



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 573 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Inhalt

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Hans-Joachim Aldag, Siegfried Bork und Gerhard Leibner, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XXI. Kondensation von Carotinoid-ketonen und -aldehyden mit Diacetylen: zugleich eine weitere Synthese des β -Carotins. (Mit 6 Figuren im Text)	1
Leopold Horner, E. Spietschka und A. Groß, Zur Kenntnis der Um- lagerungsvorgänge bei Diazo-ketonen, o-Chinondiaziden und Säureaziden	17
Leopold Horner und Eberhard Lingnau, Zur Kenntnis der o-Chinone III. Die Umsetzung von o-Chinonen mit Diazomethan und seinen Derivaten	30
Leopold Horner und K. Scherf, Über den Einfluß der Substituenten auf die chemische Reaktivität. I. Der Zerfall von Dibenzoylperoxyd durch substituierte tertiäre Amine	35
Richard Kuhn und Heinrich Trischmann, Über Isopropyliden-methyl- glyoxal und Isopropyliden-brenztraubensäure	55
Feodor Lynen und Robert Koenigsberger, Zum Mechanismus der Pa- steurschen Reaktion: Der Phosphatkreislauf in der Hefe und seine Beein- flussung durch 2,4-Dinitrophenol. Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe IV. (Mit 15 Figuren im Text)	60

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-ke-ton, nicht „Methylnaphthylketon“.

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

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung 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 kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

6



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

573. Band

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XXI¹⁾

**Kondensation von Carotinoid-ketonen und -aldehyden mit Diacetylen;
zugleich eine weitere Synthese des β -Carotins**

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann,
Hans-Joachim Aldag, Siegfried Bork und Gerhard Leibner*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule
Braunschweig)

(Mit 6 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 24. März 1951)

Diacetylen reagiert, wie im folgenden beschrieben wird, als Di-magnesiumbromid-Verbindung mit ungesättigten Aldehyden und Ketonen in normaler Weise unter Bildung von Diin-diolen, ohne gegenüber der entsprechenden Kondensation des Acetylen-dimagnesiumbromids Besonderheiten zu zeigen. Die von uns systematisch untersuchten Reaktionen führten hierbei zu einer neuen Synthese des β -Carotins, nachdem wir im vorigen Jahr bereits drei Aufbauewege zu diesem Naturfarbstoff und Provitamin A auffinden konnten²⁾.

Das für unsere Reaktionen benötigte Diacetylen wurde aus Dichlorbutin nach einer ebenso bequemen wie eleganten Laboratoriumsvorschrift gewonnen, die uns in dankenswerter Weise von Herrn Prof. Dr. W. Reppe³⁾ zur Verfügung gestellt worden war.

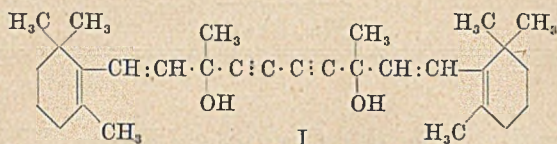
Wir beschreiben nachstehend die Kondensationen mit den Ketonen β -Jonon und β -C₁₈-Keton sowie mit den Aldehyden β -C₁₄-Aldehyd und β -C₁₉-Aldehyd.

¹⁾ XX. Mittlg., Ang. Chem. **63**, 146 (1951); XIX. Mittlg., A. **572**, 151 (1951).

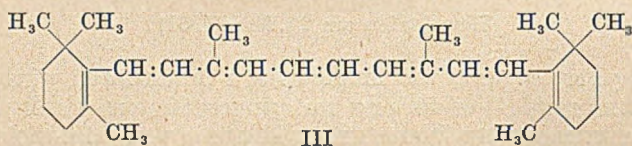
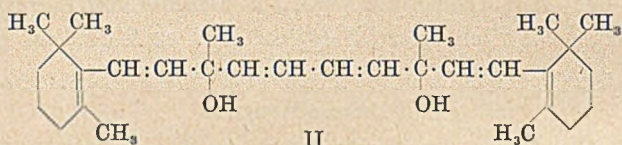
²⁾ H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, Abhandl. d. Braunschwg. Wiss. Ges. **1950**, 11, 75; Chem. Ztg. **74**, 285 (1950). H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, Chem. Ztg. **74**, 309 (1950); A. **569**, 237 (1950). H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Westphal, A. **570**, 69 (1950). H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, A. **570**, 54 (1950). H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und G. Rummert, A. **571**, 75 (1951).

³⁾ Vgl. auch Keyssner und Eichler, D.R.P. 740 637.

Die Modellreaktion am β -Jonon führte zu einem C_{30} -Diin-diol der Struktur I, das als kristallines Isomeren-Gemisch erhalten wurde*).



Auch die partielle Hydrierung der beiden Acetylen-Gruppen gelang hier glatt und man erhielt das entsprechende C_{30} -Dien-diol II.



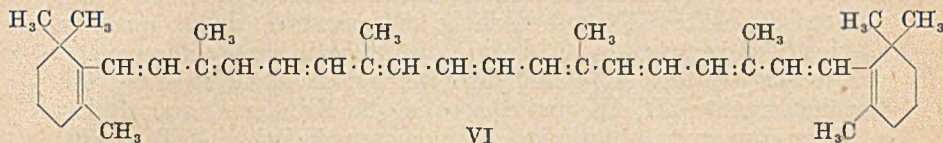
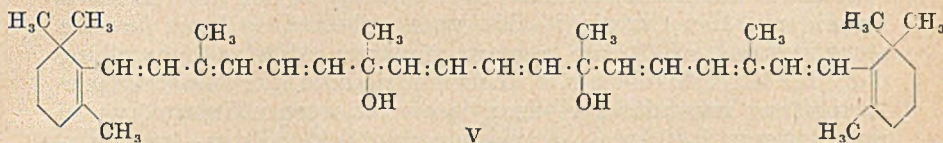
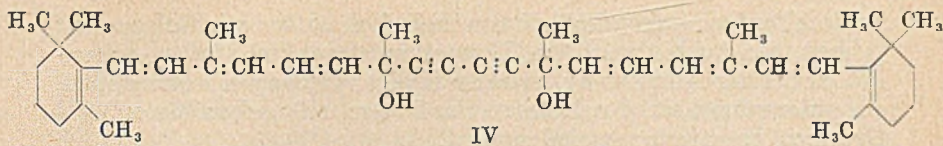
Die Herausnahme der beiden Hydroxyl-Gruppen nach dem Verfahren von R. Kuhn und Wallenfels⁴⁾ mittels Phosphordijodid war das Mittel der Wahl, um die durchlaufende Konjugation unter Hinzutritt einer weiteren Doppelbindung zu erzeugen. Das im Verlauf der Reaktion zunächst entstehende Dijodid $C_{30}H_{44}J_2$ ist unbeständig und zerfällt leicht unter Abgabe eines Mols J_2 . Der schließlich resultierende Kohlenwasserstoff erwies sich als identisch mit der von uns schon mehrfach beschriebenen Verbindung $C_{30}H_{44}$ (III).

Die gleichsinnig verlaufende Reaktionsfolge mit β - C_{18} -Keton⁵⁾ führte über die analogen Stufen IV \rightarrow VI in einfacher Weise zum β -Carotin $C_{40}H_{56}$.

*) Einer soeben erschienenen Arbeit von J. B. Armitage, E. R. H. Jones und M. C. Whiting (Chem. Soc. 1951, 44) entnehmen wir, daß β -Jonon nach Behandeln mit dem Dinatrium-Salz des Diacetyls in flüssigem Ammoniak praktisch unverändert zurückgewonnen wird.

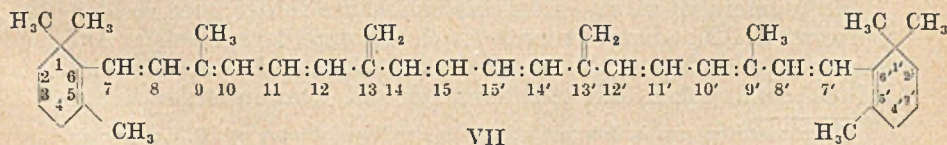
⁴⁾ B. 71, 1889 (1938).

⁵⁾ H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, A. 561, 13 (1948); J. Arens und D. van Dorp, Rec. 65, 338 (1946). P. Karrer und Mitarb., Helv. 29, 704 (1946). J. Heilbron und Mitarb., Soc. 1946, 866.



Wenn auch die Ausbeute bei der letzten Stufe der Behandlung mit P_2J_4 nur etwa 1% betrug, so ließ sich das entstandene β -Carotin doch einwandfrei abtrennen und charakterisieren. Die physikalischen Daten, Licht-Absorption und Schmelzpunkt, stimmten mit denen des Naturproduktes sowie unserer vorangegangenen Synthese-Präparate überein. Auch hier ist interessanterweise wieder das starke Absinken der Ausbeute mit steigender Zahl von konjugierten $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen zu beobachten; beim C_{30} -Kohlenwasserstoff lag die Ausbeute noch über 10%.

Führt man mit dem C_{40} -Dien-diol V an Stelle der soeben beschriebenen Herausnahme der beiden OH-Gruppen eine reguläre Wasserabspaltung durch, so gelangt man infolge der Mitnahme von 2 H-Atomen zu einem bisher unbekanntem Dehydro- β -carotin $\text{C}_{40}\text{H}_{54}$. Diesem neuen Kohlenwasserstoff glauben wir auf Grund der Konstitution des Ausgangsstoffes sowie unter Berücksichtigung des Absorptionsspektrums (Fig. 1, S. 5) die Konstitution VII zuteilen zu sollen.

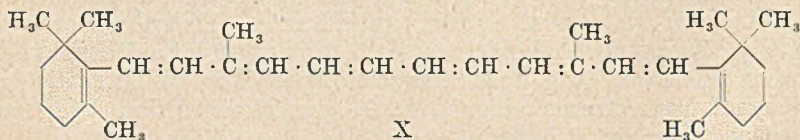
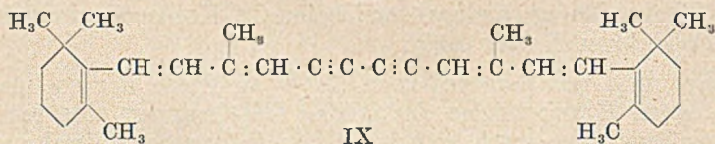
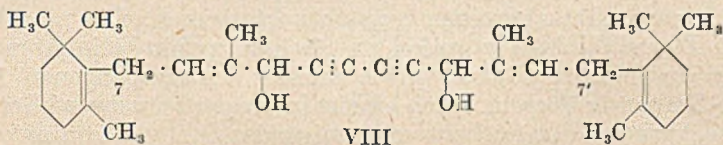


Es handelt sich also hiernach um eine Bis-methylen-Verbindung mit 12 Doppelbindungen, deren durchlaufende Konjugation jedoch durch die beiden Methylengruppen an den C-Atomen 13 und 13'

zweimal unterbrochen ist⁶⁾). Schon mehrfach hatten wir Gelegenheit gehabt, die Ausbildung von Doppelbindungen in Methyl-Seitenketten bei der Abspaltung tertiärer Hydroxylgruppen festzustellen, ein unerwünschter Reaktionsverlauf, der mit sekundären OH-Gruppen praktisch vermieden wird.

Was die Reaktionsprodukte zwischen Diacetylen-dimagnesiumbromid und den Carotinoid-aldehyden anbetraf, so lagen hier die strukturellen Verhältnisse insofern günstiger, als eine Behandlung der ditertiären Alkohole mit Phosphordijodid durch eine zweifache Abspaltung sekundärer Hydroxyle ersetzt werden konnte, wobei im letzteren Fall eine Ausbildung von Seitenketten-Doppelbindungen nicht befürchtet zu werden brauchte. Der für die Abspaltung von zwei Mol. H₂O erforderliche Wasserstoff steht an den C₇-Methylengruppen des C₁₄- und C₁₉-Aldehyds zur Verfügung.

Am Beispiel des β-C₁₄-Aldehyds⁷⁾ führten die Reaktionen zu den Verbindungen VIII, IX und X, wobei die Kondensation mit Diacetylen-dimagnesiumbromid ein Isomerengemisch (VIII) ergab, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Reinigung des Diols VIII erfolgte durch Verteilen zwischen Methanol und Petroläther.



Die Wasserabspaltung mit Toluolsulfosäure führte zum Kohlenwasserstoff IX; dieser konnte nach chromatographischer Auftrennung kristallin erhalten werden. Die gelben Kristalle schmolzen bei 88° und gaben mit Antimontrichlorid eine intensive Grün-

⁶⁾ Wir möchten uns in Zukunft allgemein der Nomenklatur von P. Karrer anschließen, da sie auch eine sinnfällige Durchzählung der sich vom Lycopin und γ-Carotin ableitenden Carotinoide gestattet, und somit die Einheitlichkeit gewahrt bleibt.

⁷⁾ S. Ishikawa und Z. Matsuura, *C.* **108**, II, 3452 (1937); I. M. Heilbron, *Soc.* **1942**, 727; **1946**, 502. O. Isler, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, *Helv.* **30**, 1922 (1947).

färbung, die nach einigen Stunden in Blau überging. Das Spektrum von IX ist in Fig. 2 wiedergegeben. Die Struktur des Spektrums ist weitgehend normal, d. h. sie entspricht der von ähnlichen Polyenen. Das Maximum liegt bei $368\text{ m}\mu$, also verhältnismäßig kurzwellig für 8-konjugierte ungesättigte Bindungen. Durch partielle Hydrierung mit Pd/CaCO_3 wurde die entsprechende Äthylenverbindung X hergestellt. Das rohe Hydrierungsprodukt weist ein Absorptionsmaximum bei $388\text{ m}\mu$ auf und besitzt somit wahrscheinlich im wesentlichen die di-*cis*-Konfiguration.

Die Isomerisierung mit Jod bei Tageslicht führte zur „all-*trans*“-Verbindung X, die nach chromatographischer Reinigung in Form von intensiv gelben Kristallen vom Schmp. $152\text{--}153^\circ$ erhalten wurde; mit Antimontrichlorid gab sie eine Blaufärbung. Das Absorptionsmaximum von X liegt bei $398\text{ m}\mu$ (vgl. Fig. 2). Die Diacetylengruppe bewirkt hier also eine Verschiebung des Maximums um $30\text{ m}\mu$, d. h. etwa doppelt soviel wie bei der vergleichbaren Mono-acetylenverbindung⁸⁾ (analog IX).

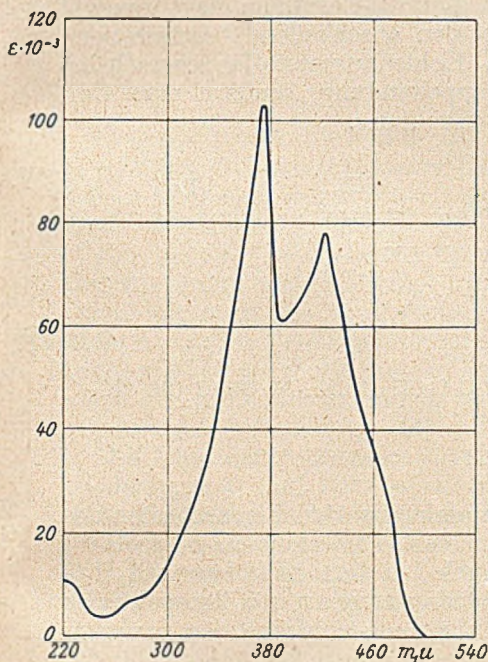


Fig. 1

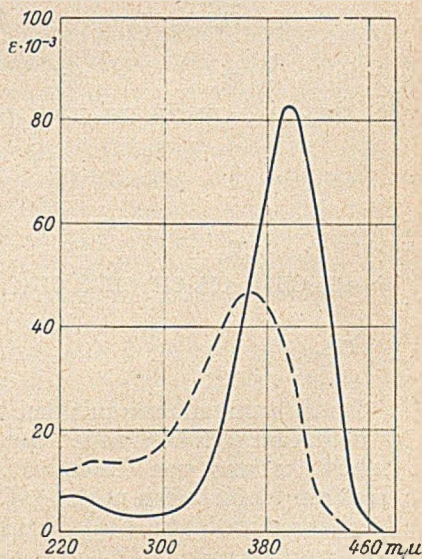
Dehydro- β -Carotin $\text{C}_{40}\text{H}_{54}$ 

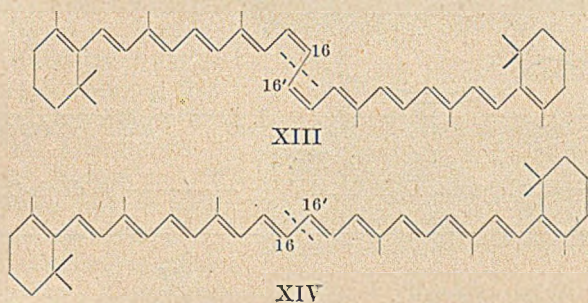
Fig. 2

--- = C_{32} -diiin-KW (IX)
 — = C_{32} -dien-KW (X)

⁸⁾ H. H. Inhoffen und F. Bohlmann, A. 565, 41 (1949); H. H. Inhoffen, H. Pommer und E. Meth, A. 565, 45 (1949).

Die partielle Hydrierung der beiden Acetylengruppen wurde im Hinblick auf unsere beim mono-*cis*-Carotin gemachten Erfahrungen von vornherein unter Ausschluß von Tageslicht durchgeführt. Auch bei den sich anschließenden Operationen der Aufarbeitung und des Umkristallisierens wurden alle gesammelten Erfahrungen verwendet¹⁰).

Der aus Benzol/Methanol in dunkelroten Kristallen anfallende Kohlenwasserstoff $C_{42}H_{58}$ XIII mit 12-facher Konjugation schmilzt bei 142° , um kurz danach noch einmal zu kristallisieren und dann erst wieder bei 190° zu schmelzen.



Deutete dieses Verhalten bei der Schmelzpunktnahme schon darauf hin, daß eine thermische Stereo-isomerisierung stattgefunden haben könne, so wurde diese Vermutung durch die nachstehenden Befunde eindeutig bestätigt.

Der bei 142° schmelzende Carotinoid-Kohlenwasserstoff $C_{42}H_{58}$, der also unter allen Kautelen bei der Hydrierung der beiden Acetylenbindungen des $C_{42}H_{54}$ -Diins erhalten worden war, ließ sich nicht nur durch Erhitzen im kristallisierten Zustand bzw. in Lösung, sondern auch durch die übliche Behandlung mit Jod im Licht sowie auch durch Belichtung allein in die isomere, konstant bei 190° schmelzende Verbindung XIV umwandeln.

Die Lage der Absorptionsmaxima beider Isomeren ist in Fig. 4 wiedergegeben und läßt bereits ihr *cis-trans*-Verhältnis erkennen, d. h. eine Differenz bezüglich der Lage der Hauptmaxima von etwa $10\text{ m}\mu$ und einen entsprechenden Unterschied in der Extinktion. Die Rotverschiebung der beiden Hauptmaxima nach 466 und $496\text{ m}\mu$ weist den doppelten Wert auf, der nach den bisherigen Erfahrungen für die *cis-trans*-Umlagerung an einer Doppelbindung allgemein gefunden wurde ($5\text{ m}\mu$). In XIII kann daher, wie zu erwarten gewesen war, die di-*cis*-Konfiguration angenommen werden. Das bei 190° schmelzende stabile „all“-*trans*-Carotinoid $C_{42}H_{58}$ ist auch wesentlich dunkler gefärbt — tief dunkelrot-violett — als das di-*cis*-Isomere vom Schmp. 142° .

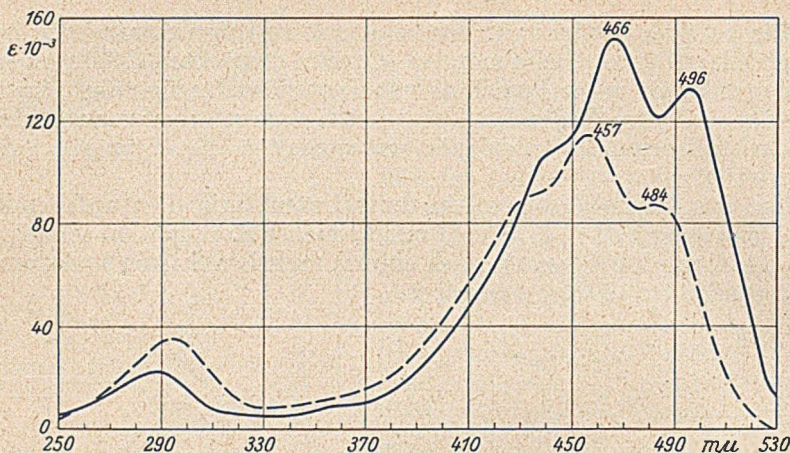


Fig. 4

— = „all“-*trans*- $C_{42}H_{88}$ (XIV) - - - = *di-cis*- $C_{42}H_{88}$ (XIII)

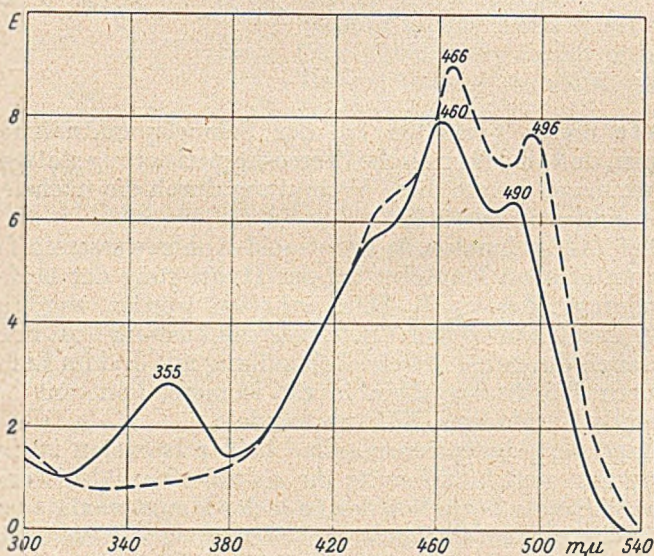


Fig. 5

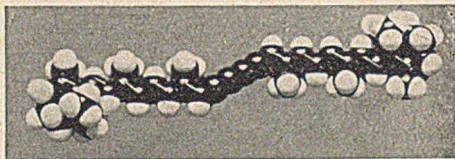
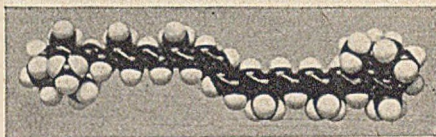
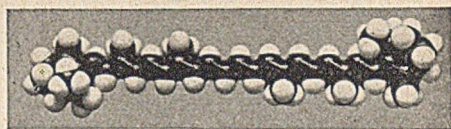
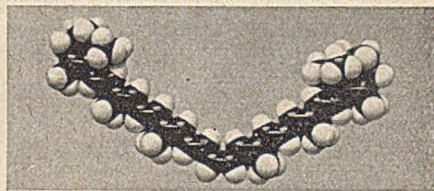
— = *mono-cis*- $C_{42}H_{88}$ (XV)
 - - - = nach 5 Stunden im diffusen Tageslicht

Wenn wir die konstitutionellen Verhältnisse der Stereo-isomeren XIII und XIV am Stuart-Modell rekonstruieren, wie dies in Fig. 6 (b und c) getan ist, so kann man eine besonders geartete Feinstruktur im mittleren Teil der Molekel erkennen: Durch das un-

mittelbare Aneinanderstoßen der beiden zentralen *cis*-Bindungen (b) erfährt das Molekül in der Mitte eine Parallelverschiebung der beiden gleichgebauten Hälften. Durch zweifaches Umklappen an den beiden mittelständigen =CH—CH=—Gruppen (16 und 16') kommt es — auch im Kristall — zu einer einfachen Streckung der Molekel (6c), verbunden mit Farbvertiefung und Schmelzpunktserhöhung.

Auch im Chromatogramm sind beide C_{42} -Isomeren deutlich zu unterscheiden; während die *di-cis*-Verbindung rasch durchläuft, bleibt das „all“-*trans*-Isomere festhaften, ein Verhalten, das ebenfalls in Übereinstimmung mit den Befunden von Zechmeister und seinen Mitarbeitern steht¹¹⁾.

Die *di-cis*-Verbindung gab nun noch zu folgenden Überlegungen und Versuchen Anlaß. Nach den Arbeiten von Zechmeister und Pauling¹¹⁾ ist eine zentral liegende *cis*-Bindung für das Auftreten eines bemerkenswerten neuen UV.-Maximums, des sogenannten „*cis*-peaks“, verantwortlich, das vom langwelligsten Maximum der *trans*-Verbindung jeweils um 140 m μ entfernt liegt. Diese eindeutige Vorhersage von Zechmeister und Pauling konnte durch die Darstellung des mono-*cis*- β -Carotins bestätigt werden¹⁰⁾. Es schien daher reizvoll, zu versuchen, ob mit dem vorliegenden C_{42} -*di-cis*-Carotinoid eine stufenweise Isomerisierung möglich wäre, und ob die eventuell erhaltene mono-*cis*-Verbindung gleichfalls

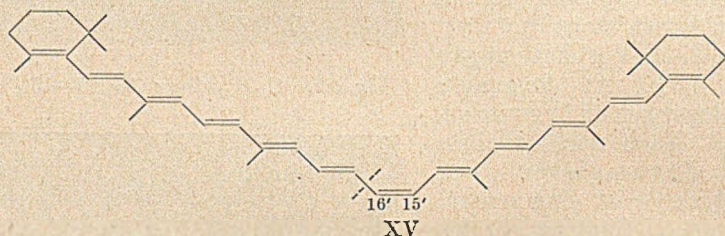
Fig. 6a. $C_{42}H_{54}$ -diinFig. 6b. $C_{42}H_{58}$ -di-*cis* (15, 16—15', 16')Fig. 6c. $C_{42}H_{58}$ -„all“-*trans*Fig. 6d. $C_{42}H_{58}$ -mono-*cis* (15', 16')

¹¹⁾ Chem. Rev. 34, 267 (1944); L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. A. Schroeder, A. Polgar und Linus Pauling, Am. Soc. 65, 1940 (1943).

einen *cis*-Gipfel im UV. aufweisen würde. Als neues Moment käme in diesem Falle hinzu, daß die *cis*-Bindung nicht mehr ganz genau zentral liegen würde, doch sollte dies nach den Anschauungen von Zechmeister und Pauling nicht entscheidend sein. Über den Einfluß erheblich weiter von der Mitte entfernt liegender *cis*-Bindungen ist von Zechmeister und Pauling keine definitive Aussage gemacht worden.

Unsere Versuche haben die Erwartung in der Tat bestätigt. Erhitzt man das di-*cis*-Isomere im kristallinen Zustand kurz zum Schmelzen und kühlt dann rasch ab, so läßt bereits eine mit dem Rohprodukt durchgeführte Absorptionsmessung deutlich die Ausbildung eines *cis*-Gipfels bei 355 m μ erkennen, der 141 m μ vom langwelligsten Maximum der „all“-*trans*-Verbindung bei 496 m μ entfernt liegt; vgl. Fig. 5.

Das Verhältnis der beiden Maxima 460/355 der gereinigten mono-*cis*-Verbindung XV beträgt 2,8, ist also beachtlich hoch, wie aus Fig. 5 zu ersehen ist.



Das neue mono-*cis*-Carotinoid XV konnte nicht in kristallinem Zustand erhalten werden, was vielleicht im Zusammenhang steht mit seiner unsymmetrischen Struktur, die deutlich erkennbar ist, wenn man das Stuart-Modell (Fig. 6d) vom Scheitelpunkt des Winkels aus betrachtet.

Wird das ölige, jedoch chromatographisch gereinigte, d. h. von „di-*cis*“ und „all-*trans*“ befreite mono-*cis*-Isomere noch einmal, jedoch dieses Mal länger erhitzt, so erhält man glatt die „all-*trans*-Verbindung vom Schmp. 190°; der *cis*-peak ist nunmehr wieder verschwunden und dafür das Spektrum von XIV erschienen.

Auch durch einfaches Belichten läßt sich „mono-*cis*“ in „all-*trans*“ umlagern, wie aus dem Spektrum in Fig. 5 zu ersehen ist.

Somit ist es also gelungen, die Stereo-isomerisierung von XIII in zwei Stufen durchzuführen: XIII \rightarrow XV und XV \rightarrow XIV. Obwohl die mono-*cis*-Verbindung nicht kristallin erhalten wurde, möchten wir dieses Ergebnis im Hinblick auf die eindeutigen spektralen Daten sowie insbesondere auf den Übergang der mono-*cis*-Verbindung in das kristalline *trans*-Carotinoid als gesichert ansehen.

Wie erklärt sich nun der Befund, daß das di-*cis*-Isomere XIII keinen *cis*-peak aufweist, obgleich zwei zentrale *cis*-Bindungen vorhanden sind? Dies mag wohl damit zusammenhängen, daß nach Zechmeister und Pauling beim Vorliegen einer zentral liegenden Winkelung das Durchschwingen der π -Elektronen von dem einen zum anderen Ende der Polyen-Kette gestört ist, während dies bei unserer mehr gestreckten di-*cis*-Verbindung nicht der Fall zu sein scheint.

Beschreibung der Versuche¹²⁾

*C*₃₀-Diin-diol (I)¹³⁾

28 g (0,15 Mol) β -Jonon wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und diese Lösung bei schwacher Kühlung unter Rühren zu Diacetylen-dimagnesiumbromid zutropft, das aus 3,5 g Diacetylen in 70 ccm abs. Äther dargestellt war. Nach 1 Stunde weiteren Rührens blieb der Kolben unter Stickstoff über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am anderen Morgen wurde mit Ammonchloridlösung zersetzt, der Äther abgetrennt, das Wasser nochmals ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das hochviskose braune Öl, das eine dunkelgrüne Carr-Price-Reaktion zeigte, wurde in 100 ccm Petroläther gelöst und 6-mal mit je 50 ccm 85-proc. Methanol ausgezogen; nach dem Ausschütteln wiederholte man die gleiche Behandlung mit 90-proc. Methanol. Beide Hypophasen wurden getrennt aufgearbeitet, indem sie zunächst nochmals mit Petroläther ausgeschüttelt, dann in 500 ccm Wasser gegeben und wiederholt ausgeäthert wurden. Die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. unter Stickstoff eingedampft. Aus der 85-proc. Hypophase resultierte 19,7 g (A), aus der 90-proc. 9 g (B) eines bräunlichen Öls.

Durch Lösen von 16 g A, die aus der 85-proc. Hypophase gewonnen waren, in Petroläther (70—85°) konnten nach 3 Wochen 4 g kristallines *C*₃₀-Diin-diol isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren ein farbloses, stark verfilztes Kristallinat ergab. Sie zeigten mit Antimontrichlorid in Chloroform eine schwach grüne Färbung. Zur Analyse wurden die farblosen Kristalle bei 2 mm und 65—70° getrocknet.

$C_{30}H_{42}O_2$ (434,6)	Ber. C 82,90	H 9,74
	Gef. » 82,96	» 9,86

Schmp. 113—118°; es handelt sich um ein Isomerengemisch, unter dem Mikroskop sind zwei verschiedene Kristallformen zu erkennen.

UV.-Absorptionsmax.: $\lambda = 240 m\mu$ ($\epsilon = 12700$), in CH_3OH .

*C*₃₀-Dien-diol (II)

Eine Lösung von 3,4 g des kristallinen Diin-diols A in 100 ccm Methanol blieb mit 4 g Platinkohle 46 Stunden bei häufigerem Umschütteln stehen. Nach Filtration wurde das Filtrat mit 0,65 g Palladiumkohle und 0,2 ccm Chinolin versetzt und hydriert. Innerhalb von 25 Min. war die berechnete Menge (350 ccm) Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit 500 ccm Wasser verdünnt und zweimal ausgeäthert. Nach Ausschütteln der Ätherauszüge mit n/10-Schwefelsäure, Waschen mit Wasser, wurde mit Natriumsulfat ge-

¹²⁾ Alle Versuche wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt.

¹³⁾ W. W. Schokina, O. W. Kildischewa und N. A. Preobrashenski, J. allg. Chem. **11**, 425 (1941); C. **1942**, II, 159, erhielten I durch Dimerisierung von Äthynyl-jon-1.

trocknet und unter Stickstoff eingedampft. Es blieben 3,4 g eines öligen Produktes zurück, das mit Antimontrichlorid in Chloroform eine grüne, schnell in Braun übergehende Färbung zeigte. In methanolischer Lösung zeigte II bei Messung der Lichtabsorption im UV. ein Max. bei $\lambda = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16600$), in CH_3OH .

C₃₀-Kohlenwasserstoff (III)

Eine Lösung von 1 g des C_{30} -Dion-diols II in etwa 20 ccm trockenem Äther, im Eisbad auf 2—5° abgekühlt, wurde mit 0,65 g Phosphordijodid in kleinen Anteilen versetzt und geschüttelt; nach 30 Min. wurde das Bad entfernt und 15 Min. bei Zimmertemp. belassen. In der dunklen Reaktionsmischung konnte starko Jodausscheidung nachgewiesen werden. Nach Zugabe von 2 g Zink und weiteren 30 Min. Stehens war die Lösung grün-schwarz und kein Jod mehr nachzuweisen. Nunmehr wurde mit n/1-Natronlaug, Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und die Lösung an einer Säule von Aluminiumoxyd ($2\frac{1}{2} \times 50 \text{ cm}$), Akt. I—II, chromatographiert. Aus den ersten Anteilen des Eluates mit Petroläther, UV.-Max. von 365—370 $\text{m}\mu$, konnten nach dem Eindampfen 320 mg eines gelben Öls erhalten werden. Aus einer Petrolätherlösung dieses Öles ließen sich nach dem Anspritzen mit Alkohol nach 24 Stunden 100 mg citronengelber, zu Sternchen vereinigt Nadeln abtrennen, Schmp. 126°. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigten sie einen Schmp. von 138° und gaben mit Antimontrichlorid in Chloroform eine grüne Färbung, die in Blau übergang; UV-Absorptionsmax. bei $\lambda = 374 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 69000$), in CH_3OH .

C₄₀-Diin-diol (IV)

Zu einer Grignardlösung aus 0,5 g Mg und 2 g Äthylbromid wurden unter Eiskühlung und Rühren 0,25 g Diacetylen in 5 ccm abs. Äther getropft. Man ließ die Temperatur langsam auf 20° steigen und dekantierte nach 1 Stunde das überschüssige Äthylmagnesiumbromid von dem ausgefallenen zähen Öl ab. Das Diacetylen-dimagnesiumbromid wurde noch zweimal mit abs. Äther gewaschen und mit 20 ccm Äther überschichtet. Unter Eiskühlung und unter N_2 wurde eine Lösung von 2,4 g C_{18} -Koton in 10 ccm Äther zugetropft. Nach 30 Min. Rühren war die Hauptmenge der Grignardverbindung in Lösung gegangen. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde mit Ammonchloridlösung zersetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene rötliche Harz wurde in 50 ccm Petroläther (Sdp. 60—70°) aufgenommen und 5-mal mit je 20 ccm 95-proc. Methanol ausgezogen; die vereinigten Methanolauszüge nochmals mit Petroläther gewaschen und nach Versetzen mit 300 ccm Wasser ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser 2-mal gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 2 g eines zähen gelben Harzes; mit SbCl_3 Blaufärbung.

$\lambda_{\text{max.}} = 295 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 38000$).

C₄₀-Dien-diol (V)

Eine Lösung von 2 g Diin-diol (IV) in 20 ccm Methanol wurde mit 0,4 g Pd/Kohle unter Zusatz von 0,1 ccm Chinolin bis zur Aufnahme von 1,8 Mol H_2 hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert; die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene zähe gelbe Harz gab mit SbCl_3 eine Blaufärbung.

$\lambda_{\text{max.}} = 295 \text{ m}\mu$.

trans- β -Carotin (VI)

0,7 g C_{40} -Dien-diol (V) in 10 ccm abs. Äther wurden unter Rühren und Eiskühlung im N_2 -Strom portionsweise mit 0,33 g P_2J_4 versetzt. Nach 30 Min. ließ man auf Zimmertemp. kommen und rührte weitere 15 Min. Die dunkle Reak-

tionslösung wurde mit $n/1$ -NaOH, 5-proc. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, danach die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ccm Petroläther aufgenommen und an einer Säule von Al_2O_3 ($2,5 \times 40$ cm; Akt. I—II) chromatographiert. Es wurde mit Petroläther, dem steigende Mengen Benzol zugesetzt wurden, entwickelt. Nach Elution der unteren gelborangen Zone wurde die Säule zerschnitten. Eine etwa 10 cm breite orange Zone enthielt das β -Carotin. Diese wurde mit Äther oluiert, eingedampft und der rote Rückstand in 1 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von 3 ccm Alkohol wurde i. V. bis zur beginnenden Trübung eingengt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung von roten Kristallen ($\lambda_{\text{max.}} = 452,475\text{—}480 \mu$); Ausbeute 7 mg. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Methanol schmolzen die rot-weißen Blättchen bei $179,5\text{—}180,5^\circ$ (ovak. Röhrrchen);

$\lambda_{\text{max.}} = 430, 452, 480 \mu$ ($\epsilon = 100000, 146000, 128000$).

13,13'-Bis-methylen- β -dehydro-carotin (VII)

2 g C_{40} -Dien-diol V wurden in 30 ccm Benzol gelöst und, um die letzten Spuren Feuchtigkeit zu entfernen, etwa 2 ccm wieder abdestilliert; zu der wieder auf Zimmertemp. abgekühlten Lösung wurden nun 30 mg *p*-Toluolsulfosäure gegeben, und die Lösung dann langsam auf $65\text{—}70^\circ$ erwärmt. Nach insgesamt 15 Min. wurde der Siedepunkt des Benzols erreicht, auf dem man die Flüssigkeit 12 Min. hielt. Dann wurde rasch abgekühlt, die rötlich-braunschwarz erscheinende Lösung mit Petroläther verdünnt, mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und nicht umgesetztes C_{40} -Dien-diol durch häufiges Ausschütteln mit 95-proc. Methanol abgetrennt. Nach Auswaschen des Methanols mit Wasser aus dem Petroläther wurde dieser getrocknet, eingengt und an einer Säule von 2×50 cm Länge an aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach dem Aufziehen auf die Säule wurde mit 10—20-proc. Benzolzusatz eluiert. Sobald die Zonen genügend weit auseinandergezogen waren, wurde die Säule mechanisch zerlegt und die breite, orangefarbene Zone mit grünblauer Carr-Price-Reaktion mit Äther ausgezogen. Nach Eindampfen und Aufnehmen in Schwefelkohlenstoff wurden etwa 1—2 ccm Alkohol zugesetzt. Nach 48 Stunden zeigten sich im Eisschrank hellrote Kristalle, die aus Benzol/Methanol 2-mal umkristallisiert wurden. Zur Analyse wurde die Substanz bei 20° und 1 mm getrocknet und unter Stickstoff eingeschmolzen.

$\text{C}_{40}\text{H}_{64}$ (534,8)	Ber. C 89,82	H 10,17
	Gef. » 89,90	» 9,76

Die Kristalle wiesen einen Schmp. von $180,5^\circ$ auf und zeigten in Hexan Absorptionsmaxima bei 374, 422 μ ($\epsilon = 103000, 78000$).

Mit Antimontrichlorid entstand eine blaue Färbung.

Aus einer über der orangefarbenen Zone sitzenden roten Zone konnte nach nochmaliger Chromatographie sehr wenig kristallines β -Carotin erhalten werden.

$\lambda_{\text{max.}} = 452, 480 \mu$ (in Äther).

C_{32} -Diin-diol (VIII)

Zu einer Grignardlösung aus 1,2 g Diacetylen wurde unter Rühren eine Lösung von 9,5 g C_{14} -Aldehyd in 20 ccm Äther zugetropft. Nach Stehen über Nacht wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, ausgeäthert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die Petrolätherlösung (50 ccm) wurde daher mit 85-proc. Methanol in 5 Portionen zu je 20 ccm ausgeschüttelt, die vereinigten Methanolauszüge nochmals mit Petroläther ausgeschüttelt und dann mit 200 ccm Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 3 g eines gelben Öles, das nicht kristallisierte. Das Diol VIII zeigt nach Zerevitinoff 1,96 akt. H.

*C*₃₂-*Diin* (IX)

3 g öliges Diol VIII wurden in 30 ccm Toluol in der Siedehitze mit 50 mg Toluolsulfosäure in 20 ccm Toluol versetzt. Unter reinem N₂ wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt; die Lösung färbte sich hierbei braun. Nach dem Erkalten wurde neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und an einer Aluminiumoxyd-Säule (3 × 35 cm) chromatographiert. Beim Entwickeln mit Petroläther bildete sich eine zitronengelbe Zone, die unterhalb dunkelgefärbter Ringe langsam wanderte. Mit Petroläther wurden 1,5 g gelbes Öl eluiert. Dieses wurde mit 1 ccm Petroläther versetzt und nach Zusatz von 10 ccm abs. Alkohol vorsichtig i. V. bis zur beginnenden Trübung eingengt. Im Eisschrank erschienen bei -10° nach einigen Stunden gelbe Kristalle, die sich aus abs. Alkohol umkristallisieren ließen, Schmp. 88°. Ausbeute 0,9 g. Carr-Price intensiv grün.

$\lambda_{\max.} = 368 \text{ m}\mu$ (ϵ 46800), in Alkohol.

<i>C</i> ₃₂ H ₄₂ (426,7)	Ber. C 90,08	H 9,92
	Gef. » 89,91	» 9,94

Perhydrierung von 92,3 mg Substanz mit PtO₂ (50 mg) in Eisessig ergab eine Aufnahme von 47,6 ccm H₂ (red.) = 9,8 Mol H₂, ber. 10 Mol.

*C*₃₂-*Dien* (X)

Eine Lösung von 125 mg IX in 10 ccm Benzol wurde mit 0,1 g Platinkohle (5-proc.) 2 Stunden stehengelassen; danach wurde vom Katalysator abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Nun wurde die benzolische Lösung (30 ccm) unter Zusatz von 10 mg Chinolin mit 400 mg vergiftetem Pd/CaCO₃ bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ hydriert (6 Min.) Das Maximum lag nunmehr bei 388 m μ . Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft und in Petroläther unter Zusatz von 2% Jod 2 Stunden im Tageslicht stehengelassen. Danach wurde chromatographiert. Im Vorlauf befanden sich *cis*-Verbindungen, die nicht näher untersucht wurden. Die Hauptzone gab beim Eindampfen ein Öl, das aus Petroläther/Alkohol kristallin erhalten wurde. Tiefgelbe Kristalle, Schmp. 152—153°. Carr-Price blau.

$\lambda_{\max.} = 398 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 82400$), in Alkohol.

<i>C</i> ₃₂ H ₄₄ (428,7)	Ber. C 89,66	H 10,35
	Gef. » 89,28	» 10,33

*C*₄₂-*Diin-diol* (XI)

In eine aus 1,1 g Magnesium und 5 ccm Äthylbromid bereitete Grignardlösung wurde nach Abkühlung 1 g Diacetylen in 17,5 ccm abs. Äther zutropft. Nach 30 Min. war mit dem Aufhören der Gasentwicklung die Reaktion beendet. Nun wurden 18,8 g C₁₉-Aldehyd (Rohprodukt, Gehalt etwa 7 g) in 100 ccm abs. Äther zutropft und weitere 12 Stunden gerührt. Darauf wurde mit Ammoniumchloridlösung zersetzt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ccm Petroläther (mit 95-proc. Methanol gesättigt) gelöst und 12-mal mit je 30 ccm 95-proc. Methanol (mit Petroläther gesättigt) ausgeschüttelt. Die vereinigten Methanol-Auszüge wurden 2-mal mit je 30 ccm Petroläther ausgeschüttelt, darauf mit Äther und Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Rückstand: 7 g zähes, gelb-rotes Öl.

UV.-Max. bei 290 m μ ($\epsilon = 28840$), in CH₃OH.

Bei mehrmaliger Verteilung zwischen Petroläther und 90-proc. Methanol stieg die Extinktion auf 55300.

*C*₄₂-Diin-Kohlenwasserstoff (XII)

Eine Lösung von 3,5 g XI in 70 cem Toluol wurde in der Siedhitze mit einer Lösung von 100 mg Toluolsulfosäure in 40 cem heißem Toluol versetzt. Unter heftigem Aufsieden setzte sofort die Wasserabspaltung unter Rotfärbung ein. Nach 2 Min. Sieden wurde rasch abgekühlt, mit 100 cem Petroläther verdünnt und die Lösung mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und vorsichtig bei maximal 40° Badtemp. eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd in einer Säule von 2,5 × 40 cm chromatographiert. Mit steigenden Mengen Benzolzusatz (bis 30%) wurde entwickelt und nach einem geringen Vorlauf die Hauptmenge des *C*₄₂-Diins eluiert. Eine geringe Menge wurde nach Abtrennung der Harze mit Petroläther/Methanol eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Schwefelkohlenstoff gelöst, die Lösung mit abs. Äthanol versetzt und i. V. eingengt. Es schied sich orange Kristalle ab. Ausbeute 400 mg. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Methanol wurden glänzende goldgelbe Blättchen vom Schmp. 168—169° erhalten (evak. Röhren).

Carr-Price mit SbCl₃ zunächst grün.

λ_{\max} . 430, 460 μ ($\epsilon = 75000, 59000$), in Äther.

<i>C</i> ₄₂ H ₅₁ (558,9)	Ber. C 90,26	H 9,74
	Gef. » 90,28	» 9,62

di-*cis*-Kohlenwasserstoff *C*₄₂H₅₈ (XIII)

Eine Lösung von 15½ mg XII in 20 cem Benzol wurde mit 200 mg 4-proc. Platinkohle 12 Stunden stehengelassen. Nach dem Absaugen der Platinkohle wurden 0,01 cem Chinolin und 500 mg Pd/CaCO₃ Katalysator zugesetzt. Die nachfolgenden Arbeitsgänge wurden unter Lichtausschluß bzw. bei Rotlicht ausgeführt. In etwa 8 Min. wurden 14,9 cem H₂ aufgenommen. Danach wurde der Katalysator abgesaugt, die benzolische Lösung bei 0° weitgehend eingengt und mit Methanol versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Benzol/Methanol umkristallisiert; Schmp. 142° (evak. Röhren).

Die Schmelze erstarrte und schmolz erneut bei 190°.

λ_{\max} . 296, 435, 457, 484 μ ($\epsilon = 35000, 91000, 114000, 86000$), in Äther.

<i>C</i> ₄₂ H ₅₈ (562,9)	Ber. C 89,62	H 10,39
	Gef. » 89,48	» 10,43

„all“-*trans*-Kohlenwasserstoff *C*₄₂H₅₈ (XIV)

Die Mutterlaugen des Hydrierungsproduktes XIII wurden nach dem Einengen in 100 cem Petroläther aufgenommen, die Methanolschicht verworfen, die Petrolätherlösung mit verd. Schwefelsäure, danach mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Zur rohen Petrolätherlösung (200 cem) wurden 1,5 mg Jod in 2 cem Petroläther gegeben und 30 Min. diffuses Tageslicht eingestrahlt. An der Glaswand schied sich hierbei schwarze Kristalle ab. Die Petrolätherlösung wurde abdekantiert und an Aluminiumoxyd (3,5 × 36 cm) mit steigendem Benzolzusatz bis zu 30% aufgetrennt.

Der Vorlauf (ohne Benzol) enthielt *C*₄₂-Diin (λ_{\max} . 430, 460 μ), etwa 3 mg Kristalle.

In der Säule verblieben eine rosarote und eine orange Zone. Die Säule wurde zerlegt, in drei Teilen mit Petroläther/Methanol eluiert und die Lösungen eingengt. Aus der oberen Zone wurden nach Eindampfen i. V. dunkelrot-violette Kristalle erhalten; sie wurden aus Benzol/Methanol mehrfach umkristallisiert Schmp. 190° (evak. Röhren).

λ_{\max} . 290, 445, 466, 496 μ ($\epsilon = 23000, 109000, 151500, 132000$), in Äther.

<i>C</i> ₄₂ H ₅₈ (562,9)	Ber. C 89,62	H 10,39
	Gef. » 89,43	» 10,53

Carr-Price. Löst sich rot und wird gleich indigoblau.

Die schwarzen Jodide wurden mit Aceton zerlegt. Nach 12 Stunden kristallisierten sehr wenig violette Kristalle an der Glaswand aus. Sie hatten das gleiche Spektrum wie der oben erhaltene *trans*-Kohlenwasserstoff XIV.

Eine Mischung der Kohlenwasserstoffe XIII und XIV (Schmp. 142° und Schmp. 190°) wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit 30-proc. Benzol im Petroläther wurde XIII quantitativ eluiert, während XIV in der Säule zurückblieb.

Stereo-isomerisierungsversuche mit di-*cis*-Kohlenwasserstoff C₄₂H₅₈, XIII → XIV

1. 1 mg XIII wurde in 350 ccm Äther mit drei 500-Watt-Lampen bestrahlt. Nach 3 Stunden sind die Maxima eindeutig zu denen der *trans*-Verbindung verschoben. Nach 6 Stunden wurde die Bestrahlung abgebrochen und die Lösung i. V. eingedampft. Es hinterließ ein kristalliner Rückstand, aus Benzol/Methanol 2-mal umkristallisiert, Schmp. 190°.

2. 2 mg XIII wurden in einer evakuierten Glaskugel (Ø 1 cm) etwa 30 sec. auf 145° erhitzt. Dabei schmelzen die Kristalle zu einer halbfesten Masse zusammen. Es wurde sofort gekühlt und mit Benzol aufgenommen. Das Spektrum zeigte weitgehend die *trans*-Maxima. Nach Anspritzen mit Methanol wurden violette Kristalle erhalten, die nach 2-maligem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol bei 190° schmelzen; Ausbeute 1,5 mg.

3. 0,3 mg XIII wurden im evakuierten Schmp.-Röhrchen ohne zu schmelzen 5 Min. auf 135° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Äther gelöst und das Spektrum aufgenommen; es wurden die Maxima von „all“-*trans*-C₄₂H₅₈ (XIV) erhalten. Bei einem zweiten Versuch wurde nach 5 Min. Erhitzen auf 135° bis zum Schmelzen weiter erhitzt; der Schmp. wurde jetzt bei 190° gefunden.

Zweistufige Stereo-isomerisierung von XIII durch Schmelzen, XIII → XV und XV → XIV

30 mg XIII wurden in dem schmalen Zwischenraum einer nach innen eingezogenen dünnwandigen Kugel in ein Ölbad von 180° getaucht und bis zum Schmelzen erhitzt. Nach dem Schmelzen wurde sofort abgekühlt, das Produkt in Benzol gelöst, die Lösung mit 3 Teilen Petroläther versetzt und an Aluminiumoxyd (Akt. III—IV) chromatographiert. Es wurde mit Petroläther/Benzol (4:1) entwickelt, wobei deutlich getrennt drei Zonen zu beobachten waren. Die Säule wurde nunmehr zerschnitten und die Zonen getrennt mit Petroläther/Alkohol eluiert. Die obere Zone enthielt „all“-*trans*-C₄₂-Kohlenwasserstoff (Schmp. 190°, λ_{max.} = 466 und 496 mμ), Ausbeute 10 mg reine Kristalle. Die mittlere Zone enthielt den mono-*cis*-C₄₂-Kohlenwasserstoff, während die untere Zone geringe Mengen Ausgangsmaterial enthielt. Das Eluat der mittleren Zone zeigte Maxima bei 355, 460 und 490 mμ (ε_{460/355} = 3,0). Nach dem Eindampfen hinterließ ein Öl, das in Benzol gelöst und mit Methanol angespritzt wurde. Nach Stehen im Eisschrank (-15°) konnte noch eine kleine Menge Kristalle abgetrennt werden (unreines di-*cis*). Die Mutterlauge zeigte jetzt ein Verhältnis der Extinktion 460/355 mμ von 2,8 (vgl. Fig. 5). Nach Eindampfen hinterließ ein Öl, das i. V. 3 Min. in einem Ölbad von 150—156° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde in 2 ccm Benzol gelöst und mit der dreifachen Menge Methanol versetzt. Sofort begann die Abscheidung von kristallisiertem „all“-*trans*-C₄₂-Kohlenwasserstoff. Umkristallisiert aus Benzol/Methanol Schmp. 190° (λ_{max} = 466 und 496 mμ); Ausbeute 11 mg.

Stereo-isomerisierung von mono-*cis*-Kohlenwasserstoff (XV) durch Licht

Eine Lösung von XV in Petroläther wurde in 1 cm Schichtdicke dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Nach 3/4 Stunden waren die Maxima nach 465 und 495 mμ gewandert. Nach 5 Stunden war das Maximum bei 355 mμ verschwunden (vgl. Fig. 5).

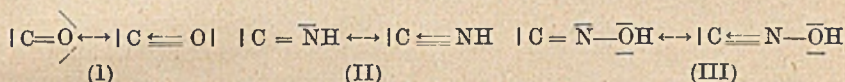
Mitteilungen aus dem Org.-Chem. Institut der Universität Frankfurt/M.*)

(Eingelaufen am 5. Mai 1951)

Zur Kenntnis der Umlagerungsvorgänge bei Diazo-ketonen, o-Chinondiaziden und Säureaziden**)

Von L. Horner, E. Spietschka und A. Gross

Verbindungen mit formal zweiwertigem Kohlenstoff sind im allgemeinen dann stabil, wenn sich in der Nachbarschaft ein Atom mit mindestens einem freien Elektronenpaar befindet, das zum Aufbau einer semipolaren Bindung „ausgeliehen“ werden kann. In der modernen Elektronensprache ordnet man dem Kohlenoxyd (I), der Isocyanwasserstoffsäure (II) und Knallsäure (III) folgende Formeln zu:



Befindet sich kein Elektronenspender in unmittelbarer Nachbarschaft zum Methylenkohlenstoff, wie z. B. in Derivaten des Methylen, die Staudinger¹⁾ bei der thermischen Zersetzung von Ketenen erwartete, so können sich diese Zwischenprodukte in einer Ausweichreaktion, etwa unter Ausbildung einer Doppelbindung oder Dimerisierung stabilisieren²⁾. Das freie Methylen und seine Derivate konnten jedoch bis heute noch nicht in Substanz oder in Lösung isoliert werden, da sie sofort in sich selbst, mit ihresgleichen oder mit anderen Lösungsgenossen abreagieren. Als erster Hinweis für die Möglichkeit einer vorübergehenden Existenz des Methylen können die Versuche von Pearson und Mitarb.³⁾ gelten, welche Diazomethan in hochverdünntem Zustand durch Belichten zersetzt und das freie Methylen auf Grund seiner Fähigkeit, Selen- oder Tellurspiegel aufzulösen, nachgewiesen haben.

In der vorliegenden Untersuchung sollte nun die Frage geprüft werden, wie sich solche Methylenderivate verhalten, welche nicht unmittelbar mit einem elektronenspendenden System verknüpft sind, sondern wie z. B. in V mit einem Carbonylsystem in Verbindung stehen.

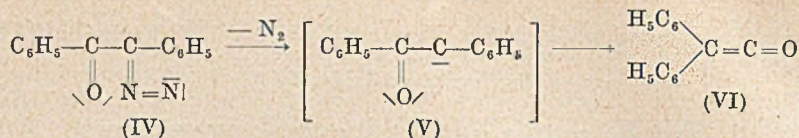
*) Die Arbeiten wurden mit Unterstützung der Farbwerke Höchst durchgeführt. Besonderen Dank schulden wir Herrn Prof. Dr. G. Ehrhart u. Herrn Dr. E. Fischer.

***) Gleichzeitig 2. Mitt. „Zur Kenntnis der o-Chinone“. Als 1. Mitt. soll A. 570, 89 (1950) gelten.

¹⁾ B. 46, 1437 (1913).

²⁾ Curtius und Koch, B. 18, 1293 (1885).

³⁾ Chem. Soc. 1938, 409.



Ein derartiger Zwischenzustand (V) wird wohl sicher bei der thermischen Zersetzung von Azibenzil (IV) durchlaufen. Trotzdem ist es bis jetzt noch niemals gelungen, das Primärprodukt der Zersetzung (V) etwa durch Abfangreaktionen nachzuweisen. Man erhält vielmehr immer, wie Schroeter⁴⁾ schon 1909 gezeigt hat, unter Abspaltung von Stickstoff Diphenylketen bzw. dessen Folgeprodukte (VI). Schroeter hat allerdings festgestellt, daß bei der thermischen Zersetzung von Azibenzil in Äthanol auch Benzoinäther gebildet wird. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich jedoch um eine Reaktion, welche über die unbeständige Diazoniumstufe verläuft. Wir haben uns nun die Aufgabe gestellt, durch Anwendung geeigneter Reagentien die Zwischenstufe (V) entweder abzufangen und zu fixieren oder aber durch geeignete Reaktionsbedingungen Aussagen über den Zustand einer Verbindung mit „zweiwertigem“ Kohlenstoff zu machen.

Zunächst erschien es zweckmäßig, die Zersetzung bei tiefer Temperatur vorzunehmen, um dadurch evtl. das Primärprodukt der Zersetzung (V) zu stabilisieren und gleichzeitig das abfangende System, das über eine besondere Reaktionsfähigkeit verfügen mußte, zu schonen. Dieser Forderung genügt die Anwendung von ultraviolettem Licht, das bereits bei 0° mit ausreichender Geschwindigkeit Verbindungen spaltet, welche die Gruppierung $-\text{C}-\text{C}=\text{N}=\overline{\text{N}}\text{I}$ (VII)



enthalten (z. B. Azibenzil, Diazoketone und o-Chinondiazide). So gibt Azibenzil (IV) in ätherischer Lösung bei der Belichtung Stickstoff ab und geht in Diphenylketen über, das sich in Substanz isolieren, oder in Form seiner Derivate (Säure, Ester, Anilid) nachweisen läßt.

Das Verhalten von Diazoketonen gegen UV-Licht

Eine Verbindungsklasse mit der Gruppierung VII liegt in den nach Arndt und Eistert⁵⁾ leicht zugänglichen Diazoketonen vor.

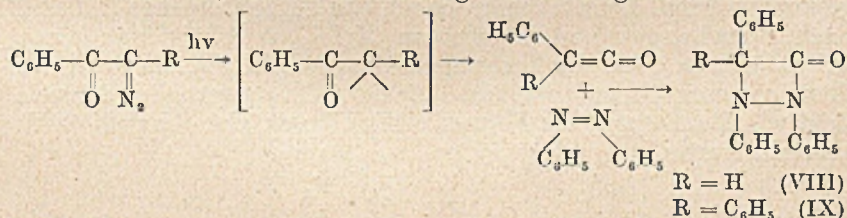
Diese Autoren konnten zeigen, daß sich die Diazoketone in ihren Umsetzungen mit Säuren, Halogenen usw. durchaus als Substitutionsprodukte des Diazomethans benehmen, daß aber mit Silberoxyd je nach dem herrschenden Reaktionsmedium unter Umlagerung die homologe Säure, deren Ester oder Amid entstehen.

⁴⁾ B. 42, 2346 (1909).

⁵⁾ B. 60, 1364 (1927); 61, 1122, 1949 (1928); Foerst Neuere Methoden S. 378.

Von Eistert⁶⁾ wurde eingehend der Mechanismus dieser Umsetzungen diskutiert und festgestellt, daß auf thermischem Wege bisher nur vom Azibenzil sowie von einigen Diacyl-diazomethanen aus Ketene erhalten werden konnten. Bei einfachen Diazoketonen dagegen steht der Nachweis von Keten als Zwischenprodukt noch aus, offenbar deshalb, weil die Aldoketene sofort in schwer depolymerisierbare Polyketene übergehen. Auf Grund des Verhaltens der Diazoketone im UV-Licht sind wir jedoch der Meinung, daß auch bei der thermischen Zersetzung der Diazoketone in Gegenwart von Silberoxyd Ketene als Durchgangsformen eine wesentliche Rolle spielen werden, stellt doch das UV-Licht nur eine andere, wenn auch — wie uns scheint — präparativ geeignetere Form der Aktivierung dar. So geht z. B. Benzoyl-diazomethan in benzolischer Lösung in Phenylketen über, das aber als Aldoketen instabil ist und sich leicht polymerisiert. Arbeitet man dagegen in Gegenwart von Wasser, Alkohol bzw. Anilin, so erhält man in guter Ausbeute Phenylessigsäure bzw. deren Ester und Anilid*).

Die Anwesenheit von Phenylketen läßt sich jedoch noch auf direktem Wege sichern. Belichtet man Benzoyl-diazomethan in Gegenwart von Azobenzol, so läßt sich ein schön kristallisiertes Addukt isolieren, dessen Entstehung wir wie folgt formulieren:



Auch in diesem Falle stabilisiert sich das „Methylen“ unter Umlagerung zum Keten, das mit der *cis*-Form des Azobenzols das Addukt VIII bildet. Azibenzil gibt mit Azobenzol im Licht das entsprechende Substitutionsprodukt (IX).

Zerfall der o-Chinondiazide im Licht

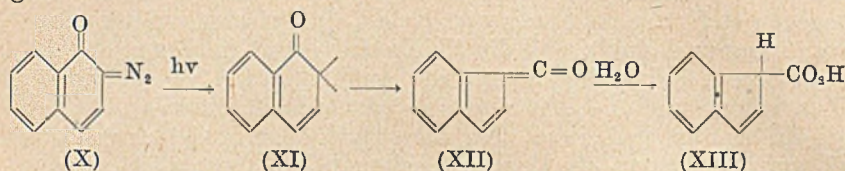
Von besonderem theoretischen und praktischen Interesse ist die Kenntnis der Lichtumwandlung von o-Chinondiaziden (X), die von O. Süss⁷⁾ in allen wesentlichen Punkten aufgeklärt worden ist. Süss

⁶⁾ B. 68, 208 (1935).

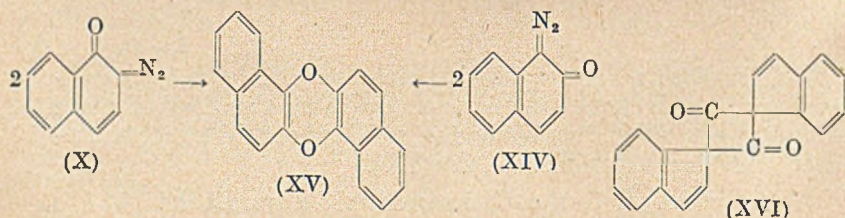
* Die Ausbeuten sind bei den wenigen bisher untersuchten Beispielen ausgezeichnet und liegen bei 90%. Es handelt sich demnach um ein besonders schonendes Verfahren, das bei tiefer Temperatur und in Abwesenheit von Katalysatoren arbeitet. Nachteilig ist die relativ lange Belichtungsdauer, die z. B. für einige Hundertstel Mol im diskontinuierlichen Verfahren etwa 3—4 Stunden beträgt. Das Ende der Reaktion läßt sich jeweils leicht an der Beendigung der Stickstoffentwicklung erkennen.

⁷⁾ A. 556, 65, 85 (1944).

führt die Umsetzung über eine „radikalartige Verbindung“ (XI), die nach Ringverengung das Keten (XII) liefern soll, welches dann in Gegenwart von Wasser in die Inden-3-carbonsäure (XIII) übergeht.



Wir haben uns mit Genehmigung von Herrn Dr. Süs ebenfalls mit dieser Substanzklasse beschäftigt und uns die Aufgabe gestellt, näheren Einblick in die Bindungsverhältnisse von XI bzw. XII zu bekommen. In Übereinstimmung mit der Anschauung von O. Süs erhält man in der Tat bei Belichtung in Alkohol den Ester von XIII und in Gegenwart von Anilin das entsprechende Säureanilid. Das Indenketen (XII) selbst konnte jedoch durch Belichten in abs. benzolischer Lösung unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß nicht gefaßt werden. Es entstehen vielmehr immer braune, amorphe Produkte, die wohl durch Polymerisation des Ketens zustandegewonnen sind. Zersetzt man jedoch das β -Naphthochinon- β -diazid nach Bamberger⁸⁾ in kochendem Xylol, so erhält man einen kristallisierten Stoff der Zusammensetzung $C_{20}H_{12}O_2$, der auch aus dem isomeren β -Naphthochinon- α -diazid (XIV) zugänglich ist und dem von Bamberger die Formel eines Dinaphylen-dioxyds (XV) zuerteilt wurde.



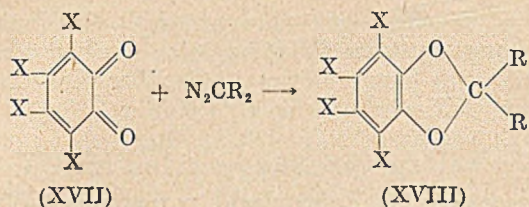
Wir konnten jedoch zeigen, wie auf Seite 23 ausgeführt werden soll, daß es sich um das dimere Keten (XVI) handelt.

Versuche mit o-Chinonen als Abfangreagentien

Gemeinsam mit E. Lingnau*) konnte gezeigt werden, daß halogenierte o-Chinone (XVII) glatt und in guter Ausbeute bereits im Dunkeln und bei Zimmertemperatur mit Diazomethan und seinen Derivaten zu Dioxymethylen-Systemen (XVIII) reagieren können.

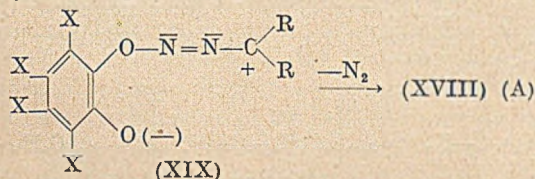
⁸⁾ J. pr. Chem. 105, 266 (1922—23)

*) A. 573, 33 (1951)

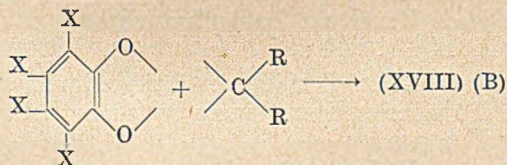


Die Theorie sieht hierbei prinzipiell 2 verschiedene Reaktionswege voraus:

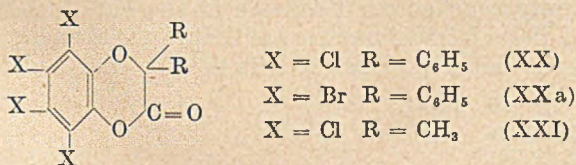
A. Primäre Anlagerung des Diazomethanderivates etwa zu einem Diazoenol-betain (XIX), aus welchem der Stickstoff unter Aufbau des Dioxymethylen-Ringes abgegeben wird:



B. Abspaltung des Stickstoffs (vielleicht auf katalytischem Wege) und Umsetzung des freien Methylen-Derivates mit einer der Reaktionsformen der o-Chinone.



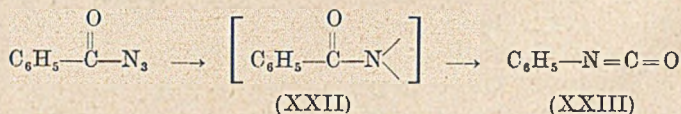
Da Diazoketone mit Tetrachlor-o-chinon (Cl_4oCh) bei Zimmertemperatur und im Dunkeln nicht reagieren, scheidet der Reaktionsweg A aus. Bei der Belichtung mit UV bildet sich jedoch mit Azibenzil ein definiertes Umsetzungsprodukt, welches aber nicht nach dem Reaktionsschema B zustande gekommen ist. Das Reaktionsprodukt enthält nämlich keinen Dioxymethylen-Ring, sondern ist auf Grund seiner Abbaureaktionen als ein Addukt aus Diphenylketen und Cl_4oCh aufzufassen (XX). Es läßt sich auch leicht aus Diphenylketen und Cl_4oCh direkt gewinnen. Das gleiche Produkt entsteht auch, wenn man Azibenzil in Gegenwart von Cl_4oCh kurz in Xylol erhitzt.



Aus diesem Ergebnis geht hervor, daß die Umlagerung des Methylen-carbonyl-Systems (VII) ungleich rascher verläuft, als die Abfangreaktion mit Tetrachlor-o-chinon. Der Konstitutionsbeweis für das Addukt XX wird auf Seite 24 geführt.

Das Verhalten von Säureaziden im UV-Licht

Auch Säureazide, z. B. Benzoylazid, verlieren im UV eine Molekel Stickstoff und gehen, ohne daß es bisher möglich gewesen wäre, die Zwischenstufe (XXII) abzufangen, in die Isocyanate über (XXIII). Es vollzieht sich also unter diesen Bedingungen bereits bei tiefer Temperatur ein Curtiusscher Abbau. Wie Powell⁹⁾ zeigen konnte, ist Triphenylmethyl als Abfangmittel zum Nachweis der Durchgangsformen (XXII) ungeeignet. Dieser negative Befund gibt den anschließend beschriebenen Versuchen mit Acrylnitril ein besonderes Gewicht.



Bereits Schroeter¹⁰⁾ und Eistert¹¹⁾ haben auf die Analogie des thermischen Zerfalls von Diazoketonen und Säureaziden hingewiesen. Dieser Vergleich hat offensichtlich auch für die Zersetzung im Licht Gültigkeit.

Mit dem Studium des Zerfalls von Aziden im Licht sind wir noch beschäftigt. Darüber soll zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden.

Polymerisationsversuche

Man läßt heute vielfach Reaktionen in Gegenwart einer polymerisationsfähigen Komponente, z. B. Acrylnitril, ablaufen, um aus dem Eintritt oder Ausbleiben der Polymerisation den Schluß auf An- oder Abwesenheit von Radikalen zu ziehen.

Wir haben ebenfalls diesen bequemen und — wie wir glauben — auch sicheren Weg beschritten und die Lichtzersetzung in Gegenwart von Acrylnitril vorgenommen. Azibenzil, Benzoyl-diazomethan, β -Naphthochinon- β -diazid lösen keine Polymerisation aus. Phenylazid und Benzoylazid verursachen im UV eine ganz schwache Trübung von Polyacrylnitril, die unter 1% liegt und sicher nichts mit dem Hauptgeschehen der Reaktion zu tun hat. Aus dem negativen Verlauf dieser Versuche sowie auf Grund des obengeschilderten Verhaltens geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß — wenn über-

⁹⁾ Am. Soc. 51, 2436 (1929).

¹⁰⁾ B. 42, 2336 (1909).

¹¹⁾ B. 68, 208 (1935).

haupt ein Methylenrumpf gebildet werden sollte — die Umlagerung zum Keten bzw. Isocyanat allen bisher angewandten Abfangreaktionen den Rang abläuft.

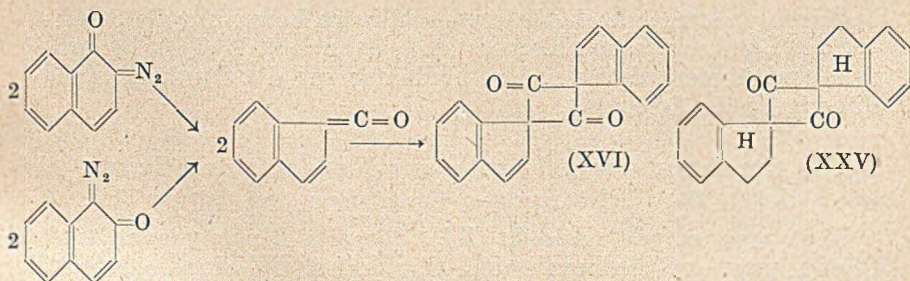
Konstitutionsbeweis für das Produkt $C_{20}H_{12}O_2$ von Bamberger

Die von Bamberger für das Zersetzungsprodukt vorgeschlagene Konstitution des 1,2-Dinaphtylen-dioxyds (XV) ist außerordentlich unwahrscheinlich, nachdem schon vorher von B. N. Ghosh¹²⁾ durch Umsetzung von α -Brom- β -naphtol mit Kaliumcarbonat und etwas Kupferpulver ein 1,2-Dinaphtylen-dioxyd hergestellt worden war, das sich vom Bambergerschen Produkt als verschieden erweist.

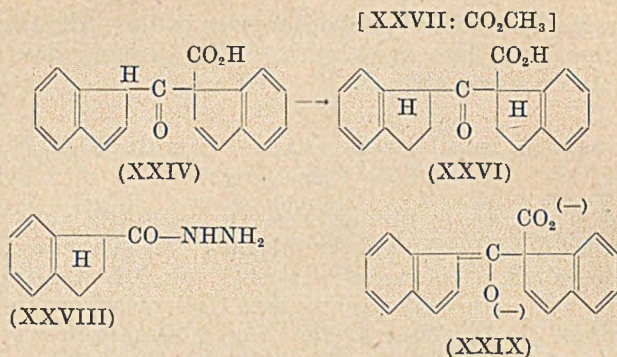
Auch die Abbaureaktionen sprechen gegen dieses Formelbild. Schon kurzes Kochen mit Eisessig — das Dinaphtylen-dioxyd von Ghosh wird daraus umkristallisiert — führt zur Bildung einer schön kristallisierten Carbonsäure (XXIV), die sich in Alkali mit tiefdunkelblauer Farbe löst. Sowohl in dem Produkt der thermischen Zersetzung als auch in seiner Carbonsäure lassen sich durch katalytische Hydrierung 2 Doppelbindungen nachweisen (XXV und XXVI). Diese beiden Verbindungen geben eine positive Enolreaktion. Diazomethan überführt die hydrierte Säure in den Ester (XXVII), der bei der Umsetzung mit Hydrazinhydrat 2 Mole 1-Indancarbonsäurehydrazid (XXVIII), mit Hydroxylamin 1-Indan-hydroxamsäure ergibt. Auch bei dem Versuch, XXVI mit Alkohol-Salzsäure zu verestern, erfolgt eine Säurespaltung.

Diese Abbauergebnisse vertragen sich ausgezeichnet mit der Struktur eines dimeren Ketens (XVI). Bemerkenswert ist die außerordentlich leichte Aufspaltung des β -Carbonesters (XXVII) mit Hydrazin bzw. Hydroxylamin.

Bildung und Abbau des Bambergerschen Produktes kommen in den nachstehenden Formeln zur Darstellung.



¹²⁾ Chem. Soc. **107**, 1588 (1915).



Die leichte Aufspaltbarkeit des Bambergerschen Stoffes durch verdünnte Säuren und Alkalien ist typisch für dimere Ketene mit ihrem Cyclobutandion-Ring. Die entstehende 3,3'-Di-indenketon-3-carbonsäure (XXIV) besitzt an der Methylengruppe des einen Indenringes noch ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom, das in Analogie zu den für die Kenntnis der chemischen Vorgänge bei der Diazotypie wichtigen Befunden von O. Süss ebenfalls mit Diazonium-Verbindungen kuppelt⁷⁾. Die hydrierte Carbonsäure dagegen hat diese Fähigkeit verloren. Recht merkwürdig und, wie uns scheint, auch vom theoretischen Standpunkt beachtenswert ist die tiefdunkelblaue Färbung, die man erhält, wenn man der alkoholischen Lösung von XXIV ein Stückchen Ätznatron zusetzt. Die Erklärung für die kräftige Farbvertiefung liegt wohl begründet: 1. in der Ausbildung des gekreuzten Doppelbindungssystems (XXIX) und 2. in der Umwandlung in ein Anion.

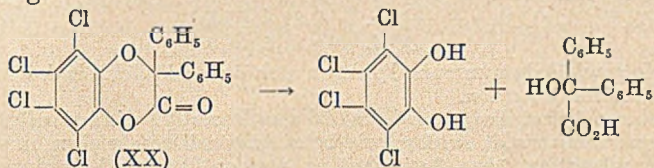
Die Aussichten, das Hydrolysenprodukt des Bambergerschen Stoffes auf dem Wege der Esterkondensation synthetisch aufzubauen, sind schlecht, da der hierzu notwendige Inden-3-carbonsäureester bereits unter der Einwirkung des alkalischen Kondensationsmittels in die isomere Inden-1-carbonsäure umgewandelt wird.

Wenn somit auch noch der letzte schlüssige Beweis für die Struktur des Bambergerschen Körpers fehlt, so spricht doch der lückenlose und übersichtliche Abbau eindeutig für die Struktur eines dimeren Inden-3-ketens.

Die Struktur der Addukte aus Ketenen und Tetrahalogen-o-Chinonen

Läßt man auf das Addukt XX, das aus Diphenylketen und Cl₄OCh bzw. aus Azibenzil und Cl₄OCh im UV-Licht entsteht, 2n-Natronlauge einwirken, so erhält man 2 saure Spaltstücke, die sich bei der Aufarbeitung sehr ähnlich verhalten. Deshalb wurde

das Gemisch der beiden Spaltprodukte zunächst mit Diazomethan behandelt und anschließend nochmals der Einwirkung von Alkali unterworfen. Man erhält dann — aus dem zuerst gebildeten Tetrachlor-brenzcatechin — Tetrachlor-veratrol und Benzilsäure. Dieser Abbau steht mit der Formel XX für das Addukt in bester Übereinstimmung:



Mit Br_2OCh erhält man das entsprechende Addukt (XX a). Die Verbindung aus Dimethylketen und Cl_4OCh (XXI) unterscheidet sich insofern von XX, als wohl die alkalische Aufspaltung des Laktone mit $2n\text{-NaOH}$, nicht dagegen die Hydrolyse der Ätherbindung gelingt. Beim Ansäuern bildet sich jeweils das unveränderte Laktone zurück.

Mit Aldo-ketonen ist uns bislang eine analoge Addition noch nicht gelungen.

Beschreibung der Versuche

Als Lichtquelle wurde eine Labortauchlampe S 81 der Quarzlampengesellschaft Hanau benutzt, die in einem mit Wasser durchströmten Quarzstutzen eingebaut war. Durch Kühlung mit Eiswasser kann man, ohne die Lebensdauer der Lampe zu beeinträchtigen, bei 0° arbeiten. Die so ummantelte Lampe wird in das Belichtungsgefäß eingeführt, das seitlich mit einem Gaseinleitungsrohr versehen ist. Die zur Belichtung nötige Flüssigkeitsmenge beträgt bei dieser Anordnung bei voller Raumausnutzung etwa 170 cm^3 . In der Regel durchspült man die Reaktionslösung während der Belichtung mit reinem Stickstoff, um auch eine ausreichende Durchmischung der Flüssigkeit zu garantieren. Das Belichtungsgefäß selbst steht wieder in einem Dewargefäß mit passender Kältemischung, so daß man auch unter 0° arbeiten kann.

Diphenylketen (VI) aus Azibenzil

4,4 g Azibenzil werden in 170 cm^3 abs. Äther gelöst und belichtet. Nach beendeter Stickstoffentwicklung (etwa 3 Std.) wird der Äther unter Stickstoff abgetrieben und das Diphenylketen i. V. abdestilliert. Die Ausbeute beträgt 3,5 g.

Durch Zusatz von überschüssigem Anilin zur ausbelichteten ätherischen Lösung erhält man 4,2 g Diphenyl-acetanilid vom Schmp. 180° .

Diphenyl-essigsäure aus Azibenzil. Belichtet man 4,4 g Azibenzil in einer Lösung von 165 cm^3 Dioxan und 5 cm^3 Wasser, so erhält man bei der Aufarbeitung in vorzüglicher Ausbeute Diphenyl-essigsäure vom Schmp. 145° .

Diphenyl-essigester aus Azibenzil. Führt man die Belichtung in Äthanol durch, so erhält man in guter Ausbeute den Äthylester, der bei 57° schmilzt.

Polymeres Phenylketen aus Benzoyl-diazomethan

3 g Substanz werden in 170 cm³ Äther gelöst und belichtet. Unter Stickstoff-entwicklung scheidet sich nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag ab, der auch die Lampe bedeckt und durch Absorption des UV-Lichtes die Zersetzung verlangsamt. Die amorphe Substanz ist bei 260° noch nicht geschmolzen. Sie ist praktisch in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich und färbt sich mit conc. Schwefelsäure kirschrot.

$(C_8H_6O)_x$ (118) _x	Ber.	C 81,3	H 5,1
	Gef.	» 81,5	» 5,4

Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte wegen der Unlöslichkeit des Polymeren nicht durchgeführt werden.

Phenyllessigsäure, Ester und Anilid aus Benzoyl-diazomethan

Die Umsetzung wurde analog, wie beim Azibenzil beschrieben, in wäßrigem Dioxan durchgeführt. Aus 3 g Substanz wurden 2,6 g Phenyllessigsäure vom Schmp. 76° erhalten.

Aus 3 g der Diazoverbindung erhält man in abs. Alkohol 3 g Ester vom Sdp. 225°.

3 g werden in 165 cm³ wasserfreiem Dioxan und 5 cm³ Anilin gelöst und belichtet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand schmilzt aus Alkohol umkristallisiert bei 116°. Ausbeute 4,5 g.

Nachweis des monomeren Phenylketens durch Addition an Azobenzol

3 g Benzoyl-diazomethan werden mit 3,6 g Azobenzol in 170 cm³ Benzol belichtet. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende rote Öl in heißem Methanol aufgenommen. Nach einigem Stehen scheidet sich schwach gelb gefärbte derbe Kristalle ab, die sich durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol leicht reinigen lassen. Schmp. 92°. Ausbeute 2 g.

$C_{20}H_{16}ON_2$ (300)	Ber.	C 80,0	H 5,3	N 9,3
	Gef.	» 80,2	» 5,3	» 9,4

Addukt aus Diphenylketen und Azobenzol (IX)

4,4 g Azibenzil und 3,6 g Azobenzol werden in 170 cm³ abs. Äther wie üblich belichtet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende gelbliche Rückstand wird mit wenig Alkohol ausgewaschen und dann aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4,5 g farblose, derbe Kristalle, die bei 173° schmelzen. Die Substanz ist mit dem von A. H. Cook und D. G. Jones¹³⁾ hergestellten Körper identisch.

3-Inden-carbonsäure-äthylester aus β-Naphtochinon-β-diazid

3,4 g von X werden in abs. Äthanol gelöst und 2 Blasen gasförmige Salzsäure eingeleitet. Es wird bei Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff so lange belichtet, bis eine entnommene Probe nicht mehr mit Naphthen kuppelt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Bicarbonat gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Sdp. 160°/16 mm, Ausbeute 2,5—3 g.

$C_{12}H_{12}O_2$ (188)	Ber.	C 76,6	H 6,4
	Gef.	» 76,7	» 6,6

3-Inden-carbonsäureanilid. 1,7 g von X werden in 170 cm³ Benzol, in welchem 2 g Anilin gelöst sind, bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung belichtet. Aus

¹³⁾ Chem. Soc. 1941, 189.

dem Destillationsrückstand läßt sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol oder verd. Alkohol 1,2 g des Anilids herausarbeiten. Aus Benzol Blättchen vom Schmp. 162°.

$C_{16}H_{13}ON$ (235)	Ber.	C 81,7	H 5,5	N 5,9
	Gef.	» 81,7	» 5,8	» 5,9

Zersetzung von Benzoylazid im UV-Licht

14,7 g des trockenen Säureazids werden in 100 cm³ gelöst und bei +6° unter Durchleiten von trockenem Stickstoff 12 Std. belichtet. Die braunrote, stechend riechende Lösung wird mit 10 cm³ Anilin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Diphenyl-Harnstoff kristallisiert aus. Die Gesamtmenge beträgt 12 g (56% d. Th.). Schmp. 232,5°.

Die Mutterlauge wird zur Trockene eingedampft und der mit Kristallen durchsetzte schmierige Rückstand mit Petroläther durchgearbeitet. Es lassen sich 6 g eines hellen, kristallisierten Produktes gewinnen, das auf Ton abgepreßt wird. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man die farblosen Rhomben des Benzanilids vom Schmp. 165°, Ausbeute 30,4%. Es werden somit insgesamt 87% des eingesetzten Säureazids in Form seiner Umsetzungsprodukte gefunden. In Petroläther als Lösungsmittel läßt sich Phenyl-isocyanat, mit Alkohol das Phenylurethan isolieren.

Dimeres 3-Indenketen (XVI)

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit und unter Stickstoff wird in 50 cm³ siedendem abs. Xylol langsam eine Lösung von 10 g β -Naphthochinon- β -diazid in 100 cm³ abs. Xylol zugetropft. Es tritt eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung unter Aufsieden ein. Nach 3-stündigem Rückflußkochen engt man die Lösung i. V. solange ein, bis sich größere Mengen des Diketens abgeschieden haben und das Stoßen störend wird. Man läßt erkalten, filtriert ab, wäscht mit Xylol und setzt das Einengen fort. Auf diese Weise erhält man 6—7 g des Diketens, das sich aus Chloroform oder viel Essigester umkristallisieren läßt und dann bei 256° schmilzt.

$C_{20}H_{12}O_2$ (284)	Ber.	C 84,5	H 4,2
	Gef.	» 84,3	» 4,4

Dimeres 1-Indanketen (XXV)

0,7 g (2,5 mMol) Di-indenketen werden in 100 cm³ heißem Essigester gelöst und in eine Schüttelente gespült. Nach dem Erkalten gibt man Raney-Nickel hinzu und hydriert. Es werden 115 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. 120 cm³). Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand aus wenig Benzol umkristallisiert. Es scheiden sich gelbliche Drusen ab, die bei 200—201° schmelzen.

$C_{20}H_{18}O_2$ (288)	Ber.	C 83,3	H 5,5
	Gef.	» 83,6	» 5,3

3,3'-Di-indenketon-3-carbonsäure (XXIV)

5 g Di-indenketen werden in 100 cm³ ungefähr 98-proc. Eisessig in der Hitze gelöst. Nach dem Erkalten kristallisiert die Ketocarbonsäure in rötlichen Nadeln aus. Aus der Mutterlauge erhält man durch Einengen noch eine geringe Menge der Ketosäure, insgesamt etwa 3 g. Die Substanz fällt, aus Eisessig oder Essigester umkristallisiert, in farblosen Kristallen an, die sich leicht rötlich färben und bei 182—183° schmelzen. Mit FeCl₃ rote Enolreaktion, mit Alkali tiefblaue Färbung¹⁴⁾. Die Substanz ist in Bicarbonat löslich und kuppelt mit Diazoniumverbindungen.

$C_{20}H_{14}O_3$ (302)	Ber.	C 79,4	H 4,6
	Gef.	» 79,4	» 4,8

¹⁴⁾ Wislicenus A. 436, 32 (1924)

1,1'-Di-indan-ke-ton-1-carbonsäure (XXVI)

3 g von XXIV werden in 50 cm³ Essigester mit Raney-Nickel hydriert. Es werden 450 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. 480 cm³). Der Abdampfdruckstand läßt sich aus Benzol-Petroläther umkristallisieren. Schmp. 110°. (Zers.) Gibt eine rote Enolreaktion und ist in Bicarbonat löslich.

C ₂₀ H ₁₈ O ₃ (306)	Ber.	C 78,5	H 5,9
	Gef.	» 78,7	» 5,5

Beim Versuch mit Äthanol und Chlorwasserstoffgas den Ester darzustellen, erhält man nur 1-Indan-carbonsäuremethylester vom Sdp. 138°/16 mm. Das Säurehydrazid schmilzt bei 128°.

Methylester von XXVI. Zu einer Lösung von 1 g der Säure in wenig Äther gibt man die berechnete Menge einer ätherischen Diazomethanlösung. Nach 1/2 Std. vertreibt man den Äther und destilliert den öligen Rückstand i. V. Sdp. gegen 220°/5 mm. Man erhält 0,8 g eines zähen gelblichen Öles.

C ₂₁ H ₂₀ O ₃ (320)	Ber.	C 78,7	H 6,2
	Gef.	» 78,6	» 6,0

1-Indan-carbonsäure-hydrazid. 0,4 g des Esters, 2 cm³ Äthanol und 0,25 cm³ Hydrazinhydrat werden 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten kristallisiert das Hydrazid aus. Schmp. 128°. Die Mischprobe mit einem synthetischen Produkt liegt bei 128°. Ausbeute etwa 0,3 g.

C ₁₀ H ₁₂ ON ₂ (176)	Ber.	N 15,9
	Gef.	» 16,0

1-Indan-hydroxamsäure. 0,4 g Ester werden mit 5 cm³ einer an Hydroxylamin äquivalenten alkoholischen Lösung (2 Mol) 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach 24 Std. wird die ausgefallene Hydroxamsäure abfiltriert und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Die Substanz schmilzt bei 170° u. Z. und gibt eine dunkelrote Reaktion mit Fe Cl₃.

C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N (177)	Ber.	C 67,8	H 6,2	N 7,9
	Gef.	» 67,6	» 6,5	» 8,2

Zersetzung von Azibenzil
mit Tetrachlor-o-chinon im UV-Licht

0,02 Mol Azibenzil und etwa 1/3 der berechneten Menge an Cl₄OCh wurden in 170 cm³ Äther gelöst und unter Stickstoff belichtet. Nach 1 Std. wurde das 2. Drittel von Cl₄OCh in fester Form zugegeben, nach einer weiteren Std. der Rest. Die Belichtungsdauer betrug insgesamt 4 Std. Die Außenkühlung erfolgte mit Eiswasser.

Bereits aus der Reaktionslösung hatten sich in geringer Menge farblose Kristalle abgeschieden, die mit dem Hauptprodukt der Reaktion identisch waren. Dieses gewinnt man durch Abdampfen des Äthers und Anreiben des teilweise kristallisierten Rückstandes mit Methanol. Man erhält dann 2,2 g eines farblosen Produktes, das, mit Äther und Petroläther gewaschen, bei 186° schmilzt. Die Substanz kann man aus wenig Tetrachlorkohlenstoff unter Zugabe von etwas Tierkohle umkristallisieren. Schmp. 187°. Sie ist identisch mit der nachstehend beschriebenen Substanz. Aus der Mutterlauge läßt sich aus viel Harz das kristallisationsfröudige Tetrachlor-brenzkatechin isolieren, das wahrscheinlich der Belichtung von Cl₄OCh seine Entstehung verdankt.

Addukt aus Diphenyl-ke-ton und Tetrachlor-o-chinon (XX)

23 g Cl₄OCh wurden in 180 cm³ abs. Äther gelöst und im Kolben mit Rückflußkühler auf ein Mal mit der Lösung von 19 g Diphenylketen in 80 cm³ abs. Äther versetzt. Unter vorübergehender Farbvertiefung und Aufsieden des Äthers

findet die Umsetzung statt. Nach 2 Std. hatten sich 33 g farblose Kristalle abgeschieden. Aus Tetrachlorkohlenstoff stark lichtbrechende, kurze, farblose Säulen vom Schmp. 188°. Ausbeute 80%.

$C_{20}H_{10}O_3Cl_4$ (440)	Ber.	C 54,5	H 2,3
	Gef.	» 54,7	» 2,5

Addukt aus Tetrabrom-o-chinon und Diphenylketen (XXa). Der Ansatz wurde mit 8,3 g Br_2OCh und 2,4 g Diphenylketen ganz analog durchgeführt. Man erhält 5,1 g schwach gelb gefärbter Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther rein weiß werden und bei 218° schmelzen.

$C_{20}H_{10}O_3Br_4$ (618)	Ber.	C 38,8	H 1,6
	Gef.	» 39,6	» 1,5

Umsetzung von Dimethylketen mit Tetrachlor-o-chinon (XXI)

In die mit einer Kältemischung gekühlte Vorlage einer Destillationsapparatur, die mit Tropftrichter und CO_2 -Einleitungsrohr versehen ist, wurden 3 g Cl_4OCh in 50 cm³ abs. Äther gegeben. Im Reaktionskolben läßt man im Kohlendioxidstrom 10 g α -Bromisobutyrylbromid in 50 cm³ Äther langsam zu 3 g Zinkspänen tropfen. Das gebildete Keten wird mit dem siedenden Äther in die Vorlage abgetrieben. Die zunächst noch hellrote Lösung erhitzt man unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit unter Rückfluß rasch zum Sieden. Die Lösung hellt sich deutlich auf und gleichzeitig scheiden sich helle Flocken — wahrscheinlich polymeres Keten — ab. Aus der filtrierten Reaktionslösung erhält man nach dem Eindampfen Kristalle, die aus Äther umkristallisiert bei 148—149° schmelzen. Ausbeute 1,1 g.

$C_{10}H_8O_3Cl_4$ (316)	Ber.	C 38,0	H 1,9
	Gef.	» 37,6	» 1,9

Die Substanz geht beim Erhitzen mit 2n-Natronlauge langsam, aber vollständig in Lösung. Beim Ansäuern scheidet sie sich unverändert wieder aus. Mischprobe 145—147°.

Der Abbau des Addukts XX

4,4 g wurden 15 Min. mit 2n-Natronlauge gekocht. Beim Stehen über Nacht hatten sich etwa 20 mg einer schön kristallisierten roten Substanz abgeschieden, deren Konstitution uns noch unbekannt ist. Das braune Filtrat wurde unter Äther mit 2n-Schwefelsäure angesäuert. Es schied sich hierbei aus dem wäßrigen Medium etwa 1 g einer farblosen, pulvrigen Substanz aus, mit deren Strukturauflklärung wir noch beschäftigt sind. Die Ätherlösung wurde mit überschüssigem Diazomethan versetzt und nach einigem Stehen abgedampft. Es blieb eine schwach gelb gefärbte Kristallmasse zurück, aus der sich mit Methanol 2,2 g Tetrachlor-*veratrol* herausarbeiten ließen. Schmp. 88°, Mischprobe 88°. Die Mutterlauge wurde mit festem Ätzkali versetzt und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser schied sich erneut etwas Tetrachlor-*veratrol* ab, das abgetrennt wurde. Die wäßrige Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert.

Das nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende braune Öl wurde mit Wasser ausgekocht und mit Tierkohls geklärt. Nach Wiederholung dieser Operation schieden sich beim Eindunsten der wäßrigen Lösung etwa 50 mg farblose Kristalle ab, die sich in der Mischprobe und Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure als Benzilsäure zu erkennen gaben.

Polymerisationsversuche mit Acrylnitril

a) 2,2 g Azibenzil wurden in 20 cm³ Acrylnitril und 150 cm³ Benzol gelöst und unter Stickstoff mit UV belichtet. Die Lösung blieb völlig klar. Durch Destillation ließen sich wieder 168 cm³ Lösungsmittel zurückgewinnen.

b) 1,5 g Benzoyl-diazomethan wurden, wie unter a) beschrieben, belichtet. Es trat nur eine geringfügige Trübung auf, für die wohl polymeres Keten verantwortlich zu machen ist.

c) 1,7 g β -Naphthochinon- β -diazid wurden in Gegenwart von Acrylnitril und Benzol belichtet. Die Lösung färbte sich tiefrot; es trat aber nicht die Spur einer Polymerisation auf.

d) 3 g Benzoyl-azid wurden in 20 cm³ Acrylnitril und 150 cm³ Benzol 4 Std. belichtet. Es trat eine ganz geringfügige Trübung von Poly-acrylnitril ein (ungefähr 100 mg). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Isoocyanat mit Anilin zum Diphenylharnstoff umgesetzt.

e) 2,4 g Phenylazid wurden in 20 cm³ Acrylnitril und 160 cm³ Benzol 3 Std. unter Kohlendioxyd belichtet. Die Lösung färbte sich tiefbraun und schied beim Stehen eine Menge tiefbrauner Flocken ab (etwa 0,1 g Poly-acrylnitril).

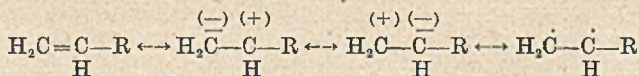
Aus dem Ansatz ließen sich wieder 178,5 cm³ Lösungsmittel abdestillieren. Der Rückstand bestand in der Hauptsache aus Phenyl-azid neben wenig eines in Eisessig leicht löslichen Harzes.

Zur Kenntnis der o-Chinone III

Die Umsetzung von o-Chinonen mit Diazomethan und seinen Derivaten

Von Leopold Horner und Eberhard Lingnau

In der 1. und 2. Mitteilung¹⁾ konnte gezeigt werden, daß substituierte o-Chinone mit Verbindungen, die Doppelbindungen in spezifischer Verknüpfung enthalten, in zwei Richtungen im Sinne anomaler Dien-Synthesen reagieren können. Die „spezifische Verknüpfung“, d. h. der Einfluß nachbarständiger Gruppen hat offensichtlich maßgebenden Einfluß darauf, welche Reaktionsform der Doppelbindung im Resonanzvorgang überwiegt. Die Theorie sieht folgende Möglichkeiten voraus:

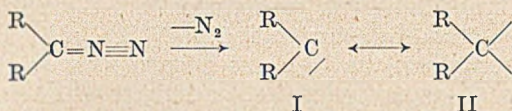


Die Natur des Substituenten R entscheidet im Zusammenwirken mit den übrigen Bedingungen darüber, ob und in welcher Richtung eine Reaktion eintritt. Derartige Zustandsänderungen der Doppelbindung sind zweifellos dafür verantwortlich zu machen, daß z. B. Styrol sehr wohl mit Tetrachlor-o-chinon (Cl₄-o-Ch) reagiert, nicht dagegen Acrylsäure-Derivate.

Ein System, das mit dem π -Elektronenpaar einer C—C-Doppelbindung in formaler Hinsicht manche gemeinsamen Züge aufweist, ist das aus dem Diazomethan und dessen Derivaten hervorgehende Methylen. Dieses besitzt, klassisch gesehen, einen 2-wertigen Kohlen-

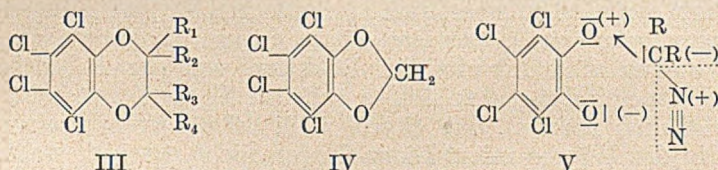
¹⁾ Als erste Mitteilung dieser Untersuchungsreihe gilt A. 570, 89 ff. (1950). II. Mitteilung A. 573, 17 (1951).

stoff. In der modernen Elektronensprache ist es durch ein Elektronensextett (I) mit nur zwei homöopolaren Bindungen ausgestattet.



Die Reaktionsform (I) besitzt demnach — allerdings an ein einziges Kohlenstoffatom geknüpft — die gleichen Angriffspunkte wie eine C—C-Doppelbindung in der polaren Form, nämlich einerseits das Elektronenpaar und andererseits die Elektronenlücke.

Von diesem formalen Gesichtspunkt aus ist es in der Tat wenig überraschend, daß Cl₄-o-Ch mit Diazomethan und seinen Derivaten bei Zimmertemperatur und bei Ausschluß von Licht spontan unter Abspaltung von N₂ reagiert. Man erhält dann in Analogie zu den Umsetzungen mit Olefinen zu Benzodioxan-Systemen (III) Verbindungen mit dem Dioxymethylenring (IV).



In energetischer Hinsicht ist zweifellos der Übergang aus dem o-Chinonsystem in den aromatischen Zustand das treibende Moment.

Wie beim Olefin, das zunächst mit Cl₄-o-Ch zu einem tiefgefärbten Assoziationskomplex zusammentritt und erst hieraus sich zur Bildung eines Benzodioxan-Systems oder einer Verbindung mit α -Diketobrücke entschließt, kann man annehmen, daß sich auch Diazomethan mit Cl₄-o-Ch zu dem Primäraddukt (V) zusammenschließen kann, aus welchem unter Abspaltung von N₂ sich schließlich die Dioxymethylen-Verbindung (IV) bildet. Anlaß zum Ablauf der Reaktion ist wohl die polare Struktur des Diazomethans.

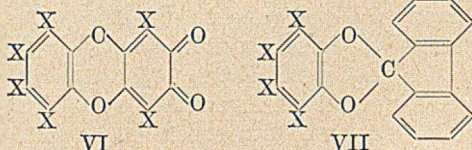
Diese Umsetzung ist nicht neu. Bereits Biltz und Paetzold²⁾ haben die Bildung von Methyleneäthern am Phenanthrenchinon, Benzil, Dibrombenzil, Furil, β -Naphthochinon und Alloxan beobachtet. Als Nebenprodukte entstehen jeweils durch Anlagerung des „Methylens“ an das Carbonyl Aethylenoxyd-Derivate³⁾. In der Geschwindigkeit der Umsetzung mit Diazomethan stehen jedoch, wie wir uns überzeugt haben, die substituierten o-Chinone obenan. Sie

²⁾ A. 433, 71 und 81 (1923).

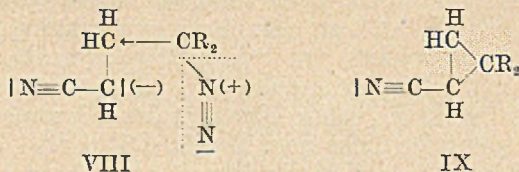
³⁾ Vgl. F. Arndt und Mitarbeiter B. 62, 48 (1929) und M. 59, 210 (1932) sowie die Monographie von B. Eister in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I“ Bln. 1944, S. 375f.

erfolgt bereits in verdünnt-ätherischer Lösung bei Zimmertemperatur sehr lebhaft.

Wir haben eine Reihe von substituierten o-Chinonen, z. B. auch Hexahalogen-o-chino-brenzcatechinäther (VI) mit Diazomethan, Diphenyl-diazomethan und 9-Diazo-fluoren umgesetzt und jeweils die erwarteten Dioxymethylen-Verbindungen erhalten. Diese geben analog den Benzodioxanen mit einem Tropfen HNO_3 in konz. H_2SO_4 kräftige blaue, nach rot wechselnde Farbreaktionen⁴⁾. Mit 9-Diazo-fluoren entstehen Spirane der Struktur VII.



Es ist schon lange bekannt, daß Diazomethan und seine Derivate mit olefinischen, aber auch aromatischen Doppelbindungen zu reagieren vermögen⁵⁾. Weniger dürfte dagegen bekannt sein, daß die Neigung zum Eintritt der Reaktion von der Polarität der C—C-Doppelbindung abzuhängen scheint. Es muß auf jeden Fall nachdenklich machen, daß Styrol auch bei längerem Stehen und auch in der Wärme mit 9-Diazo-fluoren nicht reagiert, wohl aber mit Acrylnitril und Methylvinylketon*) bereits bei Zimmertemperatur eine merkliche Stickstoffentwicklung eintritt. Auch in diesem Falle scheint die C—C-Doppelbindung durch die stark elektronenabziehende Wirkung der Cyan- bzw. Acetylgruppe aus der polaren Form über das polare Addukt (VIII) schließlich zum Cyclopropan-System (IX) zu



reagieren. Wir sind dabei, zu prüfen, ob sich dieser Effekt zur Ermittlung der verschiedenen „Polarität“ einer C—C-Doppelbindung verwenden läßt**).

⁴⁾ Vgl. auch A. 570, 89 (1950).

⁵⁾ Vgl. die unter ³⁾ genannte Arbeit von Eistert, S. 388 ff.

*) Für die Überlassung von Methylvinylketon haben wir Herrn Dr. Hopff herzlich zu danken.

**) Es soll auch geprüft werden, ob man von o-Chinonen ausgehend mit geeigneten biologisch möglichen Verbindungen Dioxymethylen-Ringe aufbauen kann.

Die von Schönberg⁶⁾ kürzlich veröffentlichte Beobachtung, daß 9-Diazo-fluoren und Benzopersäure in benzolischer Lösung spontan N₂ abspalten und in Fluorenen und Benzoessäure übergehen, gehorcht wahrscheinlich auch einem polaren Mechanismus. Diese Umsetzung zeigt in formaler Hinsicht eine völlige Analogie zu der Umsetzung von 9-Diazo-fluoren mit o-Chinonen. Das Fluorenen entspricht völlig dem Spiran mit seinem Dioxymethylen-Ring.

Ein Mechanismus, der die o-Chinone aus der Radikalform heraus reagieren läßt, ist wohl insbesondere im Hinblick auf die interessanten Ergebnisse von G. O. Schenk⁷⁾ abzulehnen. Dieser Autor konnte zeigen, daß o-Chinone erst nach Belichtung in phototrope Biradikale übergehen und dann als Ausdruck ihres Radikalzustandes mit SO₂ als abfangendem Reagenz reagieren können.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Tetrachlor-o-Chinon mit Diazomethan

Zu 100 cem einer 2-proc. ätherischen Diazomethan-Lösung werden 500 cem einer 2-proc. ätherischen Lösung von Cl₄-o-Ch bei Zimmertemperatur im Vorlauf mehrerer Std. zugetropft. Die Reaktion tritt unter Stickstoff-Entwicklung augenblicklich ein und ist mit Zugabe des letzten Tropfens Chinonlösung beendet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben in guter Ausbeute farblose Nadeln zurück. Aus Methanol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 174°. Der Stoff ist identisch mit dem von Kaku, Ittyoda und Ri⁸⁾ durch Abbau des 5,5'-Dichlorsesamins erhaltenen Tetrachlor-brenzcatechin-methylenäthers (IV). Eine Lösung der Substanz in konz. H₂SO₄ färbt sich bei Zugabe von Nitrat rot.

Br₄-brenzcatechin-methylenäther

Aus 100 cem 2 proc. ätherischer Diazomethan-Lösung und 300 cem 3,3-proc. Br₄-o-Ch-Lösung in analoger Weise hergestellt. Farblose Nadeln aus Dioxan + Methanol (1:1) Schmp. 208°. Identisch mit dem von Raiford und Oberst⁹⁾ durch Bromierung von Piperonal erhaltenen Produkt. Farbreaktion mit H₂SO₄ und Nitrat himmelblau.

Methylenäther des Hexabrom-o-chino-brenzcatechinäthers (VI, X=Br)

Eine Lösung des Äthers in Dioxan wird mit überschüssiger Diazomethan-Lösung in Dioxan versetzt. Nach mehrstündigem Stehen ist die Stickstoffentwicklung beendet. Das Reaktionsprodukt wird durch Methanolzusatz gefällt und aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Nadelchen, Schmp. 340°.

C ₁₃ H ₂ O ₄ Br ₆ (702)	Ber. C 22,3	H 0,29
	Gef. » 22,7	» 0,99

Die entsprechend hergestellte Hexachlor-Verbindung bildet farblose Nadelchen vom Schmp. 296°. Die Farbreaktionen mit H₂SO₄-HNO₃ sind bei den beiden letztgenannten Methylenäthern sowie allen anderen untersuchten Umsetzungsprodukten aus o-Chinonäthern und Diazomethan-Derivaten rot und wenig charakteristisch. Nach mehrstündigem Stehen scheint sich der o-Chinonäther (VI) zurückzubilden.

C ₁₃ H ₂ O ₄ Cl ₆ (435)	Ber. C 35,90	H 0,47
	Gef. » 35,35	» 0,89

⁶⁾ Nature 166, 788 (1950), Angew. Ch. (Rd.) 63, 54 (1951)

⁷⁾ Angew. Ch. (Rd.) 62, 481 (1950).

⁸⁾ J. Pharm. Soc. Japan 58, 191 ff. (1938); ref. i. C 1939, I, 434.

⁹⁾ Am. Soc. 55, 4288 ff. (1933).

Umsetzung von Diphenyldiazomethan mit $\text{Cl}_4\text{-o-Ch}$

Eine Lösung von Diphenyl-diazomethan¹⁰⁾ in Petroläther wird solange zu einer 20-proc. benzolischen Lösung von $\text{Cl}_4\text{-o-Ch}$ getropft, bis die Farbe nach gelb umschlägt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das beim Anreiben mit Äthanol erstarrt. Aus Äthanol erhält man in guter Ausbeute farblose Nadeln vom Schmp. 143°. Farbreaktion rot.

$\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_4$ (412,1)	Ber. C 55,4	H 2,4
	Gef. *) » 54,5	» 2,4

Umsetzung von Diphenyl-diazomethan mit $\text{Br}_4\text{-o-Ch}$

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhält man aus $\text{Br}_4\text{-o-Ch}$ farblose Nadeln (aus Dioxan + Methanol 1:1) vom Schmp. 175°. Farbreaktion blau.

$\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_4$ (589,9)	Ber. C 38,7	H 1,7	Br 54,2
	Gef. » 38,1	» 1,7	» 53,1

Umsetzung von Diphenyl-diazomethan mit Hexabrom-o-chinobrenzcatechinäther

Eine Lösung von Diphenyl-diazomethan in Dioxan wird mit der äquivalenten Menge des festen o-Chinon-äthers versetzt. Unter Stickstoffentwicklung geht dieser allmählich in Lösung. Das Umsetzungsprodukt scheidet sich aber sofort wieder in Gestalt rosafarbter Blättchen ab. Nach 2 Std. wird zur Beendigung der Reaktion noch $\frac{1}{2}$ Std. unter gelegentlichem Umschütteln auf dem Wasserbad gekocht. Die Verbindung läßt sich aus viel Dioxan umkristallisieren und bildet dann schwach rosafarbige Blättchen vom Schmp. 321°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Br}_6$ (853,8)	Ber. C 35,2	H 1,2	Br 56,2
	Gef. » 35,1	» 1,2	» 54,8

Umsetzung von 9-Diazofluoren mit $\text{Cl}_4\text{-o-Ch}$ (a)u. $\text{Br}_4\text{-o-Ch}$ (b)

a) Eine Lösung von 4,5 g $\text{Cl}_4\text{-o-Ch}$ in 30 ccm Benzol wird mit einer Lösung von 2 g 9-Diazofluoren¹¹⁾ in 20 ccm Benzol versetzt. Nach kurzer Zeit setzt eine lebhaft Gasentwicklung unter Selbsterwärmung ein. Es scheiden sich farblose Kristalle ab, die in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich sind (VII, X=Cl). Die Verbindung ist etwas löslich in Dioxan, Äther und Aceton. Schmp. 291°.

$\text{C}_{19}\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_4$ (410,1)	Ber. C 55,6	H 2,0
	Gef. » 55,2	» 2,2

Farbreaktion mit $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ violett.

b) Eine Lösung von 2,9 g 9-Diazofluoren in 15 ccm Benzol wird mit einer Lösung von 6,3 g $\text{Br}_4\text{-o-Ch}$ in 20 ccm Benzol versetzt. Nach kurzer Zeit fallen farblose Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus viel Aceton bei 340° schmelzen. Ausbeute 86%, Farbreaktion blaugrün.

$\text{C}_{19}\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}_4$ (587,9)	Ber. C 38,8	H 1,3
	Gef. » 38,8	» 1,7

Umsetzung von 9-Diazofluoren
mit Hexabrom-o-chinobrenzcatechinäther

3,5 g des o-Chinon-äthers und 1 g 9-Diazofluoren reagieren, in 100 ccm Dioxan suspendiert, in der Kälte nicht. Bei einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad

¹⁰⁾ Dargestellt nach Staudinger, Anthes und Pfenniger B. 49, 1932 (1916).

^{*}) Aus uns nicht erklärlichen Gründen liegen die gefundenen C-Werte der Analysen fast durchweg um etwa 1% zu niedrig.

¹¹⁾ Dargestellt nach Nenitzescu und Solomonica, Org. Synthes. 15, 62f. (1935).

tritt langsame Stickstoff-Entwicklung ein. Es scheiden sich hellbraune Kristalle ab. Wegen ihrer völligen Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln konnte die Substanz bisher nicht umkristallisiert werden.

Umsetzung von 9-Diazofluoren mit Vinylverbindungen

Mit Acrylnitril

Eine 10-proc. Lösung von 5 g 9-Diazofluoren in Benzol wird in der Kälte mit 3 g Acrylnitril versetzt. Die Reaktion läuft langsam unter Stickstoffentwicklung ab. Nach 24 Std. wird das Lösungsmittel i. V. abgezogen. Das zurückbleibende Öl erstarrt nach 8 Tagen zu einem gelben Kuchen. Aus Aethanol erhält man farblose Nadeln, die bei 102° schmelzen.

$C_{18}H_{11}N$ (217,3)	Ber.	C 88,6	H 5,1	N 6,4
	Gef.	» 87,7	» 5,2	» 6,8

Mit Methylvinylketon

Die Umsetzung vollzieht sich ganz analog der mit Acrylnitril. Man erhält aus Aethanol farblose Blättchen, die bei 95° schmelzen.

$C_{17}H_{14}O$ (234,3)	Ber.	C 87,1	H 6,0
	Gef.	» 86,5	» 6,1

Semicarbazon. Farblose Nadeln, Schmp. 234° (Zers.) Sehr schwer löslich in allen Lösungsmitteln.

$C_{18}H_{17}ON_3$ (291,3)	Ber.	C 74,2	H 5,9
	Gef.	» 73,5	» 6,3

Über den Einfluß der Substituenten auf die chemische Reaktivität I

Der Zerfall von Dibenzoylperoxyd durch substituierte tertiäre Amine

Von L. Horner und K. Scherf

Sowohl für den präparativ arbeitenden Organiker als auch für den theoretisch interessierten Chemiker ist auch heute noch der Zusammenhang zwischen der Reaktivität einer funktionellen Gruppe*) und den in einer Molekel vorhandenen Substituenten ein Problem von besonderem Gewicht. Wird doch z. B. die Reaktionsbereitschaft einer Molekel, die Substantivität und Lichtabsorption eines Farbstoffes oder aber die physiologische Wirkung einer Verbindung durch den Einbau von Substituenten in manchmal sehr überraschender Weise geändert. Die Anstrengungen der verschiedenen Disziplinen der Chemie, Licht in diesen Zusammenhang zu bringen, waren groß, von wechselndem Erfolg, aber immer verdienstvoll;

*) Unter „funktioneller Gruppe“ soll in der vorliegenden Veröffentlichung der Substituent verstanden werden, an welchem eine Reaktion stattfindet.

handelt es sich doch um das Bestreben, eine Fülle von empirischem Material zu ordnen, in einer Regel zu verdichten und schließlich an Hand charakteristischer Größen auch quantitativ zu erfassen. Wesentliche Beiträge sind in dieser Hinsicht von Hinshelwood¹⁾, Ingold²⁾, Olivier³⁾, Lock und Asinger⁴⁾ u. a. beigebracht worden. Hierbei hat sich folgendes Vorgehen als zweckmäßig erwiesen: In einer Grundmolekel, z. B. dem Benzolkern, wird die Reaktivität einer funktionellen Gruppe in Abhängigkeit von den verschiedensten Substituenten in o-, m- und p-Stellung untersucht und an Hand ihrer Reaktionsgeschwindigkeit bzw. Aktivierungsenergie in Reihen angeordnet. Hammett⁵⁾ geht noch einen Schritt weiter, indem er eine Vielzahl derartiger Untersuchungen am aromatischen System in der nach ihm benannten Regel zusammenfaßt. In dieser wird gezeigt, daß der Einfluß der Substituenten bei den verschiedensten Reaktionen durch eine konstante Kenngröße wiedergegeben werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir den analogen Weg beschritten. Wir gingen vom Benzol aus, benützten die Dimethylaminogruppe als funktionelle Gruppe und bauten in die p-Stellung die verschiedensten Substituenten ein. Als Testreaktion bedienten wir uns der Einwirkung von Dibenzoylperoxyd, deren Verlauf in einer vorausgehenden Untersuchung aufgeklärt werden konnte⁶⁾. Es war für uns naheliegend, unsere Versuche gerade in dieser Richtung auszuweiten, nachdem wir erkannt hatten, daß der primäre Angriff des Dibenzoylperoxyds (PO) am Elektronendublett des Amins erfolgt⁶⁾. Von seiten der Theorie war zu erwarten, daß elektronenabgebende Substituenten (Elektronendonatoren oder bathochrome Gruppen) den Peroxydzerfall wesentlich beschleunigen, während elektronenabsaugende Substituenten (Elektronenakzeptoren oder hypsochrome Gruppen) den Peroxydzerfall verzögern bzw. völlig zum Erliegen bringen. Es gelingt dann, die Gesamtheit der Substituenten in einer Reihe anzuordnen, die zumindest ein relatives und vorläufig noch qualitatives Maß für die Reaktivität der Dimethylaminogruppe in Abhängigkeit von dem jeweiligen Substituenten darstellt. Es ist aber durchaus möglich, daß die genauere Analyse der Kinetik des Reaktionsablaufs auch quantitative Aussagen gestatten wird.

Zunächst soll aber geprüft werden, ob und inwieweit wir berechtigt sind, mit Hilfe unserer Methode bindende Aussagen über den

¹⁾ Tommila und Hinshelwood, Chem. Soc. 1938, 862, 1801.

²⁾ Ingold und Nathan, Chem. Soc. 1936, 222.

³⁾ Rec. 56, 253 (1937).

⁴⁾ M. 59, 152 (1932); 62, 323 (1933).

⁵⁾ Am. Soc. 59, 96 (1937).

⁶⁾ Horner und Schwenk, A. 566, 69 (1949).

Zustand der Dimethylaminogruppe zu machen. Der Schluß von der Reaktionsgeschwindigkeit auf den Zustand einer funktionellen Gruppe ist dann erlaubt, wenn die erste Stufe der Umsetzung z. B. eine einfache Additionsreaktion darstellt. Wie theoretische Überlegungen von Hertel und Dressel⁷⁾ zeigen, kann der Einfluß, den Substituenten auf den Zustand funktioneller Gruppen ausüben, exakt und eindeutig nur durch die Reaktionsfähigkeit dieser Gruppen in einfachen Additions- und Umlagerungsreaktionen charakterisiert werden, während Gleichgewichtsmessungen, Affinitätsbestimmungen und kinetische Messungen an Substitutionsreaktionen im allgemeinen keine eindeutigen Schlüsse zulassen.

Diese Forderung ist für unsere Reaktion erfüllt, da offensichtlich der Elektronenübergang vom Amin auf das Peroxyd — wohl nach vorausgehender Addition — den Gesamtverlauf der Reaktion bestimmt. Bartlett und Nozaki⁸⁾ haben festgestellt, daß auch Äther als Träger einsamer Elektronenpaare einen beschleunigenden Einfluß auf den PO-Zerfall ausüben. Wir haben deshalb auch einige theoretisch interessante Äther in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen. Auch Thioäther und die vom Standpunkt der Elektronentheorie interessanten Sulfoxyde und Sulfone wurden untersucht. Schließlich wurden auch Derivate des Jodbenzols und andere Verbindungen, die gelockerte Elektronensysteme erwarten lassen, mit PO zusammengebracht. Es hat sich hierbei ergeben, daß offenbar die Reaktionsgeschwindigkeit ein geeignetes Maß für die Wahrscheinlichkeit ist, das einsame Elektronenpaar am Stickstoff anzutreffen, oder anders formuliert, die Reaktionsgeschwindigkeit gibt an, in welchem Umfange das Elektronenpaar am Stickstoff in die Resonanz des aromatischen Kerns einbezogen wird. Diese Aussagen sind jedoch nur dann zutreffend, wenn sterische Effekte mit Sicherheit ausgeschlossen sind.

Die Ergebnisse und deren theoretische Deutung

Versuchsbedingungen. Es wurden jeweils 0,01 Mol PO mit 0,01 Mol der Reduktionskomponente in 50 ccm Chloroform unter Kohlendioxyd bei 20° zusammengebracht. Im allgemeinen wurden nach 10, 25, 40, 60, 80 und 120 Min. je 5 ccm entnommen und das noch vorhandene PO jodometrisch ermittelt⁹⁾. Die Ergebnisse sind in Tabellen niedergelegt. Als Maß für die Geschwindigkeit, mit der ein Stoff reagiert, wird die „Halbierungszeit“ τ angegeben, das ist die Zeit, in welcher 50% des eingesetzten PO unter den angegebenen Bedingungen zerfallen sind. Der durchschnittliche Fehler der Einzelmessung beträgt $\pm 0,5$ –2%. In besonders ungünstigen Fällen (tiefe Färbungen, Nachblauen) kann er noch höher sein.

⁷⁾ Z. physik. Chem. (B) **29**, 178 (1935).

⁸⁾ Am. Soc. **68**, 1686 (1946); **69**, 2299 (1947).

⁹⁾ Nach der Methode von Cass, Am. Soc. **68**, 1976 (1946); **69**, 500 (1947).

A. Amine

1. Dialkylaniline.

Untersucht wurden Dimethyl (I), Diäthyl (II), Di-n-butylanilin (III)¹⁰, sowie N-Phenylpyrrolidin (IV).

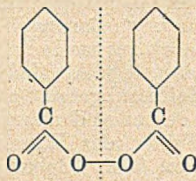
Tab. 1 gibt die Resultate.

Tab. 1

t min	% unzers. PO			
	I	II	III	IV
5				33,5
10	59,0	59,0	59,3	25,7
15				7,0
25	33,0	33,6	32,5	4,5
40	22,5	21,0	20,8	1,9
60	15,9	14,0	13,9	
80	10,8	7,5	9,5	
120	6,0	4,3	6,1	
τ	13min	13min	13min	3—4min
Lösungsfarbe	braun	braun	braun	braun

Das Fehlen eines sterischen Effektes ist bei den Homologen des Dimethylanilins umso bemerkenswerter, als Diäthylanilin mit Alkylhalogeniden merklich langsamer reagiert als Dimethylanilin¹¹. Eine Betrachtung an Stuart-Kalotten zeigt, daß die beiden O-Atome der Peroxyd-Gruppe des PO eine exponierte Lage einnehmen und leicht an das N-Atom des Diäthylanilins herangebracht werden können, während dies für das C-Atom im Methyljodid nicht zutrifft.

Die ausgezeichnete Lage der Peroxyd-Gruppe ergibt sich auch aus der röntgenographischen Untersuchung durch Milone¹²; danach hat PO folgende Struktur:



¹⁰) Slotta und Franke, B. 63, 678 (1930).

¹¹) Davies und Lewis, Chem. Soc. 1934, 1599.

¹²) C. 38 II, 682.

Das gleichartige Verhalten der Dialkylaniline steht aber auch im Gegensatz zu ihrer unterschiedlichen Basizität. Messungen von Davies und Addis¹³⁾ ergaben folgende Dissoziationskonstanten in 50-proc. wäßrigem Alkohol ausgedrückt in p_K : (I) 4,21; (II) 5,85; (III) 4,84.

Diäthylanilin ist also bei weitem am stärksten basisch. Davies und Addis führen das gegensätzliche Verhalten von I und II bezüglich Basizität und Reaktionsfähigkeit gegenüber Alkylhalogenid darauf zurück, daß bei der Reaktion mit diesem sterische Effekte eine größere Rolle spielen als polare, während die Stärke der Verbindung als Base nur von polaren Effekten bestimmt werden soll.

Die Frage, wie das gleichartige Verhalten der Dialkylaniline gegenüber PO in Einklang gebracht werden kann, muß z. Z. noch offen gelassen werden.

Auffällig bleibt die erhöhte Beschleunigung des PO-Zerfalls in Gegenwart des N-Phenylpyrrolidins, sind doch in dieser Verbindung — formal gesehen — die beiden Diäthylgruppen von II unter Austritt von 2 H-Atomen zu einem Ring verknüpft. Wir machen hierfür sterische Gründe verantwortlich, da durch die Fixierung der vorher freien und daher beweglichen Alkylgruppen in einem Ring der Zutritt des PO zum Elektronendublett des N-Atoms wesentlich erleichtert wird. Ähnliche Verhältnisse werden von Brown, Taylor und Gerstein¹⁴⁾ diskutiert, die festgestellt haben, daß Trimethylamin und besonders der in seiner Beweglichkeit weitgehend eingeschränkte Chinuclidin-Ring mit Trimethylbor im Gegensatz zum Triäthylamin stabile Addukte bilden.

2. Tetramethyl-*p*-phenylendiamin (V) und *p*-Amino-dimethylanilin (VI)

Diese beiden Stoffe bewirken die rascheste PO-Zersetzung. Bei V tritt sofort nach PO-Zugabe eine tiefe Färbung durch Wursters Blau auf, während im Falle von VI nach anfänglicher Rotfärbung das Reaktionsgemisch grünschwarz wird. Die Wärmetönung ist in beiden Fällen beträchtlich (ungefähr 40–50°). Obwohl die Erkennung der Endpunkte der Jodtitration durch die starken Färbungen sehr erschwert war, konnte doch erkannt werden, daß die noch unzersetzte PO-Menge nach 10 Min. bereits weit unter 10% lag; die Halbierungszeit beider Stoffe liegt unter 5 Min.

3. *p*-Dimethylamino-phenol (VII) und *N*-Dimethyl-*p*-anisidin (VIII)

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

¹³⁾ Chem. Soc. 1937, 1622.

¹⁴⁾ Am. Soc. 66, 431 (1944).

Tab. 2

t min	% unzers. PO	
	VII	VIII
5		9,7
15		3,5
25	4,2	
30		2,9
40	3,1	
45		1,8
60	2,5	
τ	< 5min	< 5min
Lösungsfarbe	braun	braun

Wie man erkennt, stehen VII und VIII in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit V und VI kaum nach.

4. *N*-Dimethyl-*p*-toluidin (IX)¹⁵⁾, *p*-Dimethylamino-diphenyl (X)¹⁶⁾,
 1-Dimethylamino-naphthalin (XI),
 2-Dimethylamino-naphthalin (XII).

Die Umsatzgrößen sind in Tab. 3 niedergelegt.

Tab. 3

t min	% unzers. PO			
	IX	X	XI	XII
5		55,4		22,4
10	34,6	38,0	68,8	16,7
15				6,1
25	27,2	23,2	44,5	2,5
40	22,0	17,1	49,9	
60	20,7	12,5	48,6	
80	15,5		49,6	
120	10,4		48,4	
τ	5min	7min	20min	< 5min
Lösungsfarbe	dunkelrot	schmutzig- blau	braun	rotviolett

Bei XI ist die Feststellung des Endpunkts durch starkes Nachblauen erschwert.

¹⁵⁾ Bielecki und Koleniew, C. 1908 II, 877.

¹⁶⁾ Vorländer, B. 58, 1909 (1925); Evans und Williams, Chem. Soc. 1939, 1199.

Hier fällt die deutliche Beschleunigung durch eine p-ständige Phenylgruppe auf sowie der eklatante Unterschied zwischen den N-Alkylierungsprodukten von α - und β -Naphthylamin. Ein theoretischer Deutungsversuch wird in Abschnitt C gegeben.

5. *p*-Fluor- (XIII), *p*-Chlor- (XIV), *p*-Brom- (XV)¹⁷⁾
und *p*-Jod-dimethylanilin (XVI)¹⁸⁾. Tabelle 4.

Tab. 4

t min	% unzers. PO			
	XIII	XIV	XV	XVI
10	53,0	74,5	56,8	80,6
25	38,0	53,6	44,7	63,0
40	33,5	42,9	38,0	52,1
60	29,8	34,4	33,6	42,4
80	28,0	28,9	30,8	35,6
120	24,1	21,2	26,6	26,6
τ	13min	29min	17min	41min
Lösungsfarbe	braun	braun	braun	braun

Die p-Halogenderivate des Dimethylanilins reagieren durchweg langsamer als der Grundkörper. Auffallend ist jedoch, daß die Reaktionsfähigkeit nicht in der Reihenfolge $F < Cl < Br < J$ zunimmt, sondern im Gegenteil Jod und Chlor die Reaktionsfähigkeit der Dimethylamino-Gruppe stärker vermindern als Brom und Fluor.

Gegen die einfache Vorstellung, daß das einsame Elektronenpaar am Stickstoff in XIV und XVI vielleicht infolge eines stärkeren Elektronengefalles durch den aromatischen Kern hin zum Halogen weniger reaktionsfähig als im Fluor- bzw. Bromderivat sei, spricht die praktische Identität der Dipolmomente (vgl. Tab. 8).

6. *p*-Nitro- (XVII) und *p*-Nitroso-dimethylanilin (XVIII)

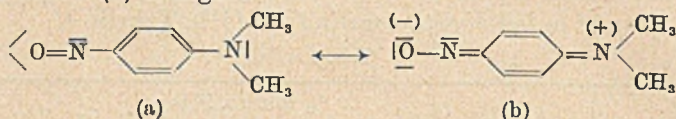
XVII bewirkt selbst nach 14 Tagen noch keinen Peroxydzerfall ($\tau \gg 14d$). Die Reaktionslösung behält auch dieselbe Farbe unverändert bei. Verantwortlich für die völlige Indifferenz dürfte die auch durch das hohe Dipolmoment (6,2) nahegelegte polare Struktur von XVII sein, die zu einem praktisch völligen Verlust der Basizität führt.

Im Gegensatz zu XVII bewirkt XVIII auf Grund der Anwesenheit eines Elektronen-dubletts an der Nitrosogruppe einen im Vergleich zu den Halogen-Derivaten verlangsamten, mittelschnellen Zerfall

¹⁷⁾ Fries, A. 346, 187 (1906).

¹⁸⁾ A. von Baeyer, B. 38, 2762 (1905).

von PO (Tab. 5). Die Reaktionslösung färbt sich hierbei braunschwarz. Die Beschleunigung des PO-Zerfalls ist durchaus verständlich, da auch noch die polare Struktur (b) über ein einsames Elektronenpaar verfügt. Nitrosobenzol selbst reagiert nicht mit PO. Es ist daraus zu schließen, daß eine Umsetzung vornehmlich aus dem Zustand (a) erfolgt.



Tab. 5

t min	10	25	60	80	120	180	240
% PO	60,3	56,4	59,6	56,2	48,5	42,0	34,0

Endpunkt wegen der tiefen Färbung schwer erkennbar. $\tau \approx 2$ h.

7. *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (XIX) und Derivate: Oxim (XX), Säure (XXI), Ester (XXII), Nitril (XXIII)¹⁹⁾, Methylketon (XXIV)²⁰⁾, Phenylketon (XXV)

Die Resultate sind in Tab. 6 in der Reihenfolge zunehmender Halbierungszeiten zusammengefaßt.

Tab. 6

t	% unzers. PO						
	XX	XXV	XXII	XIX	XXI	XXIII	XXIV
10 min	98,8	96,4	95,8	96,7	99,7	96,8	100
25 min			78,5				
40 min			70,0				
60 min	82,3	86,8	66,0	90,8		96,0	
120 min	64,3	76,4	63,6	87,5	97,1	96,5	100
1 d		39,5		73,7	84,0	86,6	96,4
2 d							95,5
3 d			34,0				
8 d							67,2
10 d						36,0	
1½ d					13,0		50,4
τ	4 h	10 h	1 d	>1 d	4 d*)	6 d	14 d
Lösungsfarbe	braun	braun	braun	gelb	trübe	braun	braun

¹⁹⁾ Sachs und Steinert, B. 37, 1704 (1904).

²⁰⁾ Staudinger und Kon, A. 384, 111 (1911).

*) Auf Grund der nicht ausreichenden Löslichkeit in Chloroform ist die Halbierungszeit sicher etwas zu hoch.

Man sieht, daß durch Einbau eines Carbonyls in die p-Stellung die Reaktionsbereitschaft der Dimethylaminogruppe wesentlich geschwächt wird. Ursache hierfür ist wohl — wofür auch das hohe Dipolmoment spricht — die starke Polarisierung der Molekel, die zu einem mehr oder weniger weitgehenden Verlust des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff führt.

Von diesem Standpunkt aus wird auch die im Vergleich zum Aldehyd erhöhte Zerfallsbeschleunigung durch das Oxim verständlich. Dieses besitzt nämlich wie das Nitroso-dimethylanilin auch in der polaren Form ein aktionsfähiges Elektronendublett.

B. Schwefelverbindungen

Thioäther, Disulfide, Sulfoxyde und Sulfone

Es gehört heute zum gesicherten Besitz unserer Kenntnisse, daß in den Thioäthern und Disulfiden pro Schwefelatom je 2, in den Sulfoxyden und Sulfinsäuren je 1 einsames Elektronenpaar zur Verfügung stehen. In der Sulfon- und Sulfonsäure-Gruppierung sind diese Elektronendubletts durch semipolare Bindung an den Sauerstoff in Anspruch genommen. Wenn auf Grund der vorausgehenden Befunde die positive Reaktion mit Peroxyden als Kriterium für die Anwesenheit unbesetzter Elektronenpaare gelten kann, so war zu erwarten, daß auch die in der Überschrift genannten Verbindungstypen, soweit sie einsame Elektronenpaare besitzen, den Zerfall von PO anregen. Dies ist auch in der Tat der Fall.

Zunächst mußte aus Gründen der Systematik die Wirkungsgröße des in p-Stellung durch die Dimethylamino-Gruppe substituierten Thioäthers interessieren. Methyl-[p-dimethylamino-phenyl]-sulfid (XXVI) löst einen kräftigen, wenn auch im Vergleich zum entsprechenden Äther bzw. Amin verlangsamten Zerfall des PO aus. Dies bedeutet wohl nichts anderes — was übrigens noch einer strengeren Nachprüfung bedarf — als daß die Resonanzbeziehung des Thioäther-schwefels zum Stickstoff durch das aromatische System hindurch nicht sehr ausgeprägt ist. Vielleicht setzt sich jede funktionelle Gruppe von einander unabhängig mit dem PO um, sodaß die Gesamtbeschleunigung additiv ist. Diese Vorstellung wird noch dadurch gestützt, daß auch das Diäthylsulfid (XXVII) und Äthyl-p-tolylsulfid (XXVIII) einen mittelschnellen Zerfall bewirken. Im Phenyl-phenacyl-sulfid (XXIX) dagegen ist die Reaktivität des Schwefels schon deutlich durch das Carbonyl vermindert (Tab. 7).

Einbau des Schwefels in einen aromatischen Ring führt zu Reaktivitätsminderung, da wahrscheinlich die Elektronendubletts des Schwefels in die Resonanz des Gesamtsystems einbezogen werden*).

*) N-Äthylcarbazol verhält sich gegen PO aus den gleichen Gründen völlig indifferent.

Tab. 7

t	% unzers. PO							
	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXIII	XXXVI
5 min	31,0							
10 min		73,3	89,0	95,8	98,5	53,5	100	100
15 min	15,0							
25 min	9,8	49,7				38,3		
40 min	7,6	37,4	68,1			27,0		
60 min		28,1	59,0	93,0	97,2	20,5		
80 min		22,6	51,7					
120 min		16,4	40,4	90,7	95,0	12,6		
1 d				56,0	79,8		100	100
2 d				39,1				
7 d								84,0
8 d							94,0	
14 d							89,3	68,8
21 d								55,8
τ	<5min	25min	85min	1 d	>1 d	12min	>14 d	>14 d
Lösungs- farbe	braun	farbl.	farbl.	hell- gelb	rosa	grün- schwarz	farbl.	hell- gelb

Thio-indoxyl (XXX) verursacht deshalb nur einen ganz langsamen Zerfall des PO. 4,4'-Bis-dimethylamino-diphenyl-disulfid²¹⁾ (XXXI) (Dithiodimethylanilin) ist dagegen, wie zu erwarten war, wieder aktiver und entspricht etwa der Wirkung von Dimethylanilin. Auch in diesem Beispiel steuert der p-ständige Schwefel nichts zur Steigerung der Reaktivität des Gesamtsystems bei.

Vorläufig wurden als einzige Sulfoxyde das Diphenylsulfoxyd (XXXII) und Diäthylsulfoxyd (XXXIII) untersucht. Bei XXXII tritt innerhalb von 24 Stunden nicht die geringste PO-Zersetzung ein und auch bei XXXIII wird ein Verbrauch erst nach Tagen bemerkbar. Dies bedeutet aber nichts anderes, als daß das noch vorhandene, aber noch unbesetzte Elektronendublett in den Sulfoxyden eine geringere Reaktionsfähigkeit als bei den tertiären Aminen besitzt. Eine gleichlautende Interpretation gilt wohl auch für Nitrosobenzol.

Äthyl-p-tolylsulfon (XXXIV) und Phenyl-phenacylsulfon (XXXV) waren in Übereinstimmung mit der Theorie PO gegenüber völlig inaktiv.

²¹⁾ Merz und Weith, B. 19, 1571 (1886).

Von theoretischer Bedeutung ist zweifellos die aus der Umsetzung von p-Dimethylamino-diphenylsulfon (XXXVI) mit PO ableitbare Konsequenz, daß die Sulfongruppierung mit ihren beiden semipolar gebundenen Sauerstoffatomen offenbar noch eine elektronenabziehende Wirkung auf die Dimethylaminogruppe ausüben kann. Die außerordentlich kräftige, wenn auch nicht vollständige Inhibierung wäre sonst nicht verständlich (Vgl. Tab. 7).

C. Diskussion der Ergebnisse

Der Einfluß variabel in p-Stellung substituierter Dimethylaniline auf die Peroxydzersetzung läßt sich leicht überblicken, wenn man diese an Hand ihrer Halbierungszeit in einer Reihe anordnet (Tab. 8).

Tab. 8

	Substituenten	τ	μ	P_K		
Elektronenliefernde Substituenten	$N(CH_3)_2$	$\ll 5$ min	1,23	5,16		
	NH_2	$\ll 5$ min	1,42			
	OCH_3	< 5 min	1,70			
	OH	< 5 min				
		SCH_3	< 5 min		4,77	
		CH_3	5min	1,31		
		C_6H_5	7min		4,21	
		H	13min	1,58		
		F	13min			4,01
		Br	17min	3,37		2,82
	Cl	29min	3,29	3,33		
	J	41min	3,24	2,73		
	NO	2h	6,75	3,52		
	$CH=NOH$	4h				
Elektronenanziehende Substituenten	COC_6H_5	10h				
	$COOC_2H_5$	1d				
	CHO	> 1 d	5,6	< 2		
	COOH	4d				
	CN	6d	5,9			
	$COCH_3$	14d				
	$SO_2C_6H_5$	> 14 d				
	NO_2	$\gg 14$ d	6,2	< 2		

Wenn man die Stellung des Wasserstoffs (= nichtsubstituiertes Dimethylanilin) innerhalb dieser Reaktivitätsreihe zur Grundlage der Beurteilung der übrigen Substituenten macht, so unterscheidet

man zwei verschiedene Gruppen: Oberhalb des Wasserstoffs stehen diejenigen Substituenten, denen man in den verschiedenen Farbstofftheorien einen bathochromen Einfluß zuordnet — Substituenten also, welche über einsame Elektronendubletts verfügen und infolgedessen als Elektronenspender wirken können. Darunter stehen alle jene Substituenten, welche z. B. auf einen Chromophor einen hypsochromen Effekt ausüben, die demnach als Elektronen-Acceptoren anzusprechen sind. Da sterische Effekte in den bis jetzt diskutierten Beispielen ausgeschlossen sind, kann es sich nur um eine innere, evtl. auch zwischenmolekulare Feldwirkung der Substituenten handeln. Wie aus den gleichzeitig angeführten Dipolwerten (μ) hervorgeht, nimmt fast durchweg (NO-Ausnahme!) mit wachsender Polarität der Substituenten die beschleunigende Wirkung der Dimethylanilin-Derivate ab. Auf die p_K -Werte bezogen, sagt die Reaktivitäts-Reihe aus, daß die Zersetzungsbeschleunigung mit wenigen Ausnahmen (Br, Cl, NO) mit abnehmender Basizität sinkt. Dieses Ergebnis steht in vollkommener Übereinstimmung mit Arbeiten von Hertel²²), der in mehreren Untersuchungen zeigen konnte, „daß hinsichtlich der Wirkung von Substituenten auf die Dimethylaminogruppe der Dimethylanilin-Derivate ein eindeutiger Parallelismus bezüglich der Geschwindigkeit der Methyladdition, ihrer Aktivierungswärme, der Basizität der Dimethylaminogruppe und des Dipolmomentes auftritt, wenn die Substituenten NO_2 , CN, Br, H, CH_3 , OCH_3 und $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ in p-Stellung zur Dimethylaminogruppe eingeführt werden“. Hertel deutet dieses Verhalten, indem er annimmt, daß Substituenten das innere Feld eines Benzolkernes verändern, wodurch die an einen Kernkohlenstoff gebundenen Zentralatome funktioneller Gruppen deformiert werden, was wiederum eine Änderung ihrer Reaktionsfähigkeit zur Folge hat. Die Versuche mit PO haben nicht nur diese Reihenfolge bestätigt, sondern auch gestattet, sie wesentlich zu erweitern. Bei den 5 oberhalb der Methylgruppe stehenden Substituenten konnte allerdings keine weitere Differenzierung hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit getroffen werden.

Es ist jedoch zu erwarten, daß die Durchführung der Umsetzung in größerer Verdünnung bzw. bei tieferer Temperatur noch eine Unterscheidung und exaktere Bestimmung der Halbierungszeit gestattet.

Wie bereits angedeutet, besteht nach Hertel²³) auch zwischen Reaktionsfähigkeit und Dipolmoment ein auffallender Zusammenhang, der in der erwähnten Arbeit u. a. durch folgende (verkürzt wiedergegebene) Tabelle belegt wird:

²²) Hertel und Lührmann, Ztschr. Elektrochem. 45, 405 (1939); Hertel und Dressel, Z. physik. Chem. (B). 23, 281 (1933).

²³) Hertel und Dumont, Z. physik. Chem. (B). 30, 139 (1935).

Tab. 9

	H	Br	CN	NO ₂	NO
μ	1,6	3,4	5,9	6,2	6,8

In der ersten Zeile stehen die Substituenten in der Reihenfolge zunehmender Wirkung auf die Reaktionsfähigkeit der Dimethylaminogruppe, in der zweiten Zeile die Dipolmomente der para-substituierten Dimethylaniline. Aus den Dipolmomenten der Tab. 8 sieht man zunächst, daß sich bei den oberhalb vom Wasserstoff stehenden Substituenten noch kein klares Bild ergibt. Bei den darunterstehenden Substituenten zeigt sich hingegen der von Hertel angegebene Parallelismus zwischen Reaktionsfähigkeit und Dipolmoment deutlich. Die geringfügige Abnahme des Dipolmoments in der Reihe Br—Cl—J liegt innerhalb der Fehlergrenze. Eine offensichtliche Diskrepanz der Parallele zwischen Reaktivität und Dipolmoment liegt bei der Nitroso-Gruppe vor. Hertel gibt keine experimentelle Begründung dafür, daß die Dimethylaminogruppe im p-Nitrosodimethylanilin noch weniger reaktionsfähig sein soll als im p-Nitrodimethylanilin. Auf Grund der Reaktion mit PO und des sonstigen chemischen Verhaltens des p-Nitrosodimethylanilins (vgl. z. B. die leicht erfolgende Addition von Methyljodid²⁴) und die Dissoziationskonstante) erscheint die von Hertel getroffene Einordnung nicht gerechtfertigt. Das außerordentlich hohe Moment dieser Verbindung hängt wohl mit der besonders starken Polarität des Gesamtsystems zusammen. Gestützt wird diese Auffassung durch die leichte Polarisierbarkeit des p-Nitrosodimethylanilins; bereits in Wasser schlägt die Farbe von Grün nach Gelb um.

Einer besonderen Diskussion bedarf noch der markante Unterschied zwischen dem zweifach N-methylierten α - und β -Naphthylamin. Während das α -Derivat nur einen dem Dimethylanilin in der Größenordnung entsprechenden Beschleunigungseffekt zeigt, ist das β -Derivat ungleich wirksamer (vgl. Tab. 3). Einen entsprechenden Unterschied in der Reaktionsweise findet man auch beim α - und β -Naphthol. Hier zeigt das β -Derivat eine erhöhte Reaktionsbereitschaft und gegen manche Reaktionspartner ein durchaus individuelles Verhalten (z. B. Reaktion nach Bucherer). Das α -Derivat zeigt offensichtlich eine viel geringere Tendenz, die Ketoform zur Verfügung zu stellen, die wohl im Falle des β -Derivates zum Ausgangspunkt der Reaktion wird. Es geht daraus hervor, daß Substitution in β -Stellung die Entkopplung des substituierten Ringes fördert. Von diesem Standpunkt aus erscheint es gerechtfertigt, die auffallend große Reaktivität des β -Derivates ebenfalls mit der Entkopplung in Zusammenhang zu bringen. Denn wenn das Elektronendublett am Stickstoff oxydativ „abgebaut“ wird, so besteht

²⁴) Knorr, B. 30, 933 (1897).

offensichtlich für das β -Derivat die Möglichkeit einer „Nachlieferung“ von Elektronen aus der benachbarten π -Bindung unter gleichzeitiger Entkopplung des Ringes, eine Möglichkeit, die allem Anschein nach dem α -Derivat verschlossen ist.

D. Versuch einer kinetischen Analyse

Nachdem uns die Meßdaten eines großen Versuchsmaterials zur Verfügung standen, haben wir versucht, durch Probieren die Reaktionsordnung zu ermitteln. Es stellte sich heraus, daß eine große Zahl der untersuchten Beispiele für einen mittleren Kurvenbereich in Chloroform als Lösungsmittel einem Gesetz zweiter Ordnung gehorchen*). Folgende Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten wurden berechnet:

Tab. 10**)

	$K_2 t^{-1} \cdot \left(\frac{\text{Mol}}{l}\right)^{-1}$		$K_2 t^{-1} \cdot \left(\frac{\text{Mol}}{l}\right)^{-1}$
Dimethyl-p-anisidin	9,3	p-Jod-dimethylanilin	0,12
p-Dimethylamino-phenol	9,3	Dimethyl-o-anisidin	0,093
Methyl-[p-dimethylamino-phenyl]-sulfid	1,8	Dimethyl-mesidin	0,078
p-Dimethylamino-biphenyl	0,82	m-Chlor-dimethyl-anilin	0,025
Dimethylanilin	0,46	p-Dimethylamino-benzaldehyd	0,0045
(In Pyridin)	3,2)		
Dithio-dimethylanilin	0,30	Diäthylsulfid	0,22
p-Chlor-dimethylanilin	0,16	Äthyl-p-tolylsulfid	0,061

Man kann diesen Befund mit Vorbehalt so diskutieren, daß die Umsetzung zwischen Amin und PO die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion sei. Das würde weiter bedeuten, daß die Aminiumsalze rascher zerfallen und deren Folgeprodukte wieder in einem Sinne abreagieren, der keinen zusätzlichen PO-Verbrauch bedeutet. Für diese Auffassung spricht auch die Tatsache, daß erstens bei der Polymerisation nur ein ganz geringer Aminanteil in das Polymere eingebaut wird und zweitens, daß in Abwesenheit einer polymerisationsfähigen Komponente nur in untergeordnetem Maße der Benzoxylrest in die p-Stellung zur Dimethylaminogruppe eingebaut wird. Es sind demnach zwei Eigenschaften, welche die tertiären Amine als Co-Katalysatoren geeignet machen: 1. Ihre Fähigkeit, monovalent ein Elektron an das PO abzugeben, das dadurch zum Benzoat-anion und Benzoxylradikal wird, und 2. als Protonen-

*) Für folgende Stoffe ließ sich keine Konstante errechnen: p-Fluor-dimethylanilin, p-Brom-dimethylanilin, Buttergelb, p-Dimethylamino-benzaldoxim, p-Dimethylamino-benzoesäure-äthylester, Dimethyl-m-toluidin, ω -Methylanilino-acetophenon, 2-Dimethylamino-naphthalin.

**) Über einige hier aufgeführte Substanzen wird in Abhandlung IV ausführlich berichtet.

donator zur Absättigung der Benzoat-anionen zu fungieren. Die zweifellos radikalischen Rumpfe der Amine reagieren entweder mit Sauerstoff*) ab oder polymerisieren sich bei dessen Abwesenheit zu höhermolekularen Systemen. Das Benzoxylradikal wird in Gegenwart einer Vinylverbindung zum Polymerisationskeim und damit im Polymeren zur Endgruppe. Bei Abwesenheit einer polymerisationsfähigen Komponente erfolgt dagegen weitere Umsetzung des Benzoxylradikals mit Amin, die sich je nach den Konzentrationsbedingungen bis zur Explosion steigern kann. Vgl. hierzu auch die inhibierende Wirkung von überschüssigem tertiären Amin auf die Polymerisation⁶⁾.

E. Die Beschleunigung des PO-Zerfalls durch aliphatische Amine

Es wurden folgende Amine untersucht:

Trimethylamin (XXXVII), Triäthylamin (XXXVIII), Tributylamin (XXXIX), Tribenzylamin (XXXX), N-Äthylpiperidin (XXXI) und in der Tab. 11 die Meßwerte zusammengefaßt.

Tab. 11

t	% unzers. PO					I (Dimethylanilin)
	XXXVII	XXXVIII	XXXIX	XXXX	XXXI	
10 min	49,5 (49,5)	66,5 (94,7)	29,5	21,0	61,5	59,0 (64,0)
25 min	41,5 (41,5)	54,0 (93,0)	7,1	18,5	50,6	33,0 (49,3)
40 min	36,6 (36,7)		2,0	17,6	48,5	22,5 (44,0)
60 min	32,6 (31,5)	49,8 (89,0)		19,8	45,8	15,9 (39,8)
80 min	30,6 (30,0)			15,3		10,8 (36,4)
120 min	27,5 (26,5)	48,2 (86,2)		18,7	44,0	6,0 (30,2)
6 h					39,2	
1 d		37,0 (69,9)				
7 d		(52,0)				
8 d		24,5				
14 d		20,4				
τ	10 min	60 min	5 min	< 5 min	26 min	
Lösungs-farbe	farblos	rotbraun	dunkelbraun	farblos	braun	
$P_K^{25)}$	9,8	10,74	9,93		10,41	

Bei XXXX ist die Erkennung des Endpunktes durch Nachblauen erschwert.

*) Darüber soll in einer späteren Publikation berichtet werden.

²⁵⁾ Hall und Sprinkle, Am. Soc. 54, 3469 (1932).

Die hohen p_K -werte (Dimethylanilin 5,06) sind Ausdruck einer starken Basizität und lassen eine besonders kräftige Beschleunigung erwarten. Zu unserer Überraschung war dies jedoch bei der üblichen Arbeitsweise nicht der Fall. Die Ursache für die zweifellos vorliegende Reaktivitätsminderung besteht darin, daß die durch die Zersetzung des PO freigewordene Benzoesäure die Amine in die Salze überführt, welche — wie früher berichtet — keine Beschleunigerwirkung besitzen. Arbeitet man z. B. von vornherein unter Standardbedingungen in Gegenwart von 0,01 Mol Benzoesäure, so gelten für XXXVIII und I die eingeklammerten Werte. Kohlendioxyd als inertes Gas (in Klammern bei XXXVII) ist natürlich unter diesen Umständen ohne Einfluß.

Durch diesen Umstand wird der Wert dieser Methode wenigstens bei den aliphatischen Aminen nach der quantitativen Seite hin herabgemindert — es sei denn, daß es gelänge, die Benzoesäure durch einen Reaktionspartner abzufangen, der selbst keinen Einfluß auf die PO-Zersetzung ausübt. Dieser Forderung genügt Pyridin als Lösungsmittel, welches die Benzoesäure weitgehend bindet, ohne daß es selbst in den üblichen Meßzeiten eine PO-Zersetzung auslösen würde (18h 95,6%; 3 d 93,5% PO). Die Tab. 12 zeigt, daß tatsächlich in Pyridin eine kräftige Beschleunigung erfolgt. Es wurde jeweils unter Stickstoff gearbeitet.

Tab. 12

In Py-Lösung t	% unzers. PO		
	Dimethyl- anilin	Triäthyl- amin	p-Nitrodi- methylanilin
5 min	27,7	2,0	
10 min	12,5	0	
15 min	10,4		
20 min			95,0
25 min	6,0		
40 min	3,1		
60 min			94,0
120 min			93,5
1 d			91,4
7 d			62,4
Lösungsfarbe	hellbraun	dunkelbraun	gelb

F. Über das Verhalten anderer Systeme mit einsamen Elektronenpaaren gegen PO

1. Äther. Brenzkatechin-dimethyläther (XXXXII), Resorcin-dimethyläther (XXXXIII), Hydrochinon-dimethyläther (XXXXIV), Phenyl-benzyläther (XXXXV) und Dibenzyläther (XXXXVI).

Nachdem Bartlett und Nozaki⁸⁾ festgestellt hatten, daß Äther ebenfalls — wenn auch viel träger als tertiäre Amine — mit PO reagieren, wurden die drei isomeren Dimethoxybenzole sowie XXXXV und XXXXVI mit PO unter den üblichen Bedingungen zusammengebracht (Tab. 13).

Tab. 13

t	% unzers. PO			Hydrochinon
	XXXXII	XXXXIII	XXXXIV	
10 min	97,3	97,8	100,0	99,6
60 min				98,7
120 min				96,5
1 d	97,3	97,8	93,3	80,8
7 d	97,1	97,5	91,5	49,3
14 d			90,2	
21 d	96,7	96,9		
τ	> 21 d	> 21 d	> 14 d	7 d
Lösungsfarbe	gelblich	gelb	gelb	gelb

Man erkennt, daß 1,2- und 1,3-Dimethoxybenzol selbst nach drei Wochen noch keine nennenswerte Reaktion zeigen. Hydrochinon-dimethyläther reagiert etwas schneller, schon deutlicher das Hydrochinon, welches zum Vergleich herangezogen worden war.

Nach Cass⁹⁾ bilden sich aus den Äthern Acylale, wodurch eine bevorzugte Reaktionsfähigkeit der α -ständigen Wasserstoffatome angezeigt war. Deshalb wurden die beiden Benzyläther (XXXXV) und XXXXVI mit PO umgesetzt, vor allem auch, um die von Bartlett und Nozaki geäußerte Anschauung zu prüfen, daß die Indifferenz des Diphenyläthers gegen PO auf die Abwesenheit α -ständigen Wasserstoffs zurückzuführen sei. Die beiden Benzyläther zeigen jedoch unter unseren Standardbedingungen auch nach 14 Tagen noch keine Reaktion. Das Ausbleiben einer Umsetzung muß also einen anderen Grund haben.

2. Jodverbindungen. Die Chemie des Jods, vor allem die Bildung der Jodoniumsalze, weist auf einen gelockerten und damit reaktionsbereiten Zustand der Außenelektronen im Jod hin. Wir haben deshalb Jodbenzol und p-Dijodbenzol mit PO umgesetzt. Nach 14-tägigem Stehen war noch keine Reaktion mit PO zu erkennen.

Die Umsetzung von Jodosobenzol und Jodbenzol konnte wegen der Schwerlöslichkeit in Chloroform und wegen ihres Oxydationsvermögens gegen Jodwasserstoffsäure nicht exakt bestimmt werden. Es läßt sich aber durch quantitative Bestimmung der aus PO

gebildeten Benzoesäure eine Reaktion eindeutig feststellen. Nach 7 Tagen waren beim Jodosobenzol noch 89,3% unzersetztes PO, beim Jodobenzol noch 19% unzersetztes PO vorhanden.

Das Diphenyl-jodoniumjodid zeigt trotz geringer Löslichkeit in Chloroform die größte Reaktionsfähigkeit von den untersuchten Jodverbindungen gegen PO (s. Tab. 14).

Tab. 14

t	10 min	60 min	120 min	1 d	2 d	7 d
% unzers. PO	100	98,7	94,6	63,0	45,5	16,0

$\tau \approx 2 \text{ d}$

Die Lösung färbt sich nach der PO-Zugabe rotbraun. Der Bodensatz von ungelöstem Diphenyl-jodoniumjodid wird zuerst gelb, später schwarz. Im Hinblick auf die geringe Löslichkeit erscheint die PO-Zersetzung recht beachtlich.

3. *Dibiphenylen-äthylen*. Diese Verbindung wurde aus einer theoretischen Überlegung heraus mit PO umgesetzt. Wittig²⁶⁾ hat wohl zuerst ausgesprochen, — und man kann sich auch an Hand der üblichen Stuartkalotten davon überzeugen — daß die beiden Fluorenringe aus sterischen Gründen nicht in der gleichen Ebene liegen, sondern gegenseitig verschränkt sind. Wittig hält es für möglich, daß die rote Farbe der Substanz auf Störungen der Bindungsverhältnisse an der Doppelbindung zurückgeführt werden kann. Da die Verbindung PO gegenüber indifferent ist, ist — wenn der Vergleich überhaupt erlaubt ist — das Vorhandensein einer gegen Oxydation stabileren Elektronen-Konfiguration als in den tertiären Aminen angezeigt.

G. Die Beeinflussung der durch Amine beschleunigten PO-Zersetzung durch Borverbindungen

Es ist bekannt, daß die mit einem Elektronen-Sextett ausgestatteten Borverbindungen mit Aminen als Träger eines ungesättigten Elektronen-Dubletts Addukte der Struktur $(R)_3N-B(R)_3$ bilden können.

Da das Elektronenpaar am Stickstoff den Angriffspunkt des PO darstellt, war zu erwarten, daß in Gegenwart von Borverbindungen die Zersetzungsbeschleunigung des PO verzögert oder gänzlich unterdrückt wird. In der Tat bewirkt Borsäuretrimethylester eine deutliche, Triphenylbor eine starke und Bortrifluorid eine totale Hemmung des Systems Dimethylanilin-PO (Tab. 15).

H. Die Umsetzung: Amin-PO in Gegenwart von Adsorptionsmitteln

1. *Silicagel*. Nachdem Weitz²⁷⁾ in mehreren Arbeiten die stark polarisierende Wirkung von getrocknetem Kieselgel beschrieben und selbst beobachtet hatte, daß das an sich PO gegenüber indifferente

²⁶⁾ A. 558, 223 (1947).

²⁷⁾ B. 72, 1740, 2099 (1939); Ztschr. Elektrochem. 46, 222 (1940); 47, 63 (1941).

Tab. 15

t min	% unzers. PO 0,01 Mol Dimethylanilin		
	ohne	+0,02 m B(OCH ₃) ₃	+0,015 m B(C ₆ H ₅) ₃
10	59,0	73,0	89,5
25	33,0	46,2	72,0
40	22,5	33,2	
60	15,9	26,2	48,1
80	10,8	21,6	
120	6,0		27,0

Tritolylamin im adsorbierten Zustand mit PO reagiert, erschien es interessant, die PO-Zersetzung durch Amine in Gegenwart von Adsorptionsmitteln durchzuführen. Es wurde engporiges Kieselgel*) nach der von Weitz angegebenen Vorbehandlung verwendet.

0,01 Mol Amin und 0,01 Mol PO werden in Gegenwart von 5 g Silicagel in 50 ccm Chloroform bei 20° umgesetzt. Die Tab. 16 enthält noch zum Vergleich die ohne Silicagel erhaltenen Werte:

Tab. 16

t min	% unzers. PO									
	Dimethyl- anilin		p-Fluordi- methylanilin		p-Chlor-di- methylanilin		p-Bromdi- methylanilin		p-Joddi- methylanilin	
	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
10	46,6	59,0	38,5	53,0	44,1	74,5	53,9	56,8	89,6	80,6
25	35,2	33,0	31,2	38,0	37,0	53,6	38,1	44,7	79,0	63,0
40	28,2	22,5	26,1	33,5	32,5	42,9	31,8	38,0	71,0	52,1
60	20,2	15,9	23,0	29,8	28,1	34,4	30,3	33,6	62,0	42,4
80	18,0	10,8	19,6	28,0	24,9	28,9	23,0	30,8	55,0	35,6
120	13,0	6,0	14,6	24,1	19,6	21,2	20,8	26,6	44,9	26,6

Der Einfluß des Adsorptionsmittels ist nicht einheitlich. Die Ansätze mit Dimethylanilin und p-Jod-dimethylanilin zeigen eine Verzögerung, die drei übrigen Halogenderivate eine teilweise sehr deutliche Beschleunigung. Da sich an diesen Systemen ein sehr komplexer Vorgang abspielen dürfte, wird auf eine Diskussion der Gründe, die eventuell eine Veränderung der Aktivierungsenergie verständlich machen könnten, verzichtet. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß z. B. p-Nitro-dimethylanilin in Gegenwart von Silicagel derart aktiviert wird, daß es den Zerfall von PO

*) Sorte E der Fa. Gebr. Herrmann, Köln-Bayenthal.

bewirken kann (Tab. 17). Die vornehmlich durch den inneren Feldeffekt erzeugte Basizitätsminderung der p-Nitro-Verbindung wird wohl durch eine Wechselwirkung der Nitrogruppe mit den polaren Gruppen der Oberfläche rückgängig gemacht. PO allein reagiert mit Silicagel nicht.

Tab. 17

t	% unzers. PO	
	mit	ohne
	Silicagel	
60 min	100,0	100,0
1 d	91,4	100,0
3 d	73,0	100,0
7 d	43,8	100,0

2. *Aktivkohle*. Die handelsübliche, feinpulvrige Aktivkohle bewirkt selbst — vermutlich infolge ihres Gehaltes an reduzierenden Stoffen — eine langsame Zersetzung des PO. Mit Dimethylanilin trat unter Standardbedingungen in Gegenwart von 3 g Tierkohle keine nennenswerte Abweichung von den ohne Kohlezusatz erhaltenen Werten auf. Dagegen wurde die Umsetzung zwischen p-Nitro-dimethylanilin und PO geringfügig beschleunigt.

Präparatives

Im folgenden nicht aufgeführte Handels- oder Praktikumspräparate wurden durch Destillation, Umkristallisieren usw. sorgfältig gereinigt.

*N-Phenylpyrrolidin**). 31 g Anilin und 24 g Tetrahydrofuran wurden mit 10 g bei 200° getrocknetem Bauxit 12 h auf 220—240° erhitzt. Anschließend wurde mit NaOH getrocknet und zuerst bei normalem Druck, dann i. V. nicht Umgesetztes abdestilliert. Schließlich geht das N-Phenylpyrrolidin als gelbliches Öl über, Sdp. 140°/25. Ausbeute wenige g. Erhöhung der Temperatur auf 320° ergab keine Steigerung der Ausbeute; offensichtlich war der Katalysator nicht aktiv.

*Methyl-(p-dimethylaminophenyl)-sulfid**)*

Der äußerst umständliche Weg von Zincke und Jörg (B. 42, 3374) wurde verlassen und das Präparat aus p-Dimethylamino-thiophenol (Merz, Weith, B. 19, 1571 und 1574) durch Methylierung mit Dimethylsulfat in 3—5n NaOH dargestellt.

Man stellt sich die berechnete Menge Dimethylsulfat bereit; ferner für etwa 4 g p-Dimethylaminothiophenol 50 ccm 3—5n NaOH aus reinem Ätznatron und ausgekochtem Wasser. Die bei der Reduktion des Disulfids mit Zinn entstandens noch warme Mercaptanschicht wird in die Natronlauge, die am besten noch lauwarm ist, einlaufen lassen. Dann fügt man ohne Verzögerung das Dimethylsulfat zu, verschließt das Gefäß und schüttelt unter öfterem Abheben des Stopfens.

*) FP 851178 (I. G. Ludwigshafen).

**) Von K. Brodt bearbeitet.

Die Reaktion, die unter starkem Erwärmen vor sich geht, ist bald beendet. Man läßt noch $\frac{1}{2}$ Std. stehen; das Reaktionsprodukt muß sich grauweiß absetzen. Zur Abtrennung dekantiert man die trübe Lösung vom Rückstand, schüttelt beide mit Äther aus und filtriert jede für sich ein- bis zweimal zur sauberen Abtrennung von ungelöster Zinnsäure. Dann vereinigt man die Filtrate, trennt die Ätherschicht ab, trocknet mit CaCl_2 , verjagt vorsichtig den Äther und läßt den öligen, wasserhellen Rückstand, der intensiv nach frischen Pilzen riecht, im Eisschrank auskristallisieren. Weiße Kristallmasse, Schmp. 23° . Ausbeute aus 4 g Disulfid 1,5–2,0 g Thioäther.

Eine kleine Probe, in Methanol gelöst, zeigt bei Zugabe von Bromwasser zunächst eine tiefblaue Färbung, die bei weiterer Bromzugabe in Gelb umschlägt. Auf Zugabe von SnCl_2 -Lösung bildet sich der vermutlich „Wurstersche Farbstoff“ nicht mehr zurück, wahrscheinlich infolge Oxydation zum Sulfon.

p-Fluordimethylanilin*)

Die Darstellung erfolgte durch Methylierung von *p*-Fluoranilin. Sowohl beim Eintragen des Amins in auf 140° erhitztes Dimethylsulfat wie auch bei der alkalischen Methylierung nach van Duin entstanden erhebliche Mengen Monomethylverbindung, die durch Essigsäureanhydrid abgetrennt wurden. Besser ist die reduktive Alkylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure**). Sie ergab gleich die reine Base. Die Ausbeute war allerdings durch Verharzung verschlechtert. Um die Harzmenge klein zu halten, empfiehlt es sich, nur wenig mehr als die berechnete Menge Formaldehyd langsam in die Reaktionslösung einzutropfen.

Über Isopropyliden-methylglyoxal und Isopropyliden-brenztraubensäure

Von Richard Kuhn und Heinrich Trischmann

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 9. Mai 1951)

Die noch unbekannte Isopropyliden-brenztraubensäure (III) spielt vielleicht eine Rolle beim Aufbau von terpenartigen Verbindungen und von Carotinoiden in der Natur. Sie könnte z. B. durch oxydative Desaminierung von Dehydro-iso-leucin $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$ gebildet werden.

Läßt man auf Mesityloxyd (I) in Dioxan bei gelinder Wärme Selendioxyd einwirken, so erhält man in einer Ausbeute von 20–25% Isopropyliden-methylglyoxal (II). Der wasserfreie Ketoaldehyd ist ein tief gelbes, viskoses Öl von schwachem Geruch, das im Wasserstrahlvakuum unzersetzt siedet. Es reduziert heiße Fehling'sche Lösung sofort, ammoniakalische Silberlösung bereits in der

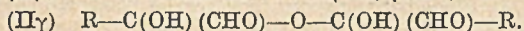
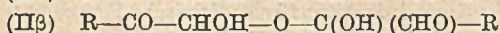
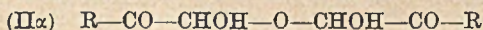
*) Von A. Gross bearbeitet.

***) Am. Soc. 55, 4576 (1933); 63, 972 (1941).

Kälte allmählich. Schiffs Reagens gibt Rosafärbung. Mit Nitroprussid-natrium + 2n-Kalilauge erhält man eine tiefrote Färbung, die auf Zusatz von Eisessig nach violettblau umschlägt.

Sehr charakteristisch ist das „Halbhydrat“ des Isopropyliden-methylglyoxals. Man gewinnt es am einfachsten, indem man den wasserfreien Ketoaldehyd an der Luft stehen läßt. Dabei erstarrt das tiefgelbe Öl zu farblosen Kristallen. Diese lassen sich aus Benzol oder aus Heptan umkristallisieren und im Hochvakuum unzeretzt sublimieren. Der Schmp. liegt bei 84–85°. Das Halbhydrat gibt mit Schiffs Reagens nur sehr langsam eine ganz schwache Rosafärbung. Auch mit Nitroprussid-natrium + 2n-Kalilauge beginnt die Farbreaktion erst nach 2–3 Minuten.

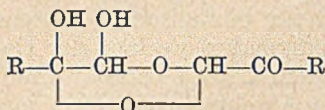
Das eigenartige Halbhydrat wird offenbar durch Addition von 1 Mol wasserfreiem Keto-aldehyd an 1 Mol Keto-aldehydhydrat gebildet, ähnlich wie Chloral-alkoholat aus wasserfreiem Chloral und Aethylalkohol entsteht. Theoretisch könnte in unserem Falle α) Aldehydhydrat mit Aldehydgruppe, β) Aldehydhydrat mit Keto-gruppe bzw. Keto-hydrat mit Aldehydgruppe und γ) Keto-hydrat mit Keto-gruppe reagieren. Die Tatsache, daß das bei 84–85° schmelzende Halbhydrat die Farbreaktionen der Aldehyde nur sehr langsam und schwach gibt, ist möglicherweise ein Hinweis dafür, daß die Reaktion nach dem unter α) angegebenen Schema verläuft, d. h. daß durch die Alkoholatbildung, entsprechend der Formulierung II α), beide Aldehyd-gruppen verbraucht werden. Nach β) sollte das Isopropyliden-methylglyoxal-halbhydrat noch 1 und nach γ) noch 2 freie Aldehyd-gruppen enthalten:



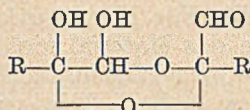
Diese Art der Betrachtung (Analogie zum Chloral-alkoholat) ist aber unzureichend. Denn man erkennt, daß die „primären Additionsverbindungen“ Hydroxyle und Carbonyle in einer solchen relativen Stellung zueinander tragen, daß wie bei Zuckern mit der Bildung cyclischer Halbacetal- bzw. Halbketal-formen zu rechnen ist. Von den beiden cyclischen Formen des Isopropyliden-methylglyoxal-halbhydrats, die es bei Annahme der Bildung von 5-gliedrigen Hetero-ringen geben kann, ziehen wir vor allem in Betracht die Formulierung „II α cyclisch“. Die eine der zwei möglichen monocyclischen β -Formen würde damit identisch sein.

Die zweite monocyclische Form, welche sich als identisch mit der monocyclischen γ -Form erweist, müßte dagegen eine freie Aldehyd-gruppe enthalten. Dies ist im Hinblick auf das Verhalten des Halbhydrats gegen Fuchsin-schweflige-säure usw. weniger wahr-

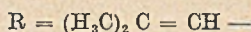
scheinlich; wobei daran erinnert sei, daß auch Glucose das Reagens von Schiff nur andeutungsweise rötet.



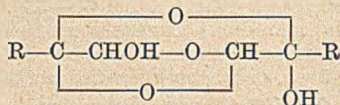
II α , cyclisch mit Ketogruppe; identisch mit einer cyclischen II β -Form.



II β , cyclisch mit Aldehydgruppe; identisch mit II γ , cyclisch.



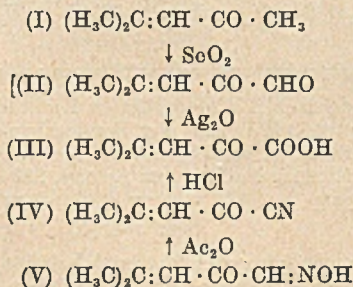
In den soeben erörterten monocyclischen Formen findet man nun wiederum Carbonyle und Hydroxyle in einer zur Bildung von Halbacetalen bzw. Halbketalen günstigen Stellung, so daß bicyclische Formeln des Halbhydrats recht wahrscheinlich werden. Als Beispiel sei eine von II α abgeleitete, bicyclische Form angeführt:



Während die Formel des wasserfreien Isopropyliden-methylglyoxals eindeutig angegeben werden kann (II), stehen somit für das Halbhydrat verschiedene Formulierungen zur Wahl, zwischen denen eine Entscheidung vorerst nicht möglich ist.

Vom wasserfreien Keto-aldehyd leiten sich ab das Bis-semicarbazon (Schmp. 239–240°) und das Dioxim (Schmp. 209–210°), die im Versuchsteil beschrieben werden.

Um zur Isopropyliden-brenztraubensäure (III) zu gelangen, wurde einerseits versucht, den Ketoaldehyd zu oxydieren, andererseits aus Isonitroso-mesityloxyd (V) Wasser abzuspalten und das Nitril (IV) zu verseifen:



Beide Wege sind gangbar, aber sehr verlustreich. Die Dehydrierung des Keto-aldehyds mit Silbernitrat + Natronlauge verlief verhältnismäßig noch am besten. Wir erhielten in einer Ausbeute

von 3% eine farblose Carbonsäure $C_6H_8O_3$ vom Schmp. 126–128°, welche vermutlich die gesuchte Isopropyliden-brenztraubensäure darstellt. Für Konstitutionsbeweise und für biologische Versuche reichte das Material nicht. Den unbefriedigenden Verlauf der Dehydrierungsversuche möchten wir vor allem darauf zurückführen, daß das nach H. Wieland erforderliche Aldehyd-hydrat im vorliegenden Falle kaum gebildet wird, weil schon das Halbhydrat eine überraschende Bildungstendenz zeigt und dieses sicherlich nicht „normal“ gebaut ist.

Beschreibung der Versuche

Isopropyliden-methylglyoxal (II)

In eine Lösung von 111 g Solendioxyd in 20 ccm Wasser + 60 ccm Dioxan, die man noch mit 340 ccm Dioxan verdünnt hat, läßt man bei 55° unter starkem Rühren 100 g Mesityloxyd (Sdp. 129–131°) schnell einfließen. Die Temperatur bleibt ohne weitere Wärmezufuhr etwa 1 Stunde zwischen 55 und 60°. Unter Rühren hält man noch weitere 3 Stunden bei 50–55°. Die Abscheidung des Selens (65 g) vervollständigt man durch Zugabe von Äther in der Kälte.

Bei der Fraktionierung geht nach unverändertem Mesityloxyd bei 40–80° (30 mm) ein tiefgelbes Öl über, das beim Rektifizieren 20–25 g Isopropyliden-methylglyoxal vom Sdp. 40–50° (12 mm) liefert. $n_D^{21} = 1,492$. Die über 50° übergelassenen Anteile waren selenhaltig.

Der gelbe Ketoaldehyd, wie man ihn durch Destillation erhält, scheidet in der Regel eine anscheinliche Menge farbloser Kristalle ab, die sich als „Halbhydrat“ erweisen. Vollständiges Erstarren wurde aber nie beobachtet. Das überstehende Öl stellt anscheinend eine gesättigte Lösung von Halbhydrat in wasserfreiem Ketoaldehyd dar.

$C_6H_8O_2$ (112,1)	Ber. C 64,23	H 7,23
	Gef. » 62,55	» 8,40
$2 C_6H_8O_2 + H_2O$ (242,3)	Ber. » 59,49	» 7,49

Beim Stehen an der Luft tritt unter Entfärbung praktisch vollständig Erstarrung zum Halbhydrat ein. Bei raschem Umkristallisieren aus wenig Benzol erhält man dieses in weißen Nadeln, die sich unter 10^{-3} Torr unzersetzt sublimieren lassen. Schmp. 84–85°.

$2 C_6H_8O_2 + H_2O$ (242,3)	Ber. C 59,49	H 7,49
	Gef. » 59,54	» 7,36

Bei längerem Aufbewahren trat unter Braunfärbung Verflüssigung ein.

Bis-semicarbazon. 0,5 g frisch i. V. destillierter Ketoaldehyd + 5 ccm 96-proc Alkohol + 1 g Natriumacetat $\cdot 3 H_2O$ und 1 g Semicarbazid in möglichst wenig Wasser blieben etwa 12 Stunden bei 20° stehen. Der ausgefallene Niederschlag liefert aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 239–240° (Zers.).

$C_8H_{11}O_2N_6$ (226,2)	Ber. C 42,46	H 6,24	N 37,15
	Gef. » 42,40	» 6,41	» 37,11

Dioxim. 2 g Isonitroso-mesityloxyd in 30 ccm Alkohol + 1,4 g Hydroxylaminchlorhydrat in 5 ccm Wasser + 10 ccm 2n-Soda lieferten beim Aufbewahren in der Kälte einen Niederschlag, der sich aus verd. Methanol umkristallisieren ließ. Weiße kurze Prismen vom Schmp. 209–210°.

$C_6H_{10}O_2N_2$ (142,1)	Ber. C 50,69	H 7,09	N 19,71
	Gef. » 50,97	» 7,13	» 19,99

Die Substanz gibt mit Nickel-(2)-acetat eine komplexe Nickelverbindung, die sich aus Methanol in leuchtend roten Blättchen abscheidet.

Ber. Ni 17,21 Gef. Ni 17,86

Isopropyliden-brenztraubensäure (III)

A. 7 g Kotoaldehyd (gelbes Öl) in 70 ccm Alkohol + 21,2 g Silbernitrat in 50 ccm Wasser wurden unter Rühren tropfenweise mit 7,15 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser versetzt. Es schied sich sofort metallisches Silber aus. Dann gaben wir weiter 2n-Kalilauge zu bis Phenolphthalein dauernd gerötet wurde. Anschließend wurde bei 0° vorsichtig mit n-Schwefelsäure angesäuert (CO₂-Entwicklung) und mehrfach ausgeäthert. Der Äther hinterließ Dimethylacrylsäure in langen Nadeln (5 g, Schmp. 69°), die von öligen Anteilen durchsetzt waren. Nach scharfem Absaugen wurde das Öl destilliert. Zunächst ging noch Dimethylacrylsäure über; dann folgte bei 110—120° (Bad) unter 10⁻³ mm ein helles Öl, das langsam kristallisierte. Durch Abpressen auf Ton erhielten wir etwa 20 mg Rohsäure vom Schmp. ~ 120°. Nach erneuter Sublimation unter 10⁻³ mm lag der Schmp. bei 126—128°.

C ₈ H ₈ O ₃ (128,1)	Ber. C 56,25	H 6,30	Aequ.-Gew. 128
	Gef. » 56,21	» 5,50	» 129

Die Säure rötet feuchtes Lackmuspapier. Sie gibt keine Eisen-(3)-chloridreaktion und kuppelt nicht mit Diazobenzol-sulfosäure. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig wurden 2,8 Mole Wasserstoff aufgenommen.

B. 3,5 g Isonitroso-mesityloxyd und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid wurden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man auf Eis, machte mit Soda alkalisch und schüttelte mit Äther aus. Der Äther-rückstand lieferte unter 12 mm bei 115—125° (Bad) ein fast farbloses Öl (1,5 g), das zur Verseifung mit 5 cm³ konz. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht wurde. Man nahm in Äther auf, trieb in Bicarbonatlösung, nach dem Ansäuern erneut in Äther und destillierte schließlich. Bei 110—130° (Bad) ging unter 10⁻³ mm ein spontan kristallisierendes Öl über.

C ₈ H ₈ O ₃ (128,1)	Ber. C 56,25	H 6,30
	Gef. » 55,85	» 6,30

Zur Reinigung kommt die Chromatographie des Methylesters, den man mit Diazomethan erhält, aus Benzol-lösung an Aluminiumoxyd (Brockmann) in Betracht.

Acetyl-isonitroso-mesityloxyd. (H₃C)₂C:CH · CO · CH:NO · CO · CH₃. 12,7 g Isonitroso-mesityloxyd wurden mit 13 g Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Anschließend wurde im Vakuumexsiccator über Kaliumhydroxyd das überschüssige Anhydrid bis zur Gewichtskonstanz entfernt. Unter 12 mm gingen bei 95—98° 12 g eines fast farblosen Öls über. n_D²⁰ = 1,470.

C ₈ H ₁₁ O ₃ N (169,1)	Ber. C 56,78	H 6,56	N 8,28
	Gef. » 56,69	» 6,85	» 8,14

Bei längerem Aufbewahren verwandelt sich die Substanz in ein braunes Harz.

Zum Mechanismus der Pasteur'schen Reaktion:
Der Phosphat-Kreislauf in der Hefe
und seine Beeinflussung durch 2,4-Dinitrophenol
Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe VI¹⁾

Von Feodor Lynen und Robert Koenigsberger²⁾

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität München,
Biochemische Abteilung)

(Eingelaufen am 3. Mai 1951³⁾)

Mit 14 Figuren im Text

Eine jede Lebensäußerung eines Organismus ist nur auf der Grundlage energieliefernder Stoffwechselforgänge möglich. Daraus ergibt sich für den Organismus die Notwendigkeit, da ja die Intensität der Lebensäußerungen nicht konstant ist, sondern den jeweiligen Erfordernissen entsprechen muß, auch die Intensität dieser Stoffwechselforgänge zu verändern und in Übereinstimmung mit dem Bedarf zu bringen. Dieses Prinzip höchster Ökonomie, das zum unveräußerlichen Besitz des Lebens gehört, ist auch die Grundlage des *Pasteur-Effekts*, jener seit langem bekannten Erscheinung, daß alle zum Leben unter Sauerstoff befähigten Organismen aerob wesentlich weniger Kohlehydrate verbrauchen als anaerob. Die totale Oxydation des Traubenzuckers zu Kohlendioxyd und Wasser liefert 686 Kcal/Mol, während die anaerobe Spaltung zu Milchsäure bzw. Alkohol und CO₂ nur einen Betrag von 50–55 Kcal/Mol zur Verfügung stellt, weshalb eine gärende Zelle, gleichen energetischen Wirkungsgrad des aeroben und anaeroben Prozesses vorausgesetzt, zur Erzeugung der gleichen Energiemenge rund zehnmal mehr Zucker umsetzen müßte als eine atmende Zelle.

Es würde zu weit führen, wollten wir auf die verschiedenen, zur Deutung des Pasteur-Effekts vorgeschlagenen Theorien näher eingehen. Hier mag der Hinweis auf eine sorgfältig zusammengestellte Übersicht im umfassenden Fermentwerk C. Oppenheimers⁴⁾ genügen.

Besonders erwähnt werden soll aber die wichtige Beobachtung O. Warburgs⁵⁾, daß die gärungshemmende Wirkung nicht dem

¹⁾ III. H. Holzer und F. Lynen, A. 569, 138 (1950).

²⁾ Dissertation München 1949.

³⁾ Vorgetragen am 13. I. 1950 vor der G. D. Ch. Darmstadt, vgl. Ang. Ch. 68, 583 (1950).

⁴⁾ Die Fermente und ihre Wirkungen, Suppl. Bd. II, Den Haag 1939, S. 1292.

⁵⁾ Bio. Z. 177, 471 (1926).

Sauerstoff als solchem zukommt, sondern dem durch ihn ausgelösten Atmungsprozeß. Blockiert man nämlich in atmenden Zellen das Eisen des „Atmungsferments“ durch Kohlenoxyd, so steigt die aerobe Gärung auf den Wert der anaeroben Gärung, trotz Sättigung der Zellen mit Sauerstoff. Belichtet man dann und stellt durch Spaltung der inaktiven Atmungsferment-Kohlenoxyd-Verbindung die normale Atmung wieder her, so sinkt die Gärung wieder auf den aeroben Wert. Wie mit Kohlenoxyd, so kann auch durch geringe Blausäure-Konzentrationen die Atmung vergiftet werden; auch hier steigt, wenn man die Atmung hemmt, die Gärung von dem aeroben auf den anaeroben Wert^{6,7)}.

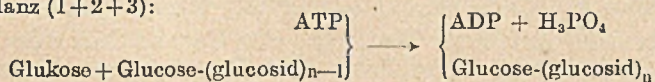
Die Einsicht, daß Phosphorsäure im Energiehaushalt der Zelle einen bevorzugten Platz einnimmt^{8, 9, 10)}, führte den einen von uns¹¹⁾ dazu, den Pasteur-Effekt mit dem Phosphat-Kreislauf in der Zelle in Beziehung zu bringen.

Wie man heute weiß, wird die chemische Energie von Gärung und Atmung letzten Endes dazu verwandt, anorganisches Phosphat in die „energiereiche“ Bindung des Adenosintriphosphats (ATP) überzuführen, in welcher Form sie von der Zelle verwertet und zur Deckung des Bedarfs ihrer Lebensäußerungen (Synthesen, Wachstum, Arbeitsleistungen usw.) herangezogen werden kann. Dabei werden dann über mehr oder weniger komplizierte Zwischenreaktionen Adenosindiphosphat (ADP) und anorganisches Phosphat zurückgebildet.

Das Prinzip derartiger Synthesen ist durchwegs das gleiche. Durch Phosphat-übertragung entsteht zunächst ein reaktionsfähiges, phosphathaltiges Zwischenprodukt, das anschließend unter Eliminierung der Phosphorsäure weiter reagiert. Zur Erläuterung sei auf die hinsichtlich ihres Verlaufs restlos aufgeklärte Synthese einer Glucosidbindung des Glykogens oder der Stärke verwiesen.

1. Glucose + ATP → Glucose-6-phosphat + ADP
2. Glucose-6-phosphat ↔ Glucose-1-phosphat
3. Glucose-(glucosid)_{n-1} + Glucose-1-phosphat ↔ Glucose-(glucosid)_n + H₃PO₄

Bilanz (1+2+3):



Neben Spaltungsvorgängen dieser Art, die mit Energieübertragung und -verwertung verbunden sind, tritt in der lebenden Zelle noch der rein hydrolytische Zerfall des ATP an der Adenosin-triphosphatase. Hierbei geht die Energie, für die Zelle nutzlos, als

⁶⁾ O. Warburg, K. Posener und E. Negelein, *Bio. Z.* **152**, 309 (1924).

⁷⁾ O. Meyerhof, *Bio. Z.* **162**, 43 (1925).

⁸⁾ F. Lynen, *Naturw.* **30**, 398 (1942).

⁹⁾ F. Lipmann, *Adv. Enzym.* **1**, 99 (1941).

¹⁰⁾ H. M. Kalckar, *Chem. Rev.* **28**, 71 (1941).

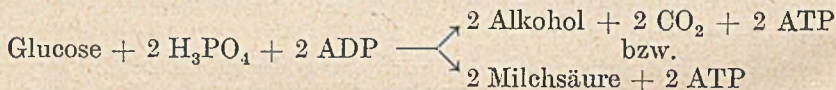
¹¹⁾ F. Lynen, *A.* **546**, 120 (1941).

Wärme verloren. Die Gesamtheit all dieser Vorgänge, deren Bilanz eine Spaltung von ATP zu ADP und anorganisches Phosphat enthält, soll als *Dephosphorylierung* bezeichnet werden.

Man darf nun annehmen, daß der Energiebedarf einer Zelle zwar vom physiologischen Zustand — ob sich die Zelle z. B. gerade in Ruhe oder im Wachstum befindet — abhängig ist, nicht aber von der Gasphase und somit unter sonst gleichen Bedingungen unter Stickstoff nicht wesentlich anders ist, als unter Sauerstoff. Nach dem Vorhergehenden bedeutet dies aber die Gleichheit von aerober und anaerober Dephosphorylierung.

Hinsichtlich der *Phosphorylierung* jedoch besteht aerob und anaerob ein gewaltiger Unterschied. In Übereinstimmung mit der vom energetischen Standpunkt aus überlegenen Stellung der Atmung wird bei der Oxydation einer Zuckermolekel wesentlich mehr ATP gebildet als bei ihrer Vergärung. Legt man z. B. für die Atmung in der lebenden Zelle den an kompletten Homogenaten tierischer Gewebe¹²⁾ und auch daraus isolierten Mitochondrien¹³⁾ wiederholt ermittelten P:O-Quotienten von 3 zugrunde, dann käme man für den Oxydationsvorgang zu der Bilanzgleichung

Glucose + 6 O₂ + 36 H₃PO₄ + 36 ADP → 6 CO₂ + 6 H₂O + 36 ATP
während ja für die Gärung bekanntlich gilt:



Da nun die lebende Zelle im Zustand eines dynamischen Gleichgewichts ist, muß sowohl aerob wie auch anaerob die den Dissimilationsvorgang begleitende Phosphorylierung von der Dephosphorylierung wettgemacht werden. Ist letztere, wie oben begründet, aerob und anaerob gleich groß, dann kann dies aber, wie ohne weiteres einzusehen ist, nur durch eine Erniedrigung des aeroben Zuckerverbrauchs geschehen. Das aber ist der Pasteur-Effekt.

Der eigentliche Anlaß zur Hemmung der Gärung durch die Atmung ist gemäß dieser Vorstellung eine *Erniedrigung* des in der Zelle frei vorliegenden *anorganischen Phosphats* und der Angriffspunkt in der Fermentkette der Gärung die *Dehydrierung des Triosephosphats*. Ihre Geschwindigkeit steht, wie O. Warburg und W. Christian¹⁴⁾ unter Verwendung des kristallisierten Ferments entdeckten, in direkter Beziehung zur Orthophosphat-Konzentration und wird umso kleiner, je weniger Phosphat frei vorliegt.

¹²⁾ S. Ochoa, JI. Biol. Chem. **151**, 493 (1943).

¹³⁾ R. J. Cross, J. V. Taggart, G. A. Covo und D. E. Green, JI. Biol. Chem. **177**, 655 (1949).

¹⁴⁾ Bio. Z. **303**, 40 (1939).

Experimentell unterbauen ließ sich diese Theorie durch Versuche an lebender Hefe, wo der Nachweis geführt wurde, daß

1. aerob für jede umgesetzte Zuckermolekel bedeutend mehr anorganisches Phosphat gebunden wird als anaerob, und
2. aerob im Innern der Zellen weniger Phosphat frei vorliegt als anaerob.

Kurze Zeit nach Veröffentlichung dieser Versuche erschien eine Publikation von M. J. Johnson¹⁵⁾, der unabhängig zu derselben Vorstellung gekommen war. Johnson legte zwar kein neues experimentelles Material vor, er konnte sich aber bei der Diskussion auf ältere, nicht im Hinblick auf den Pasteur-Effekt gemachte Arbeiten anderer berufen.

Da aber andererseits verschiedentlich auch Kritik an dieser Theorie geübt wurde^{16,17)}, sahen wir uns veranlaßt, neues experimentelles Material dafür beizubringen. Darüber soll im folgenden berichtet werden.

I. Kinetische Messungen am aeroben und anaeroben Phosphat-Kreislauf

K. Brandt¹⁶⁾ hat beobachtet, daß aerob gehaltene Hefe in Gegenwart von Ammonsalzen, verglichen mit derselben Hefe ohne Zusatz, bei unveränderter Atmung eine erhöhte aerobe Gärung entwickelt, obwohl die kolorimetrische Phosphatbestimmung nach Briggs nicht mehr anorganisches Phosphat anzeigt, eher sogar etwas weniger. Brandt zieht daraus den Schluß, daß der Gehalt an Orthophosphat nicht gärungsregulierend wirken könne.

Der Autor unterliegt dabei aber einem Irrtum, der in der Annahme beruht, daß das nach Aufschließen der Hefe mit Trichlor-essigsäure mittels der Briggschen Methode direkt bestimmbare Phosphat auch in der Zelle als freies Phosphat vorliegt. In der ersten Arbeit dieser Reihe wurde schon darauf hingewiesen, daß diese Methode nicht nur das wahre anorganische Phosphat der Zelle erfaßt, sondern daneben auch labile Derivate der Phosphorsäure, die unter den Bedingungen der Aufarbeitung und Bestimmung gespalten werden. Diese Annahme war nötig, weil der Unterschied im Phosphatgehalt der Hefezellen aerob und anaerob zu gering gefunden wurde, um in Berücksichtigung der Messungen von Warburg und Christian den Geschwindigkeitsunterschied bei der Triosephosphat-dehydrierung zu erklären. Damals war der

¹⁵⁾ Science **94**, 200 (1941).

¹⁶⁾ K. Brandt, Naturw. **30**, 278 (1942).

¹⁷⁾ O. Warburg, Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten, Berlin 1946, S. 82.

Verdacht in erster Linie auf die Anwesenheit labiler Acylphosphate vom Typus des Glycerinsäure-1,3-diphosphats gefallen. Neuere quantitative Messungen an Hefe widerlegen jedoch diese Annahme^{2, 18)}, denn es konnten unter den verschiedensten Bedingungen nur unbedeutende Mengen Acylphosphat nachgewiesen werden. Dafür fanden H. Holzer und F. Lynen¹⁾ in lebender Hefe eine andere, ebenfalls äußerst labile und bei der Behandlung mit Trichloressigsäure momentan zerfallende Phosphatfraktion, die sie „Strukturphosphat“ nannten. In Übereinstimmung mit der Erwartung und damit jene oben erwähnte Unstimmigkeit beseitigend, enthält Hefe unter aeroben Bedingungen mehr Strukturphosphat als anaerob; seine absolute Menge ließ sich aber mittels der verwandten Methode nicht exakt ermitteln.

Über das Strukturphosphat einer Hefe, die sich in *stickstoffhaltiger* Nährlösung befindet, liegen vorerst noch keine Messungen vor. Es wäre aber durchaus möglich, daß Hefe unter solchen Bedingungen weniger davon enthält als bei Fehlen von Stickstoff. Denn durch das N-Angebot werden die den Vorgang der Zellteilung einleitenden Synthesen von Eiweiß, Nucleinsäuren usw. ausgelöst und damit die Hefe in einen veränderten physiologischen Zustand versetzt. Insbesondere dürfte in einer solchen Hefe eben wegen dieser Synthesen die Dephosphorylierung (vgl. S. 62) erheblich gesteigert sein. Daß aber dann sekundär auch der Dissimilationsprozeß schneller ablaufen kann, wie es sich in einer erhöhten Gärungskundtut, ist wegen des dynamischen Gleichgewichts ohne weiteres verständlich.

Die trotz gesteigerter Gärung verringerte Atmung, welche Brandt beobachtet hat, könnte ebenfalls mit den synthetischen Vorgängen in Zusammenhang gebracht werden. Denn beim Aufbau neuer Zellsubstanz besteht ja außer an einer geeigneten Energiequelle auch an Baumaterial großer Bedarf. Handelt es sich dabei, wie z. B. bei Essigsäure um ein Zwischenprodukt des Zuckerabbaus, das in der ruhenden Zelle unter Verbrauch von Sauerstoff vollständig oxydiert, von der wachsenden Zelle aber assimiliert werden muß, dann wäre damit die verminderte Atmung befriedigend erklärt. Ferner ist noch zu berücksichtigen, daß beim Aufbau von Zellsubstanz (Eiweiß, Fett usw.) aus Zucker wegen des niedrigeren Oxydationsgrades Wasserstoff verbraucht wird, was sich ebenfalls in einer Verringerung des O₂-Verbrauchs auswirken müßte.

Man ist demnach nicht berechtigt, ohne den Anteil des labilen Strukturphosphats zu kennen, vom direkt bestimmbar Phosphat zweier in verschiedenem physiologischen Zustand befindlichen Hefeproben auf den Gehalt an wahren Orthophosphat zurückzuschließen. Damit wird aber der Einwand Brandts hinfällig; denn für den Fall, daß die Hefe in stickstoffhaltiger Lösung weniger Strukturphosphat enthält als in stickstofffreier, würde sich bei gleicher Summe das wahre anorganische Phosphat gerade umgekehrt verhalten und

¹⁸⁾ H. Holzer, A. 564, 234 (1949).

damit die erhöhte Gärung in Gegenwart von Stickstoff auf der Grundlage unserer Theorie verständlich sein.

In diesem Zusammenhang ist auf die Versuche von E. Juni, M. D. Kamen, J. M. Reiner und S. Spiegelmann¹⁰⁾ zu verweisen, wo der Einbau von P³² aus der Lösung in verschiedene Fraktionen der gärenden Hefezelle verfolgt wurde. Um zu erklären, daß das Zellphosphat im Maximum nur 10% der Aktivität des Lösungsphosphats besaß, machen Juni und Mitarbeiter die Annahme, daß es sich bei dem aus der Hefe isolierten Orthophosphat nicht um eine einheitliche Fraktion handelt, sondern um ein Gemisch aus chemisch identischen, aber verschiedenen physiologischen Bereichen der Zelle angehörenden Molekeln, wovon ein kleiner Teil (10%) mit dem extracellulären Phosphat in vollständigen Austausch getreten ist, der Rest aber überhaupt nicht. Die Vermutung, daß es sich bei diesem inaktiven Phosphat um das labile Strukturphosphat Holzer und Lynens handelt, ist nicht von der Hand zu weisen.

Es ist nun höchst bemerkenswert und könnte als Argument in unserem Sinne gewertet werden, daß die Aktivität des Zellphosphats in Gegenwart assimilierbaren Stickstoffs einen viermal höheren Wert erreicht, daß jetzt also 40% des intracellulären Phosphats in Austausch mit dem Lösungsphosphat getreten sind und der inaktive Rest (Strukturphosphat?) mithin entsprechend reduziert worden ist.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß aus kolorimetrisch ermittelten Phosphatwerten nur bedingt Rückschlüsse auf den Gehalt an Orthophosphat zulässig sind. Sie dürften nur dann erlaubt sein, wenn sich die zu vergleichenden Hefeproben im selben physiologischen Zustand befinden, wie das in Versuchen, über welche der eine von uns früher berichtete^{1,11)} der Fall war. Trotzdem erschien es uns wünschenswert, die Beteiligung des anorganischen Phosphats beim Pasteur-Effekt auch noch auf andere Weise zu belegen.

Wir haben diese Aufgabe mittels *kinetischer Messungen am Phosphat-Kreislauf* lösen können. Denn alle Einwände, die bei einer Diskussion stationärer Phosphatwerte angebracht sind, fallen fort, sobald die zeitlichen Änderungen im anorganischen Phosphat gemessen werden. Eine solche Messung erfaßt a priori nur das wahre, physiologisch aktive anorganische Phosphat.

Unsere kinetischen Messungen lassen sich in zwei Abschnitte gliedern; im ersten wurde die Geschwindigkeit der *Phosphorylierung* unter aeroben und unter anaeroben Bedingungen gemessen, im zweiten die Geschwindigkeit der *Dephosphorylierung*.

¹⁰⁾ Arch. Bioch. 18, 387 (1948).

Versuchsmethodik

Die zu unsern Versuchen verwendete Bäckerhefe der Hefefabrik Oberkottzau wurde im allgemeinen vor dem Versuch 1—3 Std. lang unter Sauerstoff verarmt, abzentrifugiert und an der Zentrifuge gewaschen. Die Mengenangaben beziehen sich auf das Feuchtgewicht der Hefe vor der Verarmung, das ziemlich genau das Vierfache des Trockengewichts ausmacht.

Zum Versuch wurde die abzentrifugierte, vorbehandelte Hefe in K-citratpuffer vom $p_{\text{H}} = 5,4$ (entspr. dem p_{H} der lebenden Hefezelle) suspendiert, so daß seine Konzentration während des Experiments $m/50$ betrug. Dann kam die Suspension (2- bzw. 4-proc. an Hefe) in zylindrische Nährbodenflaschen (300 ccm Inhalt), wo, eventuell unter mechanischem Rühren, ein kräftiger Strom des jeweiligen Gases durch die Suspension geleitet wurde. Bei den aeroben Versuchen kam Sauerstoff, bei den anaeroben hochgereinigter Stickstoff oder Wasserstoff in Anwendung. Um für die Hefe anaerobe Bedingungen zu schaffen, wurde bei einem Teil der Versuche auch von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, durch $m/1000$ - bzw. $m/500$ -HCN die Atmung bei ungeschädigter Gärung vollständig zu vergiften^{6, 7}). In diesem Fall durfte, um den flüchtigen Cyannwasserstoff nicht aus der Lösung zu blasen, kein Gasstrom durch die Suspension geleitet werden. Aus dem gleichen Grund wurde bei Versuchen, bei denen wir Blausäure nachträglich zusetzten, im selben Augenblick der Gasstrom abgestellt.

Die Blausäurelösung wurde durch Vermischen von 2 m-KCN-Lösung mit $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ kurz vor dem Versuch (Eiskühlung!) frisch bereitet.

Die Versuchstemperatur betrug durchwegs 15° (Wasserbad).

Zur Bestimmung des anorganischen Phosphats der Hefe wurde ein aliquoter Teil dem Versuchsansatz entnommen, zur halben Menge 20-proc. Trichloressigsäure (Endkonz. 6,7%) gegeben und nach kräftigem Umschütteln zentrifugiert. Der Zeitpunkt der Zugabe zur Trichloressigsäure wurde notiert. War die überstehende Lösung nach dem Abgießen noch etwas trüb, so wurde ein zweites Mal zentrifugiert. Anorganisches Phosphat wurde kolorimetrisch nach M. Martland und R. Robison²⁰) bestimmt (Pulfrich-Photometer, Filter S 72). Seine Menge ist im folgenden jeweils in mg PO_4 pro 1 g Hefe (Feuchtgewicht) angegeben.

Im allgemeinen benützten wir zur Probeentnahme Auslaufpipetten von 5 oder 10 ccm Inhalt mit abgeschnittener Spitze, deren Füllung innerhalb maximal einer Sek. in die Trichloressigsäure geblasen werden konnte. Denn es kam bei unsern Versuchen darauf an, die enzymatische Reaktion in allen Teilen der entnommenen Probe möglichst zur gleichen Zeit abzustoppen.

Da die Füllung der Pipette genau bis zur Marke einige Zeit in Anspruch nahm, benützten wir bei Versuchen mit Entnahmezeiten unter 6 Sek. eine medizinische Injektionsspritze, die aus der Versuchslösung bis zum Anschlag des beweglichen Kolbens an der abnehmbaren Verschlusskappe gefüllt (extra geeicht!) und dann in die Trichloressigsäure entleert wurde. Mit Hilfe dieser Methode war es ohne Schwierigkeiten möglich, Proben im Abstand von 3—4 Sek. zu entnehmen.

Atmung und Gärung wurden manometrisch nach der direkten Methode gemessen.

a) Messung der Phosphorylierungsgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit, mit welcher das Phosphat der Hefezelle aerob und anaerob in organische Bindung übergeht, wurde bereits in der 10 Jahre zurückliegenden Untersuchung gemessen. Wir haben diese Versuche wiederholt und dabei unser Augenmerk mehr als früher auf die allerersten Augenblicke nach Zugabe des Zuckers konzentriert, weil man nur für diesen Zeitpunkt eine Auskunft über

²⁰) Bioch. JI. 20, 848 (1926).

das Phosphorylierungsvermögen von Atmung und Gärung erwarten kann. Später wird durch die rückläufige Reaktion der Dephosphorylierung, die im Zusammenhang mit der Anhäufung phosphorylierter Abbauprodukte mit stetig zunehmender Geschwindigkeit einsetzt, das Bild verwischt, bis schließlich im stationären Zustand, dem dynamischen Gleichgewicht entsprechend, Phosphorylierung und Dephosphorylierung einander gerade die Waage halten.

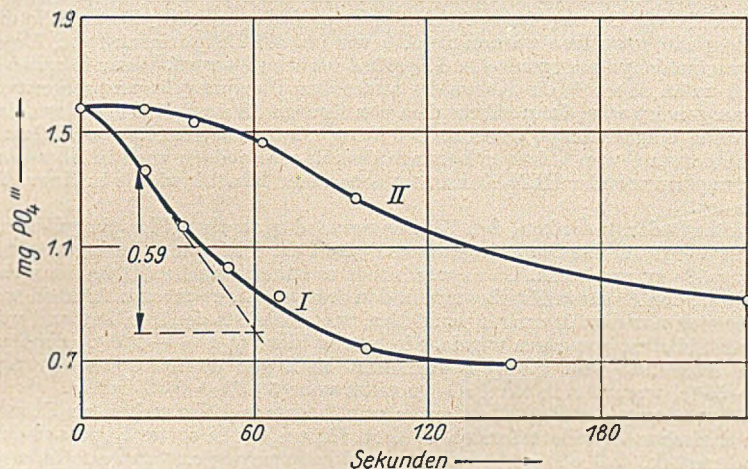


Fig. 1. Phosphorylierung aerob und anaerob

8 g Hefe in 200 cem m/50-Citratpuffer 1 ¼ Std. mit H₂ durchströmt, 0-Probe entnommen. Danach zur Zeit 0 je 50 cem Suspension zu: I: mit O₂ durchströmter 2 cem 20-proc. Glucose + 0,5 cem H₂O. II: 2 cem 20-proc. Glucose + 0,5 cem m/10-KCN.

Eine unter diesem Gesichtspunkt ausgeführte Versuchsreihe liegt Fig. 1 zugrunde. Bei einer Betrachtung der beiden Kurven fällt die im Vergleich mit dem anaeroben Versuch wesentlich schnellere Phosphatbindung unter Sauerstoff in die Augen. Sie ist bedingt durch die kräftige, mit der Wasserstoff- bzw. Elektronen-Übertragung über die Fermentkette der Atmung gekoppelten Phosphorylierung²¹). In der dem eigentlichen Versuch vorangehenden anaeroben Phase sind nämlich alle Glieder dieser Kette auf Kosten der endogenen Substrate der Hefe reduziert worden, die Pyridin-nucleotide zum Teil, Flavo-proteid, Cytochrom und Cytochrom-Oxydase praktisch vollständig. Davon kann man sich leicht überzeugen, denn bei spektroskopischer Beobachtung sind die starken Absorptionsbanden von reduziertem Cytochrom a, b und c direkt zu sehen. Sie verschwinden aber sehr schnell, wenn die Hefesuspension mit Sauerstoff durchströmt und damit die Atmungskette in Tätigkeit gesetzt wird.

²¹) F. Lynen und H. Holzer, A. 563, 213 (1949).

Im anaeroben Versuch dagegen, wo nur bei der Dehydrierung des aus dem Zucker gebildeten Phosphor-glycerinaldehyds Phosphat verbraucht wird, kommt die Phosphorylierung infolge der hier wahrnehmbaren „Angärung“ erst ganz allmählich in Gang^{22, 23}).

Wird strikt anaerob gearbeitet, oder die Atmung durch Zugabe von $m/1000$ -HCN vollständig gehemmt, dann ändert sich in den ersten Sek. nach Zugabe des Zuckers das anorganische Phosphat überhaupt nicht; die Tangente an den Ursprung der Kurve verläuft horizontal (vgl. Kurve II). Dies ist ohne weiteres verständlich, da ja der zugesetzte Zucker erst zweifach phosphoryliert und in die Triosephosphate gespalten werden muß, bevor bei der Dehydrierung von Phosphor-glycerinaldehyd anorganisches Phosphat verbraucht wird. Wenn in unserer vorhergehenden Arbeit²³) die Kurve der anaeroben Phosphorylierung schon von Anfang an geneigt war, dann rührte dies von Spuren Sauerstoff her, die mit der Zuckerlösung eingeschleppt wurden. Bei Verwendung ausgekochter und damit von absorbierten Gasen befreiter Lösungen erhält man jedoch auch in Abwesenheit atmungshemmender HCN-Konzentrationen eine Kinetik wie sie in Kurve II zu sehen ist.

Man könnte daran denken, den Wirkungsgrad der aeroben Phosphorylierung aus einem Vergleich der Anfangsgeschwindigkeit der Phosphorylierung mit der Atmungsgröße zu ermitteln. Da es uns bisher aus methodischen Gründen nicht möglich war, den Sauerstoffverbrauch in den ersten Sek. zu messen, können wir zum Vergleich nur die Atmung heranziehen, wie sie im stationären Zustand mit Zucker als Substrat gemessen wurde. Sie betrug hier: $Q_{O_2} = -26^{24}$). Aus dem steilsten Abschnitt von Kurve I entnimmt man für die Phosphorylierung: $Q_P = -50^{24}$), woraus sich ein P:O-Quotient von: $50/26 = 0,96$ ergäbe.

Die Abweichung des P:O-Quotienten von 3, dem bei Versuchen an Homogenaten tierischer Gewebe gefundenen Wert, führen wir in erster Linie auf den Umstand zurück, daß bei uns Atmung und Phosphorylierung zu verschiedenen Zeiten gemessen wurden. Wäre nämlich die Atmung in den ersten Augenblicken kleiner als im stationären Zustand, eine Annahme, die uns im Hinblick auf unsere Versuche zur Gärung²²) berechtigt erscheint, dann wäre die Diskrepanz erklärt. Daneben muß man aber auch noch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Atmungsgröße zwar richtig ist, die Phosphorylierung aber zu klein gemessen wurde, weil in der atmenden Hefe ein Teil des anorganischen Phosphats nur in labiler Form gebunden wird (z. B. Strukturphosphat) und dieses bei der kolorimetrischen Bestimmung wieder als anorganisches Phosphat in Erscheinung tritt.

b) Messung der Dephosphorylierungs-Geschwindigkeit

In der ersten Mitteilung zum Pasteur-Effekt mußten wir den experimentellen Beweis für die Gleichheit von aerober und anaerober Dephosphorylierung, eine Annahme, die zu den Grundlagen unserer Theorie gehört, schuldig bleiben. Wenn auch, wie oben auseinandergesetzt wurde (S. 62), eine solche Annahme von vornherein

²²) F. Lynen und R. Koenigsberger, A. 569, 129 (1950).

²³) Aus dem gleichen Grund ist auch im aeroben Versuch eine Beschleunigung der Phosphorylierung in den allerersten Sekunden wahrzunehmen. Denn die Atmung mit Zucker ist wesentlich stärker als die endogene Atmung. Daneben muß man für diesen Effekt aber vielleicht auch die für die Diffusion des Sauerstoffs in die Zellen benötigte Zeit in Betracht ziehen.

²⁴) Q_{O_2} bzw. $Q_{CO_2} = \text{cmm } O_2 \text{ bzw. } CO_2 \text{ pro 1 mg Hefe (trocken) und 1 Std.}$
 $Q_P = \text{cmm } PO_4''' \text{ gebunden bzw. abgespalten pro 1 mg Hefe (trocken) und 1 Std.,}$
 wobei 95 mg PO_4''' (= 1mMol) 22400 cmm entsprechen.

berechtigt erschien, so war es doch von Anfang an unser Bestreben, experimentelle Unterlagen dafür beizubringen.

Wie wir vor kurzem zeigen konnten²²⁾, läßt sich die Geschwindigkeit der Dephosphorylierung in lebenden Zellen relativ einfach messen, indem man im Zeitpunkt des stationären Zustandes, wo wegen der Gleichheit von Phosphorylierung und Dephosphorylierung die Konzentration an anorganischem Phosphat sich nicht mehr ändert, durch Zugabe von Blausäure die Phosphorylierung ausschaltet und die nun isoliert in Erscheinung tretende Dephosphorylierung verfolgt.

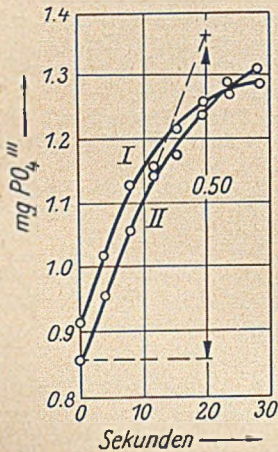


Fig. 2. Dephosphorylierung anaerob und aerob

Je 4 g Hefe in 100 cem m/50-Citratpuffer, 0,8-proc. an Glucose, 15 Min. unter reinem H_2 (I) bzw. O_2 (II) inkubiert. Jeweils nach Entnahme von zwei 5-cem-Proben zur Bestimmung des 0-Werts, zur Zeit 0 dem Rest der Hefesuspension 10 cem m-HCN zugefügt (Konzentr. m/10). $T = 15^\circ$.

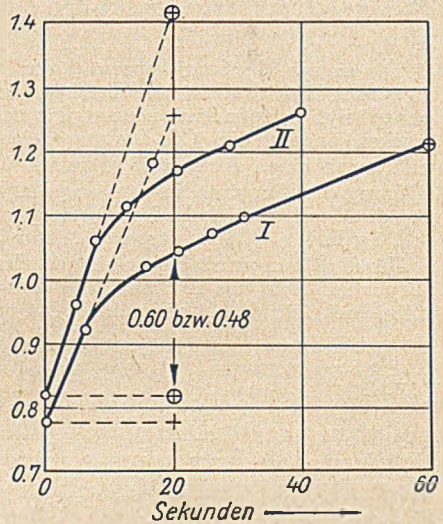


Fig. 3. Dephosphorylierung anaerob und aerob

Je 90 cem Suspension von 3,6 g Hefe mit 0,8% Glucose 30 Min. bei 0° , dann 15 Min. unter N_2 (I) bzw. O_2 (II) bei 15° inkubiert. Nach Entnahme von zwei 5-cem-Proben (0-Wert) zur Zeit 0: 9 cem m-HCN zugesetzt. (Anaerob: $Q_{CO_2} = +86$, $Q_P = \pm 82$.)

Das Ergebnis einer Messung an aerober und anaerober Hefe ist in Fig. 2 wiedergegeben. In Bestätigung der alten Versuche stellte sich auch hier während des Dissimilationsprozesses aerob ein niedrigeres Phosphatniveau ein als anaerob (0-Werte in Fig. 2). Nach Zugabe der Blausäure wurde aber, in voller Übereinstimmung mit der Erwartung, anorganisches Phosphat unter anaeroben und aeroben Bedingungen mit gleicher Geschwindigkeit wieder in Freiheit gesetzt.

Dieser Befund ließ sich in vielen Versuchen reproduzieren. Gelegentlich wurde aber aerob eine etwas — bis zu 20% — raschere Dephosphorylierung beobachtet (vgl. Fig. 3). Abweichungen dieser Größe sind aber, auch wenn sie real und nicht etwa nur auf Mängel in der Methodik zurückzuführen wären, für unsre Überlegungen ohne Bedeutung²⁵).

Wir haben diesen Versuch des weiteren dazu benützt, um an lebenden Zellen den Wirkungsgrad der aeroben Phosphorylierung zu ermitteln. Wegen des dynamischen Gleichgewichts ist ja die Dephosphorylierung im stationären Zustand numerisch gleich der Phosphorylierung, so daß ein Vergleich der Dephosphorylierungsgeschwindigkeit mit dem unter denselben Bedingungen ermittelten Sauerstoffverbrauch direkt den Quotienten liefert. Wir fanden einen Wert $P:O = 1.15$.

Die in der Warburg-Apparatur durchgeführte manometrische Messung bei 15° unter Einsatz derselben Hefesuspension, die auch bei der Messung der Dephosphorylierung in Anwendung gekommen war, ergab für 40 mg Hefe (= 10 mg trocken) anaerob eine CO_2 -Bildung (Gärung) von 860 cmm/Std. ($Q_{CO_2} = +86^{24}$) und aerob einen Sauerstoffverbrauch von 370 cmm/Std. ($Q_{O_2} = -37^{21}$). Die Neigung der Tangente an den Ursprung von Kurve I bzw. II der Fig. 2 liefert für die Geschwindigkeit der Dephosphorylierung: 0,50 mg PO_4''' pro 20 Sek. und 1 g Hefe (= 250 mg trocken). Also $Q_P = +85^{24}$.

Für die Gärung wird also auch hier wieder der unter Zugrundelegen des Embden-Meyerhof-Schemas theoretisch zu erwartende $P:CO_2$ -Quotient = $85/86 = 1,0$ gefunden²⁶), für die Atmung ein $P:O$ -Quotient = $85/74 = 1,15$.

Aus diesem Versuch, wie auch aus mehreren Kontrollversuchen, auf deren Wiedergabe verzichtet wurde, folgt also ein wesentlich niedrigerer $P:O$ -Quotient als aus den Messungen der amerikanischen Forscher an Gewebshomogenaten. Dabei ist sogar noch zu berücksichtigen, daß der von uns gemessene Quotient einen Maximalwert darstellt, weil die im Versuch unter Sauerstoff neben der Atmung einhergehende geringe aerobe Gärung und ihr Anteil am Phosphorylierungs-Vorgang unberücksichtigt blieben²⁷).

Für den Unterschied im Wirkungsgrad der aeroben Phosphorylierung in lebenden Zellen einerseits und in vitro andererseits

²⁵) Erklären ließe sich die im aeroben Versuch geringfügig erhöhte Dephosphorylierung aus der Tatsache, daß beim Atmungsprozeß große Mengen Essigsäure bzw. „aktivierte Essigsäure“ gebildet werden und sich von dort aus die Möglichkeit neuer Synthesen eröffnet.

²⁶) vgl. ²²). In dieser Abhandlung sind uns bei der Umrechnung der manometrisch ermittelten CO_2 -Bildung auf Q_{CO_2} Rechenfehler unterlaufen, die später in A. 570, 250 (1950) berichtigt wurden. Wir möchten darauf hinweisen, daß die in der vorliegenden Arbeit mit verbesserter Methodik, d. h. kürzeren Intervallen zwischen den einzelnen Probeentnahmen, wiederholte Bestimmung des $P:CO_2$ -Quotienten der Gärung wiederum genau den Wert 1,0 lieferte (vgl. auch Fig. 3).

²⁷) Aus der Differenz zwischen der bei der Atmung in Zuckerlösung gemessenen CO_2 -Bildung und dem O_2 -Verbrauch ergab sich bei unsrer Hefe die Größe der aeroben Gärung zu $Q_{CO_2} = +12$. Bringt man die diesem Gärungsvorgang entsprechende Phosphorylierung in Abzug, dann ergibt sich für den $P:O$ -Quotienten:

$$\frac{84 - 12}{74} = 1,0 \text{ statt } 1,15.$$

möchten wir den Unterschied in der Phosphat-konzentration verantwortlich machen. Während nämlich die Messungen *in vitro* ausnahmslos in Gegenwart eines großen Überschusses an anorganischem Phosphat ausgeführt wurden, enthalten die in Zuckerlösung kräftig atmenden Hefezellen nur sehr wenig freies Orthophosphat¹⁾. Versuche Lehningers²⁸⁾ haben aber ergeben, daß die „Atmungsketten-Phosphorylierung“ einen äußerst labilen Mechanismus zur Grundlage hat und als Folge davon die Elektronenübertragung in der Kette der Atmungsfermente unter gewissen Umständen auch ohne Bindung von Phosphorsäure erfolgen kann. So fand Lehninger z. B., daß die isolierten Mitochondrien aus Leber bei längerem Aufbewahren, insbesondere aber bei Mangel an Mg⁺⁺ oder an ADP die Fähigkeit der aeroben Phosphorylierung weitgehend einbüßen. Ob sich eine Erniedrigung der Phosphat-konzentration, wie wir fast als sicher annehmen wollen, in der gleichen Richtung auswirkt, wurde im Versuch *in vitro* leider noch nicht geprüft²⁹⁾.

Die Diskrepanz zwischen unserem P:O-Quotienten und jenem der Amerikaner ließe sich auch noch auf andere Weise erklären. Wenn nämlich in unsern Versuchen nach Zugabe der Blausäure neben stabilen Phosphaten auch labile Phosphate der Spaltung anheimfielen, und zwar solche, die unter den Bedingungen der kolorimetrischen Bestimmung schon von vornherein als anorganisches Phosphat in Erscheinung treten (Strukturphosphat?), dann würde, da unsre Methode eine derartige Hydrolyse nicht anzeigt, für die Geschwindigkeit der Dephosphorylierung ein zu kleiner Wert gemessen worden. Diese Deutung verliert aber an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, daß auch in anaerob gärender Hefe labile Phosphate enthalten sind¹⁾ und man somit für diesen Fall auch dort einen zu niedrigen Wirkungsgrad der Phosphorylierung finden müßte. Tatsächlich wurde aber bei der Gärung in bester Übereinstimmung mit der Theorie ein P:CO₂-Quotient = 1 gemessen^{22, 24)}.

Ein weiteres Argument für die Zuverlässigkeit unseres an lebenden Zellen gemessenen P:O-Quotienten von etwa 1 sehen wir auch in der Tatsache, daß dieser Wert mit den von O. Meyerhof³⁰⁾ und O. Warburg³¹⁾ gefundenen quantitativen Beziehungen zwischen Atmung und Gärung in bester Übereinstimmung steht. Wenn nämlich nach ihren Messungen 1 Molekel veratmeten Sauerstoffs 2 Molekeln Alkohol oder Milchsäure am Erscheinen verhindert, so bedeutet das auf der Grundlage unsrer Theorie nichts anderes, als daß durch 1 Molekel Sauerstoff 2 Molekeln Phosphat gebunden werden.

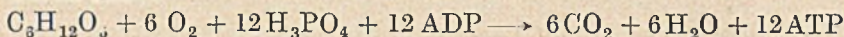
²⁸⁾ J. Biol. Chem. 178, 625 (1949).

²⁹⁾ In diesem Zusammenhang können wir auf neue Versuche über die *endogene Atmung* verarmter Hefe verweisen. Dieser Atmungsprozeß, bei welchem Reservestoffe der Zelle einer langsamen Verbrennung anheimfallen, läuft in Gegenwart eines wesentlich höheren Phosphatniveaus in der Zelle ab. Die Messung des P:O-Quotienten ergab hierbei Werte zwischen 2 und 3. Über diese Versuche soll jedoch erst später ausführlich berichtet werden.

³⁰⁾ Die chemischen Vorgänge im Muskel, Berlin 1930.

³¹⁾ Bio. Z. 184, 484 (1927).

Würde dagegen der P:O-Quotient von 3 auch für die lebende Zelle Gültigkeit haben, dann müßte 1 Molekel Sauerstoff nicht weniger als 6 Molekeln Alkohol oder Milchsäure zum Verschwinden bringen. Ein derartig hoher Pasteur-Effekt wurde aber niemals beobachtet. Unter den von uns gewählten Bedingungen lautet daher die chemische Gleichung der Oxydation von Traubenzucker durch Hefe:



Im Zusammenhang mit den kinetischen Messungen an der Dephosphorylierung ist noch ein experimenteller Befund zu erwähnen,

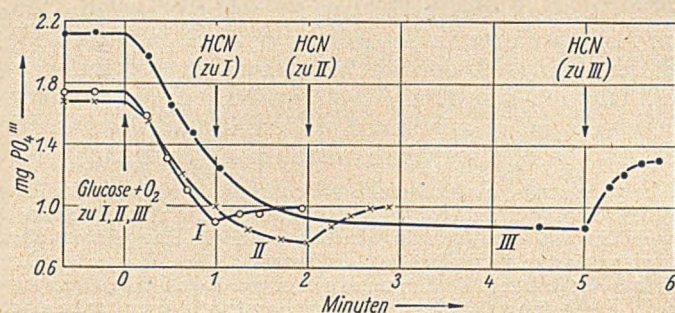


Fig. 4. Phosphorylierung und Dephosphorylierung aerob

Jeweils 58 ccm 4-proc. Suspension verarmter Hefe 10 Min. lang mit N_2 durchströmt. Bei \uparrow zu den noch vorhandenen 48 ccm Hefesuspension 2 ccm 20-proc. Glucose gegeben und gleichzeitig O_2 eingeleitet. Bei \downarrow je 10 ccm Hefesuspension I ccm m-HCN. Die Versuche wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit derselben, im Kühlschrank aufbewahrten Hefe angestellt.

der ebenfalls mit dem Pasteur-Effekt in Beziehung steht. Er betrifft die in der stationären Phase vorliegenden Phosphate, die nach Zugabe von Blausäure mit großer Geschwindigkeit gespalten werden. Ihre Menge ist im aeroben Versuch größer als im anaeroben, was vor allem dann zu erkennen ist (Fig. 3), wenn die Hefe vor Zugabe der Blausäure längere Zeit mit Glucose inkubiert worden war.

Ob diese Phosphatfraktion in der Hauptsache aus Phosphoglycerinsäure und Phosphor-brenztraubensäure besteht, muß noch geprüft werden. Man könnte nämlich vermuten, daß gerade diese Phosphate im aeroben Versuch in höherer Konzentration vorliegen, weil das bei der Dephosphorylierung zu Brenztraubensäure erforderliche ADP dort größtenteils vom Atmungssystem beschlagnahmt wird.

In diesem Zusammenhang waren auch Versuche aufschlußreich, bei denen Blausäure zu verschiedenen Zeiten der in Glucoselösung atmenden Hefesuspension zugesetzt wurde. Die dabei erhaltenen Kurven (Fig. 4) lassen erkennen, daß nach der Vergiftung umso mehr Orthophosphat in der anschließenden Minute wieder abgespalten wird, je länger der Atmungsprozeß vorher lief. Betrug die

Zeitspanne zwischen Zugabe von Zucker und Vergiftung mit Blausäure nur *eine* Minute, dann waren das nicht einmal ganz 0,1 mg PO_4''' (pro 1 g Hefe), nach Ausdehnung der Dissimilations-Phase auf *fünf* Minuten aber über 0,4 mg PO_4''' . Dieser Unterschied ist umso erstaunlicher, weil durch den Atmungsprozeß selbst die Hauptmenge des anorganischen Phosphats bereits in der ersten Minute gebunden wird und in den folgenden Minuten nur noch wenig aus der Zelle verschwindet. Zwischen der ersten und fünften Minute ändert sich somit die *Menge* der organischen Phosphate nur unwesentlich, ihre qualitative *Zusammensetzung* aber beträchtlich. Während im Verlauf der ersten Minute sich vornehmlich solche Zwischenprodukte des Zuckerabbaus anhäufen, die nach Abstoppen der Dissimilation mittels Blausäure überhaupt nicht oder nur sehr langsam gespalten werden, weil sie in der Reaktionskette *vor* der durch HCN blockierten Stelle liegen, verlagert sich das Phosphat in den folgenden Minuten immer mehr auf Verbindungen, die *später* kommen und daher der normalen Dephosphorylierung anheimfallen. Da Blausäure bei der Dehydrierung des Triosephosphats eingreift^{22,32}), dürfte es sich einerseits um die Zuckerphosphate, andererseits aber um Phosphor-glycerinsäure, Phosphor-brenztraubensäure und ATP handeln. Versuche, diese Vorstellung durch Fraktionierung und Identifizierung der säurelöslichen Phosphate zu beweisen, sollen in Angriff genommen werden. Sollte sie richtig sein, dann würde sich in diesem Versuch eine Steuerung der Dissimilationsprozesse durch die Dephosphorylierung klar abzeichnen, die aber erst in Kraft treten kann, wenn alle Möglichkeiten der Phosphatübertragung vom ATP auf Acceptoren ausgeschöpft sind.

II. Die Beeinflussung des Phosphat-Kreislaufs durch 2,4-Dinitrophenol

Der Anlaß zu den Versuchen über die Wirkung von 2,4-Dinitrophenol auf den Phosphat-Kreislauf war eine Kritik, die O. Warburg in seinem Buch „Schwermetalle, als Wirkungsgruppen von Fermenten“ an unsrer Betrachtungsweise des Pasteur-Effekts übt. Er schreibt¹⁷): „F. Lynen nimmt an und hat durch Versuche zu begründen versucht, daß die Atmung das zur Gärung notwendige freie Phosphat vermindert. Doch ist dann nicht zu verstehen, warum man Bedingungen herstellen kann, unter denen beide Prozesse, die Atmung und die Gärung, nebeneinander in ihrer vollen Geschwindigkeit ablaufen.“ O. Warburg bezieht sich dabei auf Versuche an Tumoren, wo er im Äthylisonitril erstmals eine Substanz entdeckte, welche ganz spezifisch den Pasteur-Effekt unterdrücken kann³³). In Gegenwart von m/1000-Carbylamin bildeten

³²) F. Lynen und R. Vogel, unveröffentl. Versuche.

³³) Bio. Z. 172, 432 (1926).

Schnitte von Jensen-Sarkom aerob bei ungehemmter Atmung ebensoviel Milchsäure wie anaerob. Seither sind viele Stoffe bekannt geworden, denen diese Wirkung zukommt: bestimmte Dinitrophenole, quartäre Phenazonium- und Pyridinium-Basen, Phenosafranin, quartäre Salze aus substituierten Pyridin- und Chinolin-Verbindungen u. a.³⁴⁾

Wenn unsre Wahl unter diesen Verbindungen auf das 2,4-Dinitrophenol fiel, so waren zwei Gründe dafür maßgebend. Diese Substanz unterdrückt nämlich auch bei Hefe den Pasteur-Effekt vollständig, im Gegensatz zum Isonitril, das zwar beim Jensen-Sarkom die Gärung in Gegenwart von Sauerstoff auf den anaeroben Wert erhöht, bei Hefe dazu aber nicht in der Lage ist; ein Befund Warburgs, den wir in eigenen Versuchen³⁵⁾ bestätigen konnten. Zum zweiten lagen, als wir unsere Experimente aufnahmen, gerade über die Wirkung der Dinitrophenole auf den Hefe-Stoffwechsel bereits sehr sorgfältig ausgeführte Untersuchungen von J. Field, A. W. Martin und S. M. Field³⁶⁾ bzw. M. E. Krahl und G. H. A. Clowes³⁷⁾ vor.

Im Vordergrund der Vergiftung mit 2,4-Dinitrophenol bzw. 4,6-Dinitro-o-cresol steht eine starke Aktivierung der Atmung. Der Angriffspunkt des Phenols liegt offensichtlich bei der Mobilisierung des Wasserstoffs, denn wie Krahl und Clowes³⁷⁾ fanden, ist in Gegenwart der Nitroverbindung die Geschwindigkeit der Cytochrom-Reduktion beträchtlich erhöht. Ist Glucose das Substrat, dann tritt neben die Aktivierung der Atmung noch zusätzlich eine kräftige aerobe Gärung, die bei Zusatz optimaler Mengen Dinitrophenol den Wert der anaeroben Gärung erreicht. Erhöht man die Phenol-Konzentration über diesen Punkt hinaus, dann wird zunächst die Atmung gehemmt und schließlich auch die Gärung verlangsamt.

Alle diese Aktivierungseffekte lassen sich nun zwanglos erklären, wenn man von der Annahme ausgeht, daß in der Hefezelle unter Sauerstoff normalerweise die Dehydrierung des Glycerinaldehydphosphats gehemmt ist und durch Dinitrophenol diese natürliche Hemmung beseitigt wird. Damit wird nicht nur mehr Wasserstoff für die Reduktion von Cytochrom und darüber von Sauerstoff verfügbar, sondern es wird auch über ein stark vermehrtes Angebot an Acetaldehyd, der letztlich als Produkt der Dehydrierung aus dem Triosephosphat entsteht, eine aerobe Gärung in Gang gesetzt. In Gegenwart von Dinitrophenol ist die Fermentkette der Atmung nicht mehr in der Lage, des erhöhten Angebots an Wasserstoff

³⁴⁾ F. Dickens in E. Bamann und K. Myrbäck, Die Methoden der Fermentforschung, Leipzig 1941, S. 2454.

³⁵⁾ F. Lynen und F. Meussdoerffer, unveröffentl. Versuche.

³⁶⁾ J. Pharmacol. exp. Ther. **53**, 314 (1935); *C.* **1935**, II, 2684.

³⁷⁾ J. Biol. Chem. **111**, 355 (1935).

Herr zu werden, so daß einen großen Teil davon der Acetaldehyd übernimmt und in Form von Alkohol festlegt.

Gemäß unserer Vorstellung beruht die Hemmung der Triosephosphat-dehydrierung durch die Atmung auf einem Mangel an anorganischem Phosphat. Für diesen Fall könnte dann aber Dinitrophenol die Hemmung nur beseitigen, indem es freies Phosphat bereitstellt, also in den Phosphat-Kreislauf eingreift. Nach Angaben der Literatur ist das auch der Fall. Es waren E. Ronzoni und E. Ehrenfest³⁸⁾, die als erste eine Beziehung zwischen Dinitrophenol und dem Phosphat-Kreislauf in der Zelle erkannten und auf Grund ihrer Versuche am Froschmuskel die Wirkung des Phenols auf eine Aktivierung der ATP-Spaltung zurückführten. Und in der Tat ließen sich damit die vielfältigen physiologischen Wirkungen dieser Verbindungsklasse zwanglos erklären^{38,8)}, insbesondere auch die Beobachtung der amerikanischen Forscher, daß in Gegenwart von Dinitrophenol das präformierte Kreatinphosphat im aerob gehaltenen Muskel gespalten wird, während es sonst unter diesen Bedingungen erhalten bleibt. Eine zweite Möglichkeit, diesen Befund zu erklären, nämlich die Hemmung der zur Synthese des Kreatinphosphats hinführenden Phosphorylierungs-Prozesse durch Dinitrophenol wurde von Ronzoni und Ehrenfest zwar auch diskutiert, aber gegenüber der ersten Deutung in den Hintergrund gerückt.

Tatsächlich trifft aber gerade diese zweite Deutung das Richtige, wie die in jüngster Zeit von W. F. Loomis und F. Lipmann³⁹⁾, R. J. Cross, J. V. Taggart, G. A. Covo und D. E. Green⁴⁰⁾ sowie A. L. Lehninger²⁸⁾ ausgeführten Untersuchungen an Homogenaten und isolierten Mitochondrien aus Leber und Niere erwiesen haben. Demnach teilen 2,4-Dinitrophenol und verwandte Körper mit einer Reihe anderer Verbindungen, von denen Gramacidin, Atebrin und arsenige Säure genannt seien, die Fähigkeit, Atmung und Phosphorylierung zu „entkoppeln“.

Auch bei Hefe lag ein Befund in dieser Richtung vor. So beobachtete R. D. Hotchkiss⁴¹⁾, daß Dinitrophenol die Assimilation anorganischen Phosphats verhindert, wie sie sonst bei der Atmung von Hefezellen in phosphathaltiger Zuckerlösung wahrzunehmen ist.

Allerdings schließen diese Versuche nicht die Möglichkeit aus, daß Dinitrophenol nebenher auch noch in Dephosphorylierungsvorgänge aktivierend eingreift, wie es Ronzoni und Ehrenfest vermuteten. Wir stellten uns daher die Aufgabe, mit Hilfe unserer

³⁸⁾ Jl. Biol. Chem. **115**, 749 (1936).

³⁹⁾ Jl. Biol. Chem. **173**, 807 (1948).

⁴⁰⁾ Jl. Biol. Chem. **178**, 625 (1949).

⁴¹⁾ Adv. Enzym. **4**, 191 (1944).

Methodik die Wirkung von 2,4-Dinitrophenol auf den Phosphat-Kreislauf in lebenden Hefezellen zu verfolgen.

Da galt es zunächst, die Konzentration an Phenol ausfindig zu machen, welche den Pasteur-Effekt völlig ausschaltet, d. h., welche bei unveränderter oder vielleicht auch erhöhter Atmung die aerobe Gärung auf den anaeroben Wert steigert. Diese Konzentration ist im alkalischen Gebiet wesentlich höher als im sauren, weil bei hohen

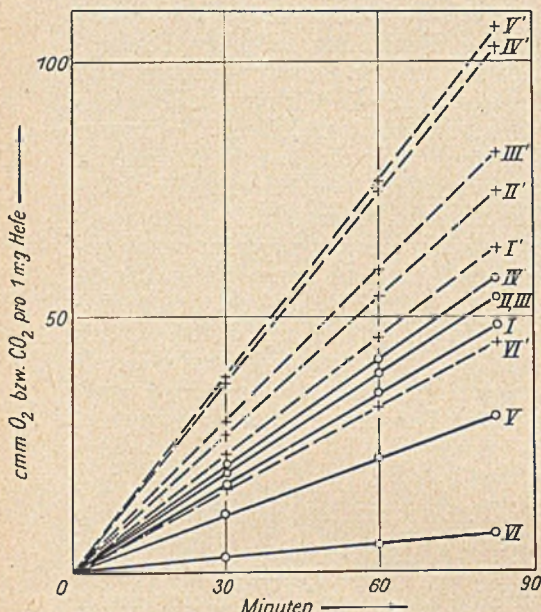


Fig. 5. Wirkung von 2,4-Dinitrophenol auf den aeroben Zuckerabbau

Je 40 mg Hefe (feucht) in 2 ccm m/20-Citratpuffer, $p_H = 5,4$, 2% Glucose; Gas: Luft; $T = 15^\circ$. I—VI: O_2 verbraucht, I'—VI': CO_2 gebildet; 2,4-Dinitrophenol: I: ohne, II: m/20000, III: m/10000, IV: m/5000, V: m/2500, VI: m/1250.

m/2500-Dinitrophenol überhaupt keinen Effekt⁴³); erst bei m/1250 tritt eine Hemmung der Gärung zutage.

Eine Wirkung von Dinitrophenol auf den Phosphat-Kreislauf tritt am auffälligsten bei verarmter Hefe in Erscheinung. Wird solch eine Hefe unter Luft geschüttelt und dann Dinitrophenol zugesetzt,

⁴²) Vgl. auch B. P. Cowles und J. N. Klotz, *Jl. Bact.* 56, 277 (1948).

⁴³) Diese Angabe bezieht sich auf die erste halbe Std.; dann verlangsamt sich im Ansatz ohne Dinitrophenol die Gärung successive, eine Erscheinung, die in Gegenwart von Dinitrophenol ausbleibt.

dann nimmt, wie aus Fig. 7 zu ersehen ist, das anorganische Phosphat während der ersten Minuten gewaltig zu. Demgegenüber ist bei anaerob gehaltener Hefe praktisch keine Veränderung wahrzunehmen.

Das unterschiedliche Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß verarmte Hefe zwar noch eine geringe Atmung, auf Kosten endogener Kohlenhydrate^{44, 45, 46}), aber keine Gärung mehr besitzt⁴⁷). Aerob kann also die Dephosphorylierung teilweise durch eine mit der Dissimilation gekoppelte Phosphorylierung kompensiert werden, weshalb sich dort gegenüber der anaeroben Kontrolle, wo nichts dergleichen geschieht, ein niedrigeres Phosphat-niveau einstellt unter gleichzeitiger Anhäufung organischer oder polymerer Phosphate. Nach Zugabe von Dinitrophenol werden die komplexen Phosphate gespalten, das freie Phosphat nimmt zu, bis es etwa wieder den anaeroben Wert erreicht hat.

Diese Fraktion der atmenden Hefe verhält sich dem Phenol gegenüber also genau so wie das Kreatin-phosphat der aerob gehaltenen Froschmuskeln in der oben besprochenen Untersuchung von Ronzoni und Ehrenfest. Und wie dort läßt sich der Zerfall mit einer Störung des dynamischen Gleichgewichts erklären, indem durch Dinitrophenol entweder die Spaltung der komplexen Phosphate beschleunigt oder ihre Synthese gehemmt wird.

Der zuerst genannte Wirkungsmechanismus, der uns wegen der Wirkungslosigkeit von Dinitrophenol im anaeroben Versuch von vorneherein wenig wahrscheinlich erschien, ließ sich durch folgenden

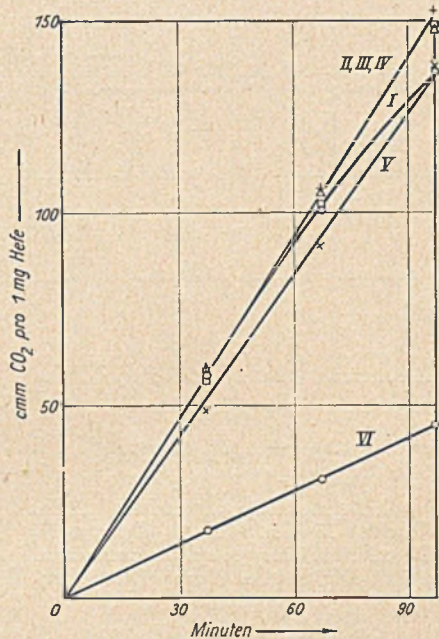


Fig. 6. Wirkung von 2,4-Dinitrophenol auf die Gärung

Je 20 mg Hefe (feucht) in 2 ccm m/20-Citratpuffer, pH = 5,4; 2% Glucose; Gas: H₂, T = 15°.

2,4-Dinitrophenol: I: ohne, II: m/20000, III: m/10000, IV: m/5000, V: m/2500, VI: m/1250.

⁴⁴) H. Wieland und F. Wille, A. 515, 262 (1935).

⁴⁵) T. J. B. Stier und J. N. Stannard, J. Gen. Physiol. 19, 461, 479 (1936).

⁴⁶) H. Borei, Naturw. 30, 260 (1942); Bio. Z. 312, 160 (1942).

⁴⁷) H. Wieland und O. B. Claren, A. 492, 183 (1932).

Versuch endgültig ausschließen. Wir inkubierten Hefe längere Zeit in Zuckerlösung unter Sauerstoff und prüften dann, ob nach Zusatz von Blausäure anorganisches Phosphat in Gegenwart von Dinitrophenol rascher in Freiheit gesetzt wird als in dessen Abwesenheit. Wie aus Figur 8 aber zu ersehen ist, verläuft die Dephosphorylierung in beiden Ansätzen gleich schnell, womit der einwandfreie Beweis erbracht ist, daß eine Deutung, wie Ronzoni und Ehrenfest sie

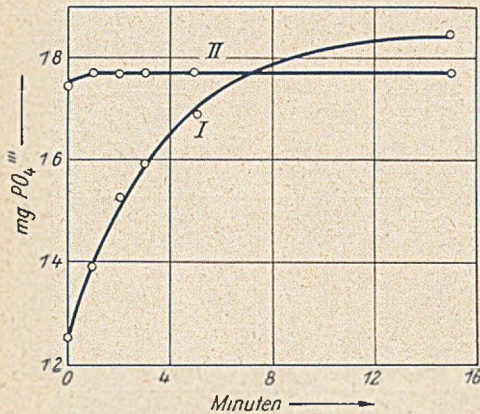


Fig. 7. Verarmte Hefe und 2,4-Dinitrophenol

Durch 2-proc. Hefesuspension (3 Stdn. verarmt) 15 Min. lang O_2 (I) bzw. N_2 (II) geleitet. Ohne Gasphase zu ändern, m/5000-Dinitrophenol zur Zeit 0 zugegeben.

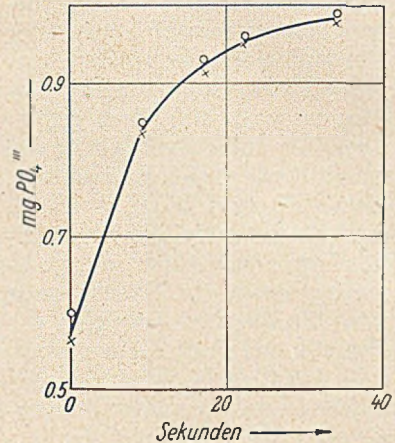


Fig. 8. Dephosphorylierung mit und ohne 2,4-Dinitrophenol

2-proc. Hefesuspension mit 0,4% Glucose versetzt und 15 Min. lang mit O_2 durchströmt. Zur Zeit 0 je 50 cem mit 6 cem m-HCN + 6 cem m/500-Dinitrophenol (x) bzw. + 6 cem H_2O (o) versetzt.

hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Dinitrophenol in Vorschlag brachten, für den Vorgang in Hefezellen nicht zutreffen kann.

Somit bleibt nur noch die andere Möglichkeit bestehen, daß der Nitrokörper genau so wie bei tierischen Geweben auch bei Hefe die *Phosphorylierung hemmt*. Einen direkten Beweis dafür liefert Figur 9, die das Ergebnis eines Experiments wiedergibt, bei welchem die Phosphorylierung in den ersten Augenblicken nach Zufuhr von Zucker und Sauerstoff zu ruhender Hefe mit und ohne Dinitrophenol gemessen wurde. In Gegenwart der Nitroverbindung nimmt das Phosphat wesentlich langsamer ab als in ihrer Abwesenheit. Daß die Phosphorylierung nicht *vollständig* verschwindet, kann verschiedene Ursachen haben. Entweder war die Dinitrophenol-Konzentration dafür noch zu gering, eine Möglichkeit, die sich experimentell wegen der bei einer Erhöhung der Konzentration über m/5000 bereits wahrnehmbaren Atmungshemmung, nicht nach-

prüfen läßt. Oder aber, und diese Erklärung scheint uns eher zuzutreffen, Dinitrophenol schaltet nicht alle, sondern nur bestimmte Vorgänge der aeroben Phosphorylierung aus. Wie in einer früheren Publikation dieser Reihe²¹⁾ auseinandergesetzt wurde, müssen wir unterscheiden zwischen der *Substrat-Phosphorylierung*, alle jene Vorgänge umfassend, wie z. B. die Dehydrierung von Glycerinaldehyd-phosphat¹⁴⁾, Acetaldehyd⁴⁸⁾, Brenztraubensäure^{49,50)} und α -Ketoglutar Säure⁵¹⁾, oder die „Säurespaltung“ der Acetessigsäure

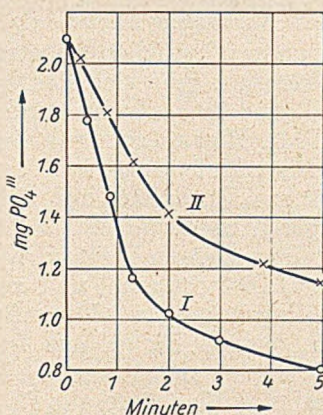


Fig. 9. Wirkung von 2,4-Dinitrophenol auf die aerobe Phosphorylierung

4-proc. Hefesuspension, 15 Min. lang unter N₂ gehalten. T = 15°. Zur Zeit 0 je 50 ccm der Suspension zu I: 2 ccm 20-proc. Glucose + 5 ccm H₂O bzw. II: 2 ccm 20-proc. Glucose + 5 ccm m/500-Dinitrophenol, die mit O₂ durchgast wurden, gegeben.

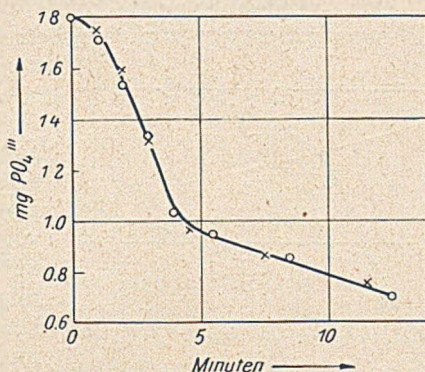


Fig. 10. Anaerobe Phosphorylierung mit und ohne 2,4-Dinitrophenol

4-proc. Hefesuspension, m/1000-KCN enthaltend, 15 Min. bei T = 15° gehalten. Zur Zeit 0 je 50 ccm zu 2,2 ccm 20-proc. Glucose + 0,07 ccm m/10-KCN + 5,8 ccm m/500-Dinitrophenol (×) bzw. 5,8 ccm H₂O (o) gesetzt.

und anderer β -Ketosäuren^{48,49)}, wo Zwischenprodukte des oxydativen Stoffwechsels unter direkter oder indirekter⁴⁹⁾ Aufnahme anorganischen Phosphats in energiereicher Bindung reagieren, und der *Atmungsketten-Phosphorylierung*, jener heute noch wenig verstandenen Erscheinung der mit der Wasserstoff- und Elektronenübertragung über die Glieder der Atmungskette gekoppelten Fixierung anorganischen Phosphats.

Allem Anschein nach unterdrückt nun 2,4-Dinitrophenol ausschließlich die Atmungsketten-Phosphorylierung und läßt die

⁴⁸⁾ E. R. Stadtman und H. A. Barker, JI. Biol. Chem. **180**, 1095 (1949).

⁴⁹⁾ F. Lynen und E. Reichert, Ang. Ch. **63**, 47 (1951).

⁵⁰⁾ S. Ochoa, Physiol. Rev. **31**, 56 (1951).

⁵¹⁾ F. E. Hunter jr., JI. Biol. Chem. **177**, 361 (1949).

Vorgänge der Substrat-Phosphorylierung unbeeinflusst. Das geht aus der Beobachtung hervor, daß die Phosphorylierung durch die Gärung, wobei es sich im Sinne unserer Unterscheidung ausschließlich um eine Substrat-Phosphorylierung handelt, von Dinitrophenol nicht beeinflußt wird (Fig. 10).

Loomis und Lipmann⁵⁰) vertreten die Ansicht, daß Dinitrophenol die aerobe Phosphorylierung in ihrer Gesamtheit ausschaltet und ziehen zur Erklärung des Phänomens eine Substitution des für die Atmung notwendigen anorganischen Phosphats durch Dinitrophenol in Betracht. Die Untersuchung von L. J. Toply⁵²) aus jüngster Zeit beweist jedoch, daß eine solche Vorstellung nicht richtig ist.

Der Anteil einer gegen Dinitrophenol unempfindlichen Substrat-Phosphorylierung beim aeroben Zuckerumsatz gibt sich deutlich

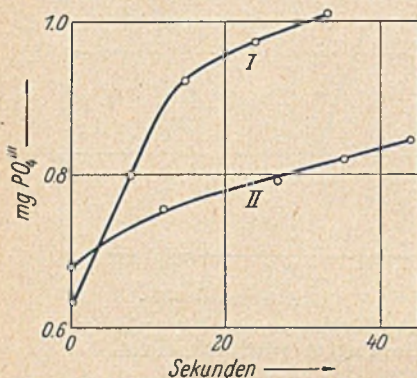


Fig. 11. Vergleich der Wirkung von HCN und 2,4-Dinitrophenol

2-proc. Hefesuspension mit 0,4% Glucose 15 Min. unter O₂. Dann zur Zeit 0: m/10-HCN (I) bzw. m/5000-Dinitrophenol (II) zugesetzt.

im Zusammenhang mit der kräftigen aeroben Gärung, die durch seinen Zusatz gleichzeitig ausgelöst wird (vgl. S. 76).

Es sei darauf hingewiesen, daß im Gegensatz dazu verarmter Hefe ein Ausweichen in die Gärung versagt ist, sofern die umgebende Lösung keinen Zucker enthält. Das ist der Grund, warum dort nach Zugabe von Dinitrophenol zur atmenden Hefesuspension das freie Phosphat gewaltig zunimmt (Fig. 7). Verarmte Hefe ist somit das geeignete Material, um die Wirkung von Dinitrophenol auf die aerobe Phosphorylierung zu demonstrieren.

Mit der in den vorhergehenden Versuchen nachgewiesenen Entkoppelung von Elektronenübertragung und Phosphorylierung kann

⁵²) Arch. Bioch. 24, 383 (1949).

aber die physiologische Wirkung des Dinitrophenols noch nicht erschöpft sein. Zwar läßt sich damit ohne weiteres eine Hemmung all jener den Atmungsprozeß normalerweise begleitenden Assimilationsvorgänge durch Dinitrophenol⁵³⁾ verstehen. Nicht aber die Tatsache, daß auch Synthesen, die mit der Gärung verknüpft sein können, wie z. B. der Aufbau von Glykogen⁵⁴⁾, oder die Neubildung von Fermenteiweiß während der Adaptation⁵⁴⁾ durch Dinitrophenol verhindert werden. Denn im Gegensatz zum aeroben Prozeß wird ja

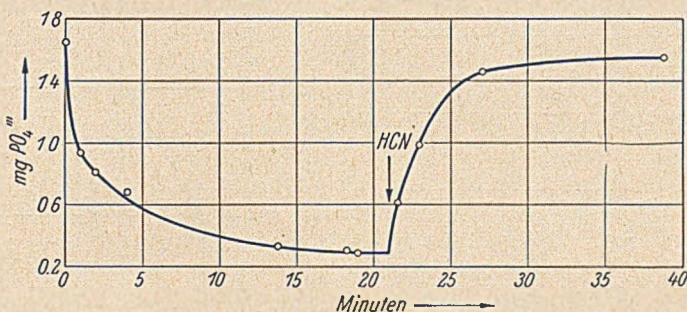


Fig. 12. Phosphorylierung und Dephosphorylierung

4-proc. Hefesuspension; zur Zeit 0 auf 95 ccm Suspension 4 ccm 20-proc. Glucose gegeben und O₂ eingeleitet. Nach 21 Min. (↓) 20 ccm des Ansatzes zu 2 ccm m.-HCN.

bei der Gärung, wie unsere Versuche einwandfrei belegen, das Ausmaß der Phosphorylierung, d. h. die Menge ATP, die der Zelle zur Bestreitung synthetischer Vorgänge zur Verfügung steht, durch Dinitrophenol nicht vermindert. Hier verbirgt sich eine Wirkung, die wir heute noch nicht verstehen.

Sie gibt sich im übrigen auch in unsern Versuchen zu erkennen, und zwar bei der Hemmung mit Blausäure. Setzt man zu Hefezellen, die in Zuckerlösung atmen, m/10-HCN, dann geschieht genau dasselbe wie bei gärenden Zellen: In den ersten Sekunden werden phosphorylierte Zwischenprodukte der Atmung bzw. der Gärung gespalten und daran anschließend Phosphate, die während des Dissimilationsvorgangs sekundär auf Kosten von ATP entstanden sind²²⁾. Wenn auch in der zweiten Phase die Hydrolyse merklich langsamer erfolgt, so wird doch erst dabei die Hauptmenge des vor Zugabe der Blausäure gebundenen Phosphats wieder in Freiheit gesetzt (Fig. 12). An diesem Bild ändert sich nichts, wenn zusammen mit Blausäure Dinitrophenol zugegeben wird (Fig. 13). War dagegen das Dinitrophenol bereits während der Atmung bei der Hefe, dann bleibt nach Zusatz von Blausäure die zweite Phase aus (Fig. 14). Zwar wird auch hier durch den Atmungsprozeß viel freies Phosphat gebunden, nach Vergiftung mit HCN davon aber nur ein kleiner

⁵³⁾ C. E. Clifton, Adv. Enzym. 6, 269 (1946).

⁵⁴⁾ S. Spiegelmann und J. M. Reiner, J. cell. comp. Physiol. 30, 347 (1947)

Teil wieder zurückgeliefert. Dieser, allerdings nicht immer so überzeugend wie in Figur 14 gelingende Versuch läßt erkennen, daß in Gegenwart der Nitroverbindung die Bildung jener Phosphate ausbleibt, die sonst in der zweiten Phase hydrolysiert würden. Da am Ende des Versuchs etwa die äquivalente Menge freie Phosphorsäure fehlt, muß dieser Anteil primär wie im Versuch ohne Dinitrophenol

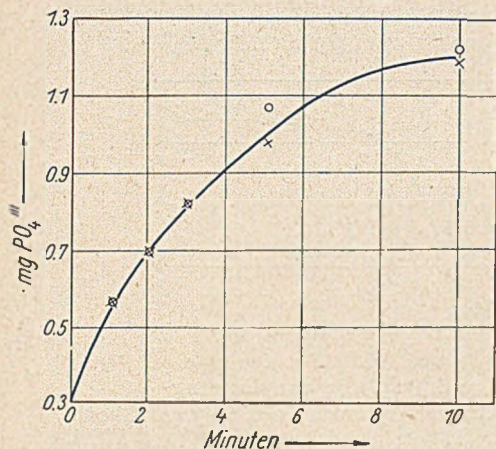


Fig. 13. Dephosphorylierung mit und ohne 2,4-Dinitrophenol

4-proc. Hefesuspension mit 0,8% Glucose 20 Min. unter O_2 . Zur Zeit 0 je 50 ccm der Suspension zu 6 ccm m-HCN + 6 ccm m-500/Dinitrophenol (x) bzw. 6 ccm H_2O (o) gegeben.

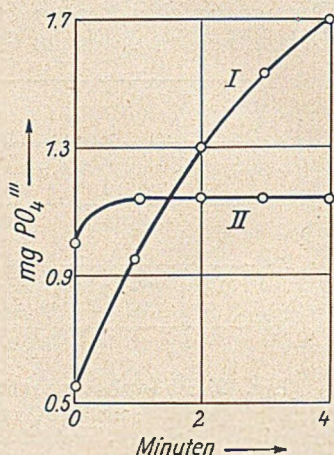


Fig. 14. Dephosphorylierung nach Inkubation mit 2,4-Dinitrophenol

2-proc. Hefesuspension ohne (I) bzw. mit m/5000-Dinitrophenol (II); 0,4% Glucose zugesetzt und 15 Min. unter O_2 gehalten. Zur Zeit 0 je 10 ccm Suspension 1 ccm m-HCN zugesetzt.

noch gebunden worden sein, aber dann sekundär einen anderen Weg eingeschlagen haben als dort.

Was das Fehlen jener Phosphatfraktion betrifft, die im Anschluß an die Zwischenprodukte des Abbaus der Hydrolyse anheimfällt, so ist dieses Ergebnis nicht neu. Dieser Fraktion gehört das in Trichloressigsäure unlösliche Metaphosphat an²²⁾, dessen Bildung, wie W. J. Nickerson⁵⁵⁾ fand, in Gegenwart von Dinitrophenol unterbunden ist. Die durch unsere Versuche aufgeworfene Frage, was unter diesen Bedingungen aus der fehlenden Phosphorsäure geworden ist, können wir vorerst noch nicht beantworten. Auch hier wird erst eine eingehendere Analyse der Phosphate der Hefe Aufklärung bringen.

Diskussion der Ergebnisse

Der Pasteur-Effekt und seine Ausschaltung durch 2,4-Dinitrophenol wird durch die hier wiedergegebenen Versuche ohne

⁵⁵⁾ Exper. 5, 202 (1949).

weiteres verständlich. Durch den Sauerstoff wird die Atmungsketten-Phosphorylierung ausgelöst und damit muß die Substrat-Phosphorylierung, d. h. aber die Gärung, notgedrungen eingedämmt werden, eine Wirkung des Sauerstoffs, die selbstverständlich ausbleibt, wenn Elektronenübertragung und Phosphorylierung durch 2,4-Dinitrophenol „entkoppelt“ werden, oder wenn die Fermentkette der Atmung durch Vergiftung des letzten, autoxydablen Gliedes mit HCN bzw. CO außer Tätigkeit gesetzt wird. In beiden Fällen scheidet die Atmungsketten-Phosphorylierung aus, so daß nunmehr auch in Gegenwart von Sauerstoff, wie es sonst nur in seiner Abwesenheit der Fall ist, die Dephosphorylierung in ihrer Gesamtheit dem Ausgleich der Substrat-Phosphorylierung dienen kann.

Was die übrigen Hemmstoffe des Pasteur-Effekts betrifft, so ist zu erwarten, daß viele von ihnen, wahrscheinlich sogar die meisten, wie die Nitrophenole durch „Entkoppeln“ wirken⁵⁶). Isonitril macht hier eine Ausnahme, wie im hiesigen Institut F. Meussdoerffer⁵⁵) in Experimenten an isolierten Mitochondrien aus Rattenleber gefunden hat. Seiner Wirkung muß ein anderer Mechanismus zugrunde liegen, was sich im übrigen auch dadurch zu erkennen gibt, daß Isonitril zwar im Jensen-Sarkom, nicht aber in Hefe den Pasteur-Effekt unterbindet.

Mit unserer Vorstellung läßt sich auch die Variabilität des die quantitativen Beziehungen zwischen Atmung und Gärung zum Ausdruck bringenden Pasteur-Meyerhof-Quotienten verstehen. Elektronenübertragung und Phosphorylierung sind nur lose miteinander gekoppelt und es hängt von verschiedenen Faktoren ab, wieviel Phosphatmolekeln bei der Entladung eines O₂ gebunden werden (vgl. S. 71).

Demgegenüber stehen Substrat-Umsatz und Phosphorylierung in einer festen Relation zueinander. Beim Übergang einer Glucosemolekel in 6 CO₂ auf dem Weg über die Glieder des Embden-Meyerhof-Schemas und des Citronensäure-Cyclus werden 4 ATP erzeugt und zwar jeweils 2 bei der Dehydrierung des Glycerinaldehyd-phosphats und bei der dehydrierenden Decarboxylierung des α -Ketoglutarats⁵⁷). Wenn daher in unseren Versuchen bei der vollständigen Verbrennung einer Zuckermolekel 12 ATP erzeugt wurden (S. 72), so entstammten 8 davon, d. i. zwei Drittel der Gesamtmenge, der Atmungsketten-Phosphorylierung.

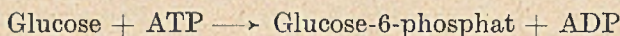
Nach alledem kann es wohl kaum einen Zweifel geben, daß die tiefere Ursache des Pasteur-Effekts in der Atmungsketten-Phos-

⁵⁶) Vgl. J. D. Judah und H. G. Williams-Ashman, *Bioch. J.* **48**, 33 (1951).

⁵⁷) An sich könnte auch die Energie der dehydrierenden Decarboxylierung von Brenztraubensäure sekundär zum Aufbau von ATP dienen^{49,50}). Diese Energie, die in der „aktivierten Essigsäure“ noch steckt, wird aber bei der Kondensation mit Oxalacetat verbraucht.

phorylierung zu suchen ist. Auch die Art und Weise, wie es im Zusammenhang damit über einen Mangel an freiem Phosphat zur Hemmung der Triosephosphat-Dehydrierung kommt, läßt sich übersehen. An diesem Punkt liegt das Ventil im aeroben Kohlehydratstoffwechsel, welches den Abbau des Zuckers im Embden-Meyerhof-System nach Maßgabe seiner Oxydation im Citronensäure-Cyclus freigibt.

Für einen Befund aber haben wir im Augenblick noch keine einfache Erklärung. Verfolgt man nämlich auf analytischem Wege die Abnahme des Zuckers in der Lösung⁷⁾, dann stellt sich heraus, daß unter anaeroben Bedingungen Glucose etwa doppelt so schnell von den Hefezellen aufgenommen wird als aerob⁵⁸⁾. Das bedeutet aber, daß die von Hexokinase katalysierte Phosphatübertragung, welche den Umsatz des Zuckers einleitet:



anaerob doppelt so schnell abläuft als aerob. Es geschieht also das Umgekehrte von dem, was man von vornherein im Hinblick auf eine durch den Atmungsprozeß ermöglichte zusätzliche ATP-Bildung erwarten würde.

Die Verlangsamung der Hexokinase-Reaktion unter Sauerstoff könnte verschiedene Ursachen haben: 1. Eine Hemmung der Hexokinase durch Hexose-phosphate, die sich anhäufen, weil ihr weiterer Umsatz über die Stufe des Triose-phosphats unter aeroben Bedingungen teilweise blockiert ist, oder 2. eine Erniedrigung der wirksamen ATP-Konzentration dadurch, daß ATP mit Einsetzen der Atmung von den Orten der Hexokinase abgezogen und in andere Bereiche der Zelle verlagert wird. Eine direkte Hemmung der Hexokinase durch O₂ kommt dagegen nicht in Frage, weil in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenol der aerobe Zuckerverbrauch dem anaeroben angeglichen wird. Es muß sich also auch bei dieser Verlangsamung der Hexokinase-Reaktion durch Sauerstoff um eine Wirkung des O₂ handeln, welche mit der durch ihn ausgelösten Atmungsketten-Phosphorylierung in Zusammenhang steht.

⁵⁸⁾ Man darf die Aufnahme des Zuckers durch Hefezellen nicht seinem Abbau gleichsetzen. Es ist bekannt⁵⁹⁾ und läßt sich durch Messung des Gaswechsels ohne Schwierigkeiten nachprüfen, daß nur ein Teil des aufgenommenen Zuckers dem Abbau anheimfällt, der Rest aber assimiliert wird. Tatsächlich abgebaut werden anaerob etwa 75% des aufgenommenen Zuckers, aerob dagegen nicht einmal die Hälfte (bei einer Versuchsdauer von 1—2 Std.).

(Abgeschlossen am 30. Juni 1951)

8. Auflage

GMELINS HANDBUCH DER ANORGANISCHEN CHEMIE

Herausgegeben vom Gmelin-Institut für anorganische Chemie und
Grenzgebiete · Leiter: Prof. Dr. E. Pietsch

Ein Urteil über die neuen Lieferungen:

« . . . the standard of the new parts is as high as that of the previous
volumes . . . No other book can be compared with it in its field.»
(Nature, August 1950.)

Verlangen Sie den 28-seitigen Prospekt

mit der Gesamtübersicht über alle bisher erschienenen Teile und weitere
Urteile aus der wissenschaftlichen Fachpresse der Welt.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

CHIMIA

HERAUSGEBER: SCHWEIZERISCHER CHEMIKER-VERBAND ZÜRICH

Die Fachzeitschrift für den Chemiker
Aktuelle Veröffentlichungen über Forschung und Fortschritte
in Wissenschaft und Technik

Redaktionskommission:

Prof. E. Cherbuliez, Dr. ès sc., Genève
Prof. Dr. W. Feitknecht, Bern
Dr. E. Jaag, Biel
Dr. O. Kaiser, Basel

Dr. A. Küng, Attisholz
G. Malet, Dr. ès sc., Petit-Lancy (GE)
Prof. Dr. H. Mohler, Zürich
Prof. Dr. H. Pallmann, Zürich

Dr. Ch. Schweizer, Gersau
Dr. E. Stirnemann, Basel
Prof. Dr. A. v. Zeerleder, Neuhausen

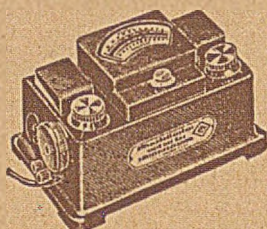
Alle Zuschriften an die Redaktion sind erbeten an den Präsidenten:
Prof. Dr. H. Mohler, Milchbuckstraße 54, Zürich

Abonnementspreis:

Fr. 20,— pro Jahr; für Mitglieder Fr. 15,—; Einzelheft Fr. 2,50
Zu beziehen durch den Buchhandel oder durch den Schweizerischen Chemiker-Verband
Zürich, Milchbuckstraße 54

Anzeigenverwaltung: Mosse-Annoncen AG., Zürich-Basel

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator
Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE



BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

ACTA CHEMICA SCANDINAVICA

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften
in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Chefredakteur: Professor KARL MYRBÄCK, Biokemiska Institutet, Stockholm 6, Schweden

Sekretär: Fil. lic. Håkan Winberg, R 551, Södertälje, Schweden

Redaktionsausschlüsse:

Dänemark: J. A. Christiansen (Präsident), N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderström-Lang, K. J. Pedersen

Finnland: A. I. Virtanen (Präsident), K. Buch, P. Edkwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila

Norwegen: O. Hassel (Präsident), A. Folling, M. G. Ræder, N. A. Sørensen

Schweden: K. Myrbäck (Präsident), H. Erdtmann, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander

Verlag: Einar Munksgaard, Nørregade 6, Kopenhagen, Dänemark
Bd. 1 (1947) 973 Seiten · Bd. 2 (1948) 961 Seiten · Bd. 3 (1949) 1479 Seiten · Bd. 4 (1950) 1634 Seiten

Bezugspreis: Jährlich S 8,50 zuzügl. Portospesen. (Zur Zeit S 1,90 = DM 4,20)
*Von den bisher erschienenen Bänden ist nur eine geringe Restauflage vorhanden

Bestellungen vermittelt

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Soeben erschien: **Katalog Nr. 4 Chemie.**

Bücher und Zeitschriften aus dem Gebiete der Angewandten Chemie. Ca. 1100 Nrn.

In Vorbereitung: **Katalog Nr. 5 Chemie.**

Bücher und Zeitschriften aus dem Gebiete der Reinen Chemie Ca. 1000 Nrn.

Kostenlose Zusendung auf Verlangen.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Abt. Sortiment und Antiquariat