Kaufmann¹⁶⁾ (mit methylalkoholischer Brom-Bromkalium-

¹⁴⁾ Lit. siehe z. B. A. Bömer u. J. Grossfeld, Hdb. d. Lebensmittelchem. IV, 343 (Berlin 1939).

¹⁵⁾ Gewichtsverhältnis krist. Ni-Nitrat/Trägersubstanz etwa 1:10.

¹⁶⁾ H. P. Kaufmann, Studien auf d. Fettgebiet, S. 23 (Berlin 1935).

lösung arbeitend) unterworfen¹⁷⁾. Die theoretische Jodzahl der Hexadecensäuren ist 96, die der Octadecensäuren 90. Im Versuchsteil wird das Ausmaß der Dehydrierung des öfteren in Prozenten dieser Jodzahlen ausgedrückt („Dehydrierungsgrad“).

In einigen Fällen erfolgte weitere Auftrennung des Reaktionsgemisches nach den in der Fettchemie üblichen Methoden (z. B. Verseifung, Ausäthern des Unverseifbaren, Trennung von festen und flüssigen Seifen, Abscheidung der freien Fettsäuren, Petrolätherfraktionierung usw.). Die Lage der Doppelbindung in ungesättigten Anteilen wurde durch Permanganatoxydation in Acetonlösung und anschließende Wasserdampfdestillation der flüchtigen Säuren zu ermitteln versucht. Weitere Angaben siehe Versuchsteil.

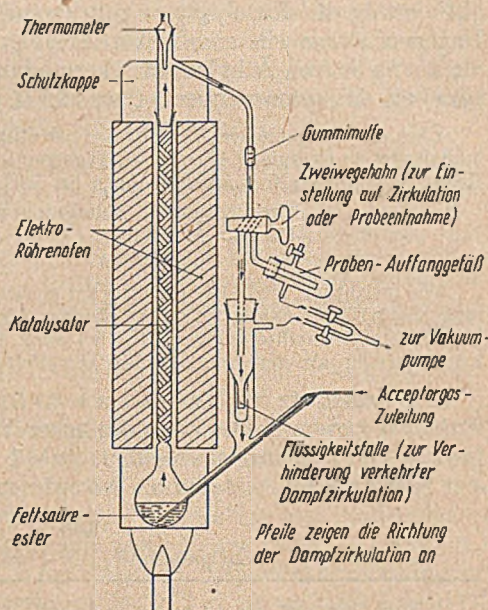


Fig. 2

Versuchsteil

A. Versuche in flüssiger Phase

1. Orientierende Versuche. Unsere ersten Ansätze, bei denen ein Gemisch von Methylstearatdampf und Äthylen über den in einem horizontalen, auf 220° erhitzten Verbrennungsrohr befindlichen Nickel-Bimsstein-Katalysator geleitet wurde, führten auch bei mehrstündiger Dauer und wiederholtem Durchpassierenlassen derselben Estermenge nur zu geringfügiger Dehydrierung (einige Prozente der für Ausbildung einer Doppelbindung im Material zu erwartenden). Erst als wir mit Versuchsanordnung A in flüssiger Phase arbeiteten und dabei die Temperatur auf 250—300°, die Versuchsdauer auf 10—20 Stunden steigerten, erhielten wir Produkte mit einer Jodzahl von maximal etwa 16—18 (ca. 20 % d. Th.). Weitere Erhöhung von Versuchstemperatur und -dauer war ohne Vorteil, da Nebenreaktionen (Decarboxylierung, „Ver-cracking“) und die damit zusammenhängende Verkrustung und In-

¹⁷⁾ Säuren mit *carbozylnaher* Doppelbindung liefern unter den üblichen Reaktionsbedingungen bekanntlich zu tiefe Jodzahlen, α - β -Ölsäure z. B. nur 43% d. Th. Vgl. W. Franke, L. Lee u. D. Kibat, *Biochem. Z.*, im Druck (1948). Dagegen scheinen (unverzweigte) *Olefin-Kohlenwasserstoffe* mit den üblichen Jodzahlmethoden (Wijs, Hanus, Kaufmann) richtige Werte zu ergeben (vgl. z. B. H. Koch, *RWA-Berichte*, Tagung vom 5. 4. 1940, S. 93).

aktivierung des Katalysators zunehmend stark in Erscheinung traten. Dagegen wurde ein erhebliches Ansteigen der Jodzahlen beobachtet, als an Stelle von Äthylen das thermodynamisch leistungsfähigere *Acetylen* als Acceptor verwendet wurde^{17a)}.

Über die energetischen Verhältnisse orientiert die nachstehende Zusammenstellung der freien Energien (ΔF_0) der in Frage kommenden Hydrierungs-Dehydrierungs-Reaktionen (unter Normalbedingungen bei 25°):

Palmitinsäure \rightleftharpoons Palmitoleinsäure	21,44 kcal ¹⁸⁾
Äthan \rightleftharpoons Äthylen	23,00 „ ¹⁹⁾
Äthylen \rightleftharpoons Acetylen	38,54 „ ¹⁹⁾

Wie ersichtlich, sind Dehydrierung der gesättigten Fettsäure und Äthylenhydrierung energetisch einander ungefähr gleichwertig. Dagegen ist die Energielieferung bei der Acetylenhydrierung zu Äthylen 1,8mal, bei der Hydrierung zu Äthan sogar 2,9mal größer als der Energiebedarf der Fettsäuredehydrierung²⁰⁾.

Im Gegensatz zu Margailan u. Angeli⁹⁾ fanden wir, daß auch *Palmitinsäure*-methylester in ähnlicher Weise der Dehydrierung unterliegt wie der Stearinsäureester. Tab. 1 bringt zwei Parallelversuche mit Äthylen und Acetylen als Acceptoren.

Tab. 1

Jeweils 20 g Methylpalmitat²¹⁾; Ni-Bimsstein-Katalysator; T = 270°

Nach Stunden	Jodzahlen mit Acceptor	
	Äthylen	Acetylen
0	(5,6)	(5,6)
3	6,8	10,5
5	7,1	12,5
7	7,5	13,8
9	8,0	15,9
11	8,6	17,8
13	9,3	20,1
15	10,0	22,6
17	11,2	—
19	11,8	—

^{17a)} Nach Abschluß der vorliegenden Untersuchung wurden wir auf eine (während des Kriegs nicht allgemein zugängliche) Mitteilung von H. Hopf (Reichsber. f. Chemie 1, 9 (1944) aufmerksam, wonach durch Einleiten von C_2H_2 in Hg-haltige Carbonsäuren unterhalb 60° oder durch Überleiten von C_2H_2 + Carbonsäuredampf über Hg-haltige Füllstoffe bei 200° *Fettsäure-vinylester* gebildet werden; Zn oder Cd sollen an Stelle von Hg verwendet werden können. Ob diese Reaktion auch unter unseren Versuchsbedingungen eine Rolle spielt, müßte noch nachgeprüft werden.

¹⁸⁾ Nach H. M. Kalekar, Chem. Rev. 28, 71 (1941).

¹⁹⁾ Berechnet nach Landolt-Börnstein, Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Wk. 11, 2845 (1936).

²⁰⁾ Mit steigender Temperatur erniedrigt sich der Energieumsatz bei Hydrierung/Dehydrierung, im System Äthan/Äthylen z. B. auf ca. 16 kcal bei 275° (ber. nach ^{11a)}). Da die Temperaturabhängigkeit im Falle der Fettsäuredehydrierung nicht bekannt ist, lassen sich auf eine Gleichgewichtsverlagerung im gesamten Reaktionssystem keine weiteren Schlüsse ziehen.

²¹⁾ Das aus Rinderfett hergestellte Produkt enthielt noch etwa 6% ungesättigten Fettsäureesters.

Das Ausmaß der Dehydrierung hängt — außer von Acceptor, Versuchstemperatur und -dauer — in erster Linie von der Wirksamkeit des jeweils verwendeten Katalysators ab. In einem besonders günstigen Falle wurde z. B. bei 250° mit Methylstearat und Acetylen als Acceptor schon nach 3 Stunden eine Jodzahl von 32,4 erreicht.

Auch ohne Acceptor erfolgt in gewissem Umfange Dehydrierung am Nickelkontakt. Beim Durchleiten von gereinigtem N_2 durch sehr reines Methylstearat bei 250° betrug die Jodzahl des Reaktionsprodukts nach 10 Stunden 6,0. Ohne Durchleiten von Stickstoff wurde nach der gleichen Zeit eine Jodzahl von 16,0 beobachtet. Daß hier geringe Mengen von *Luftsauerstoff* als Acceptor gewirkt haben, beweist ein weiterer bei nur 200° ausgeführter Versuch mit Methylstearat, der nach 24 Stunden die Jodzahl 46,2 lieferte. Doch erfolgt auch hier gleichzeitig deutliche Zersetzung des Esters (unter Bildung niedermolekularer flüchtiger Produkte sowie von CO_2 und H_2O).

2. Erste Versuche zur Auftrennung des Reaktionsgemischs. a) 8 g eines aus Methylpalmitat mit C_2H_2 erhaltenen, z. T. flüssigen, z. T. festen Dehydrierungsprodukts von rotbrauner Farbe und der Jodzahl 15 wurden in 500 ccm Petroläther gelöst und die Lösung auf — 18° abgekühlt. Aus dem hierbei ausfallenden Niederschlag ließ sich durch Verseifung und wiederholte Extraktion der Seifenlösung mit Äther oder Petroläther *Palmiton* in einer Menge von 0,5 g (= 6,3 %) isolieren (während aus der angesäuerten Seifenlösung erhebliche Mengen unveränderter Palmitinsäure [ca. 0,2 g] abgeschieden werden konnten).

In ähnlicher Weise und mit ähnlicher Ausbeute wurde aus Methylstearat *Stearon* erhalten und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einem aus Calciumstearat erhaltenen Vergleichsprodukt (F 87—88°) als solches identifiziert.

Die Bildung von *Stearon* beim Erhitzen von Stearinsäure auf 280—370° in Gegenwart von Metallpulvern oder -drehspänen (besonders von Fe, ferner von Mn und Al) ist bekannt²²⁾ 23). Eine Beziehung zwischen Dehydrierungs- und Decarboxylierungsaktivität von Nickelkatalysatoren scheint nach unseren Erfahrungen nicht zu bestehen; ein sehr schlechter Dehydrierungskatalysator, der innerhalb 24 Stunden Methylstearat nur bis zur Jodzahl 7 dehydrierte, lieferte in der gleichen Zeit mehr als 10% *Stearon*.

b) Aus dem Petrolätherfiltrat a) wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit NaOH verseift und die Seifenlösung mit Äther extrahiert. Der unverseifbare ätherlösliche Anteil machte 3,1 g (= 39 %) aus und zeigte eine Jodzahl von 22, die aus der Seifenlösung abgeschiedene Fettsäure wog 4,2 g (52,5 %) bei einer Jodzahl von 12. Das unverseifbare Material von salbenartiger Konsistenz bestand zweifellos zum größten Teil aus einem Gemisch *höherer Paraffine* und *Olefine* (wohl meist C_{15}), die aus der gesättigten Fettsäure durch CO - und CO_2 -Abspaltung (evt. begleitet von Dehydratisierung und Dehydrierung) entstanden waren. Das Verhältnis Olefin/Paraffin lag bei

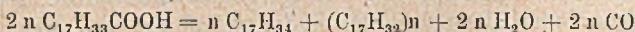
²²⁾ T. H. Easterfield u. C. M. Taylor, J. Chem. Soc. **99**, 2298 (1911).

²³⁾ A. Grün, E. Ulbrich u. F. Krczil, Z. angew. Chem. **39**, 423 (1926).

1:5²⁴), das Verhältnis Olefincarbonsäure/Paraffincarbonsäure bei 1:8, das Verhältnis Olefin/Olefincarbonsäure bei 1:1,1. Aus der zurückgewonnenen Fettsäuremenge von fester Konsistenz, die zum überwiegenden Teil aus unveränderter Palmitinsäure besteht, läßt sich schließen, daß im vorliegenden Versuch nur etwas über die Hälfte des eingesetzten Methylpalmitats durch Dehydrierung oder Decarboxylierung umgesetzt worden ist.

Versuche mit ähnlichem Ergebnis sind in größerer Zahl durchgeführt worden. Der Anteil der Decarboxylierung am Gesamtumsatz der Fettsäure nimmt im allgemeinen um so mehr zu, je geringer die Dehydrierungsaktivität des Katalysators, je höher die Reaktionstemperatur und je länger die Versuchsdauer ist. Während im obigen Versuch bei einem „Dehydrierungsgrad“ (S. 101) von 15,6 % im Reaktionsgut 45 % Unverseifbares²⁵) enthalten waren, wurden in dem S. 103 erwähnten besonders günstigen dreistündigen Versuch bei einem Dehydrierungsgrad von 36 % nur 17 % Unverseifbares (von der Jodzahl 19) erhalten. Während im ersten Falle das Verhältnis Gesamt-Dehydrierung/Decarboxylierung 1:2,9 beträgt, ist es im letzteren 1:0,47.

Weitgehende und mit der Temperatur ansteigende *Decarboxylierung* ist auch von Marks u. Howard jr.²⁶) beim Erhitzen von *Ölsäure* mit feinverteiltem Nickel im Bereich von 235–490° festgestellt worden. Auf Grund von Gasanalysen^{26a}), Jodzahl- und Molekulargewichtsbestimmungen kommen die Autoren zu dem Schluß, daß sich die Hauptreaktion bei ihren Versuchen durch die Gleichung



ausdrücken läßt. Die unter ihren Versuchsbedingungen zweifellos ebenfalls erfolgte *Oleonbildung* (vgl. z. B. Easterfield u. Taylor²²) haben die Verfasser übersehen, dergleichen scheinen sie der aus ihren Versuchsdaten eindeutig hervorgehenden *Dehydrierung* (die sich hauptsächlich auf die unverseifbaren Reaktionsprodukte bezieht) keine größere Bedeutung beizumessen.

c) An dem bereits wiederholt erwähnten Methylstearat-Ansatz, der zu einem Reaktionsprodukt von der Jodzahl 32,4 (entspr. Dehydrierungsgrad 36 %) geführt hatte, wurde versucht, durch Oxydation mit $KMnO_4$ in Aceton Anhaltspunkte für die Lage der Doppelbindung in den ungesättigten sauren Anteilen zu gewinnen. Hierzu wurde das Reaktionsgemisch (ca. 6 g) verseift, der unverseifbare Anteil mit Äther extrahiert, der saure Anteil erneut verestert und der Permanganatoxydation in stabilem Aceton unter den in der Fettchemie üblichen Bedingungen

²⁴) Unter der Annahme, daß das Olefin hauptsächlich aus $C_{15}H_{30}$ besteht.

²⁵) Unter Einbeziehung des gebildeten Palmifons.

²⁶) B. M. Marks u. H. C. Howard jr., J. phys. Chem. **32**, 1040 (1928).

^{26a}) Vom Gesamtvolumen $CO_2 + CO$ macht das CO_2 in 9 Versuchen nur 6,7 bis 15,6, im Mittel 10% aus. CO und H_2O entstehen offenbar in annähernd äquimolaren Mengen. Es erscheint uns wahrscheinlich, daß die CO_2 -Abspaltung zum *Keton* führt, während die $CO + H_2O$ -Abspaltung (begleitet von geringer H_2 -Abspaltung) die *Kohlenwasserstoff*-Bildung bedingt.

(vgl. z. B. ²⁷⁾, ²⁸⁾, ²⁹⁾) unterworfen³⁰⁾. Das erhaltene Säuregemisch (Mono- und Dicarbonsäuren bzw. Dicarbonsäure-halbesther), gewichtsmäßig 18% des Oxydationsansatzes ausmachend, wurde längere Zeit mit Wasserdampf destilliert, wobei 6% flüchtige Anteile und 9% Rückstand erhalten wurden. Der Rückstand von halbfester Beschaffenheit wurde nicht weiter aufgearbeitet³¹⁾. Dagegen ergab das Wasserdampfdestillat (vom Geruch mittlerer Fettsäuren) bei der Neutralisation mit n-NaOH ein Äquivalentgewicht von 211 und bei der Fällung mit AgNO₃ ein Silbersalz, das (getrocknet) 35,0% Ag enthielt, was leidlich gut auf Laurinsäure (C₁₁H₂₃·COOH; Äquiv.-Gew. 200,3; Ag-laurinat 35,13% Ag) stimmen würde. Infolge der geringen Substanzmenge konnte auf Einheitlichkeit nicht geprüft werden. Jedenfalls spricht die schlechte Ausbeute, insbesondere an flüchtiger Säure dagegen, daß Ölsäure (die die gut H₂O-flüchtige Pelargonsäure liefern müßte) in erheblicher Menge bei der Stearinsäuredehydrierung gebildet wird³²⁾. Wahrscheinlicher ist, daß eine über den carboxylnahen Bereich „verschmierte“ Dehydrierung zu „Isoölsäuren“ erfolgt und daß die gefaßte Laurinsäure (die an der Grenze der Wasserdampflichkeit liegt) etwa die obere Begrenzung dieses carboxylnahen Bereichs darstellt³³⁾.

B. Versuche in Dampfphase

Bei diesen Versuchen wurde i. V. bei 250—300° unter Zirkulation des Reaktionsgemischs von Fettsäureester und Acceptor gas gearbeitet. Bei nur dreistündiger Versuchsdauer ließen sich bereits Produkte mit Jodzahlen zwischen 25 und 40, in einem Falle sogar von 55 gewinnen. Wichtiger noch ist, daß unter diesen Bedingungen im Gegensatz zu den

²⁷⁾ R. D. Haworth, J. Chem. Soc. 1929, 1456.

²⁸⁾ E. H. Farmer u. F. A. van den Heuvel, J. Chem. Soc. 1938, 427.

²⁹⁾ C. L. Arcus u. I. Smedley-Maclean, Biochem. J. 37, 1 (1943).

³⁰⁾ Ein Testversuch mit je 3 g Methylstearat und Methyloleat lieferte 25% d. Th. an Pelargonsäure, 43% d. Th. an Azelainsäure.

³¹⁾ In ihm waren neben den oxydativ gebildeten Dicarbonsäuren auch die nicht-angegriffene Stearinsäure sowie evt. deren nichtwasserdampfliche Homologen (bis etwa C₁₂) zu erwarten.

³²⁾ Die Versuche sollten unter Verwendung der Ozonidspaltungsmethode von F. Asinger (Ber. chem. Ges. 75, 656 (1942)), nach der wir im Testversuch an Stearinsäure-Ölsäure-Gemisch 60—70% der Spaltstücke isolieren konnten, wiederholt werden, was wegen Zerstörung des Ozonisators unterbleiben mußte.

³³⁾ Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß A. H. Salway u. P. N. Williams (J. Chem. Soc. 121, 1343 [1922]) bei der Mn-katalysierten *Autoxydation* von Stearinsäure (24 Stdn. bei 120—130°) als Hauptprodukte CO₂, niedere Fettsäuren von Ameisen- bis Buttersäure, nahe Homologe der Stearinsäure, langkettige Oxy Säuren und γ -Lactone (neben etwas langkettigen Dicarbonsäuren und Dicarbonsäurelactonen) fanden. Auch bei der Cu-katalysierten Oxydation höherer Fettsäuren mit H₂O₂ ist ein „Reaktionsbereich“ zwischen α - und δ -Atom beobachtet worden (P. W. Clutterbuck u. H. S. Raper, Biochem. J. 19, 385 (1925); I. Smedley u. M. S. B. Pearce, Biochem. J. 25, 1252 (1931)).

Versuchen in flüssiger Phase die Decarboxylierung zu einer unbedeutenden Nebenreaktion wird, wie dies die nachfolgenden Versuchsdaten belegen.

5,2 g eines Reaktionsprodukts von Methylstearat. (Jodzahl 31) wurden verseift und die Seifenlösung ausgeäthert. Das Unverseifbare mit der Jodzahl 39 wog nur 0,25 g (= 4,8%). Aus den abgeschiedenen Fettsäuren ließ sich durch Petrolätherbehandlung bei -18° 1,15 g (= 22%) rohe Stearinsäure (Jodzahl 6,3) und 3,65 g (= 70%) eines Fettsäuregemisches von halbfester Konsistenz mit der Jodzahl 40 abtrennen.

Die präparative Aufarbeitung von Dehydrierungsansätzen in Dampfphase konnte aus äußeren Gründen nicht mehr durchgeführt werden. Einige Vorversuche zeigten jedoch, daß auch unter diesen Bedingungen kein einheitliches Dehydrierungsprodukt, sondern ein Gemisch ungesättigter Fettsäuren erhalten wird, dessen Hauptkomponente *nicht* die gewöhnliche Ölsäure darstellt.

Die Versuche sollen zu gegebener Zeit fortgesetzt werden.

Frl. Irmi Hörmann sind wir für fleißige und geschickte Mitarbeit auch unter ungünstigen äußeren Verhältnissen zu Dank verpflichtet.

Nachtrag bei der Durchsicht. Zu Anfang des Jahres 1948 sind zwei Arbeiten französischer Forscher erschienen, deren erste (J. Moretti, C. R. **226**, 188 (1948)) sich mit der Einwirkung von Raney-Nickel auf höhere Fettsäuren, deren zweite (C. Paquot u. F. de Goursac, C. R. **226**, 258 [1948]) sich mit der durch Nickel-Phthalocyanin katalysierten Autoxydation von Palmitinsäure und Äthylpalmitat befaßt. Die Ergebnisse beider Untersuchungen stehen mit unseren Versuchen im Einklang und ergänzen sie. Moretti arbeitet bei $220-280^{\circ}$ mit dünnen Fettsäureschichten unter N_2 und findet z. B. in einem 200stündigen Versuch mit Stearinsäure folgende Produkte: 4% Gas ($CO > CO_2$), 28% gesättigte Fettsäure, 4% ungesättigte Fettsäure, 28% Ni-Stearat, 8% Wachs (Stearate von Fettalkoholen), 4% Stearon, 24% Kohlenwasserstoffe C_{17} , und 1% C_{18} -Alkohol. Kohlenwasserstoffe und Alkohol (frei und gebunden) enthalten 65% ungesättigte Anteile. Nach Moretti reduziert der am Ni-Kontakt freiwerdende Wasserstoff einen Teil der Fettsäure zu Aldehyd und Alkohol, die ihrerseits z. T. unter CO-Verlust in Kohlenwasserstoffe übergehen. Die primär gebildete ungesättigte Fettsäure geht zum größten Teil sekundär in Kohlenwasserstoff (und Alkohol) über. Beim Arbeiten i. V. findet Moretti das Ausmaß der Decarboxylierung auf die Hälfte reduziert, die Ausbeute an ungesättigter Fettsäure aber im wesentlichen unverändert. Über die chemische Natur der letzteren fehlen Angaben. Paquot u. de Goursac finden beim Durchleiten von Luft durch Palmitinsäure oder deren Ester bei 100° in Gegenwart von 1% Nickelkatalysator nach 160–300 Stunden als Produkte hauptsächlich Myristin- und Laurinsäure neben geringen Mengen an Caprin- und Caprylsäure sowie Oxalsäure und CO_2 . Ferner wird die Bildung von Ketonkörpern und Lactonen beobachtet. Für eine besondere Reaktionsfähigkeit der Molekülmitte bestehen keine Anhaltspunkte. Die Autoren deuten ihre Ergebnisse durch das Nebeneinanderbestehen einer β -Oxydation (gefolgt von Säure- oder Ketonspaltung) und einer (dagegen zurüctretenden) γ - oder δ -Oxydation.

Wir sind der Auffassung, daß auch unter den aeroben Versuchsbedingungen von Paquot u. de Goursac (ähnlich wie in den älteren Versuchen von Salway u. Williams³³) primär in Carboxynähe Doppelbindungen ausgebildet werden, die durch weiteren O_2 -Angriff im allgemeinen rasch aufgespalten werden. Unter den anaeroben Versuchsbedingungen Morettis und auch unserer Arbeit bleibt dieses Primärstadium weitgehend erhalten.

Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L)

Von *Karl Winterfeld* und *Leonard Hugo Bijl*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg)

[Eingelaufen am 26. August 1948].

Den Inhaltsstoffen der Mistel hat man in den letzten Jahren ein stets wachsendes pharmakologisches und chemisches Interesse entgegengebracht. Obwohl im Laufe von über 40 Jahren eine größere Zahl von Arbeiten über die Mistel erschienen ist, besitzt man über die Natur ihrer Inhaltsstoffe nur spärliche und zum Teil widersprechende Angaben.

Einen Überblick über die Entwicklung der Mistelforschung gibt die nachstehende Zusammenstellung.

- 1881 Park¹⁾ findet eine digitalisartige Wirkung des Kaltwasserausguges der Mistel.
 1907 R. Gaultier und J. Chevalier²⁾ stellen im Tierversuch die blutdrucksenkende Wirkung frischer und getrockneter Mistelauszüge fest. Diese wurde dann in der Folge bestätigt von Bonnamour und Niquet³⁾; U. G. Bijlsma⁴⁾; Cusmano⁵⁾; E. Dressler, H. Kwiatkowsky u. E. Schilf⁶⁾; E. A. Fubini und L. Antonini⁷⁾; A. Holste⁸⁾; M. Kochmann⁹⁾; P. M. Niccolini¹⁰⁾; J. Nolle¹¹⁾; Shin Maie¹²⁾ und Tobler¹³⁾.
 1907 M. Leprince¹⁴⁾ isoliert aus den Blättern und Stengeln ein flüchtiges Alkaloid (C₈H₁₁N) von nicotinähnlichem Geruch. Es liefert ein kristallisiertes Platinsalz. Daneben findet er ein Glucosid und einen harzartigen Stoff.
 1907 G. Tanret¹⁵⁾ weist in den Beeren der Mistel Inosit nach.
 1908 J. Chevalier¹⁶⁾ schließt auf Grund physiologischer Versuche auf Saponin.
 1912 O. Barbieri¹⁷⁾ bestätigt diesen Befund.
 1918 J. van Itallie¹⁸⁾ isoliert eine Carbonsäure, die mit Urson identisch sein soll.
 1923 J. Einleger, J. Fischer und J. Zellner¹⁹⁾ finden neben einem kristallisierten Harzalkohol Cholin, konnten jedoch weder ein flüchtiges Alkaloid nachweisen, noch Saponin.

¹⁾ The practitioner, 271, 348 (1881).

²⁾ C. R. 145, 941 (1907).

³⁾ Bull. Sei. pharmacol. 25, 283 (1918).

⁴⁾ Arch. Neerl. Physiol. 11, 141 (1927).

⁵⁾ Gazz. 49, 225 (1920).

⁶⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. 170, 428 (1933).

⁷⁾ Arch. farmacol. sper. 12, 450 (1911).

⁸⁾ C. R. Soc. Biol. Paris 99, 1257 (1928).

⁹⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 533 (1931).

¹⁰⁾ Arch. Farmacol. sper. 43, 1 (1926).

¹¹⁾ Ber. Physiol. 46, 528 (1926).

¹²⁾ Z. exper. Med. 50, 549 (1926).

¹³⁾ Diss. Bern 1920.

¹⁴⁾ C. r. 145, 940 (1907).

¹⁵⁾ C. r. 145, 1196 (1907).

¹⁶⁾ C. r. Soc. Biol. Paris 64, 111 (1908).

¹⁷⁾ Arch. Farmacol. sper. 14, 30 (1912).

¹⁸⁾ Pharmac. Weekbl. 55, 701 (1918).

¹⁹⁾ M. 44, 277 (1923).

- 1927 U. G. Bijlsma²⁰⁾ bestätigt die digitalisartige Wirkung des Kaltwasserausguges der Mistel.
- 1929 H. Ebster und A. Jarisch²¹⁾ stellen im Tierversuch eine langanhaltende, reflektorische Drucksenkung des Mistelextraktes verbunden mit einer toxischen Schädigung des Herzens fest.
- 1931 A. Winterstein und W. Hämmerle²²⁾ isolieren Oleanolsäure; sie bestreiten dagegen das Vorkommen von Urson.
- 1931 M. Kochmann²³⁾ fand auf Grund pharmakologischer Untersuchungen neben einem toxisch wirkenden einen blutdrucksenkenden Anteil, der ein parasymphathisches Reizgift darstellt und dem Acetylcholin nahesteht.
- 1932 J. A. Müller²⁴⁾ hält den blutdrucksenkenden Anteil für ein Gemisch von Acetylderivaten des Cholins „sehr wahrscheinlich Propionylcholin, möglicherweise auch Acetylcholin.“
- 1932 M. Guggenheim²⁵⁾ glaubt nicht an eine spezifische Alkaloidbase, vermutet vielmehr eine Identität mit Phenyläthylamin.
- 1936 K. H. Bauer und U. Gerloff²⁶⁾ isolieren außer Oleanolsäure zwei Harzalkohole $C_{30}H_{56}OH$.
- 1937 M. Roberg²⁷⁾ stellt fest, daß die in der Mistel vorhandenen Säuren nicht in glucosidischer Bindung als Saponin, sondern als Sapogenin vorliegen und daher Viscum nicht als Saponindroge anzusprechen ist.
- 1938 Fr. E. Koch²⁸⁾ berichtet über eine stark nekroseerzeugende Wirkung der Mistelextrakte. Er spricht das Mistelgift als echtes Phytotoxin im immunbiologischen Sinne an, da es an vorbehandelten Tieren eine ausgesprochene Schutzwirkung entfaltet.
- 1939 A. Jarisch und Richter²⁹⁾ erbringen auf Grund pharmakologischer Versuche den Nachweis, daß der flüchtig blutdrucksenkende Stoff ein durch Atropin hemmbares, parasymphathisches Reizgift ist und außer diesem ein herzscheidender Stoff in der Mistel enthalten sein muß.
- 1942 K. Winterfeld und A. Kronenthaler³⁰⁾ erbringen den Nachweis, daß in der Mistel ein Gemisch von Acetylcholin und Cholin vorliegt, aber kein Propionylcholin.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den herzscheidenden Inhaltsstoff zu isolieren und rein darzustellen. Versuche, diesen Stoff anzureichern, stießen auf erhebliche Schwierigkeiten, da ein chemischer Nachweis, der die Kontrolle über die Zunahme der Wirkungsstärke ermöglichte, nicht zu erbringen war. Fortschritte wurden erst erzielt, als es gelang, einen pharmakologischen Test zu finden, der auf einer langanhaltenden, reflektorischen Blutdrucksenkung, verbunden mit toxischen Schädigungen des Herzens bei der intravenösen Infiltration beruht. Mit Hilfe dieser Testmethode, die von Prof. Janssen und seinen Mitarbeitern am Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg

²⁰⁾ Arch. Néerl. Physiol. 11, 141 (1927).

²¹⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 297, 312 (1929).

²²⁾ H. 199, 56 (1931).

²³⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 533 (1931).

²⁴⁾ Arch. Pharmaz. 270, 449 (1932).

²⁵⁾ Biogene Amine, Berlin. 2. Auflage 1932.

²⁶⁾ Arch. Pharmaz. 274, 473 (1936).

²⁷⁾ Arch. Pharmaz. 275, 145 (1937).

²⁸⁾ Ztschr. ges. exp. Med. 103, 740 (1938).

²⁹⁾ Klin. Wschr. 18, 145 (1939).

³⁰⁾ Arch. Pharmaz. 280, 103 (1942).

durchgeführt wurde, gelang die Anreicherung des gesuchten Wirkstoffes. Anfänglich wurden die Auswertungen an Kaninchen vorgenommen, später, als diese nicht mehr zur Verfügung standen, dienten weiße Ratten als Versuchstiere.

Von den verschiedenen Isolierungs- und Trennungsmethoden, derer wir uns im Laufe der Untersuchung bedient hatten, führte schließlich der nachstehend skizzierte Weg zur Anreicherung des herzscheidenden Anteils und ermöglichte gleichzeitig eine weitgehende Trennung von dem parasymphathischen, blutdrucksenkenden Anteil.

Die gepulverte Nativdroge wird zur Entfernung unwirksamer Bestandteile mit Trichloräthylen extrahiert. Der *wirksame* Rückstand wird mit Eisessig ausgezogen, dann folgt eine Ausfällung mit Benzol, wobei die blutdrucksenkende Komponente in Lösung bleibt. Aus der wäßrigen Lösung des Niederschlags wird der wirksame Stoff erneut mit Aceton gefällt.

Diese stark herzwirksame Fällung wird aus starker Essigsäure noch ein Mal mit Äther oder Aceton ausgeschieden. Die so erhaltenen gelbbraunen Flocken stellen das Ausgangsmaterial für die Reindarstellung des Herzwirkstoffes dar. Am Kaninchen geprüft beträgt die Dosis letalis 5 mg/kg, an der Ratte 8 mg/kg. Auffallend hoch ist der Aschengehalt der Fällung, er schwankt zwischen 10—12 % und besteht vornehmlich aus Kalium-, Magnesium- und Phosphorsäure-Ionen. Alle Versuche, durch Adsorption, Dialyse, Fällungen und Entmischungsverfahren eine Anreicherung des herztotoxischen Stoffes zu erreichen, führten zu keinem Erfolg. Erst die Anwendung von Ammonsulfat ermöglichte einen Fortschritt in der Anreicherung, denn wider alles Erwarten ließ sich der herztotoxische Anteil durch Ammonsulfat aussalzen. An der Ratte geprüft, besaß die Fällung eine Dosis letalis von 7,3 mg/kg, was zwar gegenüber dem Ausgangsmaterial (8 mg/kg) keinen erheblichen Fortschritt bedeutete, aber prinzipiell einen Weg eröffnete, der schließlich zur Reindarstellung führte.

Aus dem mit Ammonsulfat entstandenen Niederschlag wurde die aktive Substanz mit Eisessig wieder in Lösung gebracht und aus dieser Lösung mit Methanol erneut gefällt. Die tödliche Dosis betrug jetzt 4 mg/kg Ratte. Nach Entfernung dunkel gefärbter Begleitstoffe durch Schütteln der Lösung in 90proz. Essigsäure mit Aktivkohle ließ sich mit Aceton ein hellgelbes Präparat von der Wirksamkeit 3,5 mg/kg Ratte abscheiden. Den weiteren Schritt der Reinigung bildete die Fällung dieses Präparates als *Reineckat*. Die daraus frei gemachte Base besaß eine Aktivität von 2 mg/kg. Durch Adsorption an einer „sauren Al_2O_3 -Säule“ ließen sich farbige Begleitstoffe entfernen und die Wiederholung der Reineckatfällung lieferte schließlich ein farbloses Präparat mit dem Grenzwert der pharmakologischen Wirksamkeit von 1,2 mg/kg Ratte. Durch weitere Reinigungsversuche wurde diese Wirksamkeit nicht mehr gesteigert.

Der nunmehr reine Wirkstoff wurde in Analogie zu den früheren Auswertungen am Kaninchen geprüft, hier betrug die dosis letalis 0,8 mg/kg. Der Herzstillstand trat, wie stets beobachtet, in Systole ein.

Eigenschaften des Viscotoxins

Der reine Wirkstoff ist von weißlich-grauer Farbe, pulveriger Beschaffenheit und an der Luft beständig. In Wasser und Methanol ist er spielend leicht löslich. Die wäßrige Lösung ist gelb bis hellbräunlich gefärbt und weist schwach saure Reaktion auf (p_{H^+} : 5,2). In Äthanol, Isopropanol und Eisessig ist er schwer, in Äther, Chloroform und Benzol so gut wie unlöslich, dagegen löst er sich leicht in geschmolzenem Phenol. Der Aschengehalt des reinen Wirkstoffes beträgt 0,6 bis 0,7%. Beim Passieren einer unvorbehandelten Aluminiumoxydsäule nach Brockmann wird der in Wasser gelöste Wirkstoff in einer breiten, bräunlich gefärbten Schicht zurückgehalten. Durch Waschen mit verdünnter Essigsäure läßt er sich leicht eluieren. Ein Hinweis für die Reinheit und Einheitlichkeit des Mistelwirkstoffes ist der hinlänglich scharfe Zersetzungspunkt des Reineckates (263—266°) und des Pikrates (198—200°). Die Analysen des Herzwirkstoffes und seiner Salze erlauben die Aufstellung der Summenformel $C_{34}H_{68}O_{18}N_{10}S$. Das Molekulargewicht, kryoskopisch in wäßriger Lösung bestimmt, ergab 925, während sich für obige Formel 936 errechnet.

Über die chemische Natur des Viscotoxins

Zahlreiche Bearbeiter (l. c.) haben dem Wirkstoff der Mistel Saponin- bzw. Glucosidcharakter zugeschrieben, während andere wieder diese Eigenschaften bestreiten. Nachdem wir nun das reine Produkt in Händen hatten, konnten wir erneut die diesbezügliche Prüfung vornehmen und den Beweis erbringen, daß dem Stoff weder die eine noch die andere Eigenschaft zukommt.

Die Reaktionen auf Glucoside nach Molisch, Brunner-Pettenkofer und Keller-Kiliani waren negativ, ebenso wie die auf Saponine nach Rosoll, Reichardt und Sieburg.

Mit diesem Befund steht auch das Ergebnis der Bestimmung des hämolytischen Index nach L. Kofler³¹⁾ in Übereinstimmung, wonach die 4proz. Lösung des Wirkstoffes keine hämolysierenden Eigenschaften besitzt. Nicht im Einklang damit steht jedoch die Tatsache, daß die wäßrige Lösung des reinen Wirkstoffes sich durch eine erhebliche Schaumkraft auszeichnet. Diese muß in einer bisher nicht erkannten Zusammensetzung ihre Ursache haben. Einen Fingerzeig, in welcher Richtung diese zu suchen ist, gab die leichte Aussalzbarkeit mit Ammoniumsulfat. Diese und die kolloidalen Eigenschaften der wäßrigen Lösung des Wirkstoffes deuten auf einen peptidartigen Aufbau hin. Zur Bestä-

³¹⁾ Die Saponine, Wien 1927, S. 148 u. ff.

tigung führten wir eine Reihe bekannter Eiweißreaktionen durch und verglichen sie mit reinem Hühnereiweiß. Darnach waren positiv: Die *Biuret*- und die *Xanthoprotein*-Reaktion, die Reaktion nach Millon und die Schwefelprobe. Hingegen war die Indolreaktion nach Hopkins-Cole negativ, ebenso wie die *Ninhydrin*-Reaktion, die nur in der gepufferten Lösung, bei $p_H = 6,8$ gegeben wurde.

Mit Ninhydrin reagieren bekanntlich auch Amine und Aminoaldehyde mit blauer Farbe, doch ist bei diesen Substanzen die Reaktion weniger empfindlich als bei den α -Aminosäuren. Die Tatsache, daß der reine Mistelwirkstoff, dessen p_H in wäßriger Lösung 5,2 beträgt, mit Ninhydrin keine Färbung gibt, aber in mit Phosphat gepufferter Lösung bei p_H 6,8 eine intensive Blaufärbung aufweist, ist ein Hinweis für die Gegenwart von α -Aminosäuren, von denen eine, nach der Schwefelbleireaktion zu schließen, Cystein sein muß. Eine weitere Bestätigung für den peptidartigen Aufbau liefert die vereinfachte Formoltitration nach Sørensen³²). Nach der Säurespaltung war eine deutliche Zunahme der titrierbaren Carboxylgruppen in der mit Formol behandelten Lösung des Wirkstoffes feststellbar. Auch das Verhalten der mit Alkali versetzten Lösung des Wirkstoffes, die sich schon beim schwachen Erwärmen unter Entwicklung alkalisch reagierender Dämpfe zersetzt, deutet auf ein Peptid hin. Wenn durch die beschriebenen Versuche die Proteinnatur wahrscheinlich gemacht war, so bewies andererseits das Ergebnis der Selendehydrierung, daß der genuine Wirkstoff komplizierter zusammengesetzt ist. Dabei wurden neben *Ammoniumcarbonat*, das sich im Kühlrohr absetzte, auf dem im Versuchsteil ausführlich beschriebenen Wege *Pyridin* und ein als Pikrat isoliertes und analysiertes *Dimethylnaphthalin* isoliert. Das Pyridin wurde als Chloraurat analysiert und außerdem durch die Komplexsalze mit Quecksilber und Platin identifiziert.

Einen weiteren wertvollen Einblick in den eigenartig komplizierten Aufbau des Mistelwirkstoffes ergab die Hydrolyse mit 0,5proz. Salzsäure. Sie führte nach 2½stündiger Einwirkung zum Auftreten eines Stoffes, der Fehlingsche Lösung reduzierte. Wir glauben, daß in diesem Verhalten auch die Ursache liegt, warum zahlreiche Bearbeiter auf die Anwesenheit von Glucosiden bzw. Saponinen schlossen. Eine genauere Untersuchung des Hydrolysates ergab jedoch, daß *Glucuronsäure* entstanden war, die wir mit Hilfe der charakteristischen Orcinreaktion nach Naumann³³) nachwiesen und über das Bariumsalz nach den Angaben von Voss und Pfirsichke³⁴) in das *Brucinsalz* überführten. Zur weiteren Charakterisierung wurde noch das Cinchoninsalz dargestellt.

Damit ist gezeigt, daß der Mistelwirkstoff außer einem peptidartigen Anteil einen (wahrscheinlich hydrierten) Naphthalin-Ring besitzt, wie

³²) Bioch. Z. 7. 45 (1908).

³³) Biol. Z. 1. 383 (1906).

³⁴) B. 70. 132 (1937).

die Auffindung des Dimethylnaphthalins unter den Produkten der Selendehydrierung beweist. Weiterhin muß aber an dem komplizierten Aufbau noch Glucuronsäure, und zwar allem Anschein nach in esterartiger Bindung, beteiligt sein.

Dem Mistelwirkstoff geben wir im Hinblick auf seine toxischen Eigenschaften den Namen „Viscotoxin“.

Versuchsteil

Als Ausgangsmaterial kam ein von der Firma Caesar und Loretz, Halle bezogenes Drogenpulver zur Verwendung, das aus den getrockneten und fein gemahlenden Blättern und Stielen der Droge bestand. Das Pulver wurde solange im Soxhlet oder durch einfaches Ausziehen unter mechanischem Rühren und jeweiligem Abfiltrieren mit Trichloräthylen ausgezogen, bis das Extraktionsmittel nur noch schwach gefärbt erschien. Das noch feuchte Pulver wurde in flachen Schalen ausgebreitet und im Luftstrom getrocknet. Es wurde in Steingutflaschen aufbewahrt, wo es, wie die pharmakologischen Versuche ergaben, seine ganze Wirkung behielt.

Aufarbeitung und Anreicherung des Wirkstoffes

Die mit Trichloräthylen extrahierte Droge wurde in Glaszylindern unter Zuhilfenahme einer elektrischen Rührvorrichtung mit Eisessig ausgezogen, abfiltriert und der Rückstand nochmals in derselben Weise behandelt. Die vereinigten Filtrate enthalten praktisch den gesamten Herzwirkstoff. Durch Einfließenlassen in Benzol im Verhältnis 45:55 wird die herzwirksame Substanz ausgefällt, während die blutdrucksenkende in Lösung bleibt. Der Niederschlag hat sich nach 24stündigem Stehen am Boden des Gefäßes abgesetzt und kann durch Dekantieren von der überstehenden Flüssigkeit getrennt werden. Er wird in einer Porzellanschale durch Darüberblasen eines Luftstromes von anhaftendem Eisessig und Benzol befreit. Aus der zurückbleibenden, zähen, braunen Masse läßt sich der Herzstoff mit Wasser herauslösen. Der wasserunlösliche Rückstand ist im Tierversuch unwirksam. Die erhaltene braunrot gefärbte wäßrige Lösung wird nun in das vierfache Volumen Aceton eingegossen, wobei sich gelbe Flocken bilden, die sich beim Stehen zusammenballen. Die überstehende Flüssigkeit enthält nur noch geringe Mengen wirksamer Substanz und wird durch Dekantieren von der Fällung getrennt. Diese löst man in Eisessig und wenig Wasser und fällt durch Zugabe des vierfachen Volumens Acetons wieder aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton und Äther gewaschen und getrocknet. Er stellt ein gelbbraunes Pulver dar, das bei der intraperitonealen Injektion an Ratten eine tödliche Dosis von 8 mg/kg aufweist.

5 g dieser Fraktion wurden in 200 ccm Wasser gelöst. Hierbei zeigt es sich, daß dieser Stoff sich in wenig Wasser (etwa 20 ccm) zunächst klar löst, die Lösung sich aber beim Verdünnen mit viel Wasser trübt. Der abgeschiedene Niederschlag war pharmakologisch unwirksam; er wurde abfiltriert und das klare Filtrat unter mechanischem Rühren allmählich mit festem Ammonsulfat im Überschuß versetzt, wobei sich ein voluminöser, flockiger Niederschlag nach einigem Stehen absetzt. Dieser wird abfiltriert, mit gesättigter Ammonsulfatlösung nachgewaschen und getrocknet. Er besitzt an der Ratte geprüft, einen durchschnittlichen Wirkungswert von 7,3 mg/kg.

Die Ammonsulfatfällung wurde mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen, scharf abgesaugt, vom Filter genommen, in einer Porzellanschale mit etwa der zehnfachen Menge Eisessig sorgfältig verrieben und die dunkelbraun gefärbte Lösung von dem Ammonsulfat-Rückstand abfiltriert. Durch Zugabe des fünffachen Volumens Methanol zu dem Filtrat wurde ein braungelber Niederschlag abgeschieden, der gewaschen und getrocknet im Tierversuch den Wirkungswert 4 mg/kg Ratte aufwies. In dem Methanol-Eisessig-Filtrat waren nur geringe Spuren wirksamer Sub-

stanz zurückgeblieben. Aus einem Kilo Droge konnten nach diesem Verfahren 4 g angereicherter Wirkstoff vom Wirkungswert 4 mg gewonnen werden. Die Substanz erweist sich jetzt in reinem Eisessig als unlöslich und kann erst nach Zugabe von Wasser in Lösung gebracht werden. Zur weiteren Anreicherung wurden 1 g dieser Fraktion mit 100 cem Eisessig und soviel Wasser versetzt, bis klare Lösung eintrat. Die Lösung wurde auf der Schüttelmaschine mit 5 g Carbo aktivatus Merck geschüttelt und alsdann über 5 g in einem Glasfilter geschichteter Aktivkohle filtriert. Das Filtrat war hellgelb gefärbt. Die Kohle wurde mit dem Lösungsmittel nachgewaschen und die Waschflüssigkeit mit dem ersten Filtrat vereinigt. Eisessig wurde aus dem Grunde als Lösungsmittel genommen, weil, wie schon Jarisch (l. c.) festgestellt hatte, der Wirkstoff aus neutraler wäßriger Lösung quantitativ von Kohle adsorbiert wird. Durch Fällen mit Aceton ließ sich aus dem eingeengten Filtrat eine Substanz abscheiden, deren Wirkungswert, an der Ratte geprüft, 3,5 mg/kg betrug.

Diese Fraktion wurde in 50 cem Wasser gelöst, schwach angesäuert und solange mit Reineckesalzlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Die Fällung wurde abfiltriert, mit verdünnter Reineckesalzlösung gewaschen und scharf abgesaugt. Zur Zerlegung des Reineckates wurde die Fällung in Wasser aufgeschwemmt, durch Zugabe von Aceton in Lösung gebracht, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Vorgang wurde so oft wiederholt, bis der Äther sich nicht mehr färbte. Die von dem Äther abgetrennte wäßrige Phase wurde i. V. weitgehend eingeengt, mit Eisessig aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Niederschlag hatte nach dem Trocknen den bis dahin noch nicht erreichten Wirkungswert von 2 mg/kg Ratte.

Ein weiterer Versuch, durch fraktionierte Fällung mit Reineckesalz eine noch höhere Wirkungssteigerung zu erzielen, führte zu einer Substanz, deren tödliche Dosis sogar bei 1,5 mg/kg Ratte lag, während der erste Fällungsanteil nur einen Wirkungswert von 2,5—3 mg/kg Ratte besaß.

Die endgültige Reinigung des Wirkstoffes gelang uns in der Weise, daß die mit 2 mg wirksamen Fraktionen im Verhältnis 1:10 in Methanol gelöst und durch eine in folgender Weise präparierte Aluminiumoxyd-Säule nach Brockmann geschickt wurden. Aluminiumoxyd wurde mit etwa n/1-methanol. Salzsäure angerührt, alsdann absetzen gelassen und nach dem Abgießen solange mit reinem Methanol gespült, bis dieses nur schwach sauer reagierte. Das so behandelte Aluminiumoxyd wurde in ein Glasrohr von 1 cm Durchmesser zu einer Höhe von 15 cm gefüllt und durch diese Säule die Methanollösung des Wirkstoffes langsam hindurchgesaugt. Das Filtrat war hellgelb gefärbt, während die Verunreinigungen in der Säule in zwei schmalen, braun gefärbten Zonen haften blieben. Durch Fällen mit Äther wurde aus der Methanollösung eine Substanz mit dem Wirkungswert 1,4—1,5 mg/kg Ratte gewonnen.

Statt in Methanol konnte auch in wäßriger Lösung die Anreicherung durch Passieren einer Aluminiumoxyd-Säule erzielt werden. Zu diesem Zweck wurde das Aluminiumoxyd in folgender Weise präpariert. 50 g Aluminiumoxyd nach Brockmann wurden mit 100 cem n/1-Salzsäure übergossen und tüchtig verrührt. Nach dem Absetzen wurde von der überstehenden Flüssigkeit abdekantiert und der Niederschlag solange mit Wasser gewaschen, bis dieses nur schwach sauer reagierte und sich das Aluminiumoxyd klar absetzte. Mit dem so vorbehandelten Material wurde ein Glasrohr von 2 cm Durchmesser bis auf eine Höhe von 15 cm gefüllt. Durch eine derartige Säule wurde jedes Mal eine Lösung von 1 g der mit 2 mg/kg wirksamen Fraktion in 50 cem Wasser langsam durchgesaugt. Das Eluat war hellgelb gefärbt. Die Säule wurde mit Wasser nachgewaschen, bis dieses farblos ablief. Die Verunreinigungen blieben in zwei braun gefärbten Zonen haften. Das Eluat wurde i. V. eingeengt und der Rückstand nach Zugabe von Eisessig mit Aceton gefällt. Die Fällung zeigte lufttrocken einen Wirkungswert von 1,4—1,5 mg/kg Ratte.

Wurden je 0,5 g der so gereinigten Fraktion in 5 cem Wasser gelöst, schwach angesäuert und tropfenweise mit warm gesättigter Reineckesalz-Lösung gefällt, und anschließend die Fällung nach Lösen in Aceton-Wasser und Ansäuern mit Salzsäure zerlegt, so ging beim Schütteln die freie Reineckesäure in die Ätherphase, während

die wäßrige Phase den Wirkstoff enthielt. Wurde letzterer nach dem Einengen auf ein kleines Volumen und nach Zugabe von Eisessig mit Aceton gefällt, so gelang es, den Wirkungswert auf 1,2–1,3 mg/kg Ratte zu steigern.

Analysen

4,010 mg Sbst.: 6,295 mg CO₂, 2,605 mg H₂O; 4,605 mg Sbst.: 0,6174 ccm N₂ (22°, 721 mm); 18,170 mg Sbst.: 4,415 mg BaSO₄, 13,813 mg Sbst.: 0,108 mg Rückstand.

C₃₄H₆₈O₁₈N₁₀S (936) Ber. C 43,58 H 7,27 N 14,97 S 3,42
Gef. „ 43,24 „ 7,35 „ 14,87 „ 3,36 (Rückstd. 0,58%).

Reineckat

C₃₈H₇₈O₁₈N₁₇S₅Cr Ber. C 35,85 H 6,13 N 18,71 Cr 4,09
Gef. „ 36,18 „ 5,88 „ 19,04 „ 4,50.

Pikrat

C₄₀H₇₁O₂₅N₁₃S Ber. C 41,21 H 6,09 N 15,62 S 2,75
Gef. „ 41,96 „ 5,67 „ 15,59 „ 2,44.

Molgew.: 0,848 g Subst. in 15 g Wasser. $\Delta = 0,113^\circ$.
Ber. M 936, Gef. M 925.

Formoltitration. 2 g Viscotoxin wurden in Wasser gelöst, die Lösung gegen Lackmus neutralisiert, filtriert und auf 45 ccm aufgefüllt. 20 ccm dieser Lösung wurden mit 80 ccm 36proz. Salzsäure 12 Stunden stehen gelassen und dann 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die sehr dunkle Lösung wurde in einer Schale auf dem Wasserbad bis zur Sirupdicke eingeeengt, erneut mit Wasser aufgenommen und nochmals eingedampft. Der verbliebene Rückstand wurde schließlich in Wasser gelöst, filtriert und wieder auf das Volumen von 20 ccm gebracht. 20 ccm der Ursprungslösung und diese Lösung wurden mit je 4 ccm 2/n-Bariumchlorid und danach mit 20 ccm n/3-Silbernitrat versetzt. Je 10 ccm des Filtrates beider Lösungen wurden gegen Phenolphthalein titriert (a). Alsdann wurden 10 ccm neutralisierter Formollösung zu dieser Lösung hinzugefügt und mit n/10-Natronlauge bis zum Auftreten einer deutlich roten Farbe weiter titriert (b).

Ursprungslösung a) 8,30 ccm b) 0,60 ccm
Behandelte Lösung a) 16,20 ccm b) 2,40 ccm.

Der Verbrauch an Lauge ist demnach im Fall IIb deutlich größer als im Fall Ib. Es hat also eine Zunahme der nach Zugabe von Formol titrierbaren Carboxylgruppen stattgefunden. Mithin ist eine Spaltung der Peptidbindungen erfolgt.

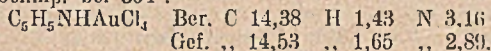
Selendehydrierung des Viscotoxins

8 g Viscotoxin wurden in einem länglichen Kolben aus schwer schmelzbarem Glas mit 16 g frisch gefälltem roten Selen innig gemischt und diese Mischung mit einer 1 cm hohen Selenschicht bedeckt. Das Kölbchen war mit einem eingeschlifenen Steigrohr versehen. Es wurde im Sandbad in der Weise erhitzt, daß die Temperatur in den ersten zwei Stunden 140–160° betrug und diese dann rasch auf 320–340° gesteigert. Nach etwa 50stündigem Erhitzen hatte die Gasentwicklung aufgehört. Während des Versuches setzten sich im Kühlrohr reichliche Mengen eines Sublimates ab, das als Ammoncarbonat identifiziert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther und anschließend mit Benzol extrahiert. Die einzelnen Phasen wurden mehrfach mit salzsäurehaltigem Wasser geschüttelt; die von Basen befreite Ätherphase zeigte eine schwache, aber deutlich erkennbare violettblaue Fluoreszenz, die sich nach Zugabe von Alkali beim Stehen an der Luft verstärkte, ein Hinweis dafür, daß in der

ausgeschüttelten Ätherlösung noch ein Dehydrierungsprodukt von Phenolearakter vorhanden war, dessen Isolierung uns wegen der allzu geringen Menge nicht gelang.

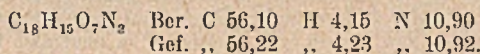
Die wäßrige, den basischen Anteil enthaltende salzsaure Ausschüttelung wurde stark alkalisch gemacht und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Der abgetrennte und über Natriumsulfat getrocknete Äther hinterließ ein gelbes Öl von deutlichem Pyridingeruch, das zwischen 110 und 115° destillierte. Die Anwesenheit von Pyridin gab sich einmal durch die Farbreaktion mit Anilin und Bromcyan zu erkennen, zum anderen durch die Darstellung einer Reihe charakteristischer Salze.

1. *Goldsalz*, Schmp. bei 304°.



2. *Quecksilbersalz*, Schmp. 178°; 3. *Platinsalz*, Schmp. 236°.

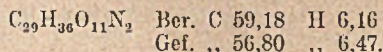
Durch tagelanges Extrahieren des im Selendehydrierungskölbchen befindlichen Rückstandes mit Äther, mit Aceton, mit Dioxan und schließlich mit Benzol gelang es noch einen weiteren Anteil herauszulösen, der nach dem Verdampfen der einzelnen Lösungsmittel in ölgiger Konsistenz zurückblieb. I. V. destilliert, lieferte eine Probe auf Zusatz von ätherischer Pikrinsäurelösung ein gelbrotes, halbfestes Pikrat, das auch nach längerem Stehen nicht fest wurde. Zur Reinigung lösten wir das Destillat in Aceton und ließen die Lösung eine 10 cm hohe Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann passieren, wobei Spuren von Selen und Begleitsubstanzen in der Säule haften blieben, während das Eluat selbst hellgelb gefärbt war. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein gelbliches Öl, das bei 141°/12 mm überging und beim Stehen zu weißgelben Kristallblättchen erstarrte. Zur näheren Charakterisierung wurden diese in Äther gelöst und mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung im Überschuß versetzt. Nach kurzer Zeit bildeten sich rötlichgelbe Kristallnadeln, deren Schmp. lufttrocken zwischen 118—119° lag und die aus Grund des Analyseergebnisses ein *Dimethyl-naphthalin-pikrat* darstellten.



Nachweis von Glucuronsäure im Hydrolysat des Wirkstoffes

Wurde die wäßrige Lösung des reinen Wirkstoffes mit 0,5 proz. Salzsäure 30 Minuten lang im siedenden Wasserbad erhitzt, so erfolgte auf Zugabe Fehlingscher Lösung eine glatte Reduktion.

Das Hydrolysat wurde mit Bariumhydroxyd in geringem Überschuß versetzt, wobei sich das Bariumsalz der Glucuronsäure abschied. Es wurde gesammelt, mit Schwefelsäure zerlegt und in die Lösung der freien Säure Brucin eingetragen. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von dem überschüssigen Brucin abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit der doppelten Menge Aceton versetzt. Nach einigen Tagen schied sich das Brucinsalz in flachen Täfelchen ab. Es wurde durch Umlösen aus wenig heißem Wasser und Verreiben mit Aceton gereinigt und besaß alsdann lufttrocken den Schmp. 173°.



Zu einer weiteren Probe der wäßrigen Lösung der Säure wurde *Cinchonin* bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugegeben und das Gemisch einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten fiel das überschüssige Cinchonin aus und wurde abfiltriert. Aus dem eingengten Filtrat kristallisierte beim Stehen das *Cinchoninsalz*, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 202° besaß. Nach den Literaturangaben liegt der Schmp. bei 204°.

Das Verhalten der Aminosäuren gegenüber Natriumchlorit und ihre quantitative Desaminierung mit Hypochlorit

Von Theodor Wieland, Curt Vogelbach und Hans-Joachim Bielig

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

Mit 1 Figur im Text

[Eingelaufen am 20. September 1948]

Von den Sauerstoffsäuren des Chlors waren die chlorige Säure und ihre Salze bisher am wenigsten leicht zugänglich und sind daher am unvollständigsten untersucht worden¹⁾. Die zu Bleichzwecken entwickelte technische Darstellung des Natriumchlorits²⁾, NaClO_2 , welche die Chlorite zu wohlfeilen Präparaten gemacht hat, veranlaßte uns, im Rahmen des Studiums seiner Oxydationswirkung auf organische Substanzen auch die Umsetzung mit Aminosäuren genauer zu untersuchen.

Im allgemeinen spalten anorganische Oxydationsmittel, soweit sie Aminosäuren überhaupt angreifen, die Bindung zwischen Aminogruppe und Kohlenstoffatom. In welcher Weise die beiden Spaltstücke weiter verändert werden, hängt ab von der Art und Menge des Oxydationsmittels und von den Reaktionsbedingungen. In zahlreichen Arbeiten wird das Auftreten von Ammoniak beschrieben. So beobachtete bereits Liebig³⁾ 1849, daß Leucin von *Bleidioxyd* in neutraler Lösung zu Ammoniak, „Butyraldehyd“ und wenig Valeronitril oxydiert wird. Alanin gibt in ähnlicher Weise Ammoniak, Acetaldehyd und CO_2 ⁴⁾. Bei der Einwirkung von *Wasserstoffperoxyd* reagieren, wie Dakin⁵⁾ fand, Glycin, Alanin und Leucin in neutraler Lösung unter der katalytischen Wirkung von Fe-II-Salz bei Raumtemperatur zu Ammoniak, CO_2 und dem um 1 C-Atom ärmeren Aldehyd. Aus Asparaginsäure bildete sich neben Ammoniak Essigsäure, aus Glutaminsäure auch ohne die Gegenwart von Fe^{++} , Bernsteinsäure⁶⁾. Die Ammoniakausbeute, von Neuberg⁷⁾ unter gleichartigen Bedingungen am Serin gemessen, betrug nur 40% der zu erwartenden. Auch bei Ersatz des Fe^{++} durch ein System aus bestimmten Phenolen und Wolframat verläuft die Dehydrierung durch H_2O_2 nicht quantitativ⁸⁾. Verwendet man Wasserstoffperoxyd in saurer Lösung⁹⁾ oder in alkalischem Medium¹⁰⁾, so findet man höchstens 60% des Stickstoffs aliphatischer Aminosäuren als Ammoniak.

Weit höhere NH_3 -Ausbeuten werden bei der Oxydation mit alkalischer Kalium-Permanganatlösung erzielt: Glycin, Alanin und Tyrosin liefern über 90%, Cystin

¹⁾ Zusammenfassung über Eigenschaften und Reaktionen der Chlorite bei G. R. Lévy, Atti Congr. Naz. Chem. pura appl. 5, 382 (1936); C. 1936, I, 525, 3658.

²⁾ Mathieson Alkali Works, New York, E. P. 495 289, C. 1939, I, 1823.

³⁾ A. 70, 313 (1849).

⁴⁾ A. Strecker, A. 75, 27 (1850).

⁵⁾ J. biol. Chem. 1, 171 (1905/06).

⁶⁾ H. D. Dakin, J. biol. Chem. 5, 409 (1909).

⁷⁾ Bio. Z. 20, 531 (1909).

⁸⁾ B. C. Klar, Ind. Chem. Soc. 14, 38 (1937); C. 1937, II, 4306.

⁹⁾ F. Fichter u. F. Kuhn, Helv. 7, 167 (1924).

¹⁰⁾ E. Negelein, Bio. Z. 142, 493 (1923).

77%¹¹⁾, Glutaminsäure 96%, Arginin 54%, Lysin 41% und Asparagin 54%¹²⁾. Wird die Oxydation mit 1/7 bis 1/10 der zur vollständigen Oxydation nötigen Permanganatmenge ausgeführt, so geben Glycin, Leucin und Serin quantitative Ammoniakausbeute, aromatische Aminosäuren und Cystin liefern zu geringe Werte, beim Histidin stammt die Hauptmenge des NH_3 aus dem Ring¹³⁾. Nach Abderhalden und Komm¹⁴⁾ werden Glycin, Alanin, Leucin und Tyrosin von neutraler Zink-Permanganatlösung vollständig desaminiert¹⁵⁾.

Ausgehend von einer Beobachtung von Kraut und Hartmann¹⁶⁾ studierten Herbst und Clarke¹⁷⁾ die Dehydrierung von α -Aminosäuren durch überschüssiges Silberoxyd in heißer wäßriger Lösung. Auch hierbei bildete sich NH_3 neben CO_2 und den Aldehyden, die z. T. zu den Säuren weiter oxydiert wurden. Die NH_3 -Ausbeute war bei Glycin und Phenylalanin fast quantitativ, bei Alanin und Leucin indessen nur 60–85%. Sehr viel schlechter verläuft die Reaktion in alkalischer Lösung.

Ozon spaltet in neutralem Phosphatpuffer aliphatische Aminosäuren unter geringer Ammoniakentwicklung, während aromatische und heterocyclische Aminosäuren am Kern angegriffen und zu Huminen verändert werden¹⁸⁾.

Aus neuerer Zeit stammt eine Untersuchung von Lang¹⁹⁾, die die Einwirkung alkalischer Persulfatlösung auf Aminosäuren zum Gegenstand hat. Die sauren und neutralen aliphatischen Aminosäuren werden in der Hitze quantitativ desaminiert, während aus den aromatischen Aminosäuren höchstens 62% des erwarteten Ammoniaks erhalten werden. Die basischen Aminosäuren lieferten uneinheitliche Ergebnisse.

Perjodat oxydiert nur Aminosäuren, bei denen der Aminogruppe eine Hydroxylgruppe benachbart ist, nach Art einer Glykolspaltung²⁰⁾. In alkalischer Lösung ist die NH_3 -Bildung z. B. bei Serin und Threonin quantitativ²¹⁾.

Jodsäure wirkt nur in stark saurer Lösung und nur auf Cystin, Tyrosin und Tryptophan, in unbekannter Weise, ein²²⁾. Chlorat reagiert erst, wenn es mit OsO_4 aktiviert ist und zwar bildet sich dann beim Erhitzen in neutraler oder bicarbonat-alkalischer Lösung aus Alanin neben NH_3 Acetaldehyd, aus Glycin Oxalsäure²³⁾. Die Reaktion ist wegen des Entstehens von Huminen nicht quantitativ.

Natriumchlorit und Aminosäuren

Das leicht wasserlösliche, farblose Natriumchlorit²⁴⁾ ist nur in Gegenwart von Alkali beständig²⁵⁾. Durch Säuren zerfällt es in ClO_2 und Chlor-säure, ebenso wirkt Licht ClO_2 -abspaltend. Ist, wie häufig in technischen

¹¹⁾ W. Denis, J. biol. Chem. 9, 365; 10, 73 (1911).

¹²⁾ C. S. Robinson, O. B. Winter u. E. J. Miller, J. Michigan. Agric. Coll. exper. State 19. Chem. Trade Journ. 70, 65 (1921).

¹³⁾ F. Lieben u. B. Bauminger, Bio. Z. 261, 387 (1933).

¹⁴⁾ H. 143, 128 (1925).

¹⁵⁾ Oxydation von Aminosäureestern mit KMnO_4 in Aceton, S. Goldschmidt u. J. Beuschel, A. 447, 197 (1926).

¹⁶⁾ A. 133, 101 (1865).

¹⁷⁾ J. biol. Chem. 104, 769 (1934).

¹⁸⁾ C. Harries u. K. Langheld, H. 51, 373 (1907); F. Bergel u. K. Bolz, H. 220, 20 (1933).

¹⁹⁾ K. Lang, H. 241, 68 (1936).

²⁰⁾ B. H. Nicolet u. L. A. Shinn, Amer. chem. Soc. 61, 1615 (1939).

²¹⁾ B. H. Nicolet u. L. A. Shinn, J. biol. Chem. 142, 139 (1942).

²²⁾ R. J. Williams u. M. A. Woods, Amer. chem. Soc. 59, 1408 (1937).

²³⁾ K. A. Hofmann, O. Ehrhart u. O. Schneider, B. 47, 1657 (1913).

²⁴⁾ Die Präparate verdanken wir dem Werk Frankfurt a. M.-Griesheim der ehem.

I. G.

²⁵⁾ M. C. Taylor u. Mitarb., Ind. Eng. chem. Analyt. Edit. 32, 899 (1940).

Präparaten Hypochlorit zugegen, so entsteht unter den genannten Bedingungen fernerhin Chlor²⁶⁾. Wir haben deshalb das Verhalten von Aminosäuren gegen Natriumchlorit in alkalischer Lösung untersucht.

Dabei kam ein technisches Präparat von Natriumchlorit zur Anwendung, dessen analytische Zusammensetzung von der Lieferfirma folgendermaßen angegeben war: 97,5% NaClO₂, 1,6% NaCl, 0,5% NaOH, 0,4% H₂O.

Erhitzt man Aminosäuren in 1 n-alkalischer Lösung mit Natriumchlorit, so entwickelt sich Ammoniak.

Zur Bestimmung des entbundenen Ammoniaks haben wir eine Mikrokjeldahl-Apparatur benutzt, bei der das Ammoniak unter Konstanthaltung des Flüssigkeitsvolumens mit Wasserdampf abdestilliert wurde. In einem normalen Ansatz befanden sich 10 mg Aminosäure, 5 ccm 1n-Natronlauge und 0,5 g Natriumchlorit. Bei lebhafter Dampfentwicklung wurde, nachdem der Siedering im Kühler angekommen war, 15 Minuten lang destilliert. Vorgelegt waren 10—15 ccm n/100-HCl. Als Indikator bewährte sich ein Gemisch aus 1 Teil wäßriger 0,1proz. Methylenblaulösung und 4 Teilen 0,1proz. alkoholischer Methylrotlösung²⁸⁾.

Die dabei aus Monoamino-monocarbonsäuren, Monoamino-dicarbon-säuren, Diamino-monocarbonsäuren, einigen Peptiden sowie andern N-haltigen Verbindungen als NH₃ abgespaltenen Stickstoffmengen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Substanz	% des Ges.-N als NH ₃ gefunden	Substanz	% des Ges.-N als NH ₃ gefunden
Glycin	5	Diglycyl-glycin	14
Alanin	15	Lysin	70
Valin	10	Histidin	35
Tyrosin	12	Arginin	26
Serin	98	β-Alanin	10
Threonin	30	Guanidin	33
Cystin	15	Kreatin	93
Methionin	10	Sarkosin	53
Glutaminsäure	100	Harnstoff	8
Asparginsäure	3	Ammoniumchlorid	100
Glycyl-glycin	11		

In 1n-Lauge wird nur aus Glutaminsäure und den Oxyaminosäuren der α-Aminostickstoff quantitativ aboxydiert, während die übrigen Aminosäuren weitgehend beständig sind. Die Iminosäuren Prolin und Oxyprolin geben nur wenig einer flüchtigen Base ab, die nicht identi-

²⁶⁾ G. R. Levy, Gazz. 52, 417 (1922).

²⁷⁾ W. C. Bray, Z. anorg. Chem. 48, 333 (1906).

²⁸⁾ E. J. Conway u. A. Byrne, Biochem. Journ. 27, 428 (1939).

fiziert wurde. Von den basischen Aminosäuren liefert Lysin wesentlich mehr als 1 Mol Ammoniak, was auf eine zusätzliche Oxydation der ϵ -Aminogruppe zurückzuführen ist. Harnstoff und Guanidin verlieren einen Teil ihres Stickstoffs unter den Versuchsbedingungen wahrscheinlich durch Hydrolyse. Beim Kreatin wird sich der gefundene Wert zusammensetzen aus hydrolytisch aus der Guanidogruppe abgespaltenem Ammoniak und aus Methylamin, das dem bei der alkalischen Spaltung entstandenen Sarkosin entstammt. Sarkosin gibt nämlich über die Hälfte seines Stickstoffs in Form einer flüchtigen Base ab.

Auffallend ist der große Unterschied in der Ammoniakausbeute aus *Glutaminsäure* und *Asparaginsäure*. Beim Versuch unter Ausnutzung dieser Differenz *Glutaminsäure* neben *Asparaginsäure* quantitativ zu bestimmen, zeigte sich zu unserer Überraschung, daß aus dem Gemisch beider Säuren der gesamte Stickstoff als Ammoniak entbunden wurde, d. h. daß in Gegenwart der C_5 -Säure auch die C_4 -Säure vollständig desaminiert wird. Als Grund hierfür dachten wir zunächst an eine Reaktion von *Ketoglutarat*, dem mutmaßlichen Desaminierungsprodukt der *Glutaminsäure*, mit *Asparaginsäure*. Dabei hätte nach Art einer Umaminierung die Aminogruppe der *Asparaginsäure* auf das C_5 -Gerüst übertragen und in Form von *Glutaminsäure* oxydativ desaminiert werden können. Dieser Gedanke wurde jedoch fallen gelassen, als man fand, daß außer *Ketoglutarsäure* auch andere *Ketosäuren* wie *Oxalessigsäure* und *Brenztraubensäure*, wenn sie in kleinen Mengen den Ansätzen zugesetzt werden, die Desaminierung der *Asparaginsäure* ebenso erleichtern, wie die aller anderen Aminosäuren. In Tab. 2 sind die NH_3 -Ausbeuten aus je 10 mg Aminosäure in Gegenwart von 10 mg *Ketoglutarat* bei Oxydation mit 0,5 g Chlorit zusammengestellt.

Tab. 2

Aminosäure	% N des Ges.-N als NH_3	Aminosäure	% N des Ges.-N als NH_3
Glycin	101; 102	Cystein	77
Alanin	101; 103	Methionin	101
Leucin	100	Glutaminsäure	99 ; 98
Phenylalanin	99; 101	Asparaginsäure	99 ; 100
Tyrosin	93; 97	Arginin	25,5; 26
Serin	100; 101	Lysin	65
Threonin	99; 99	Histidin ²⁹⁾	33
Tryptophan	48		

Um einen Einblick in den Mechanismus der beschleunigenden Wirkung von α -Ketosäuren zu erhalten, wurde die Kinetik der Desaminierungsreaktion bei *Glutaminsäure* untersucht. Dabei zeigte sich, wie aus

²⁹⁾ Statt 10 mg α -Ketoglutarsäure wurden 20 mg Glukose zugesetzt.

Fig. 1 hervorgeht, daß die Oxydationsgeschwindigkeit nach Art einer autokatalytisch verlaufenden Reaktion mit der Zeit zunimmt, d. h. daß der Reaktionsbeschleuniger, vermutlich die durch Desaminierung

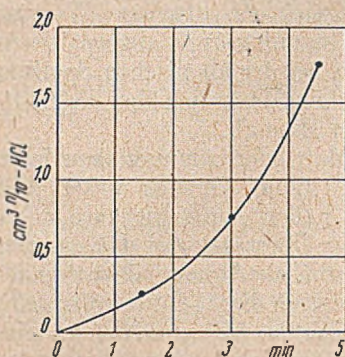


Fig. 1

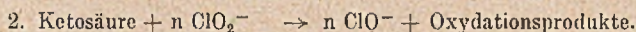
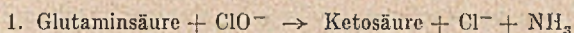
Zeitlicher Verlauf der NH_3 -Bildung beim Kochen von Glutaminsäure mit Chlorit.

entstehende Ketsäure, im Verlauf der Oxydation in wachsender Menge gebildet wird. Offenbar ist das bei den schlecht desaminierbaren Aminosäuren nicht der Fall, solange die Aminosäurekonzentration einen bestimmten Mindestwert nicht überschreitet. Erhöht man diese, so beobachtet man in der Tat auch bei schlecht desaminierbaren Aminosäuren quantitative Reaktion. Dabei fanden wir für jede Aminosäure eine charakteristische Konzentration, unterhalb der die Oxydation nur sehr langsam erfolgt, nach deren Überschreitung aber rasche quantitative Desaminierung zu beobachten ist. Diese Grenzkonzentration beträgt z. B. für Glutaminsäure 2 mg/cm, für Asparaginsäure 8—10 mg/cm und für Glycin 25—30 mg/cm. Der Unterschied hängt wohl mit der Beständigkeit der Primärdehydrierungsprodukte in heißem Alkali zusammen. Dabei ist Ketoglutarat beständiger als Oxalacetat, das in Oxalat und Acetat zerfällt, oder Glyoxalat, das z. B. der Cannizzaroschen Reaktion unterliegen kann.

Die offensichtliche Notwendigkeit eines Reduktionsmittels, das von Chlorit leichter oxydiert wird als die Aminosäure, veranlaßte uns weitere organische und anorganische Substanzen auf ihre beschleunigende Wirkung zu prüfen. Einen kräftigen Effekt zeigten l-Ascorbinsäure, Hydrochinon, Paraldehyd, Ferrocyanid und vor allem Glukose, während Formiat und Sulfid die Desaminierung völlig unterbanden. Schon 10 mg Natriumsulfid bewirkten bei dem großen Überschuß von 0,5 g Natriumchlorit ein Ausbleiben der Ammoniakentwicklung aus der äquiv. Menge Glutaminsäure, die im gleichen Ansatz ohne Sulfid und ohne fremden Beschleuniger quantitativ desaminiert wird. Daraus muß man schließen, daß *Natriumchlorit* in alkalischer Lösung in der Hitze auf Aminosäuren überhaupt nicht einwirkt. Das eigentliche Oxydationsmittel, welches in unseren Versuchen zur Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren führte, und mit Sulfid so leicht und schnell abreagiert, ist vielmehr *Hypochlorit*, dessen Wirkung auf Aminosäuren seit Langheld bekannt ist³⁰⁾.

³⁰⁾ K. Langheld, Ber. 42, 2360 (1909).

In unserem Fall schien dieser Verdacht, der wegen der Notwendigkeit einer so unverhältnismäßig großen Chloritmenge schon bald aufgetaucht war, anfänglich nicht berechtigt, da nach den Angaben der Lieferfirma das verwendete Chloritpräparat kein Hypochlorit enthalten sollte. Weiterhin hatten wir gefunden, daß schon $\frac{1}{4}$ der auf 10 mg Glutaminsäure berechneten Sulfitmenge (2,5 mg) die Oxydation durch 0,5 g Chlorit völlig hemmte. Diese kleine Menge hätte bestenfalls 1 mg Hypochlorit unschädlich machen können, die zwar der Analyse entgangen sein konnte, zur Oxydation von 10 mg Glutaminsäure aber unserer Meinung nach nicht ausreichte. Später zeigte sich jedoch, daß eine viel kleinere als die berechnete Hypochlorit-Menge ausreicht, um die oxydative Desaminierung von Glutaminsäure in Gegenwart von Chlorit in Gang zu bringen. Dabei wird zunächst aus der Aminosäure durch Hypochloritspuren wenig eines Oxydationsprodukts, wahrscheinlich der entsprechenden α -Ketosäure gebildet, die nun offenbar ihrerseits Chlorit zu neuem Hypochlorit reduziert und zwar in der Weise, daß je 1 Mol Ketosäure mehr als 1 Mol Hypochlorit entsteht. Dann verläuft die Oxydation als Kettenreaktion:



Eine genaue Analyse des verwendeten Chloritpräparats ergab nun auch, daß darin 0,11 % Hypochlorit enthalten waren (siehe die nachfolgende Abhandlung) und daß wir in unseren Ansätzen daher neben 0,5 g Chlorit 550 γ Hypochlorit zur Anwendung brachten. Bei Glutaminsäure und den leicht oxydablen Aminosäuren wird durch den minimalen Hypochloritgehalt des Chloritpräparates die Kettenreaktion in Gang gesetzt, während bei den langsam reagierenden die Kette vorzeitig abbricht, weil die Konzentration des primär entstehenden Ketosäureanions infolge der durch Alkali bedingten Nebenreaktionen sehr rasch abnimmt. Deshalb laufen hier die Oxydationsreaktionen nur schnell ab, wenn man größere Mengen der primären Reaktionsprodukte oder andere geeignete Reduktionsmittel als Beschleuniger von vornherein zugibt oder deren Menge dadurch vermehrt, daß man die Aminosäure in einer höheren als der Grenzkonzentration mit Chlorit zum Umsatz bringt.

Quantitative Desaminierung von Aminosäuren mit Hypochlorit

Langheld fand, daß primär bei der Einwirkung von Natriumhypochlorit auf Aminosäuren in ganz schwachem Alkali unbeständige, am Stickstoff chlorierte Verbindungen entstehen, die zu NH_3 , CO_2 und Aldehyd zerfallen. Die N-Chlorierung verläuft momentan und quantitativ schon in der Kälte. Dakin³¹⁾ zeigte, daß bei An-

³¹⁾ Biochem. Journ. 10, 319 (1916); 11, 79 (1917).

wendung zweier Atome Chlor (z. B. in Form von Chloramin T) über die N-Dichlor-aminosäuren unter CO_2 -Abspaltung Nitrile gebildet werden. Fürth und Mitarb.³²⁾ bestimmten für einige Aminosäuren die Ammoniakausbeute nach Einwirkung von 1,5 Mol Hypochlorit in etwa n/10-Lösung in der Kälte, wobei zwischen 10 und 50% Ammoniak erhalten wurden. Bei Anwendung von 2 Mol Hypochlorit nahm die Ammoniakausbeute ab, weil Ammoniak vom überschüssigen Hypochlorit teilweise zu Stickstoff oxydiert wurde. Ähnliche NH_3 -Mengen erhielt auch Lieben³³⁾, der Aminosäuren mit 1/7 bis 1/4 der zur vollständigen Oxydation nötigen Hypochloritmenge einen Tag bei Zimmertemperatur stehen ließ und dann das Ammoniak über Magnesiumoxyd abdestillierte.

Bei unserer Arbeitsweise (1 n-Alkali, Siedehitze) erleidet die primär entstehende N-Chlor-aminosäure sicher momentan HCl-Abspaltung zur Iminosäure. Wright³³⁾ und Norman³⁴⁾ haben bereits in der Kälte keine N-Chlorierungsprodukte bei der Reaktion von Aminosäuren mit Hypochlorit in alkalischer Lösung beobachtet. Die Iminosäure wird sodann in der Hitze schneller hydrolytisch zu Ketosäure + NH_3 gespalten, als unter CO_2 -Abgabe zu Aldehyd + NH_3 ; das gebildete Ammoniak wird durch den Dampfstrom sofort entfernt und so vor der Weiteroxydation geschützt. Die Ketosäuren, die von Hypochlorit offenbar nur langsam angegriffen werden, erleiden durch die alkalische Reaktion die oben besprochenen mehr oder weniger raschen Umwandlungen.

Wir haben bei einer Reihe von α -Aminosäuren mit Hypochlorit eine Amino-N-Bestimmung durchgeführt. Dazu ließen wir in die siedende 1 n-alkalische Lösung von etwa 2 mg verschiedener Aminosäuren in 6 cem Flüssigkeit 3 mg Hypochlorit in 2 cem 2 n-Natronlauge während 1 Min. zutropfen und bestimmten nach 15 Min. langer Destillation in der mit n/100-Säure beschickten Vorlage das gebildete Ammoniak durch Titration. Es ergaben sich die in Tab. 3 verzeichneten Werte.

Tab. 3

Aminosäure	Einwaage mg	cem n/100 HCl	%N Gef.	%N Ber.
Glycin	1,994	2,71	18,96	18,66
Alanin	2,027	2,24	15,46	15,72
Valin	2,032	1,71	11,80	11,96
Serin	2,067	1,97	13,32	13,33
Glutaminsäure	2,034	1,35	9,30	9,52

Lysin erleidet außer an der α - auch an der ϵ -Aminogruppe eine Desaminierung, die wir aber noch nicht quantitativ gestalten konnten. So gab Lysin-dihydrochlorid nach 15 Min. nur 86 % des Gesamt-N als

³²⁾ O. Fürth, A. Friedrich u. R. Scholl, Bio. Z. 240, 50 (1931).

³³⁾ Biochem. Journ. 20, 524 (1926).

³⁴⁾ ebenda 30, 484 (1936).

NH_3 ab. Beim Histidin erhielten wir, vielleicht durch Nebenreaktion des Imidazolrings, etwas zu hohe Werte.

Ähnliche Ergebnisse wie die in Tab. 3, fanden wir mit 0,5 g eines Chloritpräparates, das die ausreichende Menge von 2,8 % Hypochlorit enthielt, wobei die Oxydation ohne Zusatz eines Beschleunigers quantitativ erfolgte.

Frl. H. Fremerey danken wir für die eifrige Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

Eine acidimetrische Methode zur Bestimmung von Hypochlorit und ihre Anwendung bei der Analyse von Chloritpräparaten

Von *Hans-Joachim Bielig, Curt Vogelbach und Theodor Wieland*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

mit 2 Figuren im Text

[Eingelaufen am 20. September 1948]

Bei der Untersuchung des Verhaltens von Natriumchlorit gegen α -Aminosäuren in alkalischer Lösung stellten Wieland, Vogelbach und Bielig¹⁾ fest, daß zwei verschiedene technische Präparate mit ähnlichem Chloritgehalt aus gleichen Mengen Glycin und einigen anderen Aminosäuren verschiedene Mengen Ammoniak oxydativ entbinden. Es wurde gefunden, daß dieses Ergebnis auf den unterschiedlichen Gehalt an Hypochlorit zurückzuführen ist, den wir bei der Analyse der benutzten Chloritpräparate (I und II) bestimmt haben.

Von der Herstellerfirma²⁾ wurden folgende Zusammensetzungen angegeben: Präparat I 97,5 % NaClO_2 ; 1,6 % NaCl ; 0,5 % NaOH ; 0,4 % H_2O . Präparat II 81 % NaClO_2 , weitere Angaben fehlten. Außer den verzeichneten Begleitsubstanzen waren NaClO , NaClO_3 , aus NaOH gebildetes Na_2CO_3 und evtl. ein unlöslicher Rückstand zu erwarten. Wir haben beide Präparate zur Ermittlung ihres Wassergehaltes über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und analysiert.

Analyse der Natriumchloritpräparate.

Zur Bestimmung von ClO_2 , neben ClO_3 , ClO und Cl sind verschiedene Methoden angegeben worden: 1. Von Lasègue³⁾ ein gewichtsanalytisches Verfahren, das die Schwerlöslichkeit des Bleichlorits zur Abtrennung benutzt, in Gegenwart größerer

¹⁾ A. 561, 116 (1948).

²⁾ Die Präparate verdanken wir dem Werk Frankfurt a. M.-Griesheim, der ehem. I. G. Farbenindustrie AG.

³⁾ Bull. (IV), 11, 884 (1912).

Mengen Cl' aber versagt, da auch Bleichlorid schwer löslich ist. 2. Die von Carlson und Gelhaar⁴⁾ beschriebene Titration mit Indigolösung. 3. Eine maÑanalytische Vorschrift von Foerster und Dolch⁵⁾, die ClO' mit bicarbonathaltiger As_2O_3 -Lösung in der von Mohr⁶⁾ beschriebenen Ausführungsform, und ClO_2' im gleichen Ansatz schwefelsauer iodometrisch⁷⁾ bestimmen läßt. Der ClO_3' -Wert wurde nach Reduktion mit 2-wertigem Eisen und Rücktitration mit Permanganat zusammen mit ClO' und ClO_2' gefunden und daraus als Differenz ermittelt⁸⁾. Cl' ist nach Reduktion von ClO' mit Arsenit fällungstitrimerisch nach Mohr⁹⁾ in Gegenwart von Calciumcarbonat indirekt erhalten worden. In der zitierten Arbeit⁸⁾ fehlen Angaben über die Zusammensetzung der Titrieransätze. Aznárez und Vina dé¹⁰⁾ bestimmen ClO' ebenfalls nach Reaktion mit Arsenit in bicarbonatalkalischer Lösung und zwar durch potentiometrische Titration. Der Gehalt an ClO_2' wird nach Umsatz mit natronalkalischem Arsenit durch Rücktitration mit Kaliumbromat in 4proz. Salzsäure ermittelt. Chlorat stört nur dann nicht, wenn die HCl -Konzentration unter 5% liegt und die ClO_3' -Menge kleiner als 1% ist.

Nach kritischer Prüfung der beschriebenen maÑanalytischen Verfahren haben wir in Anlehnung an die Angaben von Foerster und Dolch⁵⁾ gearbeitet. Stärkere Änderungen erfuhren: a) die Ausführung der permanganometrischen Chloratbestimmung bei der die Reduktion heiß in CO_2 -Atmosphäre erfolgte; b) die Cl' -Bestimmung, bei der an Stelle von Chromat als Indikator nach dem Vorschlag von Lunge und Landolt¹¹⁾ Arsenat verwendet wurde und statt Calciumcarbonat NaHCO_3 . Wir haben den gefundenen Wert dadurch kontrolliert, daß wir die Chlorsauerstoffsäuren mit Fe^{++} zu Cl' reduzierten und dieses gewichtsanalytisch bestimmten. Zur Sicherung des indirekt ermittelten ClO_3' -Wertes wurde dieser ferner in Anlehnung an die Angaben von Rupp¹²⁾ iodometrisch in salzsaurer Lösung gemessen.

Wir konnten überdies feststellen, daß Chlorit auch in 70° warmer, borsaurer Lösung von Kaliumiodid ohne Beteiligung von Chlorat an der Reaktion reduziert wird, und daß die Umsetzung zwischen ClO_3' und Fe-II-Salz in sehr schwach schwefelsaurer Lösung bei 0° so langsam verläuft, daß praktisch nur ClO_2' reduziert wird. Indessen ergaben derartige ausgeführte Bestimmungen schwankende Werte.

Die Ermittlung des NaOH - und Na_2CO_3 -Gehaltes geschah titrimetrisch nach Tillmans und Heublein¹³⁾. Der Carbonatgehalt wurde weiter nach Abrauchen der Substanz mit konz. Salzsäure aus der gefundenen Natriumchlorid-Gesamtmenge errechnet. Nach Lösen der

⁴⁾ Chem. Z. 32, 633 (1908).

⁵⁾ Z. Elektrochem. 23, 142 (1917).

⁶⁾ Lehrb. d. Chem.-analyt. Titriermethodik, Braunschweig (1855) S. 323.

⁷⁾ W. C. Bray, Z. physik. Chem. 54, 576 (1906).

⁸⁾ Vgl. W. Oechsli, Z. Elektrochem. 9, 807 (1903).

⁹⁾ A. 97, 335 (1856).

¹⁰⁾ Ann. fés. y quém. (Madrid) 43, 311 (1947).

¹¹⁾ G. Lunge u. Landolt, Chem. Ind. 8, 340 (1885); vgl. Lunge-Berl., Chem. techn. Untersuchungsmethoden, 7. Aufl., Springer, Berlin (1921).

¹²⁾ Z. analyt. Chem. 55, 580 (1917).

¹³⁾ Z. Angew. Chem. 24, 874 (1911).

Chloritpräparate in Wasser, Filtration und Veraschung des Filters wog man die Menge des unlöslichen Rückstandes.

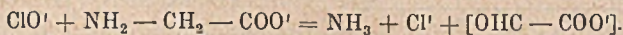
Die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die genauen Arbeitsweisen und die gefundenen absoluten Zahlen findet man im Versuchsteil.

Tab. 1. Zusammensetzung der NaClO₂-Präparate in %

	Präparat I ¹⁴⁾	Präparat II ¹⁴⁾
NaClO ₂	97,0	83,0
NaClO ₃	0,5	2,4
NaClO	0	2,8
NaCl	1,6	6,5
NaOH	0,6	0,6
Na ₂ CO ₃	0	4,6
H ₂ O	0,3	0,0
Unlösliches	0,0	0,2
Summe	100,0	100,1

Acidimetrische Bestimmung von Hypochlorit mit Glycin.

Mit der von uns gewählten Ausführungsform der arsenometrisch-iodometrischen Bestimmung des Hypochlorit-Gehaltes in den Chloritpräparaten lassen sich noch etwa 0,2 mg NaClO sicher erfassen. Dies entspricht bei einer Einwaage von 40 mg NaClO₂-Präparat einem Gehalt von 0,5 % NaClO. Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, lag in dem Präparat I der Gehalt an NaClO unter dieser Grenze. Zu seiner Ermittlung haben wir indessen nicht unsere ursprüngliche Methode an größere Einwaagen angepaßt. Es wurde vielmehr geprüft, ob sich nicht umgekehrt wie bei der von Wieland, Vogelbach und Bielig¹⁾ angegebenen Ermittlung des Aminosäure-Gehaltes, die in einer Titration des mit überschüssigem Hypochlorit in verd. Natronlauge entbundenen Ammoniaks besteht, Hypochlorit in Gegenwart eines Überschusses an Aminosäure acidimetrisch bestimmen läßt. Wie wir gefunden haben, wird tatsächlich aus Glycin die der folgenden Gleichung entsprechende Menge an Ammoniak durch Natriumhypochlorit auch in Gegenwart von NaClO₂ und NaClO₃ freigelegt:



Hierzu müssen bestimmte Bedingungen eingehalten werden, die sich aus dem Verhalten der primär gebildeten Oxydationsprodukte der Aminosäuren gegenüber Chlorit ergeben¹⁾ und aus der Einwirkung von Hypochlorit auf Ammoniak¹⁵⁾.

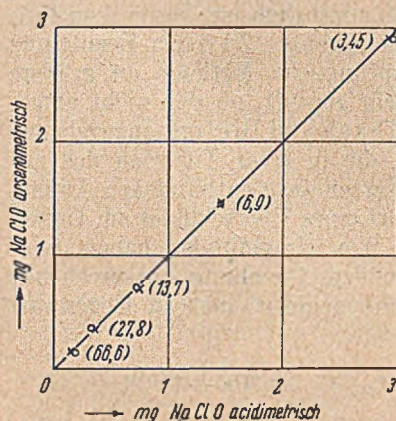
¹⁴⁾ Die Analysenzahlen beziehen sich beim Präparat I auf die lufttrockene Substanz, bei dem sehr hygroskopischen Präparat II auf scharf getrocknetes Salz.

¹⁵⁾ F. Raschig, Angew. Chem. 20, 2065 (1907).

NaClO_2 und NaClO_3 reagieren mit Aminosäuren in alkalischer Lösung nicht. In Gegenwart von Hypochlorit können indessen die primär entstehenden Oxydationsprodukte der Aminosäuren Chlorit zu Hypochlorit reduzieren. Ob dies der Fall ist, hängt ab von der Konstitution der Aminosäure und von dem Konzentrationsverhältnis gegenüber Hypochlorit. Als Ammoniaklieferant eignet sich am besten Glycin, da dessen primäres Oxydationsprodukt (Glyoxalat) gegen Alkali viel unbeständiger ist, als die Oxydationsprodukte anderer Aminosäuren. Mit Glycin wird kein zusätzliches Hypochlorit aus NaClO_2 erzeugt, wenn man dafür Sorge trägt, daß nicht mehr als 25 mg Glycin in 1 ccm der Reaktionslösung enthalten sind. Wir lassen die zu analysierende Lösung nach und nach zur alkalischen Glycinlösung zutropfen, damit vermieden wird, daß Ammoniak durch Hypochlorit zu Stickstoff oxydiert wird¹⁵). Chlorit reagiert mit Ammoniak unter diesen Bedingungen nicht¹⁶).

Zur quantitativen Umsetzung ist ein mindestens 50proz. molarer Überschuß an Glycin (Molgew. 75,07) gegenüber Natriumhypochlorit (Molgew. 74,45) erforderlich. Da die Methode genügend empfindlich ist, haben wir unsere Ansätze auf 15 mg Glycin, d. h. auf Natriumhypochlorit-Mengen von maximal 7,5 mg beschränkt. Die Analysenfehler liegen dabei so niedrig, daß sich noch 100 γ Hypochlorit gut bestimmen lassen. Es ist indessen durchaus möglich, durch Erhöhung der Glycinkonzentration auch größere Mengen an Hypochlorit quantitativ zu erfassen. Das verwendete Glycinpräparat soll nicht mehr als 0,02 mg NH_3 je 15 mg beim Kochen mit 5 ccm 2n-Natronlauge abgeben.

Fig. 1. Vergleich der acidimetrischen mit der arsenometr.-jodometrischen Bestimmung von NaClO .



Absz. 0 — 0 NaClO , ohne NaClO_2

x — x $\text{NaClO} + \text{NaClO}_2$; eingeklammerte Zahlen geben das jeweilige Verhältnis von NaClO_2 : NaClO an.

Zur Ammoniakbestimmung wurde die in Fig. 2 skizzierte Mikro-Kjeldahlapparatur benutzt (vgl. im Versuchsteil). Sie entspricht in ihrem Bau der von Wieland, Vogelbach und Bielig¹⁾ bei der Aminosäurebestimmung gebrauchten. Mit der im Versuchsteil beschriebenen Methode wurde der Gehalt verschiedener Verdünnungen einer aus Chlor und Na-

¹⁶⁾ A. Schleicher u. W. Wesly, Z. analyt. Chem. 65, 407 (1924/25).

tronlauge bereiteten NaClO-Lösung bestimmt, deren Gehalt wir zuvor mit der früher zur Analyse der Chloritpräparate verwandten arsenometrisch-iodometrischen Methode festgestellt hatten.

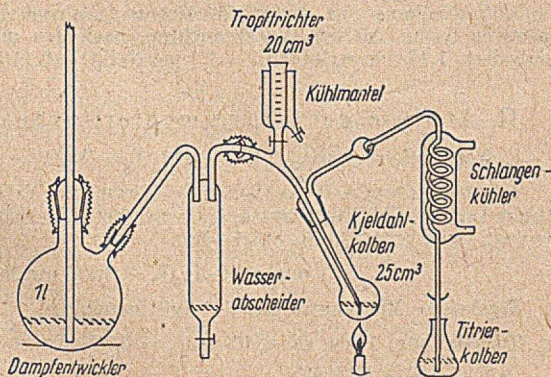
Aus Fig. 1 geht die gute Übereinstimmung zwischen der letztgenannten Methode und der neuen acidimetrischen Hypochloritbestimmung hervor. Dabei läßt sich H_2 Hypochlorit auch dann noch sauber erfassen, wenn es neben einer mehr als 60fachen Menge an Chlorit vorliegt. In dem NaClO₂-Präparat haben wir auf Grund des aus Glycin entbundenen Ammoniaks mit diesem Verfahren einen Gehalt von 0,1 % NaClO ermittelt, der an der entsprechenden Stelle in Tab. 1 einzufügen ist.

Beschreibung der Bestimmungen

I. Acidimetrische Bestimmung von Natriumhypochlorit.

1. *Methode.* Die vorliegende Substanz, die ClO¹ allein oder in Gegenwart von ClO₂, ClO₃ und Cl¹ enthalten kann, wird in so viel Wasser gelöst — bzw. die neutrale oder alkalische Lösung soweit verdünnt — daß der Gehalt an Natriumhypochlorit etwa 2 mg je 1 cem beträgt (Ermittlung durch arsenometrisch-iodometrische Titration oder durch einen Vorversuch). Die Lösungen müssen stets frisch bereit und dunkel gehalten werden. Grün verfärbte Lösungen sind zur Analyse unbrauchbar.

Fig. 2
Apparatur zur acidimetrischen Bestimmung von Hypochlorit.



Im Kólbehen der Mikro-Kjeldahlapparatur (Fig. 2) löst man 15 mg Glycin in 5 cem 2n-Natronlauge und erhitzt bei gleichzeitiger Wasserdampfdestillation zum Sieden. In den mit Eis gekühlten Tropftrichter gibt man wenigstens 5 cem der genau abgemessenen Analysenlösung und läßt diese so zur Aminosäurelösung bei reduziertem Wasserdampfstrom zutropfen, daß nicht mehr als 1 cem in einer Minute zufließt. Durch Variieren der Flammengröße sorgt man dafür, daß das Volumen im Kjeldahlkólbehen annähernd konstant bleibt. Ist die gesamte Lösung zugeflossen, so spült man mit 2 cem Wasser nach und destilliert noch 1 bis 2 Min. Vorgelegt werden 20 cem n/100-Salzsäure, deren Überschuß man heiß mit n/100-Natronlauge zurücktitriert. Als Indikator verwendet man ein Gemisch aus einem Teil wäßriger 0,1proz. Methyl-

blaulösung und vier Teilen 0,1proz. alkohol. Methylrotlösung¹⁷⁾. 1 ccm n/100-HCl entspricht 0,745 mg NaClO.

Unsere Kontrollbestimmungen ergaben die in folgender Tabelle verzeichneten Werte (Mittelwerte aus je 2 bis 3 Bestimmungen; Glycin-Leerwert abgezogen).

mg NaClO in 5 ccm 2n-NaOH	Ohne Zusatz von NaClO ₂		Mit je 10 mg NaClO ₂		
	ccm/100-HCl verbraucht	mg NaClO gef.	ccm/100-HCl verbraucht	mg NaClO gef.	NaClO ₂ :NaClO
8,44	11,63	8,65	—	—	—
2,90	3,96	2,95	3,92	2,92	3,45
2,11	2,88	2,14	—	—	—
1,45	1,96	1,46	1,96	1,46	6,9
0,73	0,97	0,72	1,01	0,75	13,7
0,36	0,44	0,33	0,50	0,37	27,8
0,15	0,19	0,14	0,22	0,16	66,6

2. *Bereitung der Testlösung von Natriumhypochlorit*: Ein Strom gewaschenen und getrockneten Chlors wird 15 Min. lang in 20 ccm einer 2n-eisgekühlten Natronlauge eingeleitet. Von dieser Lösung haben wir 2 Verdünnungen mit dest. Wasser bereitet: Lösung 1 enthielt, bestimmt mit n/20-As₂O₃ in bicarbonathaltiger Lösung, in 1 ccm 8,44 mg NaClO; Lösung 2 entsprechend 1,45 mg NaClO. Diese Stammlösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt und daraus die weiteren Verdünnungen hergestellt.

3. *Bestimmung des NaClO-Gehaltes im Natriumchloritpräparat I*: 1,00 g des Salzes in 5 ccm 2n-NaOH verbrauchten, nach den unter 1 gemachten Angaben analysiert, 1,47 ccm n/100 HCl = 1,1 mg NaClO = 0,11%.

II. Analyse der Natriumchloritpräparate I und II

1. *Natriumhypochlorit*. $2 \text{ClO}^{\cdot} + \text{As}_2\text{O}_3 = \text{As}_2\text{O}_5 + 2 \text{Cl}^{\cdot}$.

Ansatz: 10 ccm n/10-As₂O₃-Lsg. + 10 ccm ges. NaHCO₃-Lsg. + 10 ccm H₂O + 20 ccm Lsg. des Chloritpräparates (2,00 mg/ccm). Titration mit n/10-Jod-Lsg. bei Gegenwart von 5 ccm 0,2proz. Stärke-Lsg.

1 ccm n/10-As₂O₃ = 3,723 mg NaClO.

Ergebnisse: Mittelwerte aus je 8 Bestimmungen.

Titerstellung: 1 ccm ca. n/10-As₂O₃ = 0,994 ccm n/10-Jod-Lsg.

Präparat I:

Präparat II:

Gef. 9,95 ccm n/10-Jod-Lsg. 0,0 mg =
0% NaClO.

Gef. 9,65 ccm n/10-Jod-Lsg. = 1,17 mg =
2,8% NaClO.

2. *Natriumchlorit*. $\text{ClO}_2^{\cdot} + 4 \text{J}^{\cdot} + 4 \text{H}^+ = 2 \text{J}_2 + 2 \text{H}_2\text{O} + \text{Cl}^{\cdot}$
 $\text{ClO}^{\cdot} + 2 \text{J}^{\cdot} + 2 \text{H}^+ = \text{J}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Cl}^{\cdot}$.

Bei Einhaltung der zur iodometrisch, schwefelsauren Messung angegebenen Bedingungen reagiert ClO₂[·] nicht. Die anwesenden kleinen ClO[·]-Mengen werden quantitativ vom Jodid reduziert, ohne daß es zur Bildung von Chlordioxyd und Chlor kommt.

¹⁷⁾ E. J. Conway u. A. Byrne, Biochem. Journ. 27, 428 (1939).

Ansatz: 50 ccm 2proz. KJ-Lsg. + 20 ccm H₂O + 20 ccm 30proz. Schwefelsäure + 10 ccm Lsg. des Chloritpräparates (2,00 mg/ccm) nach 3minütigem Stehen im verschlossenen Erlenmeyer mit n/10-Thiosulfatlsg. in Gegenwart von 10 ccm 0,2proz. Stärkelsg. titrieren.

1 ccm n/10-Na₂S₂O₃ = 2,261 mg NaClO₂ = 3,723 mg NaClO.

Ergebnisse: Mittelwerte aus je 4–6 Bestimmungen.

Titerstellung: Im Ansatz an Stelle der Lösung des Chloritpräparates 10 ccm n/10-Jod-Lsg.

1 ccm n/10-Jodlsg. = 0,998 ccm ca. n/10-Na₂S₂O₃-Lsg.

Kontrolle mit ClO₃' : Im Ansatz an Stelle der Analysen-Lsg. 10 ccm KClO₃-Lsg. (2,00 mg/ccm).

gef. 1 Tropfen n/10-Thiosulfat-Lsg. = 0,0 mg KClO₃.

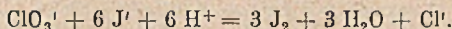
Präparat I:

Gef. 8,58 ccm n/10-Na₂S₂O₃ = 19,42 mg
= 97,0% NaClO₂

Präparat II:

Gef. 7,55 ccm n/10-Na₂S₂O₃; auf NaClO
entfallen 0,21 ccm, für NaClO₂ verblei-
ben 7,34 ccm = 16,60 mg = 83,0%
NaClO₂.

3. Natriumchlorat. a) Jodometrisch in salzsaurer Lösung: Bei Einhalten der angegebenen Mischungsreihenfolge und der übrigen Versuchsbedingungen reagieren ClO', ClO₂' und ClO₃' quantitativ.



Ansatz: 10 ccm H₂O + 1 g KBr + 10 ccm der Lsg. des Chloritpräparates (2,00 mg/ccm) + 20 ccm konz. HCl (d = 1,19). Nach 5minütigem Stehen im verschlossenen Erlenmeyer wird zugegeben eine Mischung aus 10 ccm H₂O + 50 ccm 2proz. KJ. Nach weiteren 3 Min. verschlossenen Stehens mit n/10-Thiosulfat in Gegenwart von 10 ccm 0,2proz. Stärke-Lsg. titrieren.

1 ccm n/10-Na₂S₂O₃ = 1,774 mg NaClO₃.

Ergebnisse: Mittelwerte aus je 4–6 Bestimmungen.

Titerstellung: Im Ansatz an Stelle des zuletzt zugegebenen Wassers 10 ccm n/10-Jod-Lsg.

1 ccm n/10-Jod-Lsg. = 0,998 ccm ca. n/10-Na₂S₂O₃-Lsg.

Kontrolle mit ClO₃' allein: Im Ansatz an Stelle der Analysen-Lsg. 10 ccm KClO₃-Lsg. (2,00 mg/ccm).

1 ccm n/10-Na₂S₂O₃ = 2,043 mg KClO₃.

Gef. 9,78 ccm n/10-Na₂S₂O₃ = 19,97 mg = 99,6% KClO₃.

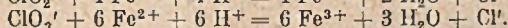
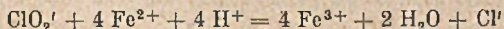
Präparat I:

Gef. 8,63 ccm n/10-Na₂S₂O₃; auf NaClO₂
entfallen 8,58 ccm, für NaClO₃ verblei-
ben 0,05 ccm = 0,089 mg = 0,5%
NaClO₃.

Präparat II:

Gef. 7,82 ccm n/10-Na₂S₂O₃; auf NaClO
entfallen 0,21 ccm, auf NaClO₂ entfallen
7,34 ccm, für NaClO₃ verbleiben 0,27 ccm
= 0,479 mg = 2,4% NaClO₃.

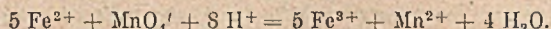
b) Permanganometrisch in Schwefelsäure: Durch Einfließenlassen der Analysenlösung in eine Lösung von Mohrschem Salz bei Zimmertemperatur werden ClO' und ClO₂' vollständig zu Cl' reduziert, während ClO₃' nur z. T. reagiert. Nach Ansäuern in CO₂-Atmosphäre setzt sich bei Siedehitze auch ClO₃' quantitativ mit Fe²⁺ um.



Lösung von Mohrschem Salz: 35 g Eisen-II-ammon-sulfat in 900 ccm Wasser und 10 ccm 2n-Schwefelsäure zu 1 l auffüllen und nach Schütteln filtrieren (Ansätze A und B).

Lösung von Mangansulfat-Phosphorsäure: bereitet nach Reinhardt¹⁸⁾.

Ansatz: Im 250 ccm Rundkolben werden im CO₂-Strom gemischt 20 ccm Mohrsche Salz-Lsg. + 50 ccm H₂O + 10 ccm der Lsg. des Chloritpräparates (2,00 mg/ccm). Man gibt einige Quarzsplitter und 20 ccm 30proz. H₂SO₄ hinzu, verschließt mit einem Bunsenventil und erhitzt 10 Min. lang zu gelindem Sieden. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur werden 5 ccm Mangansulfat-Phosphorsäure-Lsg. zugesetzt und mit n/10-KMnO₄-Lsg. titriert.



$$1 \text{ ccm n/10-KMnO}_4 = 3,723 \text{ mg NaClO} = 2,261 \text{ mg NaClO}_2 \\ = 1,774 \text{ mg NaClO}_3.$$

Ergebnisse: Mittelwerte aus je 4–6 Bestimmungen.

Titerstellung: 20 ccm Mohrsche Salz-Lsg. (Ansatz A bzw. B) + 55 ccm H₂O + 20 ccm 30proz. H₂SO₄ + 5 ccm Mangansulfat-Phosphorsäure-Lsg. mit n/10-KMnO₄ titrieren.

Gef. Lösung A = 17,60 ccm; Lösung B = 17,39 ccm n/10-KMnO₄.

Kontrolle mit ClO₃' allein: Im Ansatz an Stelle der Analysen-Lsg. 10 ccm KClO₃-Lsg. (2,00 mg/ccm).

$$1 \text{ ccm n/10-KMnO}_4 = 2,043 \text{ mg KClO}_3 \\ \text{Mohrsche Salz-Lsg. Ansatz B} = 17,39 \text{ ccm n/10-KMnO}_4 \\ \text{Gef.} = 7,61 \text{ ccm} \\ \text{für KClO}_3 \text{ verbleiben} = 9,78 \text{ ccm} \\ = 19,97 \text{ mg} = 99,6\% \text{ KClO}_3.$$

Präparat I: Mohrsche Salz-Lsg. Ansatz A = 17,60 ccm KMnO ₄	Gef. = 8,96 ccm
für ClO ₂ ' und ClO ₃ ' verbleiben	= 8,64 ccm
auf NaClO ₂ entfallen	= 8,60 ccm
für NaClO ₃ verbleiben	= 0,106 mg = 0,5% NaClO ₃

Präparat II: Mohrsche Salz-Lsg. Ansatz B = 17,39 ccm KMnO ₄	Gef. = 9,57 ccm
für ClO', ClO ₂ ' und ClO ₃ ' verbleiben	= 7,82 ccm
auf NaClO entfallen	= 0,21 ccm
auf NaClO ₂ entfallen	= 7,34 ccm
für NaClO ₃ verbleiben	= 0,27 ccm
	= 0,479 mg = 2,4% NaClO ₃

4. Natriumchlorid. a) Argentometrisch in Bicarbonatlösung: Während ClO₂' und ClO₃' nicht reagieren, wird durch ClO' die berechnete Menge zugefügtes Arsenit in Arsenat übergeführt. Zur sicheren Umschlagserkennung wird noch weiteres Arsenat als Indikator zugegeben. Titration mit n/20-AgNO₃-Lsg. bis der Niederschlag von AgCl einen rötlichen Ton angenommen hat; Vergleich mit der bei der Titerstellung autitrierten Probe.

$$1 \text{ ccm n/20-AgNO}_3 = 2,923 \text{ mg NaCl}$$

1 ccm n/10-As₂O₃-Lsg. = 5,76 mg As₂O₅ = 0,94 ccm 10proz. Na₃AsO₄·12 H₂O.

Ansatz: a ccm H₂O + b ccm n/10-As₂O₃ (a + b = 60 ccm) + 20 ccm ges. NaHCO₃-Lsg. + 20 ccm der Lsg. des Chloritpräparates (20 mg/ccm) + c ccm 10proz.

¹⁸⁾ Chem. Z. 13, 323 (1889).

Eine acidimetrische Methode zur Bestimmung von Hypochlorit 131

$\text{Na}_2\text{AsO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$. Der Wert berichtet sich nach dem NaClO -Gehalt des Chloritpräparates. c soll in 100 ccm-Ansatz 2 ccm betragen. Für Präparat I (kein NaClO) ist $b = 0$ ccm; $c = 2$ ccm. Für Präparat II (2,4% NaClO) ist $b = 0,64$ ccm; demnach $c = 1,36$ ccm.

Ergebnisse: Mittelwerte aus je 5 Bestimmungen.

Titerstellung: 75 ccm $\text{H}_2\text{O} + 5$ ccm $n/10\text{-HCl} + 20$ ccm ges. NaHCO_3 -Lsg. + 2 ccm 10proz. $\text{Na}_2\text{AsO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$.

0,5 ccm $n/10\text{-HCl} = 1,012$ ccm ca. $n/20\text{-AgNO}_3$.

Präparat I:

Gef. 2,145 ccm $n/20\text{-AgNO}_3 = 6,27$ mg
 $= 1,6\%$ NaCl .

Präparat II:

Gef. 12,72 ccm $n/20 \text{AgNO}_3$; auf NaClO
entfallen 3,78 ccm, für NaCl verbleiben
8,94 ccm = 26,13 mg = 6,5% NaCl .

b) Gewichtsanalytisch: 200,0 mg Präparat II im Rundkolben in 180 ccm Wasser lösen, mit CO_2 durchströmen, 30 ccm 10proz. FeSO_4 zugeben, 3 Minuten verschlossen mit Bunsenventil stehen lassen und 15 Min. lang zu gelindem Sieden erhitzen. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird mit verd. HNO_3 schwach angesäuert und mit AgNO_3 -Lsg. gefällt.

Gef. 0,3117 g $\text{AgCl} = 0,1271$ g = 63,8% NaCl .

Ber. 53,6% aus $\text{NaClO}_2 + 2,2\%$ aus $\text{NaClO} + 1,3\%$ aus $\text{NaClO}_3 = 57,1\%$ NaCl . NaCl -Gehalt aus der Differenz = 6,7%.

5. Natriumhydroxyd und Natriumcarbonat¹³⁾

Ansatz: 20 ccm der Lösung des Chloritpräparates (50 mg/ccm) + 30 ccm H_2O werden mit $n/20\text{-HCl}$ zuerst gegen Phenolphthalein (Wert a) und dann gegen Methylorange titriert (Wert b).

1 ccm $n/20\text{-HCl} = 2,6498$ mg $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 2,0002$ mg NaOH .

2b ccm $n/20\text{-HCl}$ entspr. Na_2CO_3 ; $a - b$ ccm $n/20 \text{HCl}$ entspr. NaOH .

Präparat I:

Gef. $a = 2,94$ ccm $n/10\text{-HCl}$
 $b = 0,01$ ccm „ „
 $2b = 0,02$ ccm „ „
 $= 0\%$ Na_2CO_3
 $a - b = 2,93$ ccm $n/10\text{-HCl}$
 $= 5,86$ mg = 0,6% NaOH

Präparat II:

Gef. $a = 11,54$ ccm $n/10\text{-HCl}$
 $b = 8,60$ ccm „ „
 $2b = 17,20$ ccm „ „
 $= 45,58$ mg = 4,6% Na_2CO_3
 $a - b = 2,94$ ccm $n/10\text{-HCl}$
 $= 5,88$ mg = 0,6% NaOH

Kontrolle des Natriumcarbonatwertes im Präparat II: 1,0010 g Substanz werden mit konz. HCl bis zur Gewichtskonstanz abgeraucht und das gebildete Natriumchlorid ausgewogen.

Gef. 0,6698 g = 66,9% NaCl .

Ber. 53,6% aus $\text{NaClO}_2 + 2,2\%$ aus $\text{NaClO} + 1,3\%$ aus $\text{NaClO}_3 + 6,5\%$ aus $\text{NaCl} + 0,9\%$ aus $\text{NaOH} + 0,2\%$ unlöslicher Rückstand = 64,7% NaCl aus der Differenz = 2,2% = 40,16 mg = 4,0% Na_2CO_3 .

6. Rückstandbestimmung. 10,00 g Chloritpräparat gelöst, filtrieren, Cl^- -frei waschen und Filter mit Rückstand veraschen.

Präparat I:

kein Rückstand

Präparat II:

0,019 g = 0,2% Rückstand

Fräulein H. Greiner danken wir für die eifrige Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

Einwirkung von Phosphorbromid auf China-Alkaloide;
 Umwandlung von China-Alkaloiden in
 hetero-China-Alkaloide;
 Erweiterung des Chinuclidin-Ringes und ihre Umkehrung¹⁾

Von Paul Rabe

unter Mitarbeit von Wilhelm Hochstätter²⁾, Franz Cohausz³⁾, Kurt-Christian Scheel⁴⁾, Karl Dussel, Herbert Haeuszler, Hans Walther⁵⁾, Renate Teske-Guttmann und Liselotte Cauer-Wilhelm

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität)

[Eingelaufen am 20. September 1948]

Nach zwei kurzen Mitteilungen⁶⁾ gibt es Alkohole, die mit China-Alkaloiden strukturisomer sind und von ihnen als *hetero-China-Alkaloide* unterschieden werden: *h-Hydrocinchonin*, *h-Cinchonin* und *h-Chinin*. Sie sind keine Derivate des Chinuclidins wie jene, sondern sollen Derivate eines *neuen bicyclischen Systems mit Brückenbindung*, des *Homochinuclidins* sein. Von den h-Alkoholen ist der erste der wichtigste, der dritte der wichtigste: h-Hydro-cinchonin ist der zuerst beschriebene; er wurde aus Hydro-cinchonin über ein Bromid gewonnen, das bei der Einwirkung von Phosphor-pentabromid entdeckt worden war und bei dessen Bildung sich der Chinuclidin-Ring erweitert haben soll; *h-Chinin* kommt *natürlich* in der Chinarinde vor, es wurde aus einem Handelspräparat von Chininum purissimum präcipitatum in einer Menge von 0,006% isoliert.

Die Untersuchung über die Einwirkung von Phosphorbromid auf Chinaalkaloide ist aus unseren „Stereochemischen Forschungen“ erwachsen⁷⁾. Zur Ermittlung ihrer Konfiguration⁸⁾ hatten unter anderem die genetischen Beziehungen zwischen Hydro-cinchonin, Hydro-cinchonin-chlorid und Desoxy-hydro-cinchonin gedient, nachdem Zweifel an der Konstitution des Chlorids und der Desoxy-Verbindung beseitigt waren⁹⁾. Die damals aufgestellten Strukturformeln erfahren jetzt,

¹⁾ 34. Mitteilung zur Kenntnis der Chinaalkaloide, 33. Mitteilung B. 74, 725 (1941).

²⁾ Herr Dr. Wilhelm Hochstätter hat mich bei der Vorbereitung und Leitung der ersten dieser Abhandlung zugrunde liegenden Arbeiten in hingebender Weise unterstützt. Ich danke ihm für seine Hilfe herzlich.

³⁾ Dissert. Hamburg 1930.

⁴⁾ Dissert. Hamburg 1932.

⁵⁾ Dissert. Hamburg 1937.

⁶⁾ Rabe und Hochstätter, A. 514, 64 (1934); Rabe, B. 74, 225 (1941).

⁷⁾ A. 373, 85 (1910); 492, 242 (1932); 496, 161 (1932).

⁸⁾ V. Prelog hat die Untersuchungen über die Konfiguration der Chinaalkaloide zum Abschluß gebracht, siehe Helv. 27, 535 (1944).

⁹⁾ A. 492, 247, besonders 248, Fußnote 6 (1932).

wie gleich hier bemerkt sei, insofern eine Änderung, als die Hydroxyl-Gruppe einen anderen Platz einnimmt: die h-Alkohole sind keine 1, 1-, sondern 1, 2-Hydramine.

Es war nämlich gelungen, die Desoxy-Verbindung außer über das Chlorid noch über ein Keton¹⁰⁾, das sogenannte Hydro-cinchoninon¹⁰⁾ herzustellen. Demgemäß gehört die Bildung des Chlorids nicht zu den „tiefgreifenden Umlagerungen“, auf die man wiederholt bei Einwirkung von Phosphorhalogenid auf mehrkernige Naturstoffe gestoßen war (doch siehe Seite 134).

Zur Beseitigung jener Zweifel hatten wir vergeblich versucht, das Chlorid zu hydrolysieren. Schon W. Comstock und W. Koenigs hatten die Hydrolyse von China-chloriden durch Erhitzen mit Säuren (Alkalien spalten Chlorwasserstoff ab) erstrebt; aber selbst als sie Silber-Salze zu Hilfe nahmen¹¹⁾, verlief die Reaktion träge und ohne positives Resultat. Da Brom weniger fest als Chlor haftet, hatten wir gehofft, durch Verwendung eines der noch unbekanntenen China-bromide zum Ziele zu kommen; aber das aus Hydro-cinchonin erhaltene Bromid Schmp. 102° widerstand der Hydrolyse³⁾. Da es durch Reduktion in das obige Desoxy-hydro-cinchonin übergeht, stand seine Konstitution

¹⁰⁾ Die Frage nach der Konfiguration der China-Ketone und nach ihrer konfiguratив zutreffenden Benennung hat zuerst G. Hagen, Dissert. Hamburg 1934, bei dem sogenannten Hydro-chinonin aufgeworfen, das man durch Oxydation von Hydro-chinin oder Hydro-chinidin gewinnt. Er unterwarf eine frisch bereitete Auflösung des Ketons in verd. Salzsäure der katalytischen Hydrierung unter Verwendung eines hochaktiven Palladium-mohrs und erhielt praktisch je 50% Hydro-chinidin und Epi-hydro-chinidin; eine gealterte Lösung dagegen lieferte neben diesen Alkoholen noch Hydro-chinin und Epi-hydro-chinin. Hieraus folgt, daß das Keton in Zukunft als Hydro-chinidinon zu bezeichnen ist, und daß die Hydrierung sehr viel rascher verläuft als die Einstellung des Gleichgewichtes. Zu dieser Umbenennung kommt man auch auf einem andern Wege: Er gestattet die Ableitung der Konfiguration für sämtliche China-Ketone an Hand von früheren Versuchen (Rabe, A. 373, 108 (1910) und A. Irschick, Dissert. Jena 1913) und im Anschluß an spätere Erkenntnisse (A. 492, 248 [1932]; 496, 154 [1932]). Die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen 2 Keto- und 2 Enol-Formen



wurde polarimetrisch verfolgt. Bei der einen Keto-Form ist der Drehungssinn + an 8, bei der anderen -. Da nun bei sämtlichen Ketonen der Anfangsdrehwert + ist, und da der Drehwert bei den Ketonen aus Chinin und Hydro-chinin abnimmt, bei den Ketonen aus Cinchonin und Hydro-cinchonin zunimmt, so ist der Drehungssinn an 8 bei jenen +, bei diesen -. Demnach gehören konfiguratив jene zu Chinidin und Hydro-chinidin (Alkaloiden mit + an 8), diese zu Cinchonidin und Hydro-cinchonidin (Alkaloiden mit - an 8) und sind in Zukunft als Chinidinon und Hydro-chinidinon, Cinchonidinon und Hydro-cinchonidinon zu bezeichnen. Siehe hierzu R. B. Woodward, N. L. Wendler u. F. J. Brutschy, Journ. Amer. Chem. Soc. 67, 1427 (1945).

¹¹⁾ B. 25, 1546 (1892).

fest. Offen blieb die Frage nach seiner Konfiguration: ist es Hydro-cinchonin-bromid oder Epi-hydro-cinchonin-bromid? Eine Frage, die sich in ihrer Verallgemeinerung auf sämtliche bisher beschriebene China-chloride erstreckt. Denn aus den China-Alkaloiden mit der Hydroxyl-Gruppe an einem der vier asymmetrischen C-Atome können je zwei Halogenide hervorgehen, das eine ohne Wechsel der Konfiguration, das andere unter Waldenscher Umkehrung. Da sich nun *cas* Bromid Schmp. 102° nicht quantitativ gebildet hatte, bestand die Aussicht, das epimere Bromid durch Benutzung der fruchtbaren *Methode der systematischen fraktionierten Verteilung* von E. Jantzen¹²⁾ aufzufinden, zumal man hier den Gang der Verteilung leicht durch Bestimmung des optischen Drehwertes der einzelnen Fraktionen verfolgen kann. So erhielt Scheel¹³⁾ aus den letzten Fraktionen als stärker basischen Anteil das obige von Cohausz³⁾ zuerst abgetrennte Bromid Schmp. 102° und aus den ersten Fraktionen ein zweites Bromid Schmp. 132°. Aber überraschender Weise war dieses nicht das gesuchte epimere Bromid, sondern ein strukturisomeres, weil es bei der Reduktion eine noch unbekannte Desoxy-Verbindung (Schmp. 113°) lieferte, und gegen Lackmus nicht wie das erste alkalisch, sondern *neutral* reagierte.

Später glückte es K. Dussel aus den mittleren Fraktionen als drittes Bromid das gesuchte stereoisomere abzutrennen, obwohl es ein Öl ist und in seiner Basizität dem ebenfalls abgetrennten Hydro-cinchonin¹⁴⁾ nahe steht. Das obige Bromid — charakterisiert durch ein Dihydrat und Dintrat — gleicht in seinem Verhalten gegen Lackmus und bei der Reduktion dem ersten.

Im Anschluß an die Entdeckung des neutralen Bromids hat G. Hagen¹⁵⁾ das analoge neutrale Chlorid aufgefunden¹⁶⁾. Wie wir sehen werden, beruht die Bildung dieser beiden Halogenide (hetero-Halogenide) tatsächlich auf einer „*tiefgreifenden Umlagerung*“.

¹²⁾ Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methode zur Trennung von Stoffgemischen. Dechema Monographie Nr. 48 (1932).

¹³⁾ Dissert. Hamburg 1932, wo dieses Bromid als „isomeres Hydro-cinchonin-bromid“ bezeichnet ist.

¹⁴⁾ Entstanden entweder schon aus Hydro-cinchonin durch Wasserabspaltung oder erst bei der Aufarbeitung durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus den stereoisomeren Bromiden. Nach der Theorie sind zwei Anhydro-Basen möglich, eine *cis*- und eine *trans*-Form; isoliert wurde bisher nur das bekannte *Hydro-cinchen*. Schmp. 147°, über das andere, *Iso-hydro-cinchen* genannte, siehe unten Seite 152.

¹⁵⁾ Dissert. Hamburg 1934.

¹⁶⁾ Das Hauptprodukt der Umsetzung von Hydro-cinchonin mit PCl_5 ist das oben erwähnte alkalisch reagierende Chlorid, Schmp. 88°, das hinfür als Epi-hydro-cinchonin-chlorid zu registrieren ist. In sehr geringer Menge entsteht das neutrale Chlorid, das *h*-Hydro-cinchonin-chlorid, Schmp. 140°, $[\alpha]_D^{18}$ in Äthanol = + 195,5°; es wurde als das in starker Salpetersäure schwer lösliche Dintrat abgeschieden und gereinigt. Das mit dem Epi-chlorid stereoisomere Hydro-cinchonin-chlorid ist noch unbekannt.

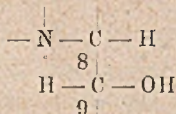
Hatte es sich ursprünglich um die Sicherung der Konstitution des Desoxy-hydro-cinchonins gehandelt, so hatten sich im Verlaufe der Untersuchung neue Aufgaben eingestellt:

1. Ermittlung der Konfiguration der aus Hydro-cinchonin ohne Änderung der Struktur entstandenen Bromide.
2. Ermittlung der Konstitution des unter Änderung der Struktur entstandenen Bromids.
3. Aufklärung des Mechanismus der Strukturänderung.
4. Ausdehnung der Untersuchung auf andere China-alkaloide, besonders Chinin.

Wir sind nicht die ersten, die Phosphorbromid auf ein China-Alkaloid einwirken ließen. S. Fränkel, O. Herschmann und Charl. Tritt¹⁸⁾ hatten schon die Herstellung von Chininbromid aus Chinin versucht; aber mit PBr_3 war die Umsetzung nicht vollständig und mit PBr_5 bildeten sich Chinin-tri-bromide. Bei der letzten Reaktion hatte sich freies Brom beteiligt, das aus PBr_5 , bei dessen großer Neigung zur thermischen Dissociation abgespalten worden war. Diese mußte möglichst zurückgedrängt werden. Die Zurückdrängung erreichten wir entweder gemäß dem Massenwirkungsgesetz durch Zugabe von PBr_3 ¹⁹⁾ oder durch Bildung eines bei niedrigen Temperaturen beständigen Komplexes Alkaloid-Phosphorbromid²⁰⁾ oder am besten durch Vereinigung beider Maßnahmen. Im folgenden ist unter *Phosphorbromid* ein Gemisch von Tri- und Pentabromid zu verstehen.

I. Einwirkung von Phosphorbromid auf die Alkaloide der Hydro-cinchonin-Gruppe

Hydro-cinchonin I gehört zu einer Gruppe²¹⁾ von vier stereoisomeren Alkaloiden mit der Atomgruppe



¹⁸⁾ B. 56, 433 (1923).

¹⁹⁾ In der Vorlesung eignet sich zur Veranschaulichung des Massenwirkungsgesetzes auch der Vergleich zweier geschlossener Röhre, von denen das eine nur PBr_5 , das andere PBr_5 und PBr_3 enthält, bei verschiedenen Temperaturen, z. B. durch Eintauchen erst in eine Eis-Kochsalz-Mischung, dann in kochendes Wasser.

²⁰⁾ Die zweite Maßnahme beruht auf einer Beobachtung von Scheel¹⁾: Ein Gemisch von Hydro-chinin, PBr_5 und Chloroform verlor beim Abkühlen auf -18° die für Br typische Farbe.

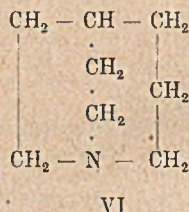
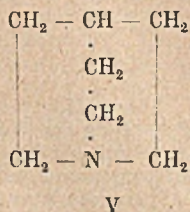
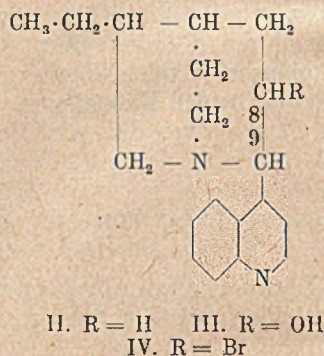
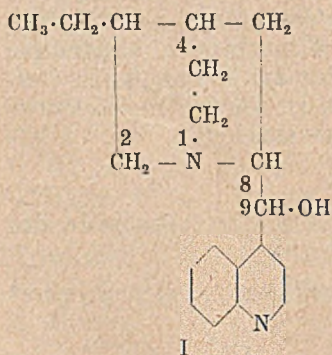
²¹⁾ A. 492, 252 (1932).

Sie sind unter Beifügung des Drehungssinnes an 8 und 9 und der geschätzten p_H -Werte²²⁾

{	Hydro-cinchonin	8	9		
		+	+	$p_H = 9$	
{	Hydro-cinchonidin	-	-	,, = 8,5	
{	Epi-hydro-cinchonin	+	-	,, = über 9	
{	Epi-hydro-cinchonidin	-	+	,, = über 9	

Theoretisch existieren also 4 Bromide der Hydro-cinchonin-Gruppe.

Einwirkung auf Hydro-cinchonin. Sie vollzieht sich in zwei Phasen: zuerst wird in Chloroform bei etwa -15° Phosphorbromid angelagert und dann bei $40-50^\circ$ die Umsetzung durchgeführt. Ein so erhaltenes Rohprodukt gab mit Eis und Wasser eine wässrige Lösung²³⁾, aus der die gebildeten Basen mit überschüssigem Ammoniak und Aether isoliert wurden. Bei ihrer fraktionierten Verteilung fielen, wie oben geschildert, 4 Substanzen an, die in der folgenden Zusammenstellung nach steigender Basizität angeordnet, und von denen die Bromide auch nach der ermittelten Konstitution und Konfiguration benannt sind.



²²⁾ B. 76, 254 (1943). Dort sind auch mit einer Antimon-Elektrode erhaltene Werte angegeben.

²³⁾ In ihr findet sich disaurer Phosphorsäureester des Hydro-cinchonins.

	$[\alpha]_D$ in Äthanol	gegen Lackmus	
Bromid, Schmp. 132°	+ 182°	neutral	h-Hydro-cinchonin-bromid
Hydro-cinchen 147°	+ 57°	schwach alkal.	Hydro-cinchen
öliges Bromid	+ 40°	stärker alkal.	Hydro-cinchonin-bromid ²⁴⁾
Bromid, Schmp. 102°	+ 72°	noch stärker alkalisch	Epi-hydro-cinchonin-bromid ²¹⁾

Bei einem nach Kenntnis von Eigenschaften der Bromide angeordneten Versuche wurden aus 150 g Hydro-cinchonin erhalten: als Rohprodukt 170 g Oel und daraus

4,4 g h-Hydro-cinchonin-bromid	oder 2,4% der Theorie ²⁵⁾
20,0 g Hydro-cinchen	14,2 „ „ „
25,3 g Hydro-cinchonin-bromid	13,4 „ „ „
67,3 g Epi-hydro-cinchonin-bromid	37,1 „ „ „

Eine Eigenschaft dieser und anderer Bromide und Epi-bromide ist zu beachten: sie und noch mehr ihrer Lösungen in organischen Solventien verursachen auf die Haut gebracht *Ekzeme*, wobei die Empfindlichkeit individuell verschieden ist. Anzunehmen ist, daß die h-Bromide ebenso wirken.

Einwirkung auf Epi-hydro-cinchonin. Durch sie gelangten wir, wie zu erwarten, zum gleichen Paar epimerer Bromide wie aus Hydro-cinchonin. Ein neutrales Bromid war nicht aufzufinden.

Einwirkung auf Hydro-cinchonidin und Epi-hydro-cinchonidin. In beiden Fällen fiel das andere Paar epimerer Bromide an: das schwächer alkalische *Hydro-cinchonin-bromid* Schmp. 160° und das stärker alkalische *Epi-hydro-cinchonidin-bromid* Schmp. 154°. Ein neutrales Bromid (Schmp. 145°) wurde nur beim Versuch mit Hydro-cinchonidin gefaßt. Nach seiner Herkunft (siehe Seite 142) heiße es h-Hydro-cinchonin-bromid.

Die Konfiguration der 4 alkalischen Bromide wird in II, die Konstitution der beiden neutralen in IV behandelt.

II. Konfiguration der Bromide der Hydro-cinchonin-Gruppe

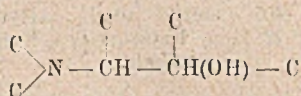
Die Konfiguration an den Asymmetriezentren 8 und 9 läßt sich nicht wie bei den China-Alkaloiden auf physikalischem Wege²⁶⁾ er-

²⁴⁾ Umgekehrt sind die epimeren Bromide in den Dissertationen ³⁾, ⁴⁾ und ⁵⁾ benannt; das gleiche gilt für die entsprechenden Bromide anderer China-alkaloide.

²⁵⁾ Die Menge h-Bromid war bei anderen Versuchen verhältnismäßig nicht so gering. Im besten Falle betrug sie 14%; bei diesem Versuch hatte sich das h-Bromid z. T. schon aus der ätherischen Lösung des Rohproduktes abgeschieden⁴⁾.

²⁶⁾ Bei ihnen wurde von Rabe, A. 492, 242 (1932), der Vergleich der Werte des spezifischen Drehungsvermögens genetisch zusammenhängender Substanzen benutzt. So ändert sich z. B. $[\alpha]_D$ der Drehwert beim gedanklichen Übergange vom Desoxy-hydro-cinchonin zum Hydro-cinchonin um +56,4°, zum Epi-hydro-cinchonin

mitteln, wohl aber auf *chemischem*²⁷⁾ und zwar erst, nachdem bei gewissen stereoisomeren 1,2-Hydraminen ihre Basizität als eine Funktion ihrer Konfiguration erkannt worden war²⁸⁾. Es besteht nämlich bei 1,2-Hydraminen mit zwei asymmetrischen C-Atomen in der Gruppe



die *Regelmäßigkeit*: Die enantio-stereomeren Formen sind schwächer basisch als die dia-stereomeren. Unter die Regelmäßigkeit fallen nicht nur die Alkohole der Hydro-cinchonin-Gruppe²⁹⁾, sondern auch ihre

	Schmp.	Drehungs- sinn an		gegen Lackmus
		8	9	
(Benzoyl-hydro-cinchonin)	128°	+	+	} schwächer basisch
(Benzoyl-hydro-cinchonidin)	ölig	-	-	
(Benzoyl-epi-hydro-cinchonin ³⁰⁾)	156°	+	-	} stärker basisch
(Benzoyl-epi-hydro-cinchonidin ³⁰⁾)	133°	-	+	

Benzoyl-derivate, bei deren Darstellung durch Benzoylierung die Konfiguration an 9 nach Theorie und Erfahrung³¹⁾ erhalten bleibt. Im Sinne der Regel sind die enantio-stereomeren Benzoylverbindungen die schwächer, die dia-stereomeren die stärker basischen. — Wir übertragen die Regel auf die Bromide. Aus Hydro-cinchonin mit + + geht unter Erhaltung von + an 8 hervor: als schwächer basisches Bromid ein Öl, als stärker basisches das Bromid Schmp. 102°. Daraus folgt, daß das ölige Bromid eine enantio-stereomere, das feste

um -55,2°, dagegen sind die betreffenden Werte beim Übergang vom Desoxyhydro-cinchonin zum öligen Bromid -103°,6°, zum Bromid, Schmp. 102°-71,6°, und beim Übergang vom Desoxyhydro-cinchonin zum Benzoylhydro-cinchonin -166,6°, zum Benzoyl-epi-hydro-cinchonin +11,0°, zwei Verbindungen, die in diesem Abschnitt verwendet werden.

²⁷⁾ Zur Ermittlung der Konfiguration auf chemischem Wege siehe W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. I, 380 (1940).

²⁸⁾ Rabe, B. 76, 251 (1943).

²⁹⁾ Siehe oben Seite 136, die Zusammenstellung mit Angabe des Drehungssinnes an 8 und 9, wie der p_H -Werte.

³⁰⁾ J. Friedziusko u. J. Suszko, C. 35, 1 2181; siehe auch M. Heidelberger u. W. A. Jacobs, Am. Chem. Soc. 44, 1091 (1922).

³¹⁾ P. Walden, Optische Umkehrerscheinungen (1919); Emil Fischer, A. 394, 360 (1917); K. Freudenberg, in Stereochemie; herausgegeben von K. Freudenberg, 1933, S. 676; W. Hückel, Theoretische Grundlagen der org. Chemie, 4. Aufl., Bd. I, 412 (1943).

eine dia-stereomere Form darstellt, jenes also Hydro-cinchoninbromid mit + +, dieses Epi-hydro-cinchonin-bromid mit + - ist. In entsprechender Weise ergibt sich für die Bromide aus Hydro-cinchonidin mit - an 8, daß im schwächer basischen Schmp. 160° das Hydro-cinchonidin-bromid mit - -, im stärker basischen Schmp. 154° das Epi-hydro-cinchonidin-bromid mit - + vorliegt.

Diese Resultate veranschaulicht die folgende Zusammenstellung:

	Schmp.	Drehungs- sinn an		nach der Verteilung
		8	9	
{ Hydro-cinchonin-bromid . . .	ölig 160°	+	+	} schwächer basisch
{ Hydro-cinchonidin-bromid . . .		-	-	
{ Epi-hydro-cinchonin-bromid .	102° 154°	+	-	} stärker basisch
{ Epi-hydro-cinchonidin-bromid		-	+	

Mit der Übertragung der Regel auf die Bromide geht man nicht fehl, weil man für Epi-hydro-cinchonin-bromid nach Abschnitt III die gleiche Konfiguration aus seiner Hydrolyse abzuleiten vermag.

So dürfte zum ersten Male der *sterische Verlauf einer Substitution durch Unterschiede in der Basizität der Substitutionsprodukte aufgeklärt sein*. Weiter kann man ungefähr deren Mengenverhältnis angeben³²⁾. Es war z. B. das Verhältniß von Hydro-cinchonin-bromid zu Epi-hydro-cinchonin-bromid bei einem Versuch mit Hydro-cinchonin wie 4:1.

III. Hydrolyse des Epi-hydro-cinchonin-bromids

Sie wurde zuerst auf indirektem Wege durch Umesterung mit Silber-benzoat in Aceton³³⁾ bei Raumtemperatur mit nachfolgender Verseifung und dann auf direktem Wege durch Einwirkung von Silberionen in saurer Lösung bei erhöhter Temperatur erreicht.

Aus diesen Tatsachen ist zu schließen: Erstens die direkte Hydrolyse ist eine Ionen-Reaktion; in ihrer ersten Phase wird unter dem Zuge der Ag-Ionen das Br-Atom als Br-Ion abgegeben, in der zweiten vom hinterlebenden Carbenium-Ion ein OH-Ion aufgenommen. Demgemäß ist auch die *Umesterung* bei der indirekten Hydrolyse eine *Ionen-*

³²⁾ Über das Verhältniß von Erhaltung und Änderung der Konfiguration bei Umesterung von optisch aktiven Alkoholen siehe W. Hückel u. H. Pietrzok, A. 540. 250 (1939).

³³⁾ Das zu verwendende Aceton darf keinen Alkohol enthalten, weil dieser an der Umsetzung sich beteiligen würde. Beim ersten Versuche dieser Umesterung hatte Scheel⁴⁾ äthanolhaltiges Aceton benutzt; er fand unter den Produkten einen „Äthyläther des Hydro-cinchonins oder einer isomeren Verbindung“. Die Verfolgung dieses Befundes hat zur Entdeckung der *h*-Äther geführt (siehe unten S. 146 u. 152).

Reaktion; im Reaktionsknäuel übernehmen die Ionen des Ag-benzoates die Rolle der Ag- und OH-Ionen der wässrigen Lösung. Und zweitens verlaufen beide Arten der Hydrolyse unter Waldenscher Umkehrung.

Beim zweiten Schluß ist die Konfiguration des Bromids gegeben. Man kann sie aber mit Hilfe einer Regel auch finden. Nach H. Philipps³⁴⁾ verläuft die Umesterung von Bromiden optisch aktiver sekundärer Alkohole unter Waldenscher Umkehrung³⁵⁾. Da nun das aus unserem Bromid entstandene Hydro-cinchonin ein solcher Alkohol ist, gehört es sterisch zum Epi-hydro-cinchonin, ist Epi-hydro-cinchonin-bromid.

IV. Konstitution der hetero-Bromide

Sie folgt aus dem Vergleich der strukturisomeren Desoxyverbindungen und wird durch die in Abschnitt V beschriebene Totalsynthese des h-Desoxy-hydro-cinchonins bestätigt.

Reduktion der h-Bromide. Die katalytische Reduktion des h-Hydro-cinchonin-bromids hatte zu der h-Desoxy-Verbindung Schmp. 113° geführt. In gleicher Weise behandelt, gibt h-Hydro-cinchonidin-bromid eine isomere h-Desoxy-Verbindung, ein Öl. Nach der Herkunft ist die erste als *h-Desoxy-hydro-cinchonin*, die zweite als *h-Desoxy-hydro-cinchonidin* zu bezeichnen. Aus dem Abschnitt V sei vorweggenommen, daß noch ein Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin existiert.

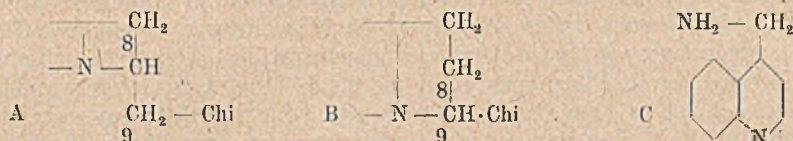
Konstitution der h-Desoxy-Verbindungen. Sie sind im Unterschiede zu den strukturisomeren Desoxy-Verbindungen neutral gegen Lackmus. Die Eigenschaften der beiden Arten von Desoxy-Verbindungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	Schmp.	$[\alpha]_D$ in Äthanol	Drehungs-sinn an 9	pH geschätzt	Schmp. d. Monojod-hydrates
{ Desoxy-hydro-cinchonin . . .	72	+ 143,6	+	unter 9	218—221°
{ Desoxy-hydro-cinchonidin . . .	52	— 21,0	—	über 9	
{ h-Desoxy-hydro-cinchonin . . .	113	+ 134,7	+	unter 7,5	246°
{ h-Desoxy-hydro-cinchonidin . . .	ölig	— 49,1	—	neutral	
Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin	104	+ 122,0	+	7,5	

³⁴⁾ Chem. Soc. 123, 44 (1923). Siehe auch F. Arndt u. H. Scholtz, B. 66, 1013 (1933); B. Eistert, Tautomerie und Mesomerie, Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge, Neue Folge, Heft 40, 19 (1939); W. Hüchel, Theoret. Grundlagen der org. Chemie, 3. Aufl. 1, 391 (1940).

³⁵⁾ Anders bei der Umesterung des p-Toluol-sulfonyl-cinchonins mit K-benzoat und Äthanol, wo nicht Benzoyl-epi-cinchonin isoliert wurde, sondern h-Benzoyl-cinchonin; siehe Abschnitt VI.

Da nun die alkalischen Desoxy-Verbindungen die Teilformel A besitzen, — Chi bedeuten den Rest des Chinolins —



so kann die Ursache für die geringere Basizität der anderen nur in der geringeren Entfernung des N-Atoms vom azidifizierenden Chinolinrest liegen. Demnach kommt den h-Desoxy-Verbindungen die Formel B zu und sie sind Derivate des 1-Aza-bicyclo-[2,2,3]-nonans³⁶⁾, das um eine Methylen-Gruppe reicher als Chinuclidin V ist und *Homochinuclidin* VI genannt wird^{36a)}.

Die h-Desoxy-Verbindungen besitzen demnach die Gesamtformel II; das nach rechts drehende h-Desoxy-hydro-einchonin ist als (+), das nach links drehende h-Desoxy-hydro-einchonidin als (−) 9-(Chinolyl-4′)-3-äthyl-homochinuclidin zu registrieren. Im Anschluß an frühere Darlegungen³⁷⁾ ist der Drehungssinn an 9 bei der ersten h-Desoxy-Verbindung +, bei der zweiten −.

Homochinuclidin ist eine Kombination des 6-gliedrigen Piperidin- und 7-gliedrigen Hexamethylenimin-Ringes. *Hexamethylenimin*³⁸⁾ und Derivate desselben hatte man auf synthetischem Wege gewonnen; jetzt ist sein Vorkommen in der Natur als ein Baustein des hetero-Chinins erwiesen³⁹⁾. — Bei der Beweisführung ist vorausgesetzt, daß das Homochinuclidin ebenso wie Chinuclidin und ebenso wie Piperidin und Hexamethylenimin eine starke Base ist. Daher fällt es auf, daß die h-Desoxy-Verbindungen als ihre Abkömmlinge neutral reagieren. Diese neutrale Reaktion fällt noch mehr beim Vergleich mit *Lepidylamin* C auf, von dem man sie als dialkylierte Substitutionsprodukte ableiten kann. *Lepidylamin* nämlich bläut Lackmus und sein Mono-chlorhydrat reagiert neutral⁴⁰⁾, während, was nachgetragen sei, das Mono-jodhydrat des h-Desoxy-hydrocinchonins Lackmus rötet. Vielleicht liegt hier eine „Verdichtung“ infolge der Wirkung einer Wasserstoff-Bindung ähnlich wie beim *Hexamethylen-tetramin* vor, das trotz der vier gleichartigen N-Atome einsäurig ist und Lackmus nicht bläut⁴¹⁾.

³⁶⁾ Dessen Synthese durch V. Prelog u. E. Cerkovnikov, A. 532, 83 (1937) fällt zwischen die eingangs erwähnten beiden Mitteilungen.

^{36a)} B. 74, 727 (1941).

³⁷⁾ A. 492, 251 (1932); 496, 154 (1932).

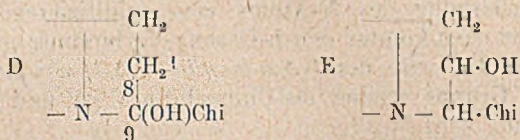
³⁸⁾ J. V. Braun u. A. Steindorff, B. 38, 3083 (1905).

³⁹⁾ Rabe, B. 74, 725 (1941).

⁴⁰⁾ Rabe, B. 46, 1024 (1913).

⁴¹⁾ Siehe hierzu R. Brill, Angew. 51, 281 (1938) u. K. Kurz, ebenda 52, 436 (1939).

Hydrolyse des h-Hydro-cinchonin-bromids. Im h-Bromid ist das Br weniger fest gebunden als im Epi-hydro-cinchonin-bromid, da die Hydrolyse⁴²⁾ bei einer geringeren Konzentration an Ag-Ionen⁴³⁾ eintritt. Das (wohl unter Walden'scher Umkehrung, siehe Seite 139) hervorgegangene *h-Hydro-cinchonin* ist neutral, löst sich nicht in Lauge und wird durch Phosphorbromid in das h-Bromid zurückverwandelt. Demnach ist es kein Oxychinolin, sondern ein *Alkohol* und steht der Substituent in ihm und im h-Bromid entweder am C-Atom 9 oder 8, so daß der Alkohol entweder ein 1,1-Hydramin der Teilformel D



oder ein 1,2-Hydramin E ist. Früher⁶⁾ wurde angenommen, daß die OH-Gruppe wie ursprünglich im Hydro-cinchonin an 9 haften. Aber hiermit verträgt sich nach späteren Versuchen⁴⁴⁾ die Beständigkeit des h-Alkoholes gegen starke Säuren⁴⁵⁾ nicht. Er ist also ein 1,2-Hydramin der Gesamtformel III und *9-(Chinolyl-4')-3-äthyl-8-oxy-homochinuclidin* zu benennen. Die beiden h-Bromide IV sind dementsprechend zu registrieren. Zur Vermeidung der schleppenden Namen bleibt es weiter zweckmäßig, die Abkömmlinge des Homochinuclidins als hetero-Verbindungen den strukturisomeren China-alkaloiden und ihren Abkömmlingen unter Berücksichtigung genetischer Beziehungen gegenüberzustellen. Die Anzahl der jeweilig möglichen stereoisomeren Formen ist die gleiche: bei den Desoxy-Verbindungen sind es wegen der Asymmetrie an 9 je zwei; bei den Alkoholen, Bromiden, Estern und Aethern wegen der Asymmetrie an 8 und 9 je vier mit dem Unter-

⁴²⁾ Eine partielle Hydrolyse und zwar unter *Ringverengerung* wurde beim Erhitzen des h-Bromids mit alkoholischem Kali beobachtet: es wurde eine verhältnismäßig geringe Menge *Hydro-cinchonin* abgetrennt; unter den Reaktionsprodukten fand sich auffallenderweise keine Anhydro-base.

⁴³⁾ Beim Epi-bromid bewirkte Kochen mit Ag_2SO_4 und verd. H_2SO_4 noch keine Hydrolyse, wohl aber Kochen mit AgNO_3 und verd. HNO_3 . Dagegen wurde das h-Bromid unter den ersten Bedingungen rasch hydrolysiert (siehe Versuchsteil).

⁴⁴⁾ Diese Versuche und die Benzoylierung des h-Hydro-cinchonins hat Herr Dr. R. Kraul im Untersuchungsamt des Chemischen Staatsinstituts Hamburg in freundlicher Weise übernommen und so zur Aufklärung der Konstitution der h-China-alkohole beigetragen. Dafür danke ich ihm herzlich.

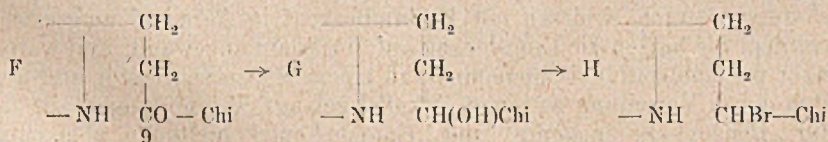
⁴⁵⁾ 1,1-Hydramine mit der Gruppe $>\text{C(OH)} - \text{N}<$ in offener gesättigter Kette werden schon durch kaltes Wasser gespalten mit Ausnahme des Chloral-ammoniaks: dieses zerfällt erst mit Wasser beim Erhitzen (unter Bildung von Ameisensäurem Ammonium): 1,1-Hydramine mit jener Gruppe in geschlossener gesättigter Kette kennt man nicht. Ihnen nahestehende Säureamide werden durch Säuren hydrolysiert; so das α -Piperidon, und aus dem Oxim des Vinyl-chinuclidons entsteht nach Rabe, B. 41, 62 (1908) das Mero-chinen neben Hydroxylamin.

schiede, daß das N-Atom des bicyclischen Ringsystems und die OH-Gruppe bei den China-alkaloiden an 8 und 9, bei den h-Alkoholen umgekehrt an 9 und 8 hängen. Eine konfigurative Zuordnung⁴⁶⁾ ist bisher nur bei den h-Desoxy-Verbindungen möglich, siehe Seite 140.

Verhalten des h-Hydro-cinchonins III. Wegen seines neutralen Charakters setzt es sich mit Benzoylchlorid in benzolischer Lösung nicht wie die China-alkaloide schon bei Raumtemperatur⁵⁾ um, sondern erst beim Erhitzen unter Bildung des Monochlorhydrates des Benzoyl-h-hydro-cinchonins. — Ferner unterscheidet es sich von den China-alkaloiden dadurch, daß weder es selbst noch sein Jodmethylat zu einem Keton aufgespalten werden (die Toxinspaltung erleiden).

V. Totalsynthese des h-Desoxy-hydrocinchonins II.

Schon vor der vollständigen Aufklärung der Chinatoxine und dann der China-alkaloide hatte ich vergeblich versucht⁴⁷⁾, aus dem Cinchotoxin ein bicyclisches System mit Brückenbindung zu gewinnen, nämlich durch Anwendung der Methode der *intramolekularen Alkylierung* auf den aus jenem Iminoketon darzustellenden Iminoalkohol⁴⁸⁾. Nach der Aufklärung mußte der damals eingeschlagene Weg bei der Bildung des Homochinuclidin-Ringes enden. Es wurde das bereits synthetisierte⁴⁹⁾ Hydro-cinchotoxin F oder in anderer Benennung⁵⁰⁾ 9-Oxy-hydrotoxan F zum



Gemisch der schon bekannten epimeren Hydro-cinchotoxole⁵¹⁾ oder 9-Oxy-hydro-cinchotoxane G katalytisch hydriert, die Alkohole als

⁴⁶⁾ Man könnte denjenigen der h-Alkohole h-Hydro-cinchonin nennen, bei welchem der Drehungssinn an 8 und 9 ebenso wie beim Hydro-cinchonin positiv ist, siehe A. 492, 248 (1932).

⁴⁷⁾ Im Anschluß an vergebliche Versuche zur intramolekularen Umlagerung des Cinchotoxins in ein bicyclisches 1,1-Hydramin mit Brückenbindung, B. 37, 1634 (1904).

⁴⁸⁾ Damals verfügte man noch nicht über die katalytische Hydrierung und war für die Vinyl-haltigen Chinatoxine die Reduktion ihrer Keton- zur Alkohol-Gruppe mittels Aluminiumpulver in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat, P. Rabe u. K. Kindler, B. 51, 466 (1918), noch nicht aufgefunden.

⁴⁹⁾ B. 51, 1360 (1918); 64, 2488 (1931).

⁵⁰⁾ Die Benennung der Chinatoxine als Ketone der Chinatoxane erleichtert das Verständnis der genetischen Zusammenhänge und entspricht der B. 55, 523 (1922) vorgeschlagenen Bezeichnung Rubatoxan für das den Chinatoxinen zugrunde liegende zweifach substituierte Propan.

⁵¹⁾ M. Heidelberger u. W. A. Jacobs, Journ. Am. Chem. 44, 1098 (1922).

Monobromhydrate mit Phosphorbromid behandelt, aus den gewonnenen 9-Brom-hydro-cinchotoxanen H zur Schließung des Ringes BrH abgespalten und endlich aus dem Reaktionsprodukt mühsam zwei kristalline Verbindungen von der prozentischen Zusammensetzung und dem neutralen Charakter einer h-Desoxy-Verbindung B herausgearbeitet. Von ihnen ist die eine nach Kristallform, Schmp. und optischem Drehungsvermögen identisch mit dem h-Hydro-cinchonin, die andere als eine nach rechts drehende kristalline Verbindung nicht identisch mit dem öligen nach links drehenden h-Desoxy-hydro-cinchonidin (siehe die Tabelle auf Seite 140). Da nun die beiden synthetisierten Desoxyverbindungen in ihren Eigenschaften einander nahe stehen, sei die vom Schmp. 122° als *Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin* aufgeführt.

Demnach existieren nicht nur zwei h-Desoxyverbindungen, welche die Theorie voraussieht, sondern drei. Erst nach weiteren Erfahrungen wird man imstande sein, zu erkennen, worauf die Isomerie von h-Desoxy-hydro-cinchonin und *Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin* beruht⁵²).

VI. Erweiterung des Chinuelidin-rings und Verengerung des Homochinuelidin-rings durch Umesterung

Der zweite Weg der Ringerweiterung ist die Umesterung. Auf ihn waren Rabe und W. Hochstätter⁵³) bei der Aufklärung einer Angabe von J. Suszko und A. Tomanek⁵⁴) gestoßen. Diese fußten auf einer Regel von H. Philipps⁵⁴), nach der optisch aktive sekundäre Alkohole eine Waldensche Umkehrung erleiden, wenn ihre p-Toluol-sulfonsäureester durch Erhitzen mit Kaliumbenzoat in Aethanol umgeestert werden. Sie hatten die Umesterung auf Cinchonin angewandt und waren über p-Toluol-sulfonyl-cinchonin⁵⁵) zu einem Benzoessäureester und aus ihm durch Verseifung zu einem Alkohol gelangt, Verbindungen, die sie für „Benzoyl-epi-cinchonin“ und „Epi-cinchonin“ hielten⁵⁶), aber nach

⁵²) Hingewiesen sei auf die Ausführungen zur Hypothese des asymmetrischen dreiwertigen N-Atoms (Rabe, B. 55, 625 [1922]); V. Prelog, E. Cerkovnikov u. Ustricco, A. 535, 37 (1938); W. Hüchel, Theor. Grundlagen der org. Chem. 3. Aufl. I, 61 u. II, 57), auf den Unterschied in der Basizität von h-Desoxy-hydro-cinchonin und *Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin* und auf die Ausführungen über „Verdichtung“ und „Wasserstoffbindung“, oben auf Seite 141).

⁵³) A. 514, 65 (1934).

⁵⁴) Rec. 52, 18 (1933).

⁵⁵) Bei der Umsetzung von Cinchonin mit p-Toluolsulfochlorid tritt nicht schon, wie Rabe u. Hochstätter⁵³) angenommen hatten, eine Umlagerung in die h-Reihe ein. Denn alle bisher untersuchten h-Verbindungen sind neutral, während p-Toluol-sulfonyl-cinchonin „sehr schwach basisch gegen Lackmus reagiert.“ Das gleiche gilt für p-Toluol-sulfonyl-hydro-cinchonin. Siehe auch J. Suszko u. F. Szelag, Bull. Intern. Acad. Polon. 1936, 406.

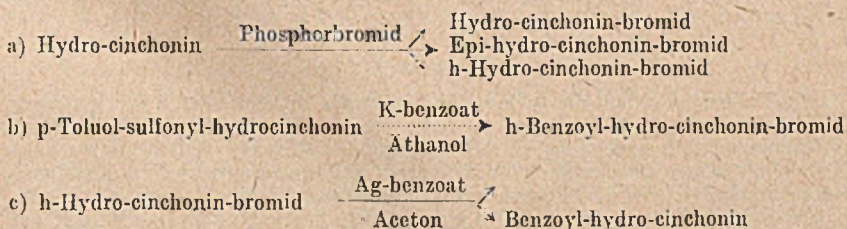
⁵⁶) Suszko u. Tomanek haben eine Waldensche Umkehrung bei der Verwandlung von Cinchonin in „Epi-cinchonin“ angenommen, weil „ein direkter Anhaltspunkt bezüglich der Strukturidentität von Epi-cinchonin und Cinchonin auf einer von A. Claus (B. 13, 2294 [1880]) angegebenen Reaktion gewonnen wurde. Epi-cinchonin-chlorbenzylat mit wäßriger Lauge gekocht erleidet nämlich eine Toxinspaltung“ in das „N-Benzyl-cinchotoxin“, identisch mit dem Benzyl-cinchonin von

Rabe und Hochstätter⁵³⁾ h-Benzoyl-cinchonin und h-Cinchonin sind⁵⁷⁾.

Die *Ringerweiterung* ist *umkehrbar*. Als h-Hydro-cinchonin-bromid mit Silberbenzoat in Aceton bei Raumtemperatur geschüttelt wurde, entstand ein Gemisch von Benzoesäureestern, nach deren Verseifung etwa je ein Viertel der theoretischen Menge an h-Hydro-cinchonin und Hydro-cinchonin abgetrennt wurde. Bei der Umesterung verlaufen also zwei Prozesse nebeneinander her, der eine ohne Änderung der Konstitution (und wohl in Analogie mit den Vorgängen bei der Umesterung des Epi-hydro-cinchonin-bromids unter Wechsel der Konfiguration), der andere unter Änderung der Konstitution, der Rückbildung des Chinuclidin-Ringes. Demnach sind *Ringerweiterung* und *Ringverengerung* *umkehrbare* Prozesse.

VII. Mechanismus der Ringerweiterung und Ringverengerung

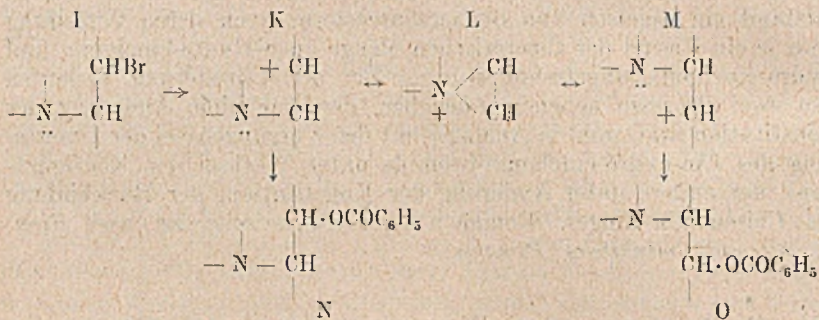
Der Aufklärung des Mechanismus liegen folgende Erkenntnisse zugrunde: 1. Die Ringverengerung ist die Umkehrung der Ringerweiterung; 2. Die Ringveränderungen vollziehen sich unter Ausschluß von Wasser; sie sind entweder Umsetzungen mit Phosphorbromid oder Umesterungen; 3. Diese Umesterungen sind Ionenreaktionen, weil was nach Seite 139 für eine Umesterung unter Erhaltung der Konstitution abgeleitet wurde, in analoger Weise für eine Umesterung unter Änderung der Konstitution gilt. — Es handelt sich um folgende Vorgänge, wobei die unter Änderung der Konstitution verlaufenden, durch einen gestrichelten Pfeil gekennzeichnet sind:



Claus. Diese Begründung enthält zwei Irrtümer. Erstens ist die von jenen zur Spaltung verwendete Substanz nicht das Chlorbenzylat des „Epi-cinchonins“, also des h-Cinchonins gewesen, sondern das Chlorbenzylat des durch Umesterung des p-Toluol-sulfonyl-cinchonins mitentstandenen Epi-cinchonins, Schmp. 82–83° (Rabe, A. 492, 262 [1932]). Denn wie auf Seite 158 gezeigt ist, erhält man aus dem Chlorbenzylat des h-Cinchonins durch Lauge nicht das Benzyl-cinchonin von Claus. Zweitens ist dieses Benzyl-cinchonin gar nicht das Keton „N-Benzyl-cinchotoxin“, sondern ein Äthylenoxyd; siehe die folgende Mitteilung: Spaltung der Halogenalkylate von China-alkaloiden in Äthylenoxyde.

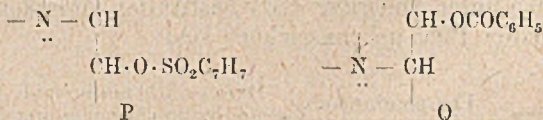
⁵⁷⁾ Rabe u. Hochstätter hatten „Epi-cinchonin“ zum h-Hydro-cinchonin katalytisch hydriert.

Wir beginnen mit *c*, weil bei ihm zwei nebeneinander verlaufende Ionenreaktionen festgestellt wurden, eine Tatsache, welche die Aufklärung wesentlich erleichtert. Aus dem *h*-Bromid I entsteht unter dem Zuge der Silberionen des Silberbenzoates einerseits Silberbromid,



andererseits das Carbenium-Ion K mit einer Oktettlücke und einem einsamen Elektronenpaar am N-Atom, bzw. durch Verlagerung von Elektronen eine Metamerie zwischen den drei Grenzzuständen $K \leftrightarrow L \leftrightarrow M$; dann wird zur Neutralisation das Benzoat-Ion aufgenommen und zwar in Richtung K zu *h*-Benzoylhydrocinchonin N und in Richtung M zu Benzoylhydrocinchonin O, aber nicht in Richtung L, was wegen der Unbeständigkeit des Äthylenimin-Ringes nicht geschieht.

Im Falle *b* wird vom *p*-Toluol-sulfonylhydrocinchonin P das metamere System $M \leftrightarrow L \leftrightarrow K$ geliefert. Die Aufnahme des Benzoat-Ions wurde nur in der Richtung M zu *h*-Benzoylhydrocinchonin Q beobachtet.



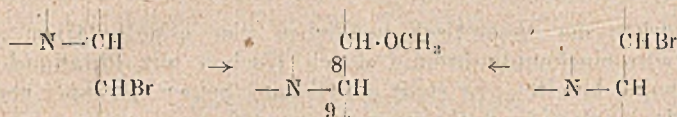
Im Falle *a* entspricht die Bildung des *h*-Bromids einerseits der Ringerweiterung bei *b*, andererseits der Ringverengung bei *c*. Da diese Ringveränderungen als Ionenreaktionen erkannt sind, so hat man die Bildung des *h*-Bromids und mithin auch die Bildung der beiden anderen Bromide als Ionenreaktionen aufzufassen. Im Reaktionsknäuel betätigen sich also Phosphorpentabromid und Hydrocinchonin als heteropolare Substanzen, indem neben POBr_3 und BrH das Carbenium-Ion M bzw. der Zwischenzustand $M \leftrightarrow L \leftrightarrow K$ entsteht; dann wird zur Neutralisation das Br-Ion entweder in Richtung K ohne Änderung der Konfiguration zu Hydrocinchoninbromid, mit Änderung der Konfiguration zu Epihydrocinchoninbromid oder in Richtung M unter Änderung der Konstitution zu *h*-Hydrocinchoninbromid angelagert.

VIII. Ringerweiterung unter Bildung von hetero-Äthern.

Die auf Seite 139 beschriebene Umsetzung des Epihydrocinchoninbromids mit Silberbenzoat in Aceton⁵⁸⁾ hatte unter Erhaltung der

⁵⁸⁾ Siehe hierzu Seite 152 und Fußnote 33.

Konstitution, aber unter Wechsel der Konfiguration zu Benzoyl-hydrocinchonin geführt. Verwendet man aber als Lösungsmittel Methanol, so entsteht auffallenderweise unter Ringerweiterung zu mehr als 90% ein *Methyläther*, dessen Konstitution durch seine Bildung aus *h-Hydro-cinchonin-bromid* mittels einer Natriummethylat-lösung⁵⁹⁾ sicher gestellt wurde:



Dieser Aether Schmp. 122° ist also *9-(Chinolyl-4')-3-äthyl-8-methoxy-homochinuclidin* oder *h-Hydro-cinchonin-methyl-äther*. Er ist als Methyläther I zu unterscheiden von dem isomeren *h-Hydro-cinchonin-methyläther II* Schmp. 139°⁶⁰⁾. Diesen gewinnt man aus Hydrocinchonin-bromid mittels Silber-benzoat und Methanol, aber nicht allein, sondern zusammen mit einer anderen h-Verbindung, dem *h-Benzoyl-hydro-cinchonin*⁶¹⁾.

Hiernach hängt der Verlauf der Umsetzung stereoisomerer Bromide der Chinuclidin-Reihe von ihrer Konfiguration ab⁶²⁾.

Gleich Epi-hydro-cinchonin-bromid haben alle bisher gebrauchten Bromide und Chloride der China-alkaloide, sofern sie mit ihm dieselbe Konfiguration haben, 90% und mehr h-Äther gegeben⁶³⁾.

Was den *Mechanismus* der Ringerweiterung bei der Bildung von h-Äthern betrifft, so vollzieht sie sich über den metameren Zustand $M \leftrightarrow L \leftrightarrow K$ von Seite 146. Fraglich ist, ob zuerst eine h-Benzoyl-

⁵⁹⁾ Wohl unter Waldenscher Umkehrung.

⁶⁰⁾ Wegen der Asymmetrie-Zentren 8 und 9 sind vier h-Hydro-cinchonin-methyl-äther möglich.

⁶¹⁾ Nach diesem zweiseitigen Verlauf ist anzunehmen, daß bei der in Äthanol vorgenommenen Umsetzung der p-Toluol-sulfonsäureester des Cinchonins und Hydro-cinchonins (sie haben die gleiche Konfiguration wie Hydro-cinchonin-bromid) mit K-benzoat je ein h-Äthyläther mitgebildet wurde. Sie wären h-Cinchonin-äthyl-äther II und h-Hydro-cinchonin-äthyläther II zu nennen.

⁶²⁾ Das gleiche gilt in Bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit; denn unter gleichen Bedingungen wurde Brom bei der Einwirkung von Silberbenzoat und Methanol viel rascher aus Epi-hydro-cinchonin-bromid herausgenommen als aus Hydro-cinchonin-bromid.

⁶³⁾ Dem h-Hydro-cinchonin-methyläther I analoge h-Äther sind verhältnismäßig leicht herzustellen, da man nicht nur von den Epi-bromiden, sondern auch von den leichter zugänglichen Epi-chloriden der China-alkohole ausgehen und die Halogenide mit anderen organischen Silbersalzen als Ag-benzoat einschließlich Ag_2CO_3 und einem beliebigen Alkohol umsetzen kann; siehe DRP. 623694 von C. F. Boehringer Söhne GmbH., Mannheim-Waldhof, C. 36, I, 2775; Friedländer, 22, 575 (1939). Dort sind die h-Äther als „Äther der China-alkaloide“ aufgeführt.

verbindung gebildet wird⁶⁴), die der Alkoholylse verfällt, oder gleich ein h-Äther. Offensichtlich sind stereochemische Verhältnisse von Einfluß; daher müßte zur Aufklärung die Untersuchung auf die Säureester des Hydro-cinchonidins und Epi-hydro-cinchonidins ausgedehnt werden; außerdem wäre die Zusammensetzung der aus Bromiden und p-Toluol-sulfonsäureestern gewonnenen Produkte genauer zu ermitteln.

Der dritte der theoretisch möglichen vier h-Methyläther wurde aus h-Hydro-cinchonidin-bromid durch Kochen mit Phtalimid-silber und Methanol bereitet. Er stellt ein Öl dar. Seiner Herkunft nach ist er *h-Hydro-cinchonidin-methyläther* zu nennen.

IX. h-Verbindungen aus Chinin und Hydro-chinin

Nach Entdeckung des h-Hydro-cinchonins war es unser Bestreben, h-Chinin und h-Hydro-chinin herzustellen, um deren Verhalten bei Malaria und anderen Wechselfiebern zu prüfen. Die begonnene Untersuchung konnte aus äußeren Gründen nicht zu Ende geführt werden. Bei der Umsetzung beider Alkaloide mit Phosphorbromid wurde je ein Paar epimerer Bromide unter Erhaltung des Chinuclidin-Ringes gewonnen, aber ein h-Bromid war nicht zu fassen. Wie bei den alkalischen Bromiden aus Hydro-cinchonin, so ist auch hier das stärker basische das betreffende Epibromid.

{ Chinin-bromid	ölig	{ Hydro-chinin-bromid	Schmp. 129°
{ Epi-chinin-bromid	Schmp. 156°	{ Epi-hydro-chinin-bromid	Schmp. 158°

Von diesen Bromiden diente bisher zur Darstellung eines h-Alkohols nur Epi-hydro-chinin-bromid: es gab mit Silber-benzoat in Aceton *h-Benzoyl-hydro-chinin*, woraus bei der Hydrolyse *h-Hydro-chinin* als ein Öl hervorging.

Die Umesterung eines p-Toluol-sulfosäureesters mit K-benzoat führte beim Chinin zu keinem positiven Ergebnis⁶⁵), so daß die Umwandlung des *Chinins* in einen h-Alkohol noch aussteht. Dieser Alkohol würde entweder identisch oder isomer mit dem natürlichen h-Chinin⁶³) sein.

⁶⁴) Für die direkte Bildung der h-Äther bei der Umesterung scheinen zwei Tatsachen zu sprechen: Beim Versuch mit dem Bromwasserstoffsäureester des Epi-hydro-cinchonins, Ag-benzoat und Methanol war die Umsetzung nach einstündigem Kochen beendet, hauptsächlich unter Bildung von h-Hydro-cinchonin-methyläther II, dagegen waren bei einem Versuche mit dem p-Toluol-sulfonsäureester des Hydro-cinchonins, K-benzoat und Äthanol nach 76stündigem Kochen etwa 70% h-Benzoyl-hydro-cinchonin vorhanden.

⁶⁵) *Chinidin* läßt sich nach J. Suszko u. F. Szelag, Bull. Intern. Acat. Polon, 1936, 405 mit *p-Toluol-sulfonyl-chlorid* unter Benutzung von Lauge sehr gut, unter Benutzung von Pyridin gut esterifizieren.

Die Ringerweiterung zu einem h-Äther war beim Epi-chinin-bromid und Epi-hydro-chinin-bromid zu erreichen: jenes lieferte mit Ag_2CO_3 und Methanol *h-Chinin-methyläther*, dieses mit Ag-benzoat und Methanol *h-Hydro-chinin-methyläther*, Verbindungen von gleicher Konfiguration, da der erste Äther bei der katalytischen Hydrierung in den zweiten übergeht.

Der C. F. Boehringer und Söhne GmbH., Mannheim-Waldhof, bin ich für die gewährte Unterstützung zu großem Danke verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung der Alkaloide der Hydro-cinchonin-Gruppe mit Phosphorbromid

Methodisches. Für Verwendung von $\frac{1}{2}$ Mol Alkaloid und bei steter Benutzung eines Rührwerkes wird zuerst ein Gemisch von 80 g Br_2 ($\frac{1}{2}$ Mol), 271 g PBr_3 (1 Mol) und 525 g CHCl_3 so lange in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt, bis unter Abscheidung von PBr_5 die anfänglich rote Farbe der Lösung in Gelb übergegangen ist; dann wird die auf -5° abgekühlte Auflösung bzw. Aufschlammung des Alkaloides in 600 ccm CHCl_3 hinzugegeben. Nach etwa $\frac{1}{2}$ St. wird das Reaktionsgemisch allmählich auf 50° erwärmt, noch 2 St. bei dieser Temperatur gehalten, wobei sich eine harzige, manchmal kristalline Masse abscheidet, und schließlich auf Eis gegeben unter Durcharbeitung dieser Masse. Von etwa ausgefallenem Hydro-bromid wird abfiltriert, die erhaltene wäßrige Lösung zur Entfernung von CHCl_3 mit Äther ausgeschüttelt und dann unter Kühlung mit überschüssigem Ammoniak versetzt. Die basischen Anteile werden mittels Äther gesammelt. Ihre Aufteilung beruht auf Unterschieden in der Löslichkeit der Produkte und ihrer Salze und besonders auf Verwendung der systematischen fraktionierten Verteilung¹²⁾.

Umsetzung von Hydro-cinchonin. Bei der Aufteilung des Rohproduktes wurden folgende Salze zu Hilfe genommen: für Epi-hydro-cinchonin-bromid das in Äthanol schwerlösliche Monobromhydrat, für Hydro-cinchonin-bromid und h-Hydro-cinchonin-bromid die in starker Salpetersäure schwerlöslichen Dinitrate, für Hydro-cinchonin das in Äthanol schwerlösliche saure d-Tartrat⁶⁶⁾.

Versuch von Scheel⁴⁾. Aus 100 g Hydro-cinchonin, 180 g PBr_3 und 53 g Br_2 wurden 85 g Rohbase gewonnen. Aus ihrer ätherischen Auflösung fielen 12,5 g h-Hydro-cinchonin-bromid aus, eine Erscheinung, die sich bei keinem der späteren Versuche wiederholt hat. Der ölige Rückstand der Mutterlauge wurde in 8 Fraktionen zerlegt. Die erste und zweite (0,2 g und 4,5 g) erstarrten teilweise und gaben beim Anrühren mit wenig Äther noch 4,5 g h-Bromid, so daß insgesamt 14% des angewandten Alkaloides als h-Bromid gefaßt wurden. Die dritte bis fünfte Fraktion (9,0 g; 14,5 g; 8,5 g) bestanden aus einem mit wenigen Kristallen durchsetzten Öl. Aus der fünften wurde Hydro-cinchonin isoliert. Die sechste bis achte (dreimal je 19,0 g) erstarrten vollständig und enthielten Epi-hydro-cinchonin-bromid.

Versuch von Dussel. 150 g Hydro-cinchonin lieferten 170 g Rohbase. Aus ihr wurden zuerst 51 g saures d-Tartrat des Hydro-cinchens und 42 g Monobromhydrat des Epi-bromids gewonnen. Dann wurde die restliche Base (89 g) in 12 Fraktionen aufgeteilt. Die achte bis zehnte (10,0 g; 11,3 g; 10,7 g) gaben noch 30,5 g und die

⁶⁶⁾ Zu ermitteln wäre noch die Löslichkeit der sauren d-Tartrate des Hydro-cinchonin-bromids und des h-Bromids.

elfte und zwölfte (7,5 g; 2,5 g) noch 5,8 g des obigen Mono-bromhydrats. Die zweite Fraktion (5,8 g) enthielt 4,4 g h-Hydro-cinchonin-bromid, die z. T. aus der ätherischen Lösung auskristallisierten, z. T. aus der ätherischen Lösung über das Dinitrat in folgender Weise erhalten wurden: es wurde der ölige Rückstand der ätherischen Lösung mit der hinreichenden Menge conc. HNO_3 aufgelöst, dann etwa so viel Wasser wie Säure hinzugefügt, am andern Tage das ausgefallene Salz mittels Glasfrittenrutsche abgesaugt, mit wenig HNO_3 -haltigem Wasser ausgewaschen und das h-Bromid in Freiheit gesetzt. Die öligen Fraktionen 3 bis 7 (8,0 g; 11,3 g; 10,6 g; 6,0 g; 2,0 g) wurden einzeln wie eben beschrieben auf Dinitrat verarbeitet. Aus den 5 Dinitrat-Fractionen wurden insgesamt 25,3 g des nicht ganz reinen, öligen Hydro-cinchonin-bromids erhalten. Aus den Mutterlaugen der 5 Fraktionen wurden noch 4,4 g Hydro-cinchen isoliert. Das Gesamtergebnis dieses Versuches ist in Mengen und Prozenten auf Seite 137 zu finden.

Umsetzung von Epi-hydro-cinchonin. Aus 110 g Epi-hydro-cinchonin resultierten 105 g Rohprodukt und aus ihm 20,0 g Epi-hydro-cinchonin-bromid und 49,5 g Hydro-cinchonin-bromid. Ein h-Bromid war nicht aufzufinden.

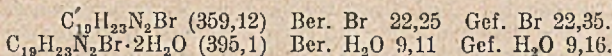
Umsetzung von Hydro-cinchonidin und Epi-hydro-cinchonidin. Hier ist die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes dadurch erleichtert, daß keines der Bromide ölig ist, daß Hydro-cinchonidin-bromid (a) in Äther leichter löslich ist als Hydro-cinchen und daß Epi-hydro-cinchonidin-bromid (b) in Äther sehr schwer löslich ist.

Der Versuch mit Hydro-cinchonidin sei geschildert. Schon vor der fraktionierten Verteilung fiel die Hauptmenge von b an. Die restliche Base wurde in 8 Fraktionen zerlegt. Es enthielten die beiden ersten Fraktionen das neutrale h-Hydro-cinchonidin-bromid, die dritte bis fünfte ein Gemisch von a und Hydro-cinchen, die sechste und siebte b, die achte ein Gemisch von b und wenig Hydro-cinchonidin. Jenes Gemisch wurde in der doppelten Menge Alkohol heiß gelöst, a schied sich aus, aus der Mutterlauge von a wurde das Hydro-cinchen als saures Tartrat abgetrennt und aus der Tartrat-Mutterlauge der Rest von a isoliert. So resultierten aus 300 g Hydro-cinchonidin 189 g Epi-hydro-cinchonidin-bromid, 37 g Hydro-cinchonidin-bromid, 6 g h-Hydro-cinchonidin-bromid und 12,3 g Hydro-cinchen.

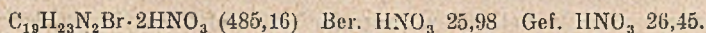
Der Versuch mit Epi-hydro-cinchonidin gab 8% d.Th. an Epi-hydro-cinchonidin-bromid und 53% an Hydro-cinchonidin-bromid; ein h-Bromid war nicht zu fassen.

Hydro-cinchonin-bromid

Das erst über das Dinitrat und dann über das Monobromhydrat gereinigte Bromid ist ein gelbliches, sehr zähes Öl; leicht löslich in Äther und Äthanol, unlöslich in Wasser. $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +41,7°, geht bei Berührung mit Wasser in das feste Dihydrat über. Farblose Prismen, Schmp. 61–62° unter Trübung, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +36°.



Das Dinitrat dient zur Abscheidung. Zu seiner Bereitung wurden die Auflösung des Bromids in möglichst wenig konz. HNO_3 vorsichtig mit H_2O verdünnt. Farblose Kristalle vom Zersp. um 187°. Schwer löslich in starker HNO_3 , leicht löslich in H_2O . $[\alpha]_D^{20}$ in Wasser = +19,4°.



(Indikator Poiriers Blau).

Das Monobromhydrat $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br} \cdot \text{HBr}$ (440,05) in alkoholischer Lösung dargestellt: farblose Kristalle vom Zersp. um 190° und $[\alpha]_D^{19}$ in Äthanol = +43,7°; mäßig löslich in Äthanol.

Epi-hydro-cinchonin-bromid

Aus Äther farblose Prismen, Schmp. 102°, $[\alpha]_D^{18}$ in Äthanol = +75,9°; in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Ligroin leicht löslich.

$C_{19}H_{23}N_2Br$ (359,12) Ber. Br 22,25 Gef. Br 21,96.

Monobromhydrat. Farblose Kristalle vom Zersp. um 200°, sehr schwer löslich in Wasser und Äthanol.

Hydro-cinchonidin-bromid

Aus Äther oder Äthanol grünstichige Kristalle; Schmp. 160°, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +12,4°; mäßig löslich in Äther oder Äthanol.

$C_{19}H_{23}N_2Br$ (359,12) Ber. Br 22,25 Gef. Br 22,34.

Monobromhydrat. Schmp. 212°; mäßig löslich in Äthanol.

Dinitrat. Schmp. 183° (Zers.), schwer löslich in verd. HNO_3 , löslich in Wasser.

Epi-hydro-cinchonidin-bromid

In Äthanol schwer, in Äther sehr schwer löslich. Prismen vom Schmp. 154° und $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = -9,5°.

$C_{19}H_{23}N_2Br$ (359,12) Ber. C 63,49 H 6,46
Gef. „ 63,81 „ 6,44.

Das *Dinitrat* blieb ölig. *Monobromhydrat:* aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. etwa 210° u. Zers.

Reduktion der Bromide der Hydro-cinchonin-Gruppe

Sie geschah katalytisch nach M. Busch und H. Stöve⁶⁷⁾ mittels Wasserstoff, methylalkoholischem Kali und auf $CaCO_3$ niedergeschlagenem $Pd(OH)_2^{68)}$. Nach Aufnahme von 1 Mol H_2 war die Reaktion beendet. Die isolierte Base war bei den Versuchen mit Hydro-cinchonin-bromid und Epi-hydro-cinchonin-bromid identisch mit *Desoxy-hydro-cinchonin* (Schmp. 74–75°, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +150,8°); bei den Versuchen mit Hydro-cinchonin-bromid und Epi-hydro-cinchonidin-bromid identisch mit *Desoxy-hydro-cinchonidin* (gef. Schmp. 52°, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = -65,5°⁶⁹⁾).

Hydrolyse von Bromiden der Hydro-cinchonin-Gruppe

Sie wurde noch nicht durch Ag_2SO_4 und verd. H_2SO_4 erreicht, wohl aber durch $AgNO_3$ und verd. HNO_3 ⁷⁰⁾.

Hydro-cinchonin-bromid. 30 g, eingesetzt als 38,8 g nicht gereinigtes Dinitrat wurden mit 21 g $AgNO_3$ und 280 ccm H_2O 12 St. gekocht. Die aus der tiefbraun ge-

⁶⁷⁾ B. 49, 1063 (1916).

⁶⁸⁾ Später zeigte Gustav Hagen, Dissert. Hamburg 1934, S. 35, daß sich China-halogenide leicht mittels Pd-mohr in alkoholischer Lösung katalytisch reduzieren lassen.

⁶⁹⁾ Zu den Desoxy-Verbindungen siehe A. 492, 255 u. 256 (1932).

⁷⁰⁾ Die Nebenwirkung der HNO_3 als Oxydationsmittel stört nur in präparativer Hinsicht. Silberacetat und Essigsäure kommen nicht in Betracht, weil Essigsäure Toxinspaltung hervorrufen würde.

färbten Lösung abgeschiedene Base war Br-frei. Aus ihr wurden isoliert 5,9 g Epi-hydro-cinchonin, 0,2 g Hydro-cinchonin, eine geringe Menge h-Hydro-cinchonin und 3 g Hydro-cinchen.

Epi-hydro-cinchonin-bromid. Je 3 g Bromid und AgNO_3 wurden mit 20 cem 2-n- HNO_3 144 St. gekocht. Die Herausnahme von Br war nicht beendet. Gewonnen wurden außer 0,2 g unverändertem Epi-bromid 1,2 g Hydro-cinchonin.

Nach diesen Versuchen hängt bei den epimeren Bromiden die Haftfestigkeit des Br-Atoms von der Konfiguration ab.

Überführung der Bromide in Anhydro-base

Die Abspaltung führt bei den vier Bromiden zu einem Gemisch, bestehend aus dem bekannten Hydro-cinchen (Schmp. 147° , $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = $+57^\circ$) und einem Öle⁷¹). Es enthält das diastereoisomere *Iso-hydro-cinchen*, dessen Schmp. bei etwa 90° und $[\alpha]_D$ in Äthanol bei etwa $+10^\circ$ liegen dürfte. Denn aus einem solchen Öle, gewonnen aus Epi-hydro-cinchonidin-bromid, wurde durch Verteilung eine Fraktion gewonnen, dessen kristalliner Anteil beim Umlösen aus Petroläther eine Substanz vom Schmp. $75-81^\circ$ mit nicht ganz klarer Schmelze und $[\alpha]_D$ in Äthanol = $+11-12^\circ$ lieferte. Die Abspaltung wurde vorgenommen entweder wie bei den China-chloriden durch Kochen mit alkoholischem Kali oder durch Kochen mit verd. Essigsäure bei Gegenwart von Natriumacetat, oder bei Raumtemperatur durch Einwirkung von Natrium-äthylat-Lösung. Der letzten Abspaltung wurden Hydro-cinchonin-bromid und Epi-hydro-cinchonin-bromid unter gleichen Bedingungen unterworfen. Auflösungen von je 5 g Bromid in 50 cem Natriumäthylat-Lösung, enthaltend 1,5 g Na, blieben bei Raumtemperatur stehen; beim Versuch mit Hydro-cinchonin-bromid schied sich früher und rascher NaBr aus als beim andern. Das beim ersten Versuch nach 14 Tagen erhaltene Rohprodukt war Br-frei und hatte $[\alpha]_D$ in Äthanol = $+55,6^\circ$, das andere nach 20 Tagen erhaltene Rohprodukt war auch Br-frei und hatte $[\alpha]_D$ in Äthanol = $+29,0^\circ$ ⁷²).

Umsetzung von Epi-hydro-cinchonin-bromid mit Silberbenzoat in Aceton

Der erste Versuch wurde in Äthanol-haltigem Aceton vorgenommen und hatte die indirekte Hydrolyse des Bromids zum Ziel. Er hat, wie oben erwähnt, zur Entdeckung der hetero-Äther geführt. Er sei zur Beschreibung der Methode geschildert [Scheel¹]).

60 g Epi-bromid, 7,7 g frisch bereitetes Silberbenzoat und 11 solchen Acetons wurden in einer braunen Flasche 48 Std. geschüttelt. Zur Aufarbeitung wurde das Ungelöste und der durch Eindampfen der Lösung i. V. erhaltene Rückstand mit starkem Ammoniak und Äther behandelt. Die Ätherauszüge hinterließen 58 g eines Br-freien Öles. Dieses gab nach der Verseifung mit alkoholischer Natronlauge ein Öl, aus dessen ätherischer Lösung 12 g Hydrocinchonin ausfielen. Das in der Lösung hinterbliebene Öl (32 g) gab bei der fraktionierten Verteilung 7 Fraktionen. Die drei ersten (6,6 g) bestanden aus *h-Hydro-cinchonin-äthyläther*, Schmp. 143° (siehe Seite 158), die vierte 2,1 g mit $[\alpha]_D$ in Äthanol = $16,1^\circ$ enthielt 0,2 g Hydro-cinchonin; in den öligen Fraktionen 5-7 (3,8 g; 5,5 g; 4,7 g) mit $[\alpha]_D$ = $+7,5^\circ$, $-4,8^\circ$, $-5,7^\circ$ befand sich eine stärker basische Substanz, die nicht näher untersucht wurde.

⁷¹) Solche Öle erhält man auch bei Versuchen mit den China-chloriden.

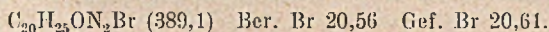
⁷²) Nach den Werten von $[\alpha]_D$ zu urteilen, macht sich auch bei der Abspaltung der Unterschied in der Konfiguration bemerkbar.

Versuch mit reinem Aceton. 20 g Epibromid, 30 g Ag-benzoat und 100 ccm Aceton gaben 19 g Br-freies Öl. Aus ihm wurden über das mit verd. Salzsäure dargestellte Monohydrat des Benzoyl-hydro-cinchonins (Schmp. 221—226°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ in Äthanol = — 28,6°) 9 g Benzoyl-hydro-cinchonin (Schmp. 120° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ in Äthanol = — 24°) erhalten.

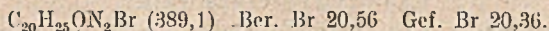
Umsetzung von Hydrochinin und Chinin mit Phosphorbromid

Die Umsetzung von Hydro-chinin geschah in Anlehnung an die oben beschriebene Methode. Aus dem Reaktionsprodukt wurden bisher zwei alkalische Bromide isoliert, von denen nach Seite 138 das schwächere basische, das Hydro-chinin-bromid, Schmp. 128—129°, das stärker basische das Epi-hydro-chinin-bromid, Schmp. 158° darstellt. Ein neutrales, der h-Reihe angehörendes Bromid wurde nicht gefaßt; ebensowenig das bekannte Hydro-cinchen bzw. das noch nicht bekannte Iso-hydro-cinchen. Die Isolierung und Reinigung der Bromide wird durch Löslichkeitsunterschiede erleichtert. Das Epibromid ist in Äther schwerer löslich als das andere. Von den Monobromhydraten ist das des Epi-bromids das in Äthanol schwerer lösliche, von den Dibromhydraten das des Epi-bromids das in Wasser leichter lösliche. Erhalten wurden an Epi-hydro-chinin-bromid 47,7%, an Hydro-chinin-bromid 22,6% d. Th.

Hydro-chinin-bromid. Aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 128—129° u. Zers. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ in Äthanol = + 96,8°.

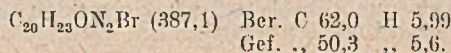


Epi-hydro-chinin-bromid. Aus Methanol fast farblose grünstichige Nadeln, Schmp. 158° u. Zers.; $[\alpha]_{\text{D}}$ in Äthanol = — 56,6°.

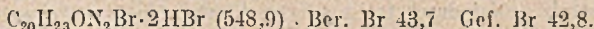


Die Umsetzung von Chinin^{1), 5)} führte zu einem Rohprodukt, aus dem als stärker basisches Bromid das Epi-chinin-bromid, Schmp. 156° und als schwächer basisches Bromid das ölige Chinin-bromid isoliert wurden. Das aus 40,3 g Chinin in Chloroform mittels Phosphor-bromid (aus 100 g PBr_3 und 18 g Br_2) erhaltene Reaktionsprodukt gab eine wäßrige Lösung. Aus ihr wurden beim Behandeln mit Ammoniak und Äther gewonnen 31 g festes Epi-bromid und als Ätherrückstand ein Öl. Nach dem schwächer basischen Bromid wurde in denjenigen aus dem Öl gewonnenen Fraktionen gesucht, die einen bei etwa + 75° liegenden Drehwert hatten, in der Annahme, es bestünden annähernd dieselben Differenzen in den Drehwerten der Paare Epi-chinin-bromid — Epi-hydro-chinin-bromid und Chinin-bromid — Hydro-chinin-bromid. Das so isolierte Chinin-bromid konnte nur in öligiger Form erhalten werden, trotzdem es über das Dibromhydrat gereinigt war.

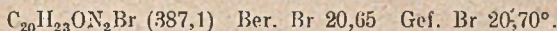
Chinin-bromid, ein Öl mit $[\alpha]_{\text{D}}^{14}$ in Äthanol = + 81,1°.



Dibromhydrat, gewonnen aus acetonischer Lösung des Chinin-bromids durch Zugabe von überschüssigem BrH als hellgelbes Pulver.



Epi-chinin-bromid, aus Methanol fast farblose grünstichige Nadeln; Schmp. bei 156° u. Zers., $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ in Äthanol = — 36,6°.



Derivate des Homochinuclidins

Sie wurden erhalten

1. aus China-alkaloiden durch Erweiterung des Chinuclidin-Ringes
 - a) bei Umsetzung mit einem Gemisch von Phosphor-penta- und tribromid [und auch mit Phosphor-pentachlorid⁷³⁾];
 - b) bei Umesterung von p-Toluol-sulfonsäureestern mit Kaliumbenzoat in Äthanol⁷³⁾,
 - c) bei Umsetzung von China-bromiden oder China-chloriden mit dem Gemisch eines organischen Silber-salzes wie Silberbenzoat und eines Alkoholes⁷⁴⁾,
2. aus Hydro-cinchotoxin durch Schließung zum Homo-chinuclidin-Ring⁷⁴⁾,
3. aus der China-Rinde⁷⁵⁾.

Im folgenden wird zuerst der Ringschluß und werden dann die auf den verschiedenen Wegen dargestellten hetero-Verbindungen nach Herstellung, Eigenschaften und Verhalten beschrieben.

1. Synthese des h-Desoxy-hydro-cinchonins und Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonins.

Sie geht nach Seite 143 vom Hydro-cinchotoxin aus. Zu beschreiben ist nur die Umsetzung der epimeren Hydro-cinchotoxanole⁶¹⁾ zu Bromiden und der Ringschluß. Man arbeitet ähnlich wie nach Seite 149, indem man zuerst 113 g des Gemisches der Hydro-cincho-toxanole gelöst in Chloroform mittels trockenem BrH in die neutralen Monobromhydrate verwandelt, wobei sich ein Öl abschied, dann PBr₃ und Br₂ zugab und zur Vollendung der Reaktion in Gegenwart von Glasperlen auf der Maschine schüttelte. Nach Zerlegung des Reaktionsgemisches wurde das basische Produkt in Benzol gedrückt, wobei 76,6 g einer schmierigen Substanz ungelöst blieb (diese löste sich in CHCl₃ und entfärbte KMnO₄-Lösung sofort). Die benzolische Lösung wurde über K₂CO₃ gekocht. Sie hinterließ 32 g Br-freies Öl, das z. T. kristallin erstarrte. Die durch Abnutschen und Waschen mit Aceton erhaltenen Kristalle waren 1,3 g *Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin*, Schmp. 104°. Das Öl gab in alkoholischer Lösung mit verd. Essigsäure neutralisiert und mit JK-Lösung versetzt 11,6 g Monojodhydrat. Die aus 10,6 g des Salzes gewonnene Base wurde in Äther gelöst. Aus der ätherischen Lösung schied sich 3 g ab. Aus deren Auflösung in 40 cem Äthanol fielen nach dem Versetzen mit Wasser bis zur beginnenden Trübung allmählich 1,8 g eines Gemisches von nadelförmigen und gedrungenen Kristallen aus. Sie wurden durch *Auslese* von

⁷³⁾ A. 514, 64 (1934) und diese Mitteilung.

⁷⁴⁾ Diese Mitteilung.

⁷⁵⁾ B. 74, 725 (1941). Hier muß es S. 728 genauer heißen: Die Reinigung gelang über das neutrale Sulfat durch fraktioniertes Eindunsten über Schwefelsäure in 3 Stufen in einem schräg gestellten Rundkolben unter jedesmaligem Drehen um etwa 1/3; das Gewicht der Lösung verringerte sich bei schwachem Minderdruck auf 8,2 g, dann auf 4,8 g, beide Male unter Absetzen einer fest am Boden haftenden bräunlichen Substanz, endlich bei gewöhnlichem Druck auf 2,5 g unter Abscheidung farbloser Kristall-Aggregate. Isoliert wurden 0,0468 g Sulfat.

einander getrennt und aus Petroläther umgelöst. Erhalten wurden weitere 1,3 g Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin als gedrungene Kristalle vom Schmp. 104° und 0,4 g h-Desoxy-hydro-cinchonin als Nadeln vom Schmp. 113°.

Diese h-Desoxy-Verbindungen stehen sich in ihrer Aceton-Löslichkeit so nahe, daß die Zerlegung ihres Gemisches auch durch *abwechselndes Animpfen*, ausgehend von gesättigten Lösungen, möglich war. Aus 13,7 g eines wie oben gewonnenen Gemisches der Monojodhydrate wurden 8,3 g Base isoliert. Ihre Auflösung in der doppelten Menge heißem Aceton wurde sofort nach dem Erkalten mit den Nadeln, Schmp. 113°, geimpft. Nach 24 Std. wurden durch Abfiltrieren und Waschen mit ganz wenig Aceton 0,8 g vom Schmp. 113° erhalten. Die in der Mutterlauge und dem Waschaceton verbliebenen 7,5 g wurden wie oben beschrieben behandelt, nur wurde mit der Substanz Schmp. 104° geimpft; erhalten 0,7 g, Schmp. 104°. In gleicher Weise wurde beim Animpfen gewechselt, aber erst nach 48 Std. abfiltriert. So fielen weiter an: 0,3 g, Schmp. 113°; 0,5 g, Schmp. 104°; 0,6 g, Schmp. 113°; 0,6 g, Schmp. 104°. Schließlich wurden die gesammelten Fraktionen je der beiden Substanzen aus Petroläther ohne zu impfen umkristallisiert.

2. h-Hydro-cinchonin- und h-Hydro-cinchonidin-Reihe

h-Desoxy-hydro-cinchonin war vor der Synthese (S. 154) durch katalytische Reduktion von h-Hydro-cinchonin-bromid hergestellt worden. Die Reduktion des h-Bromids geschah nach S. 151. Dabei resultierte eine feste Substanz, die aus Petroläther umkristallisiert wurde.

$C_{19}H_{24}N_2$ (280,2) Ber. C 81,37 H 8,63 N 10,00
Gef. ,, 81,35 ,, 8,52 ,, 10,25.

Mol.-Gew. Ber. 280,2 Gef. in Campher 291 und 274.

Aus Äther, Aceton oder verd. Äthanol Nadeln oder feine Stäbchen, die an beiden Enden abgeschrägt sind und sich zu Drusen zusammenschließen. Leicht löslich in Äther, Äthanol und Aceton, schwer löslich in Petroläther. Schmp. 113°. Neutral gegen Lackmus, p_H geschätzt unter 7,5. Entfärbt schwefelsaure $KMnO_4$ -Lösung nicht sofort. Wichtig ist die Konstanz seines optischen Drehungsvermögens; $[\alpha]_D^{18}$ in Äthanol = +140,3°; der Drehwert einer frisch bereiteten 1proz. alkoholischen Lösung blieb bei Raumtemperatur während 14 Tagen konstant.

Monojodhydrat bereitet mit berechneten Mengen Essigsäure und KJ in verd. Alkohol, farblose, wasserfreie Kristalle, Schmp. bei langsamen Erhitzen von 218–221°; reagiert sauer.

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HJ$ (307,2) Ber. J 31,10 Gef. J 30,42.

Iso-h-Desoxy-hydro-cinchonin. Diese bei der Synthese (S. 154) mit gewonnene Substanz kommt aus Aceton in gedrungenen Kristallen vom Schmp. 104°, $[\alpha]_D^{18}$ in Äthanol = +122,0° und p_H geschätzt = 7,5, gleicht in seinen Eigenschaften dem h-Desoxy-hydro-cinchonin, auch darin, daß der Drehwert einer frisch bereiteten alkoholischen Lösung sich nicht änderte. Mischschmp. 73–78°.

$C_{19}H_{24}N_2$ (280,2) Ber. C 81,37 H 8,63 N 10,00
Gef. ,, 81,20 ,, 8,80 ,, 10,13.

Mol.-Gew. Ber. 280,2 Gef. in Campher 272,6.

Monojodhydrat, farblos, wasserfrei, Schmp. bei langsamen Erhitzen um 246°, Mischschmp. der beiden Jodhydrate um 215°. Reagiert sauer.

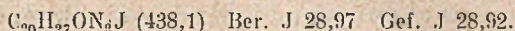
h-Desoxy-hydro-cinchonidin wurde durch katalytische Reduktion des h-Hydro-cinchonidin-bromids (Seite 157) als ein nicht erstarrendes Öl erhalten. $[\alpha]_D^{22}$ in Äthanol = + 23,7°.

h-Hydro-cinchonin

Der früher gegebenen Beschreibung⁷⁶⁾ ist hinzuzufügen: Gegen KMnO_4 ist es längere Zeit beständig. Mit Diazomethan setzt es sich nicht um. Durch Kochen mit 20proz. H_2SO_4 wird es nicht verändert.

Beim längeren Erhitzen mit verd. Essigsäure erleidet es keine Toxin-Spaltung, wird aber langsam irgendwie angegriffen; so wurden aus je 1 g Hydro-cinchonin, 4 cem Eisessig und 12 cem H_2O zurückgewonnen, nach 24 Std. 0,6 g, nach 96 Std. 0,15 g und das daneben vorhandene Öl (0,3 g bzw. 0,7 g) gab keine Toxin-Reaktion mit Diazobenzolsulfosäure.

Monojodmethylat. Aus Äthanol, in welchem es sehr schwer löslich ist, farblose Kristalle vom Zersp. 224°.

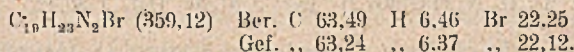


Beim Kochen mit verd. Essigsäure und Na-acetat wird es nicht zu einem Toxin aufgespalten.

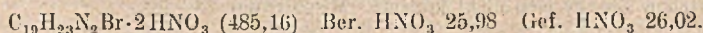
Benzoyl-h-hydro-cinchonin entsteht als *Monochlorhydrat* aus h-Hydro-cinchonin und Benzoyl-chlorid in benzolischer Lösung und zwar, weil h-Hydrocinchonin eine geringere Basizität besitzt als Hydro-cinchonin, nicht schon bei Raumtemperatur⁷⁷⁾, sondern erst beim Erhitzen. Die daraus in Freiheit gesetzte Benzoyl-Verbindung kommt aus Äther in farblosen Kristallen, Schmp. 139–141°, $[\alpha]_D^{21}$ in Äthanol = – 18,2°.

h-Hydro-cinchonin-bromid wurde sowohl aus h-Hydrocinchonin wie aus Hydro-cinchonin mittels Phosphorbromid dargestellt. Die zweite Darstellung ist schon Seite 149 beschrieben. Für die erste wurden 13,5 g h-Hydro-cinchonin umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt gab durch Zerlegung mit Wasser eine wäßrige Lösung; aus ihr schied Ammoniak eine voluminöse Masse ab, die erst mittels Filter, dann mittels Nutsche isoliert, gewaschen und über H_2SO_4 getrocknet wurde. Erhalten 5,6 g. Aus ihrer alkoholischen Auflösung kristallisierten 1,1 g h-Bromid; aus der Mutterlauge wurden über das Dinitrat noch 0,8 g h-Bromid abgetrennt. Ausbeute 21% d. Th.

Das h-Bromid ist leicht löslich in Äthanol, schwer löslich in Äther oder Petrol-äther. Aus Äther farblose Blättchen, Schmp. 130–131° und $[\alpha]_D^{22}$ in Äthanol = + 182°. Neutral gegen Lackmus.



Dinitrat, wie das des Hydro-cinchonin-bromids hergestellt, ist schwer löslich in starker Salpetersäure, leicht in Wasser. Aus Wasser farblose Nadeln, Zersp. 158 bis 160°, $[\alpha]_D^{18}$ in Wasser = + 79,3°.



(Indikator Poiriers Blau).

⁷⁶⁾ A. 514, 68 (1934).

⁷⁷⁾ B. 74, 728 Fußnote 14 (1941).

Monobromhydrat, leicht löslich in Äthanol.

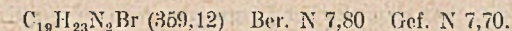
Bei der *Reduktion* des h-Bromids nach Büsch und Stöve⁶⁷), bildet sich h-Desoxy-hydro-cinchonin. Schmp. 113°.

Hydrolyse. 2 g h-Bromid, 2 g Ag_2SO_4 und 70 cem 5proz. H_2SO_4 wurden 1 Std. gekocht. Das Reaktionsprodukt war Br-frei und beständig gegen KMnO_4 . Auch beim Erhitzen mit alkoholischem Kali erfolgt Hydrolyse, wobei ein Teil unter *Ringverengerung* in Hydro-cinchonin übergeht. Bei einem Versuch mit 3 g h-Bromid, 15 g KOH und 15 cem H_2O resultierte nach 7stündigem Kochen 2,6 g Rohprodukt. Es war Br-frei, reduzierte KMnO_4 nur schwach und lieferte bei der Behandlung mit Äther 0,5 g Hydro-cinchonin. Ob ein h-Alkohol mit entstanden war, wurde nicht untersucht. Anders bei der

Umsetzung von h-Hydro-cinchonin-bromid mit Silber-benzoat

Aus ihr gingen etwa gleiche Mengen der Benzoyl-Verbindungen des h-Hydro-cinchonins und Hydro-cinchonins hervor. Bei der Behandlung nach Seite 152 bekam man nämlich aus 2,0 g h-Bromid, 2,4 g Ag-benzoat und 33 cem Aceton 2,2 g bromfreies Öl, daraus durch Verseifung 1,3 g kristallisierte Base und aus diesem Basengemisch durch fraktionierte Kristallisation 0,5 g Hydro-cinchonin (Schmp. 268°) und 0,4 g h-Hydro-cinchonin (Schmp. 202–205° und $[\alpha]_D^{19}$ in Äthanol = 153,6°).

h-Hydro-cinchonidin-bromid erhält man aus Hydro-cinchonidin und Phosphorbromid nach Seite 150. Aus Äther farblose Kristalle; Schmp. 145°; $[\alpha]_D^{21}$ in Äthanol = –49,1°. Neutral gegen Lackmus.



Dinitrat, Schmp. 164°.

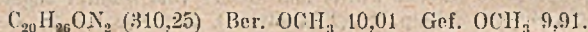
Bei der *Reduktion* geht es über in das ölige h-Desoxy-hydro-cinchonidin von Seite 156.

h-Hydro-cinchonin-methyläther I.

Gewinnung aus h-Hydro-cinchonin-bromid. 4,9 g Bromid wurden mit 40 cem Natrium-methylat-Lösung, enthaltend 3 g Na, 72 Std. gekocht. Als Reaktionsprodukt wurden 4,8 g Öl isoliert. Die durch Verteilung erhaltene mittlere Fraktion war ein Öl, aus dessen ätherischer Lösung 1 g Äther I auskristallisierte.

Gewinnung aus Hydro-cinchonin-bromid. Je 30 g nicht besonders gereinigtes Bromid und frisch bereitetes Silber-benzoat in 200 cem Methanol wurden bei Ausschluß der Luftfeuchtigkeit 12 Std. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Dann wurde das Reaktionsprodukt nach Entfernen des Alkohols mit starkem Ammoniak und Äther behandelt und der Rückstand der ätherischen Lösung, 24 g eines Br-freien Öles, durch Verteilung in 6 Fraktionen zerlegt. Erhalten wurden aus der ersten bis dritten Fraktion 3,2 g h-Benzoyl-hydro-cinchonin, aus der vierten 1,9 g Hydro-cinchen, aus der fünften 2,5 g Methyläther I und aus der sechsten 2,4 g Hydro-cinchonin (entstanden bei der Aufarbeitung durch Verseifung des gebildeten Benzoyl-hydro-cinchonins).

h-Methyläther I aus Äther farblose, tafelförmige Kristalle, Schmp. 136–139° und $[\alpha]_D^{19}$ in Äthanol = +172,9°, gegen Lackmus neutral, gegen Universalindikator von Merck etwas schwächer basisch als der h-Methyl-äther II, p_{11} geschätzt = 6,5.



h-Hydro-cinchonin-methyläther II.

Gewinnung aus Epi-hydro-cinchonin-bromid⁷⁸⁾. 64 g Bromid, 80 g Silberbenzoat und 500 g Methanol wurden ähnlich wie oben 1 Std. gekocht und aufgearbeitet. Das Br-freie Reaktionsprodukt (39,5 g) wurde in 6 Fraktionen zerlegt. Die ersten 5 im Gesamtgewicht von 16,3 g erstarrten kristallin und bestanden aus h-Methyläther II. (Die fünfte Fraktion [5,3 g] blieb ölig und hatte $[\alpha]_D$ in Äthanol = + 88,0°. Aus dem Öl wurden 0,5 g Hydro-cinchonin abgetrennt.)

h-Methyläther II aus Äther lange, farblose Nadeln, Schmp. 121—122°, $[\alpha]_D^{19}$ in Äthanol = - 41,4°; p_H geschätzt = 7.

$C_{20}H_{26}ON_2$ (310,25) Ber. OCH_3 10,01 Gef. OCH_3 9,97.

h-Hydro-cinchonidin-methyläther

Wurde durch Ringerweiterung aus Epi-hydro-cinchonidin-bromid bereitet. Nach 4stündigem Kochen von 36 g dieses Bromids (Schmp. 154°), 39 g Phthalimid-Silber und 500 cem Methanol fiel als Rohprodukt ein noch Br-haltiges Öl (31 g) an. Die bei der Zerlegung in 7 Fraktionen erhaltenen Fraktionen 1 bis 6 im Gesamtgewicht von 22,4 g bestanden aus fast reinem h-Hydro-cinchonidin-methyläther; die siebte enthielt neben dem h-Äther unverändertes Bromid.

Der Äther ist im nicht gereinigten Zustande ein schwach grünliches Öl mit einem $[\alpha]_D^{23}$ in Äthanol = + 160,0°.

$C_{20}H_{26}ON_2$ (310,25) Ber. C 77,37 H 8,45
Gef. „ 77,16 „ 8,43.

Monobromhydrat. Aus alkoholischer Lösung durch Äther zur Kristallisation gebracht, Schmp. 158°.

h-Hydro-cinchonin-äthyläther.

Nach Seite 152 wurde er zufällig entdeckt. Man gewinnt ihn aus Epi-hydro-cinchonin-chlorid¹⁶⁾, indem man z. B. 10 g Chlorid, 10 g Silberbenzoat und 200 cem Äthanol kocht. Der wie h-Methyläther II isolierte Äthyläther kristallisiert aus Äther in farblosen Nadeln vom Schmp. 143° und $[\alpha]_D^{23}$ in Äthanol = - 43,0°.

$C_{21}H_{28}ON_2$ (324,45) Ber. C 77,74 H 8,70 C_2H_5O 13,90
Gef. „ 77,78 „ 8,66 „ 13,90.

3. h-Cinchonin-Reihe.

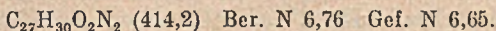
h-Cinchonin. Nach Seite 145 sind die von J. Suszko und A. Tomaneck als „Epicinchonin“ und „Benzoylepichinchonin“ bezeichneten Substanzen h-Cinchonin Schmp. 179—180° und Benzoyl-h-cinchonin Schmp. 192°. Dagegen gehört das „Chlorbenzylat des Epicinchonins“ Schmp. 215—217° nicht der h-Reihe an, sondern ist ein Abkömmling des bei 82—83° schmelzenden Epi-cinchonins. Das zeigen Versuche und durch Wiederholung bestätigte Versuche von K. Dussel. Danach setzt sich h-Cinchonin, weil es neutral ist, langsamer mit Benzylchlorid um als die alkalischen China-alkohole; das entstandene h-Cinchonin-

⁷⁸⁾ Für präparative Zwecke würde man besser vom leichter zugänglichen Epi-hydro-cinchonin-chlorid, Schmp. 88° (Fußnote 16), ausgehen.

chlorbenzylat wird mit wässriger Lauge nicht wie die Chlorbenzylate der China-alkaloide erst beim längeren Kochen, sondern rasch in der Kälte gespalten und zwar unter Bildung eines in Aether leicht löslichen Öles; dieses Öl erstarrte nicht beim Animpfen mit dem Spaltungsprodukt aus Cinchonin-chlorbenzylat, dem Benzyl-cinchonin Schmp. 117° von Claus und Treupel⁷⁹⁾.

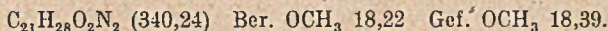
4. h-Hydrochinin-Reihe

Benzoyl-h-hydro-chinin wurde aus Epi-hydro-chinin-bromid durch Umsetzung mit Ag-benzoat in Aceton neben einem nicht näher untersuchten Öle gewonnen. Bei Verwendung von 30 g Bromid und 33 g Salz war die Umsetzung bei Raumtemperatur nach 12 Std. beendet. Das ölige Reaktionsprodukt gab beim Verreiben mit wenig Äther 6 g der Benzoyl-Verbindung, Schmp. 158–160°, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +37,6°; neutral gegen Lackmus.



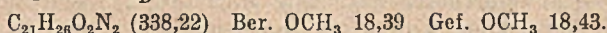
h-Hydro-chinin, durch Verseifung der Benzoyl-Verbindung bereitet: ein Öl mit $[\alpha]_D$ in Äthanol = +5 bis 6°.

h-Hydro-chinin-methyläther. 18 g Epi-hydro-chinin-bromid wurden mit 200 cem Methanol und 12 g Ag-benzoat 10 Std. gekocht. Aus Äther Prismen, Schmp. 93°, $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol = +148,6°.



5. h-Chinin-Reihe.

Von ihr sind bisher nur 2 Verbindungen bekannt; das eingangs erwähnte natürliche *h-Chinin*, Schmp. 167°⁸⁰⁾ und der *h-Chinin-methyläther*. Dieser wurde aus Chinin-chlorid, Schmp. 151°, mit Ag-benzoat in Methanol hergestellt und nach Seite 158 isoliert, Schmp. 107, $[\alpha]_D^{20}$, Äthanol = +175°.



Durch katalytische Hydrierung ging er in den vorstehenden Hydro-chinin-methyläther über.

Spaltung der Halogenalkylate von China-Alkaloiden in Äthylenoxyde

Zur Kenntnis der 1,2-Hydramine, III. Mitteilung¹⁾

Von Paul Rabe, Karl Dussel und Renate Teske-Guttman

J. Suzko und A. Tomanek²⁾ hatten, wie in der vorausgehenden Arbeit erwähnt, bei ihren Versuchen über die Umesterung von Cin-

⁷⁹⁾ B. 13, 2294 (1880).

⁸⁰⁾ B. 74, 225 (1941) und oben Fußnote 75.

¹⁾ II. Mittel.: B. 81, 139 (1948).

²⁾ Rec. 52, 18 (1933).

chonin angenommen, das aus Cinchonin-chlorbenzylat nach der Reaktion von A. Claus durch Erhitzen mit wässriger Kalilauge gewonnene Benzyl-cinchonin³⁾ stelle N-Benzyl-einchotoxin dar und sei nach einer „gut erforschten Reaktion erhalten worden“. Wäre ihre Auffassung richtig, so hätten aus den Chlorbenzylaten der isomeren Alkaloide Cinchonin und Cinchonidin nicht nur beim Erhitzen in verdünnter Essigsäure bei Gegenwart von Natriumacetat⁴⁾, bei der „Toxin-spaltung“, sondern auch bei der Spaltung nach Claus³⁾ ein und dieselbe Substanz hervorgehen müssen. Das ist aber nicht der Fall. Man gewinnt nämlich bei der Toxin-Spaltung das ölige N-Benzyl-einchotoxin⁵⁾, aber bei der Spaltung nach Claus ausgehend vom Cinchonin Benzyl-cinchonin Schmp. 117°, ausgehend vom Cinchonidin Benzyl-cinchonidin Schmp. 165°⁶⁾. Diese beiden Verbindungen könnten nun Äthylenoxyde sein. Werden doch die quartären Ammoniumhydroxyde anderer Substanzen, die gleich den China-Alkaloiden 1,2-Hydramine sind, beim Erhitzen ihrer wässrigen Lösung unter Bildung von Äthylenoxyden gespalten⁷⁾, genau so wie Cholin in Äthylenoxyd, Trimethylamin und Wasser zerfällt. Im Hinblick auf die „Äthylenoxyd-Spaltung“ haben wir die Untersuchung auf das noch unbekanntes Chlorbenzylat des Hydro-cinchonins ausgedehnt, weil dieses statt einer Vinyl- eine Äthyl-Gruppe besitzt.

Hydro-cinchonin-chlorbenzylat (Schmp. 262°) bildet bei der Toxin-Spaltung N-Benzyl-hydro-einchotoxin, das ölig blieb, bei der Spaltung nach Claus ein Gemisch, bestehend aus (wenig) N-Benzyl-hydro-einchotoxin und (viel) einer Substanz Schmp. 107°, nach der Benennungsweise von Claus des Benzyl-hydro-cinchonins. Sie entfärbt eine saure Kaliumpermanganatlösung nicht sofort, gibt mit Diazobenzol-sulfosäure keine Toxin-Reaktion⁸⁾ und setzt sich weder mit Phenylhydrazin noch mit Benzoylchlorid um. Danach enthält sie weder eine Äthylen-Bindung noch eine Carbonyl-, Hydroxyl- oder Imin-Gruppe und ihr Sauerstoffatom ist ätherartig gebunden. Demnach hat man die Spaltungen nach den Darlegungen von Rabe und W. Schuler⁹⁾ in folgender Weise zu formen,

³⁾ A. Claus u. W. Trempel, B. 13, 2294 (1880).

⁴⁾ B. 37, 1674 (1904); 38, 2770 (1905).

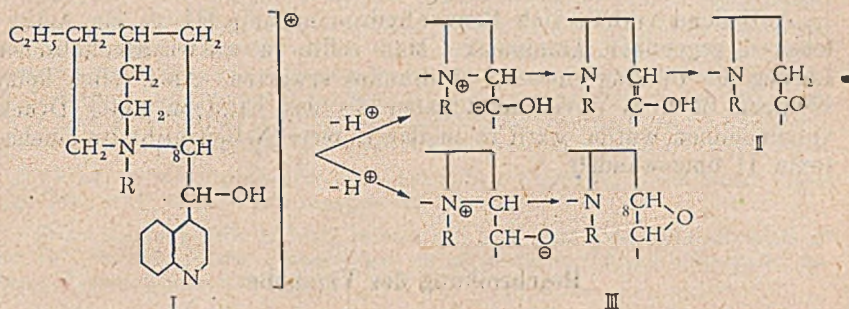
⁵⁾ Rabe, A. 365, 371 (1909) u. F. Braasch, Dissert. Jena 1908.

⁶⁾ Pychlan, Dissert. Freiburg, u. A. Claus, A. 269, 252 (1892).

⁷⁾ Rabe u. J. Hallensleben, B. 43, 884 u. 2622 (1910); Rabe, B. 44, 824 (1911); Th. Hunnius, Über Darstellung und Spaltung von 1,2-Hydraminen, Dissert. Jena 1912.

⁸⁾ B. 28, 1058 (1895).

⁹⁾ B. 81, 143 (1948).



wobei R Benzyl bedeutet. I ist das Kation des Hydro-cinchonin-chlorbenzylats, II N-Benzyl-hydro-cinchotoxin und III Benzyl-hydro-cinchonin oder das *Oxyd des Glykols N-Benzyl-8,9-dioxy-hydro-cinchotoxin*¹⁰⁾.

Wie Benzyl-hydro-cinchonin, so gehört das obige Benzyl-cinchonin zu den Äthlenoxyden, da auch bei ihm die Toxin-Reaktion negativ ausfällt. Weiter kann es nicht zweifelhaft sein, daß das obige Benzyl-cinchonidin ebenfalls ein Äthlenoxyd ist und sich vom Benzyl-cinchonin durch die Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen 8 und 9 im Sinne der Formel III unterscheidet. Diese Stereoisomerie beruht letzten Endes darauf, daß Cinchonin und Cinchonidin in Bezug auf 8 und 9 optische Antipoden sind. Man hat hier analoge Verhältnisse wie beim Zerfall von Ephedrin und Pseudoephedrin in die stereoisomeren optisch aktiven Äthlenoxyde¹¹⁾.

Man geht nicht fehl, von den isomeren Basen Äthyl-cinchonin Schmp. 49—50°¹²⁾ und Äthyl-cinchonidin Schmp. 91°¹³⁾ wenigstens die zweite als ein Äthlenoxyd anzusehen, zumal das bei der Toxin-Spaltung angefallene N-Äthyl-cinchotoxin ölig blieb⁵⁾.

Nimmt man zu diesen Ergebnissen die einer früheren Veröffentlichung⁵⁾ hinzu, so folgt aus ihnen: Erstens erleiden die Halogenalkylate der China-Alkaloide in essigsaurer Lösung bei Gegenwart von Natrium-acetat die Toxin-, in wäßriger Lauge die Toxin- und Äthlenoxyd-Spaltung. Und zweitens hängt bei der Spaltung in wäßriger Lauge der Verlauf der Spaltung von der Natur der Bestandteile des angewendeten Halogenalkylates ab. So wurde bei den Halogen-methylaten des Cinchonins und Cinchonidins die Bildung von N-Methyl-cinchotoxin⁴⁾, beim Hydro-cinchonin-chlorbenzylat die Bildung eines Äthlenoxydes und eines Toxins beobachtet.

¹⁰⁾ Zur Nomenklatur siehe B. 55, 572 (1922).

¹¹⁾ Rabe, B. 44, 824 (1911).

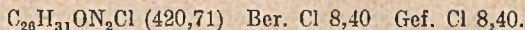
¹²⁾ A. Claus u. Kemperdick, B. 13, 2287 (1880).

¹³⁾ A. Claus, B. 11, 1820 (1878).

Auffallend verhält sich Benzyl-hydro-cinchonin III als ein Aethylenoxyd gegenüber Ammoniak. Man sollte in wässrig-alkoholischer Lösung die Bildung eines 1,2-Hydramins erwarten. Aber selbst beim Erhitzen blieb es unverändert; aber als das Erhitzen unter Druck vorgenommen wurde, ward es in das isomere N-Benzyl-hydro-cinchotoxin II umgewandelt.

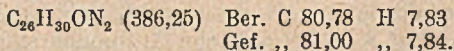
Beschreibung der Versuche

Hydro-cinchonin-chlorbenzylat. Die aus Hydro-cinchonin mit einem geringen Überschuß von Benzyl-chlorid in kochendem Äthanol hergestellte Substanz scheidet sich aus der tiefroten Lösung ab und wird aus Wasser umkristallisiert. Farblos, Schmp. 262°.

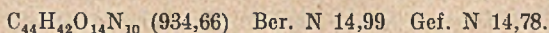


N-Benzyl-hydro-cinchotoxin.

Durch Kochen des Chlorbenzylates mit verd. Essigsäure und Natrium-acetat im CO₂-Strom wird das Toxin als ein Öl erhalten. Man gewinnt es auch durch Benzylisieren von Hydro-cinchotoxin. Charakterisch ist das saure Oxalat, das aus 50proz. Äthanol umkristallisiert bei 130—134° schmilzt. Die über dieses Salz gereinigte Substanz blieb ölig und gab die Toxin-Reaktion.



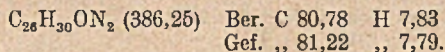
Di-pikrat des Phenyl-hydrazons. Erhalten in Äthanol durch Kochen zuerst mit Phenyl-hydrazin und wenig Eisessig, dann noch nach Zusatz von Pikrinsäure. Rote Kristalle, Schmp. 205—210°.



Spaltung des Hydro-cinchonin-chlorbenzylates mittels Lauge.

44 g Chlorbenzylat, 440 g 10proz. Kalilauge und 300 ccm Äthanol wurden auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt fiel z. T. kristallin aus, z. T. hinterblieb es nach Entfernung des Äthanol's i. V. als Öl, das mit Äther isoliert wurde. Aus der alkoholischen Lösung beider Teile kristallisierten 23,3 g Benzyl-hydro-cinchonin aus. Der Rückstand der Mutterlauge (19 g) gab mit Oxalsäure (1 Mol:1 Mol) in Alkohol 9,6 g saures Oxalat des N-Benzyl-hydro-cinchotoxins, Schmp. 130—134°.

Benzyl-hydro-cinchonin oder *Oxyd des Glykols Benzyl-dioxy-hydro-cinchotoxin.* Aus Äthanol farblose Kristalle Schmp. 107°. Schwerlöslich in Äthanol, sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser.



Die die Konstitution erweisenden Reaktionen sind oben angegeben.

Verhalten des Benzyl-hydro-cinchonins gegen Ammoniak.

Es wurden 10 g Benzyl-hydro-cinchonin, 50 ccm Äthanol und 15 ccm 25proz. NH_3 im Rohr 24 Std. auf $90-95^\circ$ erhitzt; der beim Eindampfen der Reaktionsflüssigkeit hinterbleibende Sirup gab mit Oxalsäure das saure Oxalat des Toxins, Schmp. 132 bis 134° , in einer Ausbeute von 70%. Der aus der Mutterlauge isolierte Rest des Sirups hatte nach der Titration¹⁴⁾ nicht die Zusammensetzung des erwarteten 1,2-Hydramins, sondern die des Ausgangsmateriales und gab kein saures Oxalat in kristalliner Form.

Versuche mit Cinchonin-chlorbenzylat. Gewonnen wurde es nach Claus und Treupel²⁾; es hatte den angegebenen Schmp. 248° .

Toxin-Spaltung. Wie früher⁴⁾, so entstand auch jetzt N-Benzyl-cinchotoxin als ein Öl. Das angefallene Präparat gab in alkoholischer Lösung quantitativ das saure Oxalat, Schmp. $99-101^\circ$.

Spaltung in Lauge. Aus dem Reaktionsprodukte wurde das Benzyl-cinchonin von Claus und Treupel²⁾ (Schmp. $114-116^\circ$ statt 117°) abgetrennt. Die Toxin-Reaktion fiel negativ aus.

(Abgeschlossen am 15. November 1948)

¹⁴⁾ Ber. auf 1 g Subst. 25,88 ccm n/10- H_2SO_4 -Gef. 25,05 ccm n/10- H_2SO_4 (Indikator Methylrot).

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof, Attilastr. 16. — Verlag Chemie, GmbH. (Lizenz US. W. 1113 Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. und Berlin. Printed in Germany. — Druck: Druckerei G. Braun GmbH., Karlsruhe. Auflage 3500.

Gebrüder Klees

Fabrik für Laboratoriums-
Einrichtungen

Düsseldorf

Sondergebiete:

1. elektrische Öfen,
Trockenschränke,
Potentiometer
2. glastechnische
Apparate
3. Laboratoriums-
Möbel in Holz- u.
Eisenkonstruktion

Emulgiermaschine

„ZENITH“

D. R. P. u. Auslandspat.

3 Typen von ca. 30 bis
600 Lit. Stundenleistung
zur Herstellung von Sei-
fen, Salben, Linimenten,
Aromen und Weich-
krem sowie Lebertran-
u. Lack-Emulsionen usw.

*Einfache Handhabung
Hohe Qualität*

Wilhelm Steinhorst

Leipzig N 22

Ehrensteinstr. 49

HAEMOFERTAN

Organisches Aufbaumittel auf
Haemoglobinbasis

Philonpharm

CHEM. - PHARM. FABRIK QUEDLINBURG

2

SOEBEN ERSCIEN

F. A. HENGLEIN

Grundriß der Chemischen Technik

Ein Lehrbuch für Studierende der Chemie und des Ingenieurfaches

ein Übersichtsbuch für Chemiker und Ingenieure im Beruf

4. und 5. neu bearbeitete Auflage 1949 — gr. 4 — 636 Seiten
mit 2 farbigen und 3 einfarbigen Tafeln sowie 300 Abbildungen im Text
und 70 Tabellen — in Halbleinen DM 34.—

Die Vorzüge des Buches sind der flüssige Stil, die lebendige Darstellung und die klare Anordnung des ungeheuren Stoffes. In einem ersten Teil „Allgemeine Technologie“ werden die chemisch-technischen Reaktionen, Arbeitsmethoden, Apparaturen, Anlagen und Fabriken behandelt. Am Ende dieses Abschnittes wird ein Hinweis auf den Aufbau und die Bedeutung der deutschen chemischen Industrie und die Weltkonzerne der chemischen Industrie gegeben. In dem zweiten speziellen Teil werden die chemisch-technische Erzeugung von Stoffen, Veredelung von Rohstoffen der leblosen und der lebenden Natur und die Verarbeitung von Erzeugnissen der chemischen Industrie und die Anwendung ihrer Verfahrenstechnik zur Erzeugung von Gebrauchsgütern beschrieben.

Schon gleich nach Erscheinen der 1. Auflage wurde in den Besprechungen der Fachzeitschriften darauf hingewiesen, daß sich das Buch durch seine Vielseitigkeit und durch das Bestreben, immer die allgemeinen Zusammenhänge im Auge zu behalten, vorteilhaft auszeichne. Wesentliche Änderungen und eine beträchtliche Erweiterung des Umfangs sind die Merkmale dieser neubearbeiteten Auflage. Dies entspricht der raschen Entwicklung der chemischen Technik in den letzten Jahren. Weniger wichtige oder alte Verfahren wurden kürzer behandelt, die neuesten Verfahren dagegen, über die sich im Schrifttum nur verstreut Mitteilungen finden, eingehend beschrieben. Obwohl neue Abschnitte eingefügt worden sind, konnte doch die frühere bewährte Grundeinteilung beibehalten werden. So wird sicherlich auch diese neue Bearbeitung des Werkes viele Freunde und Leser finden.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Wir haben die Restbestände der

**Zeitschrift
für das gesamte
Schieß- u. Sprengstoffwesen**

übernommen. Interessenten erhalten auf Anfrage genaue Mitteilungen hierüber

*

Verlag Chemie, GmbH.
Abt. Antiquariat
(17 a) Weinheim / Bergstr.

Säureschutzbau

seit 35 Jahren!

Wir bauen

Behälterauskleidungen jeder Art

Spezialität:

Säurefeste Fußböden, Wandbeläge
in bewährter Qualität und Ausführung

Liefern

Normalsteine, Normalplatten,
Formplatten, Spezial-Säurekitt,
Sekurit-Säurelack, Sekuritikitt

Kostenlose Beratung

Auf Wunsch Ingenieurbesuch

Friedrich Rößler
Fabrik säurefester Produkte
Bensheim / Bergstraße

CHEMIKALIEN

für Pharmazie und Technik

REAGENZIEN

in höchster Reinheit

FIXANAL-SUBSTANZEN

für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A. G.



SEELZE BEI HANNOVER

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO
 K-G
 BERLIN-ZEHLENDORF-MÖLLERPFAD 5 • TEL. 731429

REAGENZ I E N

FEINCHEMIKALIEN

für Industrie und Forschung
 Wissenschaftliche Präparate

in anerkannter Reinheit liefert, wenn auch
 zur Zeit noch in beschränktem Umfang

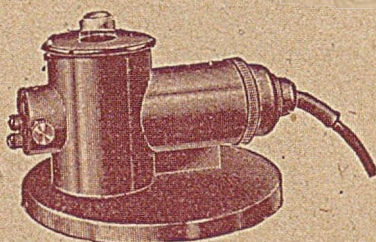
Dr. Theodor Schuchardt G.m.b.H.

Chemische Fabrik Görlitz

Zweigniederlassung Ebenhausen
 Post Reichertshofen / Obb.
 Telegramm-Adresse:
 Schuchardt Reichertshofen

Zweigniederlassung Eisenach/Thür.
 Gaswerkstraße 30
 Telegramm-Adresse:
 Schuchardt Eisenach
 Telefon: 1515

Lichtelektrisches Becherglas- Kolorimeter



mit Reagenzglas-Einsatz
 kurzfristig lieferbar

ebenso Photoelemente, Luxmeter und Ultra-Relais

DR. B. LANGE



Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate · Berlin-Zehlendorf, Hürmannstr. 14-18 · Tel. 848122

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
 Verlag Chemie GmbH, Anzeigenverwaltung, (1) Berlin-Tempelhof, Autilastraße 16