



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 572 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 572 · Heft 3 · Seiten 161—240

Inhalt

Wilhelm Treibs und Alfred Stein, Über bi- und polycyclische Azulene VI. 1-Alkoxy-azulene (Mit 2 Figuren im Text)	161
Wilhelm Treibs und Alfred Stein, Über bi- und polycyclische Azulene VII. Synthese einiger Derivate des 1,2-Benzazulens (Mit 2 Figuren im Text)	165
Rudi Rätz und Erich Thilo, Über das Äthylestergemisch der tetrameren Metaphosphorsäuren	173
Theodor Wieland und Hermann Bernhard, Über Peptid-Synthesen. 3. Mitteilung: Die Verwendung von Anhydriden aus N-acylierten Aminosäuren und Derivaten anorganischer Säuren	190
F. Krollpfeiffer und A. Wißner, Über eine neue einfache Methode zur Herstellung von 2,7-Dimethyl-thioxanthylum-Salzen	195
Walter Mayer und Maria-Barbara Neymeyr, Zur Kenntnis des Dihydro-pyrogallols	212
F. G. Fischer und J. Roch, Tetraoxy-homopurin und Trioxy-homopurin, zwei Ringhomologe der Harnsäure bzw. des Xanthins (Über Pyrimidino-pyrimidine I)	217
F. G. Fischer und Wilh. P. Neumann, Ultraviolett-Absorption und Fluoreszenz von 2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin und 2,6,10-Trioxy-homopurin (Über Pyrimidino-pyrimidine II) (Mit 5 Figuren im Text)	230

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 ange deuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

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

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

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

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern 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.

Ausgegeben am 30. Mai 1951



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

572. Band

Über bi- und polycyclische Azulene VI¹⁾. 1-Alkoxy-azulene

Von *Wilhelm Treibs* und *Alfred Stein**)

(Mitteilungen aus dem Organischen Institut der Universität Leipzig)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 13. Februar 1951)

Aus der Klasse der bicyclischen substituierten Azulene wurden bisher zahlreiche Alkylderivate des Grund-azulens, die teils aus natürlich vorkommenden Sesquiterpenen, teils durch Synthese dargestellt wurden, beschrieben. Bekanntlich üben Alkyl-Seitenketten je nach ihrer Lage an geraden oder ungeraden Substitutionsstellen des Azulens-gerüsts einen richtenden Einfluß auf die Elektronenverteilung und damit auf die Lichtabsorption und Farbe aus, wobei der Substitutionsort von stärkerer Wirkung ist als der besondere Charakter des substituierenden Alkyls, und wobei Substitution am Fünfring die Lichtabsorption stärker beeinflußt als am Siebenring. Für die Theorie des Azulens-Systems ist die Feststellung von grundlegender Wichtigkeit, ob die gleichen optischen Gesetzmäßigkeiten wie für Alkylgruppen auch für Hydroxyl- und Aethergruppen als Seitenketten Geltung besitzen, ob also letztere Gruppen ebenfalls an geraden Substitutionsstellen einen aufhellenden, hypsochromen, an ungeraden einen farbvertiefenden, bathochromen Einfluß ausüben. Wir versuchten zunächst die Synthese von Alkoxy-azulenen, da die Alkoxy-gruppe bei der Ringerweiterung mittels Diazoessigester keine Komplikationen bereitet.

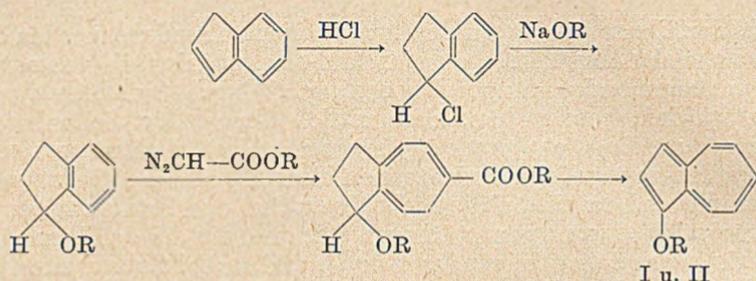
Die Darstellung von 1-Alkoxy-hydrindenen bietet keinerlei Schwierigkeiten. Durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Inden nach R. Weißgerber²⁾ läßt sich α -Chlorhydrinden in guter Ausbeute gewinnen, das durch Umsetzung mit Natriummethylat in das 1-Methoxyhydrinden übergeführt wird. Analog ließ sich das 1-Aethoxyhydrinden darstellen. Beide Äther wurden der Ringerweiterung mittels Diazoessigester nach Buchner unterzogen. Durch Verseifen und nachfolgendes gleichzeitiges Decarboxylieren und Dehydrieren gewannen wir das 1-Methoxy-azulen (I) und

*) Dissertation zur Erlangung der philosoph. Doktorwürde, Leipzig 1951.

¹⁾ V. Mitteilung A. 570, 165 (1950).

²⁾ B. 44, 1444 (1911).

das 1-Aethoxy-azulen (II). Beide Azulene wurden durch Überführen in die kristallisierten Trinitrobenzolate gereinigt, charakterisiert und durch deren Spaltung in einer Aluminiumoxydsäure wiedergewonnen. Das 1-Methoxy-azulen (I) kristallisiert in feinen Blättchen, die mit Wasserdampf und Lösungsmitteldämpfen leicht flüchtig sind, gut sublimieren und wie das Grundazulen den Geruch des Naphthalins, in etwas dumpferer Nuance, tragen. Das 1-Aethoxy-azulen (II) kristallisiert in ebenso flüchtigen, feinen, tiefblauen Kristallhäufchen, die im siedenden Wasserbad bei 12 Torr in Form kleiner tafelförmiger, stark glitzernder Blättchen vom Schmp. 81° sublimieren. Die beschriebenen Abwandlungen zur Darstellung der beiden Alkoxy-azulene werden durch die folgende Formelreihe wiedergegeben.



Von beiden Azulenen wurden Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet angefertigt (Figur 1, Kurven 3 u. 4) und mit den entsprechenden Spektren des Grund-azulens (Kurve 1) und des an der gleichen Molekülstelle substituierten 1-Methyl-azulens (Kurve 2) verglichen. Die Spektren im sichtbaren Licht wurden in einem Spektaldensographen der Firma Zeiss-Ikon vermessen. Da die Maxima der so gewonnenen Absorptionskurven stets gute Übereinstimmung mit den früheren tabellarischen Angaben zeigten, wurde die annähernde Schwärzungskurve des 1-Methyl-azulens, das uns nicht zur Verfügung stand, aus den entsprechenden Zahlenangaben von Plattner³⁾ konstruiert (Fig. 1, Kurve 2). In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Banden nochmals zusammengestellt, wobei die entsprechenden Werte von Plattner in Klammern hinzugefügt sind. Das Hauptmaximum ist jeweils fett gedruckt.

Grund-azulen	556 (554)	581 (579)	—	632 (633)	666 (668)
1-Methyl-azulen	—	(582)	607 (639)		(669)
1-Methoxy-azulen	552	581	608	636	668
1-Aethoxy-azulen	554	581	607	636	666

³⁾ Helv. 24, 283 (1941).

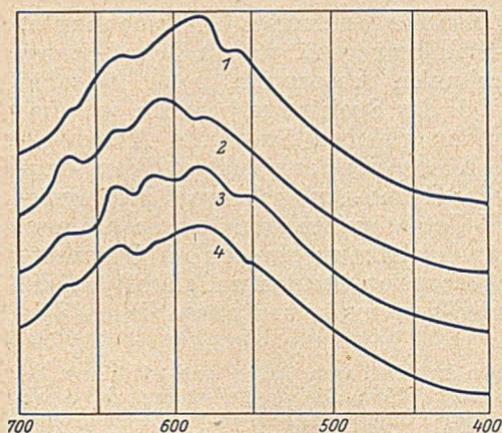


Fig. 1.

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1. Grund-azulen | 2. 1-Methyl-azulen |
| 3. 1-Methoxy-azulen | 4. 1-Aethoxy-azulen |

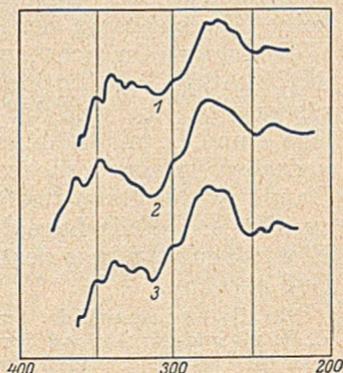


Fig. 2.

- | |
|---------------------|
| 1. Grund-azulen |
| 2. 1-Methyl-azulen |
| 3. 1-Aethoxy-azulen |

Die Kurven 1 bis 4 der Figur 1 und die Zahlen der Tabelle zeigen, daß die Absorptionsbanden bei allen vier Azulenen an den gleichen Stellen des Spektrums liegen. Nur zeigt sich in quantitativer Beziehung ein grundsätzlicher Unterschied. Während das Hauptmaximum beim Grund-azulen (Kurve 1), 1-Methoxy- und 1-Aethoxy-azulen (Kurven 3 und 4) übereinstimmend bei 581 m μ liegt, befindet es sich beim 1-Methyl-azulen (Kurve 2) im Sinne eines bathochromen Effekts bei 607. Vom Grund-azulen unterscheidet sich das 1-Methoxy-azulen durch stärkere Abgrenzung der Absorptionsbanden. Das Spektrum des 1-Aethoxy-azulens (II) ist im Vergleich zu der Kurve des 1-Methoxy-azulens (I) stärker ausgeglättet, und die dort vorhandene gut ausgeprägte Bande bei 608 fast völlig verschwunden, welche letztere Unterschiede wohl auf die Wirkung der schwereren Aethoxylgruppe zurückzuführen sind. Trotzdem die Spektren der beiden 1-Alkoxy-azulene mit dem Spektrum des Grund-azulens in der Lage der Absorptionsbanden übereinstimmen, wirken sie in der Gesamtfarbe etwas rotstichiger, da der langwelligere Kurventeil quantitativ stärker in Erscheinung tritt.

Ein Vergleich der Spektren der Azulene im UV-Gebiet, (Figur 2), zu dem außer dem Grund-azulen (Kurve 1) und dem 1-Methyl-azulen (Kurve 2) nur das 1-Aethoxy-azulen (II) (Kurve 3) herangezogen wurde, da beim 1-Methoxy-azulen das gleiche UV-Spektrum zu erwarten ist, bestätigte ebenfalls die größere Übereinstimmung der Alkoxy-Verbindungen mit dem Grund-azulen wie mit dem 1-Methyl-azulen.

Zusammenfassend ergeben also die bisherigen Untersuchungen, daß Alkoxy-substitution in 1-Stellung gegenüber dem Grund-azulen keine Verschiebung der maximalen Absorption nach längeren Wellenlängen im sichtbaren Teil des Spektrums bewirkt, wie dies durch Alkyl-Substitution an der gleichen Stelle des Azulen-gerüsts geschieht, und daß die Absorptionskurven der Alkoxy-azulene I und II mit der Kurve des Grund-azulens sowohl im physiologischen Spektrum wie im UV-Gebiet weitgehend übereinstimmen. Damit ist der Beweis geführt, daß Alkoxy-gruppen im Gegensatz zu Alkylen auf die Lage der Absorptionsbanden und damit auf die Elektronenverteilung des Azulen-systems keinen wesentlichen Einfluß ausüben.

Für die Ausmessung der Spektren im sichtbaren Gebiet sind wir Herrn Dr. E. Rolle und der Agfa-Filmfabrik Wolfen, für die Anfertigung der Spektren im UV-Gebiet Herrn Dr. Bemann und dem Leuna-Werk zu großem Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden vom Mikroanalytiker des Organischen Instituts der Universität Leipzig R. Martin ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

1-Methoxy-hydrinden. Durch Einleiten der theoretischen Gewichtsmenge trockenen Chlorwasserstoffs in absolut trockenes, gekühltes Inden wurde in 10-proc. Ausbeute α -Chlor-hydrinden gewonnen, das durch Eintropfen in die erwärmte Lösung von 1 Gewichtsteil Natrium in Methanol in 1-Methoxy-hydrinden übergeführt wurde.

1-Methoxy-azulen (I)

a) In 100 g 1-Methoxy-hydrinden wurden bei 130–140° innerhalb einer Std. 50 g Diazoessigester eingetropft. Die Temperatur wurde im Verlauf einer halben Std. auf 200° gesteigert und bei 195–205° eine weitere Std. gehalten. Das Reaktionsprodukt war eine tiefolivgrüne Flüssigkeit. Wie oftmals bei ähnlichen Umsetzungen war also durch spontane Dehydrierung bereits Azulen entstanden.

b) Das Reaktionsprodukt a) wurde 15 Min. lang mit 500 ccm heißer n-alkoholischer Lauge verseift, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und der neutrale Anteil ausgeäthert. Nach Ansäuern mit 2-n-Schwefelsäure bis zur Kongopapierbläuung wurden die entstandenen Säuren ausgeäthert.

c) Die Säuren wurden in Ansätzen von je 30 g mit je 4 g Selen 20 Min. auf 280° erhitzt und bei 12 Torr mit freier Flamme rasch übergetrieben. Das Destillat wurde mit Wasserdampf destilliert und in Pentan mit Phosphorsäure ausgeschüttelt. Das Azulen wurde wie üblich durch Zersetzen mit Eis aus der Molekülverbindung regeneriert, mit Wasserdampf destilliert, mehrmals in wenig abs. Alkohol in das Trinitrobenzolat übergeführt und durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd (stand. n. Brockmann) regeneriert.

d) Das gereinigte 1-Methoxy-azulen (I) wurde mit der stöchiometrischen Menge Trinitrobenzol in wenig abs. Alkohol gekocht und das Trinitrobenzolat bei +45°, +15° und –8° fraktioniert kristallisiert. Die bei +15° erhaltene Fraktion bildete nach zweimaligem Umkristallisieren aus halbgesättigter alkoholischer Trinitrobenzol-Lösung rostbraune, seidig glänzende Kristallnadelchen, die bei 145° schmolzen.

$C_{17}H_{15}O_2N_3$ (371,3)	Ber. C 55,00	H 3,53
	Geft. » 55,46	» 3,37

e) Aus dem analysenreinen Trinitrobenzolat wurde das 1-Methoxy-azulen durch dreimaliges Chromatographieren in Pentan in tiefblauen Nadeln vom Schmp. 72° erhalten, die i. V. in feinen Blättchen sublimierten und sowohl mit Wasserdampf als auch bei Zimmertemperatur sehr flüchtig waren.

1-Aethoxy-azulen (II).

Die Darstellung erfolgte genau so wie beim 1-Methoxyazulen beschrieben. Das Trinitrobenzolat kristallisierte in rostbraunen, verfilzten Kriställchen, die bei 151° schmolzen.

$C_{18}H_{15}O_7N_3$ (385,5)	Ber. C 56,11	H 3,92
	Gef. » 56,46	» 4,08

Das reine 1-Aethoxy-azulen bildet feine, tiefblaue, flüchtige Kriställchen vom Schmp. 81°, die bei 12 Torr in Form mikroskopisch kleiner, tafelförmiger Blättchen von intensivem Oberflächenglanz sublimierten.

Über bi- und polycyclische Azulene VII¹⁾

Synthese einiger Derivate des 1,2-Benzazolens

Von *Wilhelm Treibs* und *Alfred Stein**)

(Mit 2 Figuren im Text)

In zwei Mitteilungen²⁾ berichteten wir über die Synthese des bicyclischen 1,2-Benz-azolens. Da sich dieses Azulen durch außerordentliche Beständigkeit und sehr gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnet, da der ankondensierte, in das Elektronensystem des Azulens einbezogene Benzolring einen bedeutenden Einfluß auf die Elektronenverteilung und damit auf die Lichtabsorption im sichtbaren Spektrum und im UV-Gebiet ausübt, untersuchten wir, ob Seitenketten an den verschiedenen Substitutionsstellen ähnliche Einflüsse farbvertiefender, oder aufhellender Art bewirken, wie dies für die bicyclischen Azulene festgestellt wurde. Legt man die gebräuchliche Numerierung der Skelettatome des Azulen-Systems (Formel I) zu Grunde, so müßten genau so wie bei den bicyclischen Azulen Substituenten an den geradzahligen Stellen 4, 6 und 8 aufhellend (hypsochrom), an den ungeradzahligen 3, 5 und 7 farbvertiefend (bathochrom) wirken.

Besonders stark müßte der farbvertiefende Einfluß bei Besetzung der Substitutionsstellen 3 des Fünfrings durch Alkyle sein. Als Ausgangsstoffe für 3-Alkyl-1,2-benzazulene kamen die synthetisch leicht zugänglichen 9-Alkyl-fluorene in Frage. Die Darstellung

*) Dissertation zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, Leipzig 1951.

¹⁾ VI. Mitteilung: Wilhelm Treibs und Alfred Stein, A. 572, 161 (1951).

²⁾ Wilhelm Treibs, B. 81, 38 (1948). Wilhelm Treibs und Hans Froitzheim, A. 564, 43 (1949).

des einfachsten Vertreters letzterer Verbindungsklasse, des 9-Methyl-fluorens (II), erfolgte nach der Vorschrift von K. v. Auwers und A. Frühling³⁾ durch Oxalester-Kondensation zum Fluoren-oxalester und dessen Methylierung. Der so gewonnene Methylfluoren-oxalester wurde nach W. Wislicenus und A. Densch⁴⁾ in das 9-Methyl-fluoren übergeführt, das bei der Einwirkung von Diazoessigester nach Buchner und nachfolgendem längeren Erhitzen auf 180° ganz ebenso wie das einfache Fluoren bei der gleichen Behandlung²⁾ bereits spontan Azulen-ester bildete, wobei also irgendein Reaktionsteilnehmer als Wasserstoffakzeptor diente. Das durch Verseifen aus dem Ester gewonnene Säuregemisch wurde thermisch decarboxyliert und gleichzeitig durch Zusatz von etwas Selen oder Palladium-Tierkohle vollständig zum 3-Methyl-1,2-benzazulen (III) dehydriert. Letzteres Azulen wurde zunächst durch Wasserdampfdistillation, dann über das rote Anlagerungsprodukt an Phosphorsäure und schließlich durch öfteres Chromatographieren gereinigt. Doch wurde das dunkelblaue Öl erst nach mehrmaligem Überführen in das Trinitrobenzolat, das analysenrein in langen Nadelchen vom Schmp. 168° erhalten wurde, und dessen Zersetzung in der Aluminiumoxydsäule fest. Das 3-Methyl-1,2-benzazulen (III) kristallisiert in blaugrünen Nadeln vom Schmp. 72°, die sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln äußerst leicht lösen. Seine Reindarstellung ist also viel umständlicher als die des 1,2-Benz-azulens.

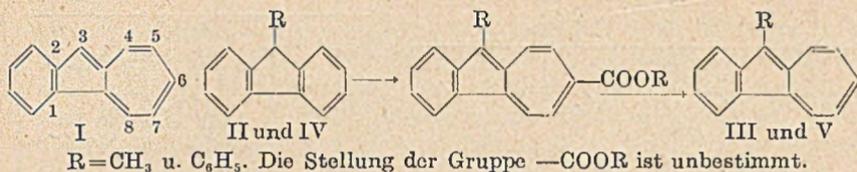
Das 9-Phenyl-fluoren (IV) als Ausgangsmaterial des 3-Phenyl-1,2-benz-azulens (V) wurde anfangs nach A. Kliegl⁵⁾ durch Destillation von Triphenyl-carbinol mit kristallisierter Phosphorsäure, später in besserer Ausbeute nach F. Ullmann und R. v. Wurstemberger⁶⁾ aus Fluorenon und Phenyl-magnesiumbromid und Reduktion des tert.-Phenyl-fluorens mit Zink und Eisessig dargestellt. Es wurde wenig oberhalb seines Schmelzpunktes mit Diazoessigester umgesetzt und darauf längere Zeit auf 200° erhitzt, wobei bereits erhebliche Dehydrierung zum Azulen-ester stattfand. Das Estergemisch wurde, wie oben beschrieben, verseift und weiter behandelt. Nach Petroläther-extraktion, Chromatographieren und mehrmaligem Überführen in das Trinitrobenzolat, das analysenrein in schwarzen, feinen Nadelchen vom Schmp. 135° kristallisierte, wurde das 3-Phenyl-1,2-benzazulen (V) in grünschwarzen, schillernden Blättchen erhalten, die sich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht mit blauer Farbe lösten und bei 99° schmolzen.

³⁾ A. 422, 223 (1921).

⁴⁾ B. 35, 762 (1903).

⁵⁾ B. 38, 287 (1905).

⁶⁾ B. 37, 73 (1904).



Wir versuchten ferner durch Umsetzung des bereits früher²⁾ beschriebenen 1,2-Benzazulen-carbonsäure-äthylesters (VI) vom Schmp. 173° mit Grignard-Reagens zum entsprechenden Metho-äthylol- und Metho-äthenyl-1,2-benzazulen zu gelangen und dadurch eventuell den Substitutionsort der Estergruppe festzustellen. Der Ester (VI) reagierte mit Methylmagnesiumjodid unter Bestehenbleiben der violettblauen Azulen-farbe. Durch vorsichtige Zersetzung der Grignard-Verbindung wurde in schönen graublauen Nadelchen ein Metho-äthylol-1,2-benzazulen (VII) erhalten, das, wie der Grundkörper (I), in Petroläther mit violettblauer Farbe schwer löslich war, das wie dessen Ester an Aluminiumoxyd außerordentlich fest mit der Farbe der Kristalle, nicht aber der Lösung, haftete und sich daher leicht von Verunreinigungen befreien ließ. Sein Trinitrobenzolat bildete blauschwarze derbe Kristallaggregate. Doch konnten wir oftmals feststellen, daß die Farbe der festen Azulene und ihrer Trinitrobenzolate sehr stark von der Art ihrer Ausscheidung aus Lösungen abhängt. Verschiedene Versuche, die tertiäre Hydroxylgruppe abzuspalten, um zum 3-Metho-äthenyl-1,2-benzazulen zu gelangen, schlugen bisher fehl. Entweder blieb das Metho-äthylol-azulen (VII) unangegriffen, oder die Azulen-anordnung wurde zerstört.

Als wir die analoge Umsetzung des 1,2-Benzazulen-carbonsäureesters (VI) mit Phenyl-magnesiumbromid durchführten, verschwand merkwürdigerweise beim Eintropfen der blauen ätherischen Esterlösung in das Grignard-Reagens augenblicklich die Azulen-farbe, und es entstand ein gelblich gefärbtes Produkt, dessen chemische Natur bisher noch nicht aufgeklärt werden konnte. Durch die Angliederung der beiden Phenylgruppen wird demnach die charakteristische Mesomerie des Azulen-systems zerstört. Aber auch bei der Einwirkung von Aethyl-magnesiumbromid auf den Azulen-ester blieb die Azulen-farbe nur dann erhalten, wenn der Umsatz bei sehr niedriger Temperatur vorgenommen wurde. Ganz ähnliche Reaktionsverhältnisse stellten wir beim Umsatz der gleichen Grignard-Reagenzien mit dem Carbonsäureester des Grund-azulens fest, worüber in Kürze berichtet werden wird.

Figur 1 gibt die Absorptionskurven in sichtbaren Spektrum der bisher von uns dargestellten Derivate des 1,2-Benzazulens wieder, aufgenommen mit dem Spektral-densographen von Zeiss-Ikon, wobei leider bisher der für diese Verbindungsklasse sehr

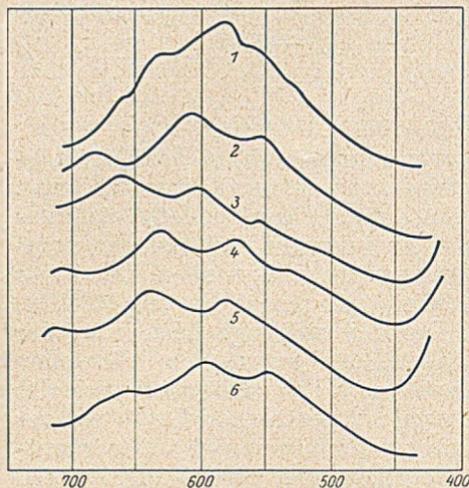


Fig. 1.

1. Grundazulen
2. 1,2-Benzazulen
3. 1,2-Benzazulen-carbonsäure-äthylester
4. 3-Methyl-1,2-benzazulen
5. 3-Phenyl-1,2-benzazulen
6. 6-Methoxy-äthylol-1,2-benzazulen

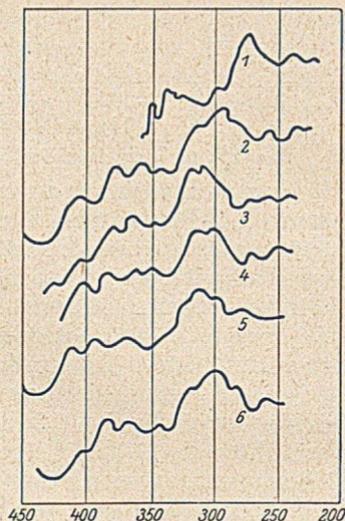


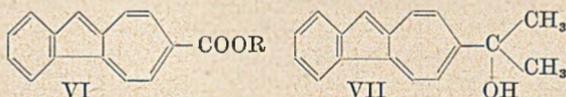
Fig. 2.

1. Grundazulen
2. 1,2-Benzazulen
3. 1,2-Benzazulen-carbonsäure-äthylester
4. 3-Methyl-1,2-benzazulen
5. 3-Phenyl-1,2-benzazulen
6. 6-Methoxy-äthylol-1,2-benzazulen

wichtige langwellige Teil von 700 bis 800 $m\mu$ noch nicht durch die Messung erfaßt werden konnte. Gegenüber der Kurve des Grund-azulens (Kurve 1) ist das Absorptionsmaximum des 1,2-Benzazulens (Kurve 2) von 581 nach 613 $m\mu$ verschoben und ebenso die Bande bei 665 nach 682. Die kondensierende Angliederung des aromatischen Sechsrings an das Azulen-System in 1,2-stellung des Azulen-gerüsts hat also einen erheblichen farbvertiefenden Einfluß zur Folge. Die Carboxyäthyl-gruppe im 1,2-Benzazulen-carbonsäure-äthylester (VI) (Kurve 3) verursacht eine weitere starke Absorptionsverschiebung nach dem langwelligen Teil, wobei das Absorptionsmaximum nach 663 wandert. Dieser bathochrome Einfluß dürfte durch die Konjugation des Carbonyls der Estergruppe mit dem Azulen-system verursacht sein. Wir fanden die gleiche Erscheinung bei den Spektren des Grund-azulens und des Grund-azulen-carbonsäure-äthylesters. Aufschlußreich war auch der Vergleich der Absorptionskurven des 3-Methyl-1,2-benzazulens (Kurve 4) und des 3-Phenyl-1,2-benzazulens (Kurve 5) mit der Kurve 2 des 1,2-Benzazulens. Bei beiden erstgenannten Azulenen sind die Absorptionsmaxima gegenüber

dem Maximum des dritten von 613 nach 637 bzw. 641 verschoben und ebenso die beiden anderen wichtigsten Absorptionsbanden von 556 nach 576 bzw. 582 und von 682 nach 703 bzw. 710 $m\mu$. Ersatz der Methyl- durch die Phenylgruppe wirkt also farbvertiefend. Damit ist die am einfachen bicyclischen Azulene-System festgestellte Beziehung zwischen Substitution und Lichtabsorption für die Besetzungsstelle 3 des Systems des 1,2-Benzazulens (Formel I) bewiesen. Wie dort üben Alkylgruppen in 3-Stellung eine bathochrome Wirkung aus.

Vergleicht man schließlich noch die Absorptionskurve 6 des Metho-äthylol-1,2-benzazulens (VII) mit der Kurve 2 des 1,2-Benzazulens, so zeigt sich eine Verschiebung des Absorptionsmaximums von 613 nach 598 $m\mu$, also nach kürzeren Wellen. Ebenso sind die beiden anderen Banden von 556 nach 550 und von 662 nach 652 verschoben. Wir werden später zeigen, daß der Unterschied des optischen Einflusses zwischen einer Metho-äthylolgruppe und einer Isopropylgruppe an der gleichen Besetzungsstelle sehr gering ist. Da die Metho-äthylolgruppe des Azulens (VII) optisch gegenüber dem unsubstituierten 1,2-Benzazulen aufhellend wirkt, so dürfte sie an einer geraden Substitutionsstelle stehen, als welche nur 6 in Frage kommt. Demnach sprechen wir dem Reaktionsprodukt der Grignard-Umsetzung die Formel eines 6-Metho-äthylol-1,2-benzazulens (VII) und dem Ausgangsester die Formel VI eines 6-Carbäthoxy-1,2-benzazulens zu.



Zur besseren Übersicht geben wir die Absorptionsbanden der Spektralkurven im sichtbaren Gebiet nochmals, wie bisher üblich, tabellenmäßig wieder, wobei die Maximalabsorptionen fett gedruckt sind.

	Grund-azulen	—	560	581	632	665	—
	1,2-Benzazulen	I	—	556	613	—	682 697
	3-Methyl-	„	III	532	576	—	634 — 703
	3-Phenyl-	„	V	—	582	—	641 — 710
	6-Carbäthoxy-	„	VI	—	558	608	663 — —
	6-Metho-äthylol-	„	VII	—	550	598	— 652 —

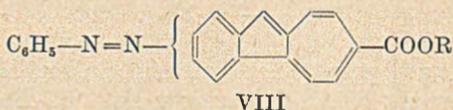
Die Absorptionskurven der gleichen Azulene im UV-Gebiet (Figur 2) zeigen, daß bei Substitution des 1,2-Benzazulens die charakteristische Kurvenform erhalten bleibt, und daß die Verlagerungen der Banden im wesentlichen den Verschiebungen im sichtbaren Spektrum (Figur 1) entsprechen. Den stärksten batho-

chromen Einfluß hat auch hier die Carboxäthylgruppe (Fig. 2, Kurve 3). Die Phenylgruppe in 3-Stellung (Kurve 5) verschiebt die Absorption stärker nach längeren Wellenlängen als die Methylgruppe an der gleichen Substitutionsstelle (Kurve 4). Dagegen ist der Einfluß der Methoxy-äthylol-gruppe (Kurve 6), die im sichtbaren Spektrum (Figur 1, Kurve 6) ziemlich stark aufhellend wirkt, sehr gering.

Ein Vergleich der Absorptionsspektren im physiologischen und im ultravioletten Gebiet zeigt also bei qualitativer Übereinstimmung deutlich, daß der spezifische Einfluß von Substituenten auf die Elektronenverteilung im 1,2-Benzazulen-System im sichtbaren Spektralgebiet einen quantitativ stärkeren und charakteristischeren Ausdruck findet.

Da wir erst jetzt aus dem Kurzreferat eines Vortrags erfahren, daß Pl. A. Plattner⁷⁾ Azoverbindungen aus Azulenen dargestellt hat, und da wir uns ebenfalls bereits seit Jahren mit der naheliegenden Einwirkung von Diazoniumsalzen auf Azulene befaßten, so sei in diesem Zusammenhang kurz über die von W. Treibs und W. Ziegenbein ausgeführte Darstellung der Azoverbindung des 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureesters (VIII) berichtet.

Wir gingen zunächst von den Erfahrungen aus, die K. H. Meyer und Mitarbeiter⁸⁾ bei der Kupplung des Mesitylens gemacht hatten, daß sich nämlich dieser aromatische Kohlenwasserstoff nur mit solchen Diazoniumverbindungen umsetzen läßt, die Nitrogruppen am aromatischen Rest tragen. Zwar zeigte sich die Umsetzung von Guajazulen mit diazotiertem Pikramid und 2,4-Dinitranilin durch sofortigen Farbumschlag nach Tiefrot an, doch konnten wir keine kristallisierten Azoverbindungen erhalten. Zu unserer großen Überraschung gab dagegen das einfachste Diazoniumsalz, das Phenyl-diazoniumchlorid, mit verschiedenen Azulenen kristallisierte Azokörper, wobei sich das tricyclische Benzazulen und seine Derivate erheblich langsamer umsetzten als bicyclische Azulene, z. B. das Guajazulen und Chamazulen. Über die Azoverbindung des Guajazulens vom Schmelzpt. 115° werden wir demnächst berichten. Die Azoverbindung des 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylesters (VIII) bildet schöne, braune, beständige, bei 135° schmelzende Nadeln.



⁷⁾ Ang. Ch. 62, 513 (1950).

⁸⁾ B. 54, 2283 (1921); B. 47, 1754 (1914).

Alle bisher untersuchten Azoverbindungen von Azulenen zeigen Indikator-Eigenschaften. Das Umschlagsintervall der Azoverbindung des Guajazulens wurde mittels Pufferlösungen vorläufig eingrenzend zwischen p_H 3,5 und 4,7 bestimmt. Die Farbänderung von Rot nach Gelb erfolgt scharf. Das erheblich undeutlichere Umschlagsintervall der Azoverbindung VIII von Gelb nach Rotviolett liegt im stärker sauren Gebiet.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterialien danken wir dem Buna work in Schkopau, für die Ausführung der optischen Messungen der Agfa-Filmfabrik in Wolfen und dem Leuna work. Die Analysen wurden durch R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Organischen Institutes der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-1,2-benzazulen (III)

a) Zu 35 g 9-Methyl-fluoren vom Schmp. 46° wurden bei 135° innerhalb 3 Std. 21 g Diazoessigester getropft. Die Temperatur wurde dann langsam bis auf 180° gesteigert und 3 Std. lang auf dieser Höhe gehalten. Nach dem Erkalten bildete das Reaktionsprodukt eine grüne, feste, azulenhaltige Masse.

b) Es wurde in 100 ml Alkohol gelöst und eine Std. lang mit einer Lösung von 20 g Natriumhydroxyd in 40 ml Wasser und 150 ml Alkohol gekocht. Dann wurde Wasser hinzugefügt und die Hauptmenge des Lösungsmittels über eine kurze Perlenkolonne abdestilliert. Nach erschöpfendem Ausziehen der neutralen Anteile mittels Äthers wurde die angesäuerte Laugen-Lösung ausgeäthert. Als Ätherrückstand verblieben 8 g Säuren, die ein olivgrünes, sehr voluminöses Pulver bildeten. Das zurückgewonnene 9-Methyl-fluoren wurde nach dem Umkristallisieren erneut mit Diazoessigester umgesetzt.

c) Die freien Säuren wurden in Portionen von 2 g mit je 0,5 g Selen eine halbe Std. auf 270° erhitzt und destilliert. Die blauen, in Pentan aufgenommenen Destillate wurden mit Wasserdampf destilliert, wobei harzige Verunreinigungen zurückblieben. Das übertriebene Azulen wurde aus Pentanlösung mit kalter 84-proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt. Nach Spaltung der Additionsverbindung mittels Eis und Aufnehmen in Pentan wurde nochmals mit Wasserdampf destilliert und zweimal über Aluminiumoxyd (stand. n. Brockmann) chromatographiert. Das dunkelblaue Öl wurde in wenig abs. Alkohol in das Trinitrobenzolat übergeführt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol feine, zentimeterlange Nadelchen vom Schmp. 168° bildete.

$C_{21}H_{15}N_3O_6$ (405,5)	Ber. C 62,21	H 3,73
	Gef. » 62,54	» 3,74

d) Nach zweimaligem Chromatographieren in Pentan wurde das freie, nunmehr feste 3-Methyl-1,2-benzazulen (III) durch Umlösen aus wenig Äther gereinigt. Es kristallisiert in blaugrünen Nadeln, die bei 72° schmelzen und sich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln äußerst leicht lösen.

$C_{16}H_{12}$ (192,2)	Ber. C 93,70	H 6,30
	Gef. » 93,55	» 6,56

3-Phenyl-1,2-benzazulen (V)

a) In 28 g eben geschmolzenes 9-Phenyl-fluoren (Schmp. $145,5^\circ$) wurden innerhalb $1\frac{1}{2}$ Std. 18 g Diazoessigester eingetropft, dann wurde die Temperatur

innerhalb einer Std. auf 200° gesteigert und 3 Std. bei 200° gehalten. Das erkaltete Reaktionsprodukt bildete eine grüne Kristallmasse.

b) Die weitere Aufarbeitung erfolgte genau so wie oben beim 3-Methyl-1,2-benzazulen beschrieben, wobei nach dem Verseifen 8 g Säuren als grünbraunes, voluminöses Kristallpulver erhalten und wobei 20 g 9-Phenyl-fluoren zurück-erhalten wurden, die erneut der gleichen Abwandlung unterworfen wurden.

c) Die Dehydrierung und gleichzeitige Decarboxylierung der Säuren erfolgte durch Erhitzen und Destillieren mit Selen- oder Palladium-Tierkohle.

d) Die Reinigung des Azulens wurde genau so vorgenommen wie die des 3-Methyl-1,2-benzazulens. Das Trinitrobenzolat bildete feine, schwarze, verfilzte Nadelchen, die bei 135° schmolzen.

$C_{26}H_{17}N_3O_6$ (467,4)	Ber. C 66,81	H 3,68
	Gef. » 66,89	» 4,02

Das durch Umkristallisieren aus heißem Alkohol rein erhaltene 3-Phenyl-1,2-benzazulen bildete leicht lösliche grünschwarze Blättchen, die bei 99° schmolzen.

$C_{20}H_{11}$ (254,3)	Ber. C 94,45	H 5,55
	Gef. » 94,48	» 5,75

6-Metho-äthylol-1,2-benzazulen (VII) $C_{17}H_{16}O$

100 mg 1,2-Benzazulen-carbonsäure-äthylester in 200 ml trockenem Äther wurden in eine Grignard-Lösung aus 1 g Magnesium und 5 g Methyl-jodid in 30 ml Äther eingetropf, wobei die violettblaue Farbe bestehen blieb. Nach einstündigem Sieden wurde die Lösung mit Eis und Ammoniumchlorid zersetzt. Der Ätherrückstand erstarrte und bildete nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig heißem Petroläther derbe, voluminöse, blaugraue Nadelchen vom Schmp. 144,5—145°.

$C_{17}H_{16}O$ (236,13)	Ber. C 86,40	H 8,00
	Gef. » 86,49	» 7,63

Das Trinitrobenzolat bildete blauschwarze Kristallaggregate, die bei 121—122° schmolzen.

Phenyl-azo-1,2-benzazulen-6-carbonsäure-äthylester (VIII)

55 mg Anilinchlorhydrat werden in möglichst wenig Alkohol gelöst und nach Zugabe eines Tropfens alkoholischer Salzsäure mit der äquivalenten Menge Amylnitrit diazotiert. Das Diazoniumsalz wurde mit abs. Äther ausgeschieden, nitritfrei gewaschen, kurz an der Wasserstrahlpumpe getrocknet und in eine Lösung von 80 mg Benzazulen-ester in 60 ml Alkohol eingetragen. Nach völliger Auflösung bei 10° trat langsamer Farbumschlag nach Braun ein, und nach mehreren Stdn. kristallisierte die Azoverbindung in prismatischen Stäbchen aus, die nach Umkristallisieren aus heißem Alkohol bei 133° schmolz. Die Farbe ihrer Lösung schlug mit stärkeren Säuren nach Rotviolett um.

$C_{23}H_{16}O_2N_2$ (354,37)	Ber. C 77,93	H 5,12	N 7,91
	Gef. » 77,46	» 4,75	» 8,10

Über das Äthylestergemisch der tetrameren Metaphosphorsäuren

Von Rudi Rätz und Erich Thilo

(Aus dem I. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin)

(Eingelaufen am 9. März 1951)

A. Allgemeines

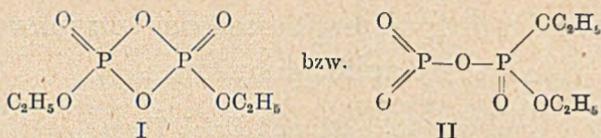
Wie eine kritische Durchsicht der Literatur über die Ester polymerer Phosphorsäuren zeigt, bediente man sich bei ihrer Darstellung des „Phosphorpentoxyds“ als Ausgangsmaterial. Einen breiten Raum nimmt im Schrifttum ein im Jahre 1910 von Langheld¹⁾ beschriebener „Metaphosphorsäureester“ ein, der auf Grund der damaligen Unkenntnis über die Struktur und den Polymerisationsgrad des „Phosphorpentoxyds“ und auf Grund sicherlich anfechtbarer ebullioskopischer Molekulargewichtsbestimmungen als dimeres „Äthyl-metaphosphat“ bezeichnet wurde. Zur Darstellung dieser Verbindung brachte Langheld „Phosphorpentoxyd“ mit abs. Äther durch mehrtägiges Erhitzen zur Reaktion, wobei sich ein im Überschuß des Äthers unlöslicher Syrup bildete. Diese Methode ist später von Steinkopf²⁾ durch Zugeben von Chloroform als Verdünnungsmittel in Bezug auf Ausbeute und Reinheit des Reaktionsproduktes verbessert worden. Das nach beiden Methoden erhaltene Produkt wurde gemäß seiner Bruttozusammensetzung zu Recht als der Äthylester einer Metaphosphorsäure $(C_2H_5OPO_2)_x$ angesprochen und auf Grund der damaligen Formulierung des Phosphorpentoxyds $O_2P-O-PO_2$ und ebullioskopischer Molekulargewichtsbestimmungen von Langheld und einigen späteren Bearbeitern wie Plimmer und Burch³⁾, Wertyporoch und Kiekenberg⁴⁾ als Äthylester der „Dimetaphosphorsäure“ betrachtet. Das eigenartige Verhalten des Stoffes bei der Hydrolyse, die nach Neutralisation mit Bariumhydroxyd gegen Phenolphthalein einfach saures Bariumphosphat $BaHPO_4$, Barium-monoäthyl-monophosphat $C_2H_5BaPO_4 \cdot H_2O$ und Barium-diäthyl-monophosphat $[(C_2H_5)_2PO_4]_2Ba$ liefert, führte zur Annahme einer unsymmetrischen Formel für den Ester bzw. sein primär entstehendes Wasseranlagerungsprodukt. Plimmer und Burch nehmen ein Alternieren zwischen einer symmetrischen Vierringformel und einer unsymmetrischen Kettenformel

¹⁾ B. 43, 1857 (1910); B. 44, 2076 (1911); B. 45, 1125, 3737, 3760 (1912).

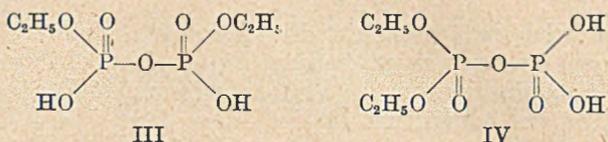
²⁾ Steinkopf und Schubart, A. 424, 19 (1921).

³⁾ Soc. 1929, 292.

⁴⁾ Bioc. Z. 268, 8 (1934).



an, während Langheld für den primär gebildeten Metaphosphorsäure-äthylester nur eine dimere Bruttoformel $(\text{O}_2\text{POC}_2\text{H}_5)_2$ angibt, die bei der Anlagerung von einem Molekül Wasser zu zwei isomeren Formen (III und IV) von sauren Diphosphorsäureestern



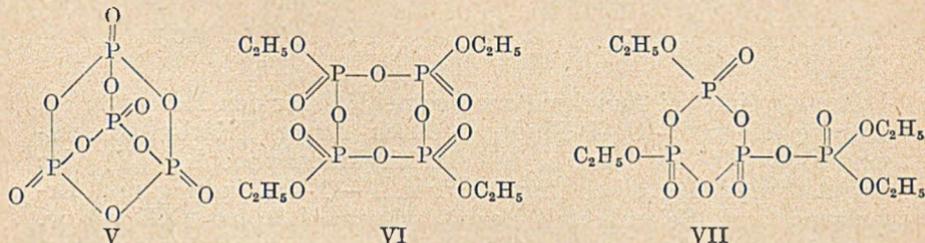
führen soll. Mit den angegebenen Formulierungen halten die Autoren die Bildung von Diäthyl-monophosphorsäure und freier Monophosphorsäure bzw. der entsprechenden Bariumsalze neben Monoäthyl-monophosphorsäure bzw. dessen Ba-Salz bei der Hydrolyse für hinreichend erklärt. Auf Grund der in jüngster Zeit, vor allen Dingen von Thilo und Mitarbeitern⁵⁾, gewonnenen Erkenntnisse über die Konstitution der Salze verschiedener Metaphosphorsäuren müssen auch die Konstitution der Ester dieser Säuren im Lichte dieser neuen Erkenntnisse betrachtet und die aufgeführten Esterformulierungen als überholt angesehen werden. Ringförmige Metaphosphat- oder die sich von ihnen durch Ersatz der Sauerstoffatome durch die isosteren NH-Gruppen ableitenden ebenfalls ringförmigen Metaphosphimat-anionen enthalten immer drei oder mehr Phosphor-Atome im Ring. Dagegen sind von den Metaphosphaten und Metaphosphimaten ringförmige Anionen mit zwei Phosphor-Atomen im Ring bisher nicht aufgefunden worden, eine Tatsache, die mit der Schwierigkeit, ein derartiges ringförmiges Gebilde spannungsfrei zu konstruieren, im Einklang steht⁶⁾. Die Möglichkeit der Existenz ringförmiger dimerer Metaphosphate und Metaphosphimate muß somit bezweifelt werden und die dem „Äthyl-metaphosphat“ zugeschriebene Ringformel (I) ist daher zumindest als äußerst unwahrscheinlich zu bezeichnen. Gegen die unsymmetrische Formel des „Äthyl-metaphosphats“ (II) ist einzuwenden, daß Phosphor gegenüber Sauerstoff immer mit der Koordinationszahl 4 auftritt. In Formel II wäre jedoch diese Regel nur für ein P-Atom

⁵⁾ Thilo und Rätz, *Zs. f. anorg. Chem.* **258**, 35 (1949); Thilo und Rätz, *Zs. f. anorg. Chem.* **260**, 255 (1949); Thilo und Plaetschke, *Zs. f. anorg. Chem.* **260**, 6 (1949).

⁶⁾ Thilo, *Forschungen und Fortschritte* **26**, 289 (1950).

erfüllt, während das andere die Koordinationszahl 3 besitzen würde. Ferner ist zu berücksichtigen, daß bei der Darstellung des Langheldschen „Äthylmetaphosphats“ vom Phosphorpentoxyd ausgegangen wird, das auf Grund neuerer, meist mit modernen physikalischen Hilfsmitteln ausgeführten Untersuchungen⁷⁾ die Zusammensetzung (P_4O_{10}) hat und als ein Kondensationsprodukt aus 4 (PO_4) -Tetraedern mit der Konstitution V aufgefaßt werden muß.

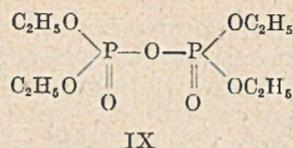
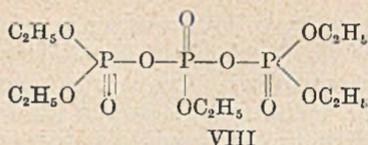
Stellt man sich die Einwirkung von Diäthyläther auf ein solches Molekül vor, so können durch Lösung von zwei P—O—P-Bindungen und Verbrauch von zwei Äthermolekülen zwei isomere Formen eines Äthylmetaphosphates und zwar eines tetrameren $(C_2H_5)_4P_4O_{12}$ entstehen, die als Tetraäthylester der Tetra-metaphosphorsäure (VI), bzw. der bisher unbekanntenen Iso-tetra-metaphosphorsäure (VII)⁸⁾ zu bezeichnen wären.



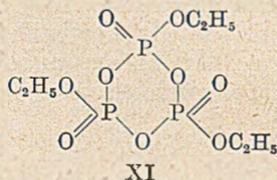
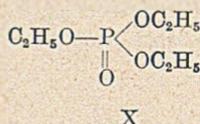
Löst man von den sechs P—O—P-Bindungen im Molekül des P_4O_{10} zunächst jeweils zwei beliebige durch Äther, so können auf sieben Wegen „Äthyl-metaphosphate“ entstehen, von denen fünf zur Formel VII und zwei zur Formel VI führen. Unter der Voraussetzung, daß keine sekundären Umlagerungen stattfinden, sind dieses die beiden einzigen denkbaren Formen von „Äthyl-metaphosphat“, die bei dieser Reaktion entstehen könnten. Die Ausbildung etwa eines dimeren Esters ist überhaupt nicht denkbar, da bei Lösung weiterer P—O—P-Bindungen durch weitere Äthermoleküle theoretisch komplizierte Estergemische entstehen müßten, die jedoch nicht mehr die Bruttozusammensetzung eines Metaphosphorsäure-esters $(C_2H_5OPO_2)_x$ mit einer Äthylgruppe pro P-Atom hätten. Aus der Form VI könnte zunächst durch Aufspaltung einer weiteren P—O—P-Bindung der Hexaäthylester der nicht mehr ring-, sondern kettenförmigen Tetrachosphorsäure (XII) entstehen, der bei weiterer Spaltung durch ein Mol Äther entweder in zwei Moleküle Tetraäthyl-diphosphat (IX) oder in ein Gemisch von Triäthylmonophosphat (X) und Pentaäthyl-triphosphat (VIII) übergehen

⁷⁾ L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond, Seite 249, 2. Auflage, Cornell University Press 1945, Ithaka/New York.

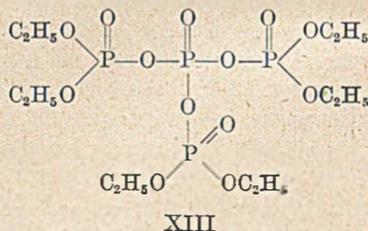
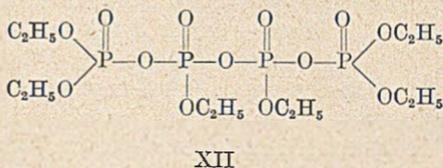
⁸⁾ Eine Verbindung der Formel VII wäre exakt als Ester des Monophosphorsäure-tri-metaphosphorsäure-anhydrids zu bezeichnen. Der Einfachheit halber soll sie jedoch „Isotetra-metaphosphorsäureester“ genannt werden.



müßte. Die im Pentaäthyl-triphosphat und im Tetraäthyl-diphosphat (IX) vorliegenden P—O—P-Bindungen könnten eventuell durch weiteren Äther gespalten werden, wobei als endgültiges Produkt dieser Reaktionen ausschließlich Triäthyl-monophosphat (X) entstehen sollte.

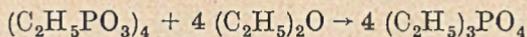


Analog sind bei Annahme der Formel VII für den Metaester bei Lösung einer P—O—P-Bindung durch Äther Triäthyl-trimeta-phosphat (XI) im Gemisch mit Triäthyl-monophosphat (X) oder bei Aufspaltung einer ringständigen P—O—P-Bindung und Erhaltung der „Seitenkette“ Hexaäthyl-tetraphosphat (XII), bzw. Hexaäthyl-isotetraphosphat (XIII) als Reaktionsprodukte denkbar. Alle Verbindungen könnten dann bei weiterer Äthereinwirkung über



die Tri-, bzw. Di-phosphorsäureester ebenfalls in Triäthyl-monophosphat übergehen. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß in neuerer Zeit eine Patentschrift⁹⁾ bekanntgeworden ist, in der die Gewinnung von Monophosphorsäure-triäthylester durch Erhitzen von „Phosphorpentoxyd“ mit überschüssigem Diäthyläther im Autoklaven auf Temperaturen zwischen 65—180° beschrieben wird. Unter diesen wesentlich verschärften Bedingungen läßt sich danach der „Abbau“ des zunächst entstehenden tetrameren Äthylmetaphosphats bis zur Endstufe, dem neutralen Monophosphorsäureester, in sehr guter Ausbeute durchführen.

⁹⁾ US-Patent 2407279 (1946) Method for the Prep. of neutral Esters of Phosphoric Acid.



Dabei müssen die aufgeführten Ester der Tetra-, Tri- und Diphosphorsäure als Zwischenprodukte auftreten, obwohl ein Nachweis der einzelnen Verbindungen infolge der Zersetzlichkeit aller dieser Substanzen beim Versuch der Destillation zur Abtrennung aus Gemischen unmöglich sein dürfte¹⁰⁾. Wie im folgenden gezeigt wird, finden bis zu etwa 60° die eben erwähnten weitgehenden Aufspaltungen nicht statt. Die Ätherolyse ist nach Aufnahme von 2 Mol Äther pro Mol P₄O₁₀ beendet, wobei sich ein Produkt bildet, das der Formel VI oder VII oder einem Gemisch beider entsprechen muß.

B. Die Hydrolyse des Langheldschen Esters

Von dem sehr hygroskopischen „Äthylmetaphosphat“ ist bekannt, daß die P—O—P-Bindungen durch Wasser und Alkohole sehr schnell der Hydrolyse, bzw. Alkoholyse unterliegen. Beim Eintragen in Wasser wird es bereits bei Zimmertemperatur momentan zersetzt, was man an der sofort auftretenden stark sauren Reaktion erkennt. Diese saure Reaktion kommt nicht durch die Verseifung des Esters in Alkohol und anorganische Säure zustande, sondern beruht auf der Ausbildung von am Phosphor haftenden sauren Hydroxylgruppen. Es ist bemerkenswert, daß das Vorhandensein von organischen Radikalen die P—O—P-Bindungen im Vergleich zu denjenigen der Salze der verschiedenen Meta- und auch Poly-phosphorsäuren, die in Wasser relativ sehr beständig sind, schwächt. Eine genaue Verfolgung der Hydrolyse mußte darüber Aufschluß geben, welche der als wahrscheinlich anzusehenden Formeln dem Langheldschen Ester zukommt. Entspräche ihm die Formel VI, dann sollte man als alleiniges endgültiges Hydrolysenprodukt Monoäthyl-monophosphorsäure erwarten. Würde die Formel VII zutreffen, dann sollte als endgültiges Hydrolysenprodukt ein Gemisch aus Monoäthyl-monophosphorsäure, Diäthyl-monophosphorsäure und Monophosphorsäure im molekularen Verhältnis 2:1:1 entstehen. Die Untersuchung des Hydrolysenproduktes (Trennung der Ba-Salze) ergab, daß es ein Gemisch der vier Verbindungen ist:

	Mol. %	Verhältnis der P-Atome
1. Monoäthyl-monophosphorsäure	46,7	2,0
2. Diäthyl-monophosphorsäure	20,0	0,85
3. Monophosphorsäure	21,5	0,92
4. neben kleinen Mengen Diäthyl-diphosphat	12,0	0,51
	100,2	

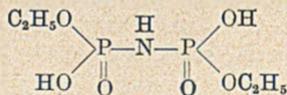
¹⁰⁾ Eigene, noch nicht publizierte Ergebnisse.

Als wichtigstes Ergebnis wurde im Gegensatz zu den Angaben von Langheld gefunden, daß bei Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen die Ergebnisse gut reproduzierbar sind und daß neben etwas mehr als 50% Barium-monoäthyl-monophosphat als Hauptprodukt stets äquivalente Mengen an freier Phosphorsäure¹¹⁾ und Diäthyl-monophosphorsäure neben wenig, wahrscheinlich symmetrischem Diäthyl-diphosphat entstehen. Hieraus ist zu schließen, daß im „Langheld-Ester“ ein Gemisch von etwa 90% des Iso-(VII) und etwa 10% des Tetraäthyl-tetrametaphosphorsäureesters (VI) vorliegt.

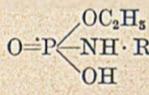
C. Die Umsetzung des Esters mit Ammoniak

Diese Reaktion wurde bereits von Langheld und später von Plimmer und Burch untersucht, deren Arbeiten zu verschiedenen Ergebnissen führten und die nicht mit den von den Autoren selbst vorgeschlagenen Formeln für den Ester in Einklang zu bringen sind.

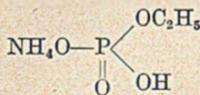
Langheld meint, daß die Anlagerung von Ammoniak, bzw. anderen NH_2 -gruppenhaltigen Substanzen je nach der Natur desamins in verschiedener Weise verläuft. Ammoniak, bzw. primäre Amine sollen als alleiniges Reaktionsprodukt Derivate der Imido-diphosphorsäure (XIV) liefern. Sekundäre Amine und primäre



XIV



XV



XVI

Basen mit sauren Gruppen im Molekül (Harnstoff, Monoaminocarbonsäuren) sollen unter Bildung von Abkömmlingen der Amido-Monophosphorsäure (XV) reagieren.

Plimmer und Burch fanden dagegen, daß die Umsetzung des Äthylmetaphosphats mit Ammoniak und den verschiedensten aminogruppenhaltigen Substanzen meist zu Ammoniumsalzen der Monoäthyl-monophosphorsäure (XVI), bzw. in einigen Fällen zu den entsprechenden Salzen der Diäthyl-diphosphorsäure, niemals jedoch zu phosphorylierten Aminverbindungen mit direkter Phosphor-Stickstoffbildung führt. Für die Umsetzung mit Ammoniak geben sie als Reaktionsprodukt nur das saure Ammoniumsalz (XVI) an.

¹¹⁾ Vgl. auch Wagner-Jauregg, Griebhaber, B. 70, 1 (1937). Verfasser beweisen die Unrichtigkeit der dimeren unsymmetrischen Formel, da nach Lohmann (Naturw. 17, 624 (1929); Biochem. Zs. 233, 460; 272, 24; 282, 105—109) eine solche Verbindung bei milder Hydrolyse 50% des gebundenen Phosphors als H_3PO_4 liefern müßte. In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen fand jedoch auch Wagner-Jauregg nur immer 25% des Gesamtphosphors als H_3PO_4 .

Den Beweis dafür, daß es sich auch bei den Umsetzungsprodukten mit Aminosäuren, Hydrazin, Phenylhydrazin, Guanidin usw. nur um Ammoniumsalze handelt, glaubten sie dadurch zu erbringen, daß sie zu den wäßrigen Lösungen ihrer in fast allen Fällen syrupösen Umsetzungsprodukte Pikrinsäure, bzw. ein anderes basenfällendes Agens hinzusetzten und dabei die benutzte Amino-Verbindung als Pikrat usw. zurückgewannen. So ergab z. B. die wäßrige Lösung des aus „Äthylmetaphosphat“ und Guanidin erhaltenen syrupösen Umsetzungsproduktes mit Pikrinsäure ein phosphorfreies Pikrat des Guanidins. Obwohl das Vorliegen eines Salzes aus saurem Phosphorsäureester und Guanidin im Primärprodukt als wahrscheinlich ange sehen worden muß, fällt auf, daß in der Arbeit keine Angaben über den als Pikrat ausfällbaren Anteil des zur Anwendung gekommenen Guanidins gemacht worden. Von dem syrupösen Primärprodukt liegen außerdem keine vollständigen Analysenzahlen vor. Es ist daher durchaus möglich, daß das syrupöse Reaktionsprodukt ein Gemisch verschiedener Substanzen war, in dem auch neben eindeutig nachgewiesenem Guanidinsalz ein Stoff mit P-N-Bindung vorlag, wie man das bei der Aufspaltung einer P-O-P-Bindung durch Amine, bzw. Amide erwarten muß.

Die Abtrennung und der Nachweis chemisch einheitlicher Individuen aus dem bei der Reaktion von „Äthylmetaphosphat“ mit NH_2 -gruppenhaltigen Substanzen anfallenden Reaktionsprodukten ist nach eigenen Erfahrungen sehr schwierig. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit neben den oben besprochenen Hydrolyseversuchen zunächst nur die Umsetzung des „Äthylmetaphosphats“ mit Ammoniak untersucht, zumal die Überprüfung dieser Reaktion der sich widersprechenden Literaturangaben wegen besonders dringend erschien. Als Resultat ergab sich, daß diese Reaktion keineswegs so einfach verläuft, wie von den früheren Autoren, besonders von Langheld, angenommen wurde. Legt man die vorgeschlagenen Esterformeln (VI und VII) zugrunde, so könnten in beiden Fällen bei Aufspaltung aller P—O—P-Bindungen immer nur Gemische von Monophosphorsäurederivaten entstehen, und zwar die in Tabelle I S. 180 aufgeführten.

Außerdem wären bei nicht vollständiger Spaltung zu erwarten:

Bei Annahme von Formel VI:	Bei Formel VII:
Diphosphorsäure-Derivate	3 13
Triphosphorsäure-Derivate	3 10
Tetraphosphorsäure-Derivate	1 3
Trimetaphosphorsäure-Derivate	0 2

Aus dieser Übersicht ist zu entnehmen, daß bei der Aufspaltung aller vier P—O—P-Bindungen durch Ammonolyse aus einer Verbindung mit Formel VI, bzw. VII drei, bzw. neun verschiedene Monophosphorsäure-Derivate entstehen könnten. Alle dabei aus dem Tetraäthyl-tetrametaphosphat (VI) zu erwartenden Substanzen müßten sich auch aus dem Tetraäthyl-isotetra-metaphosphat (VII) bilden. Das Auftreten dieser drei Substanzen ließe daher keinen Schluß auf die Konstitution des Ausgangsmaterials zu. Dagegen wäre die Auffindung einer ganzen Reihe von Derivaten der

Tab. 1

Zusammenstellung der möglichen Reaktionsprodukte bei Einwirkung von NH_3 auf eine Verbindung der Formel (VI), bzw. (VII) unter der Annahme, daß sämtliche P-O-P-Bindungen gelöst werden

Aus Tetraäthyl-tetrametaphosphat (Formel VI)	Aus Tetraäthyl-isotetrametaphosphat (Formel VII)
1. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{OH})$ bzw. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2^*)(\text{ONH}_4)$	1'. bis 3'. wie bei Formel (VI)
2. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{NH}_2)$	4'. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})(\text{OH})$ bzw. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})(\text{ONH}_4^*)$
3. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})(\text{OH})$ bzw. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})(\text{ONH}_4)$	5'. $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2^*)(\text{OH})$
oder $\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{ONH}_4)(\text{ONH}_4)$	6'. $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{OH})$ bzw. $\text{NH}_4\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{OH})$
	oder $\text{NH}_4\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{NH}_4\text{O})$
	7'. $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})(\text{OH})$ bzw. die 3 Ammoniumphosphate
	8'. $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{OH})$ bzw. $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{NH}_4\text{O})$
	9'. $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{NH}_2)(\text{H}_2\text{N})$

Phosphorsäure (4'–9') beweisend für die Anwesenheit auch des Isoesters im „Langheld-Ester“. Da Diäthyl-monophosphorsäure (4') und Diäthyl-amido-monophosphorsäure (5') in relativ großer Menge (~ 25 Mol-%) gefunden wurden, halten wir die Anwesenheit der bisher unbekanntenen Iso-tetrametaphosphorsäure im Langheld-Ester erneut für erwiesen.

Beim Einleiten von trockenem Ammoniakgas in eine Chloroformlösung des Langheld-Esters werden pro Mol Ester 4 Mol NH_3 aufgenommen. Das Reaktionsprodukt fällt zum größten Teil als gelatinöse, schmierige und sehr hygroskopische Substanz aus der Lösung aus. Es bereitete große Schwierigkeiten, aus dem Gemisch

*) Als kristalline Verbindungen aus dem Reaktionsprodukt abgetrennt und identifiziert.

durch partielle alkalische Hydrolyse aus Diäthyl-monophosphorsäureamid, bei der die Amidogruppe am P-Atom intakt bleibt, gewinnen¹²⁾.

Die Verbindung (1b) ist das *Diäthyl-monophosphorsäureamid* (XVIII). Sie zeigt auf Grund der Elementaranalyse und in ihrem chemischen Verhalten, der Form ihrer Kristalle und dem bei 55,5° liegenden Schmelz- und Mischschmelzpunkt völlige Übereinstimmung mit der von Atherton, Openshaw, Todd¹³⁾ und später Saunders, Stacey, Wild, Wilding¹⁴⁾ beschriebenen, nach völlig anderen Methoden gewonnenen Verbindung. Saunders und Mitarbeiter z. B. gewannen sie in vorzüglicher Ausbeute aus Phosphortrichlorid und Äthylalkohol, anschließende Überführung des gebildeten Diäthylphosphonats (tautomere Form des Diäthyl-hydrogenphosphits) mit Chlor in Diäthyl-phosphorylchlorid und Umsetzung dieser Verbindung mit NH₃. Ihre wäßrige Lösung reagiert neutral und gibt mit Hexanitrito-Kobaltiat keine NH₄-Reaktion. Mit Perchlorsäure in Eisessig wird aber der Stickstoff als NH₄ClO₄ gefällt¹²⁾.

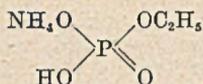
Beim Behandeln des gelatinösen Niederschlages (2) mit abs. Alkohol hinterbleibt zunächst eine kleine Menge farbloser, sehr hygroskopischer Flocken (2a), die ein Gemenge von Kohlenstoff enthaltenden und kohlenstofffreien Verbindungen sind. Aus ihrer wäßrigen Lösung ist ein kohlenstofffreies Silbersalz fällbar, dem auf Grund der Elementaranalyse ein Atomverhältnis Ag:P:N = 2:2:1 zukommt. Der geringen Menge dieser Substanz wegen wurde sie bisher nicht näher untersucht.

Aus dem alkoholischen Filtrat (2b) fällt mit abs. Äther ein schmieriger, hygroskopischer Niederschlag (2c). Aus seiner wäßrigen Lösung läßt sich mit Ba(OH)₂ eine einheitliche Verbindung isolieren, der auf Grund der Analyse und ihrer Eigenschaften die Konstitution des Ba-Salzes der Diäthyl-diphosphorsäure (entspr. XIX) zukommt. Beweisend hierfür ist die Titration des primär gebildeten NH₄-Salzes mit Ba(OH)₂ in der Wärme, bei der pro P-Atom 1/2 Ba(OH)₂ verbraucht wird. Von den früheren Bearbeitern wurde offenbar nur dieses Produkt auf dem gleichen Wege isoliert, seine Konstitution aber falsch gedeutet. Langheld sah es als das NH₄-Salz der Diäthyl-imido-diphosphorsäure (XIV) an. Hiergegen spricht, daß diese Substanz in wäßriger Lösung den gesamten Stickstoff als NH₄-Jon abdissoziiert (an H-Wofatit austauschbar). Plimmer und Burch³⁾ sahen sie als das saure NH₄-Salz der Monoäthyl-monophosphorsäure (XVI) an. Gegen diese Auffassung spricht eindeutig das Titrationsergebnis und der Befund, daß ein aus Ba-Monoäthyl-monophosphat hergestelltes saures Ammonium-

¹²⁾ Vgl. Diplomarbeit L. Engelbrecht, Berlin 1951.

¹³⁾ Soc. 1945, 662.

¹⁴⁾ Soc. 1948, 699.



salz der Monäthyl-phosphorsäure den Angaben von Plimmer und Burch in keiner Weise entspricht. Das synthetische Produkt ist kristallin¹²⁾ und verbraucht bei der Titration mit Ba(OH)₂ gegen Phenolphthalein ein Mol Ba(OH)₂ pro Atom Phosphor, was mit den Angaben von Cavalier über dieses Salz¹⁵⁾ übereinstimmt.

Aus dem Filtrat des Diäthyl-diphosphats (2d) kristallisieren beim Stehen abgeschrägte Stäbchen des NH₄-Salzes der Monäthyl-amido-phosphorsäure, die mit den unter (1a) beschriebenen, aus Stäbchen bestehenden Blättchen identisch sind.

Das Filtrat hiervon liefert beim Eindunsten i. V. einen weichen, gelblichen Rückstand (2f), der beim Abpressen auf Ton farblose Blättchen des NH₄-salzes der Diäthyl-monophosphorsäure (XX) liefert. Diese Verbindung konnte auch auf dem Wege über Bariumdiäthyl-monophosphat durch Umsetzung mit Ammoniumsulfat gewonnen werden. Die Identität beider Verbindungen wurde durch Vergleich der Debyeogramme sichergestellt. Diese einfache Verbindung ist, wie es scheint, bisher noch nicht rein hergestellt worden, obwohl in einer Arbeit von Hochwalt, Lum, Malowan¹⁶⁾ auf die technische Verwendbarkeit von Lösungen der Ammoniumsalze von Monoäthyl- und Diäthyl-monophosphorsäure hingewiesen wird.

Der Schwierigkeit der Isolierung und Reindarstellung der einzelnen Verbindungen wegen mußte auf eine quantitative Bilanzrechnung bisher verzichtet werden. Das Hauptprodukt ist das NH₄-Salz der Diäthyl-diphosphorsäure (etwa 50 Mol-%). Die beiden Diäthyl-Verbindungen (C₂H₅O)₂PONH₂ und (C₂H₅O)₂PO₂NH₄ betragen zusammen etwa 25 Mol-%. Über den mengenmäßigen Anteil der anderen Produkte können erst weitere Versuche Aufschluß geben. Die Anwesenheit der Diäthyl-Verbindungen mit etwa 25 Mol-% spricht aber, wie das Ergebnis der Hydrolyse, eindeutig dafür, daß im Langheld-Ester der überwiegende Anteil aus dem Iso-tetra-metaphosphorsäureester besteht.

Beschreibung der Versuche

Langheld-Ester aus P₄O₁₀

Seine Darstellung erfolgt nach der von Steinkopf⁹⁾ angegebenen Arbeitsweise, bei der eine maximale Ausbeute an dem gewünschten Produkt mit einem für Äthyl-metaphosphat zutreffenden Phosphorgehalt erhalten wird. Das nach den Langheldschen Angaben gewonnene Produkt hatte immer einen um 2% zu niedrig liegenden P-Gehalt.

¹⁵⁾ Ann. Chim. Phys. 18, 449 (1899).

¹⁶⁾ Ind. and Eng. Chem. 34, 20 (1942).

100 g P_4O_{10} wurden mit 200 g abs. alkoholfreiem Chloroform und 80 ccm abs. Äther übergossen und auf dem Wasserbade unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Bis auf geringe Verunreinigungen ging alles in Lösung. Etwas abweichend von den Angaben von Steinkopf wurde die weitere Aufarbeitung in folgender Weise vorgenommen:

Beim Zusetzen der drei- bis vierfachen Chloroformmenge zur filtrierten Reaktionslösung schieden sich beträchtliche Mengen ($\sim 34\%$) eines sehr zähen Nebenproduktes aus. Die überstehende, den Ester enthaltende Chloroformlösung wurde abgegossen und das Lösungsmittel i. V. vordampft. Ausbeute 96,5 g Ester = 63,5% d. Th. Der Ester ist ein schwach gelblich gefärbtes, dickes Öl, das sich beim Versuch der Vacuumdestillation zersetzt.

Allgemeines zur Ausführung der Analysen

Die Bestimmung des Phosphors in sämtlichen in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen erfolgte nach Überführung in das PO_4^{3-} -Anion durch Erhitzen der Substanzen mit einem Gemisch conc. H_2SO_4 und conc. HNO_3 (3:1) bis zum völligen Vertreiben der nitrosen Gase und Ausfällen des Phosphors als $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ in der üblichen Weise. Auch durch Erhitzen der zu analysierenden Substanz mit conc. Salzsäure im Einschlußrohr gelingt es, den Phosphor quantitativ zu erfassen.

Bei der Ausführung der nach dem Halbmikroverfahren durchgeführten Kohlenstoffbestimmungen traten Schwierigkeiten auf, die auch schon von Wertyporoch und Kiekenberg¹⁷⁾ beim Verbrennen ähnlicher Substanzen beobachtet wurden. Die von ihnen gefundenen Kohlenstoffwerte lagen meist über den theoretisch zu erwartenden Werten, was sich mit dem Überdestillieren einer flüchtigen P-Verbindung in das Kohlensäure-Absorptionsgefäß erklärt. Auch in vorliegender Arbeit lag ein Teil der gefundenen C-Werte oberhalb der theoretischen; einige Verbindungen ergaben jedoch im Gegensatz hierzu einen zu niedrigen Kohlenstoffwert. In diesen Fällen wurde im Verbrennungsrohr immer das Auftreten eines dunkelgrauen Sublimates beobachtet. Beim Versuch, den im Sublimat enthaltenen Kohlenstoff zum Schluß durch Erhitzen dieser Rohrstelle zu verbrennen, zersprang in allen Fällen das Verbrennungsrohr, bevor das Sublimat verschwunden war. Auch Wagner-Jauregg und Griebhaber¹⁷⁾ fanden bei der Verbrennung ähnlicher Substanzen mit CuO oder $K_2Cr_2O_7$ stets einen um 1,3—0,3 zu niedrig liegenden C-Wert. Mit V_2O_5 -Zusatz wurden aber richtige Werte erhalten (bei Korr. nachgetragen). Die Bestimmung des Stickstoffs nach Dumas verlief stets einwandfrei.

Analyse des Esters:

Ber. $(C_2H_5)_4P_4O_{12}$ P 28,67, Gef. P 28,74.

Eine „Reinigung“ des nach der Langheldschen Arbeitsvorschrift erhaltenen Esters durch mehrmaliges Umfällen mit abs. Äther aus der Chloroformlösung erwies sich als ungeeignet, da hierbei beträchtliche Anteile des Esters vermutlich durch Feuchtigkeitsspuren, in die in Chloroform unlösliche Verbindung übergehen. Die Untersuchung dieses unlöslichen Produktes ist beabsichtigt.

Die Hydrolyse des $(C_2H_5)_4P_4O_{12}$

1,4537 g des Esters wurden in 50 ccm Wasser gelöst und eine Stunde rückfließend zum Sieden erhitzt. Die resultierende saure Lösung wurde nach dem Abkühlen gegen Phenolphthalein mit $Ba(OH)_2$ -Lösung titriert. Verbrauch: 2,1747 g $Ba(OH)_2$. Dieser Wert entspricht der Anwesenheit von 7,55 H-Atomen pro Mol tetrameren Äthylmetaphosphat. Unter der Annahme, daß sämtliche P—O—P-Bindungen in einer der Formel VII entsprechenden Verbindung hydrolytisch gespalten werden, wären sieben saure, gegen Phenolphthalein titrierbare H-Atome, bei Formel VI acht saure H-Atome, zu erwarten.

¹⁷⁾ B. 70, 1458 (1937).

Die Trennung der bei der Neutralisation der wäßrigen Lösung gebildeten Bariumsalze geschah in der von Langheld und später von Plimmer und Burch angegebenen Weise.

a) Das beim Neutralisieren mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ bereits ausfallende BaHPO_4 wurde abgesaugt und durch Verglühen in Bariumdiphosphat übergeführt. Wie die Analyse zeigt, ist das geglühte Produkt kein reines $\text{Ba}_2\text{P}_2\text{O}_7$, sondern besteht aus einer Mischung von 70% $\text{Ba}_2\text{P}_2\text{O}_7$ und 30% $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$. Dieses Ergebnis stimmt mit der Tatsache überein, daß bei der Titration von freier Monophosphorsäure mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ bis zum Umschlag von Phenolphthalein unter gewöhnlichen Bedingungen stets ein gewisser Teil der dritten Wasserstoffatome der Monophosphorsäure mit neutralisiert wird.

Bei Neutralisation mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ gegen Phenolphthalein ausgefallene Niederschlagsmenge (lufttrocken) 0,7555 g
 Nach Entfernung von anhaftendem Wasser und Konstitutionswasser durch Glühen zurückbleibende Menge 0,6954 g

Analyse der geglühten Substanz:

Gef.	Ber. für Gemisch
	71,00% $\text{Ba}_2\text{P}_2\text{O}_7$
	29,00% $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$
63,52% Ba	63,78% Ba
12,82% P	12,82% P
Gef. % BaO + % P_2O_5 = 100,30%.	

b) Das nach Absaugen des BaHPO_4 - $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ -Niederschlags erhaltene Filtrat wurde i. V. bis auf 20 ccm eingedampft. Durch dieses schnelle Eindampfen wird verhindert, daß ein Teil des in der Hitze schwerer als in der Kälte löslichen Barium-monoäthyl-monophosphats vorzeitig ausfällt. Die klare Lösung, mit dem gleichen Vol. 96-proc. Alkohols versetzt, ergibt zunächst einen gallertartigen Niederschlag, der nach kurzem Stehen in die charakteristisch glänzenden Kristalle von $\text{BaC}_2\text{H}_5\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ übergeht. Nach dem Absaugen, Auswaschen mit 50-proc. Alkohol und Trocknen bei 60° wurden 1,7513 g erhalten. (Röntgendiagramm Nr. 1.)

$\text{C}_2\text{H}_5\text{BaPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ber. Ba 49,11	P 11,09
	Gef. » 50,86	» 12,48

Ba : P = 0,97:1,00.

c) Das Filtrat wurde nochmals mit 15 ccm Alkohol versetzt und über Nacht sich selbst überlassen. Es schied sich hierbei eine geringe Menge des Ba-Salzes einer Diäthyl-diphosphorsäure ab.

$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{BaP}_2\text{O}_7$	Ber. Ba 37,17	P 16,70
	Gef. » 36,69	» 16,18

Ba : P = 1,02:2,00.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 80-proc. Alkohol extrahiert, wobei die Hauptmenge in Lösung ging. Nur ein geringer Anteil, der sich ebenfalls als Barium-äthyl-diphosphat erwies, blieb hierbei ungelöst. Insgesamt wurden an Diphosphorsäure-Derivat 0,257 g entspr. 0,24 Mol/Mol Einwaage = 0,48 Atome P pro Mol tetrameren Esters erhalten.

d) Der in 80-proc. Alkohol lösliche Anteil wurde nach Abdampfen des Alkohols in Form glänzender Nadeln gewonnen, die aus Barium-diäthyl-monophosphat bestanden. Ausbeute 0,586 g. (Röntgendiagramm Nr. 2.)

$[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{PO}_4]_2\text{Ba}$	Ber. Ba 30,97	P 13,99
	Gef. » 31,77	» 14,33

Ba : P = 1,00:2,00.

In den drei Ba-Estersalzen und dem gegen Ende der Titration ausfallenden $\text{BaHPO}_4/\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ -Gemisch wurden 99,28% des insgesamt zur Einwaage gekommenen Phosphors wiedergefunden:

		P-Gehalt in g	P-Atome bei Annahme tetrameren Esters	Mol-%
0,6954 g	0,4868 g $\text{Ba}_2\text{P}_2\text{O}_7$	0,0673	0,86	21,5
1,7513 g	0,2086 g $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$	0,0215		
0,5858 g	$\text{BaC}_2\text{H}_5\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,1942	1,87	46,6
0,5858 g	$\text{Ba}[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{PO}_4]_2$	0,0819	0,80	20,0
0,2970 g	$\text{Ba}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}_2\text{O}_7$	0,0499	0,48	12,0
		Gef. 0,4148 g P Ber. 0,4178 g P i. d. Einwaage von 1,4537 g bei einem P-Gehalt von 28,74% P.		

Die Reaktion von „Äthyl-metaphosphat“ mit Ammoniak

[Zur Ausführung dieser Umsetzung wurde der Ester in mit K_2CO_3 getrocknetem Chloroform gelöst und aus einer NH_3 -Bombe langsam Ammoniak eingeleitet, das zur Trocknung durch zwei, mit blankem Natriumdraht gefüllte U-Rohre geleitet wurde. Unter Erwärmung des Reaktionsgemisches schied sich eine gallertartige Masse ab. Das Einleiten des NH_3 wurde noch einige Zeit fortgesetzt. Das Chloroform wurde dann von der Gallerte durch Abgießen durch ein kleines Filter getrennt, wobei darauf zu achten ist, daß die Gallerte möglichst vollständig im Erlenmeyer-Kolben zurückbleibt. Sie wurde darauf mehrmals mit etwas trockenem CHCl_3 übergossen und mit einem Spatel durchgeknetet. Die Chloroformauszüge wurden mit dem ersten CHCl_3 -Filtrat vereinigt und von dem in CHCl_3 unlöslichen Anteil getrennt aufgearbeitet. — 4,84 g des Esters, in 50 ccm CHCl_3 , ergaben an in CHCl_3 unlöslichem Produkt (nach Absaugen der Lösungsmittelreste im Vakuumexsiccator) 5,03 g; an in CHCl_3 lösl. Produkt 0,54 g eines schwach gelblich gefärbten Öles. Gewichtszunahme = 0,75 g NH_3 = 4 Mol/Mol Tetraester. Das entstehende unlösliche Primärprodukt wurde durch Behandeln mit abs. Alkohol (2 mal 20 ccm) in einen darin löslichen (2b) und unlöslichen Anteil (2a) zerlegt.

Anteil (2c) (s. Schema S. 181) NH_4 -Salz der Diäthyl-diphosphorsäure.

Es wird erhalten durch Zugabe der drei- bis vierfachen Menge trockenen Äthers zu der alkoholischen Lösung (2b), wobei es sich als schmierige Masse am Boden des Gefäßes ausscheidet. Nach mehrstündigem Stehen gießt man die überstehende, fast klare Flüssigkeit durch ein Faltenfilter. Die ausgefallene Substanz (1,8 g) haftet am Boden des Gefäßes und geht beim Stehen im Vacuumexsiccator über P_4O_{10} in eine feste, jedoch sehr hygroskopische Substanz über. Ihre wäßrige Lösung gibt im Gegensatz zu derjenigen des in Alkohol unlöslichen Anteils mit AgNO_3 nur eine ganz geringfügige Trübung.

Analyse (2c): C 15,95, H 6,86, N 12,34, P 24,48, 24,56.

Während der C- und der H-Wert mit den von Plimmer und Burch angegebenen Analysenwerten übereinstimmen, weichen sowohl der P- als auch der N-Wert erheblich von denen der genannten Autoren ab. Die sich aus den gefundenen Werten errechnenden Atomverhältnisse deuten auf ein Substanzgemisch hin. Die Titrationsen mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ gegen Phenolphthalein in der Hitze ergaben ein H-Atom pro Atom P.

Titration des Ammoniumsalzes (2c) mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in der Siedehitze, Darstellung des Ba-Diäthyl-diphosphates und des kohlenstofffreien Silbersalzes aus 2a

0,3038 g des rohen Ammoniumsalzes (2c) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und gegen Phenolphthalein mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in der Siedehitze titriert. Verbrauch 6,6 ccm = 0,2185 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ entsprechend 1,06 H-Atome pro P-Atom. Während der Titration fiel in der Siedehitze eine kleine Menge eines Niederschlages aus, auf dessen Analyse jedoch infolge der zu geringen Menge verzichtet werden mußte. Nach Beendigung der Titration und Abkühlen der Lösung wurde das gleiche Volumen 96-proc. Alkohols zugesetzt, um eventuell gebildetes Barium-monoäthyl-monophosphat, das bei Richtigkeit der Annahmen von Plimmer und Burch (s. S. 178) aus dieser 50-proc. alkoholischen Lösung ausfallen müßte, abzuscheiden. Auch hierbei fiel jedoch nur eine verschwindend geringe Menge flockiger Substanz aus, die sich als röntgenamorph erwies und schon aus diesem Grunde das obige Salz, das sehr leicht und charakteristisch kristallisiert, nicht sein konnte. Das Filtrat wurde i. V. zur Trockne gedampft, wobei 0,360 g einer festen, trockenen Substanz erhalten wurden, deren Zusammensetzung derjenigen des Barium-diäthyl-diphosphats entspricht. Ausbeute 80,8%, ber. auf den im rohen Ammoniumsalz (2c) enthaltenen Phosphor.

$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Ba.P}_2\text{O}_7$	Ber. Ba 37,18	P 16,79	C 12,99	H 2,75
	Gef. » 37,16	» 16,72	» 11,75	» 3,13

Atomverhältnis Ba : P : C : (H) = 1,00 : 1,00 : 3,64 : (11,5).

Anteil (2a). Die beim 15-Minuten-langen Digerieren des primären NH_3 -Reaktionsproduktes von abs. Alkohol nicht gelösten, farblosen, sehr hygroskopischen Flocken wurden durch schnelles Absaugen von der Lösung getrennt. Es wurden auf diese Weise 1,15 g erhalten.

Analyse. C 12,36, H 6,69, N 13,80, P 24,62, (23,7).

Die wäßrige Lösung von 0,5 g (2a) gab mit AgNO_3 0,26 g einer farblosen, flockigen, kohlenstofffreien Fällung, in der sich etwa $\frac{1}{3}$ der eingewogenen Phosphormenge befand. Die analytischen Daten für das so gewonnene Ag-Salz sind folgende: Ag 54,77; P 15,27; N 3,69 entsprechend einem Atomverhältnis Ag:P:N = 2,06:2,00:1,07. Der Stickstoff ist sicher nicht als NH_4 ionogen gebunden, denn beim Übergießen mit Natronlauge entsteht kein NH_3 . Der kleinen Substanzmenge wegen wurde auf einen Beweis für ihre Konstitution bisher verzichtet. Der bisher vorliegenden Analyse nach müßte sie als saures Silbersalz der Amido-diphosphorsäure oder Imido-diphosphorsäure anzusprechen sein, deren Bildung aus dem Langheld-Ester nicht ohne Zusatzannahmen erklärbar ist.

Auf Grund der Analysen der Ammoniumsalze (2a) und (2c) und des aus ihnen gewonnenen Ag- bzw. Ba-Salzes müssen sie jeweils zumindest eine weitere Beimengung enthalten, und zwar die Substanz (2a) Diäthyl-diphosphorsäure, die Substanz (2c), eine kohlenstofffreie Phosphorverbindung. Über die Natur dieser Beimengungen gibt die Analysenauswertung einen ersten, allerdings durch weitere Untersuchungen noch zu bestätigenden Hinweis.

Gemäß den oben angegebenen Daten besteht die Substanz (2a) aus 66% diäthyl-diphosphorsäurem Ammonium und 34% des dem Silbersalz entsprechenden NH_4 -Salzes; die Substanz (2c) aus 85% und 15% derselben Verbindungen.

Ammoniumsalz der Monoäthyl-amidophosphorsäure (XVII)

Im alkoholisch-ätherischen Filtrat des Niederschlags (2c) schied sich beim Stehen über Nacht wohlkristallisierte, an den Enden abgeschrägte Stäbchen (2c) aus, von denen 0,2 g erhalten wurden. (Röntgendiagramm Nr. 3.)

$C_2H_5NH_4PO_3NH_2$	Ber. C 16,89	H 7,80	N 19,71	P 21,83
	Gef. » 16,96	» 8,15	» 18,91	» 21,74

Atomverhältnis C:(H):P:N = 2,02:(11,54):1,00:1,93.

Die Substanz gibt beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen ab 110° NH_3 ab, sintert bei 138° und schmilzt schließlich bei ca. 142° unter starker Gasentwicklung.

Mit Natrium-kobalt(III)-nitrit lassen sich in wäßriger Lösung NH_4^+ -Ionen leicht nachweisen. Dieses Reagens ist zum Nachweis von NH_4^+ in dieser und ähnlich konstituierten Verbindungen am besten geeignet, da die Fällung von NH_4ClO_4 und NH_4 -Bitartrat manchmal ausbleibt. So wird z. B. aus $NH_4Cl + HClO_4$ ausgefallenes NH_4ClO_4 bei Zugabe einer wäßrigen Lösung des vorwiegend aus dem NH_4 -Salz der Diäthyl-diphosphorsäure bestehenden chloroformunlöslichen Reaktionsproduktes vollständig aufgelöst. Über weitere Eigenschaften dieser Verbindung, die jetzt leicht zugänglich ist¹³⁾, wird in Kürze berichtet werden.

Ammonium-diäthylmonophosphat (2f) (XXXX)

Das nach dem Absaugen des Ammoniumsalzes der Monoäthyl-amido-mono-phosphorsäure (2e) erhaltene Alkohol-Äther-Filtrat wurde i. V. eingedampft. Es hinterblieben als Rückstand 1,51 g einer gelbbraunen Masse (2f) von butterähnlicher Konsistenz. Die Masse wurde auf Ton aufgetragen. Nach mehrtägigem Stehen im Exsiccator über P_2O_5 wurden (etwa 1,3 g = 17% des Gesamtphosphors des Langheld-Esters) fast farblose, schwach hygroskopische Kristallblättchen gewonnen. Die Substanz war genügend rein zur Analyse.

$(C_2H_5)_2NH_4PO_4$	Ber. C 28,05	H 8,25	N 8,19	P 18,02
	Gef. » 28,63	» 8,52	» 7,46	» 17,71

Atomverhältnis C:(H):N:P = 4,18:(14,81):0,94:1,00.

Zum Vergleich mit dem auf diesem Wege erhaltenen Ammonium-diäthylmonophosphat wurden 0,1959 g Barium-diäthylmonophosphat¹²⁾ in wenig Wasser gelöst und mit einer conc. Lösung der berechneten Menge Ammoniumsulfat versetzt. Das ausgefallene Bariumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung i. V. über P_2O_5 eingedunstet. Die zurückbleibende ölige Masse wurde nach Anreiben mit abs. Äther und Verdunsten desselben kristallin. Die Identität der so erhaltenen Verbindung mit der eben genannten wurde durch Vergleich der Röntgendiagramme bewiesen. (Röntgendiagramm Nr. 4.)

Diäthylmonophosphorsäureamid (XVIII)

Das bei der Reaktion des Langheld-Esters mit NH_3 als chloroformlöslicher Anteil entstehende Öl (1) (0,544 g) gibt mit Natrium-kobalt(III)-nitrit eine positive NH_4^+ -Reaktion. Erst nach mehrwöchigem Stehen im Exsiccator kristallisieren daraus zwei verschiedene Verbindungen. Neben kleinen Mengen feiner Blättchen (1a), die nach dem Auftragen auf Ton röntgenographisch als das Ammoniumsalz der Mono-äthyl-amido-phosphorsäure (2e) (XVII) erkannt wurden und auf dessen Anwesenheit die positive NH_4^+ -Reaktion zurückzuführen ist, bildete sich eine größere Menge netzartig verknüpfter, spießartiger Nadeln. (0,50 g = 7,3% des Gesamtphosphors.) Durch Auftragen dieser Nadeln auf Ton gelang es leicht, sie von anhaftendem Öl zu befreien. Schmp. $55,5^\circ$. Von $54,5^\circ$ an werden die Kristalloberflächen feucht. Der gefundene Schmelzpunkt steht im Einklang mit den Angaben von Saunders und Mitarb.¹⁴⁾, die für die auf anderem Wege dargestellte Verbindung den Schmp. $54,5^\circ$ angeben.

$(C_2H_5)_2PO_3NH_2$	Ber. C 31,34	H 7,90	N 9,15	P 20,26
	Gef. » 30,98	» 7,92	» 9,10	» 20,53

Atomverhältnis C:H:N:P = 3,90:11,88:0,98:1,00.

Die Nadeln sind in Wasser leicht löslich. Die wäßrige Lösung gibt mit Natriumkobalt(III)-nitrit keinen Niederschlag. Ein Röntgendiagramm ließ sich vom Diäthylmonophosphorsäureamid nicht erhalten, da die Substanz während der Bestrahlung jedesmal schmolz. Die in den beiden Derivaten der Diäthylmonophosphorsäure wiedergefundene Phosphormenge beträgt 24,3% = 0,97 Atome P pro 4 P-Atome im Langheld-Ester.

E. Pyknometrische Dichtebestimmung

Die bei 25° ausgeführte pyknometrische Dichtebestimmung des tetrameren Äthylmetaphosphat-Gemisches ergab den Wert = 1,4625. Er ordnet sich den Dichten anderer analoger polymerer Phosphorsäure-ester gut ein:

Methyl-ester D. 1,620¹⁸⁾; Langheld-Ester D. 1,463; Butyl-ester 1,227¹⁸⁾.

F. Röntgendiagramme

Von vier im Teil D beschriebenen Salzen saurer Monophosphorsäure-ester wurden Debyeogramme aufgenommen und die Vermessungsergebnisse in der Tab. 2 zusammengestellt. Mit Hilfe der Röntgendiagramme ließen sich diese schwer analysierbaren Verbindungen leicht und schnell identifizieren.

Aufnahmebedingungen: Cu-K-Strahlung — Nickel gefiltert, Kameradurchmesser 57,28 mm, Präparate in Mark-Röhrchen aus Acetylcellulose nach Fricke, bzw. in zugeschmolzenen Mark-Röhrchen aus Lindemann-Glas, Durchmesser 0,5, bzw. 0,75 mm; Spannung, 30 Kv, 20 mA; Belichtungszeiten 2—3 Stunden. Die angegebenen Zahlen sind die Abstände der Linienmitten in mm mit Lincal dreimal unabhängig voneinander vermessen und gemittelt. Es bedeuten: ssst = sehr, sehr stark, sst = sehr stark, st = stark, s = schwach, ss = sehr schwach, sss = sehr, sehr schwach, ? = gerade noch erkennbar.

Tab. 2

Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4
<i>Ba-Monoäthylmonophosphat</i>	<i>Ba-Diäthylmonophosphat</i>	<i>Ammonium-monoäthyl-amidophosphat</i>	<i>Ammonium-diäthylmonophosphat</i>
Durchm. 0,5 mm	Durchm. 0,5 mm	Durchm. 0,5 mm	Durchm. 0,75 mm
19,5 s	19,1 st	17,5 ssst	24,5 ssst
29,2 st	24,3 ssst	19,9 ssst	29,2 ssst
31,0 ?	25,8 ssst	21,5 ss	33,9 st
39,0 st	29,0 s	23,8 ssst	36,5 ss
42,0 s	31,0 st	26,0 st	41,1 st
46,5 st	32,5 st	28,8 st	45,6 st
	36,0 st	29,3 st	51,5 s
	39,0 st	31,0 s	54,3 s
	44,3 st	33,0 s	
	46,0 st	35,5 s	
	47,5 st	39,5 st	
	50,5 st	42,0 st	
		47,9 s	
		52,5 s	
		54,5 s	
		60,1 ss	
		63,5 ss	

¹⁸⁾ US-Patent 2402703 (1946) Method of Producing neutral Esters of molecularly dehydrated phosphonic Acids.

Über Peptid-Synthesen. 3. Mitteilung¹⁾

Die Verwendung von Anhydriden aus N-acylierten Aminosäuren und Derivaten anorganischer Säuren

Von Theodor Wieland und Hermann Bernhard*)

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Mainz)

(Eingelaufen am 2. März 1951)

Bei der kürzlich beschriebenen Methode zur Synthese von Peptiden¹⁾ und Amididen²⁾ wurde von der aminolytischen Aufspaltung gemischter Anhydride aus N-acylierten Aminosäuren und Essig- bzw. Benzoesäure Gebrauch gemacht, bei der die Spaltung in überwiegendem Maße so verläuft, daß das Anion der fremden Säure gebildet und die Amidbindung am N-haltigen Acylrest geknüpft wird. Damals zeigten sich die Anhydride mit Benzoesäure geeigneter als die mit Essigsäure, weil die gemischten Acetanhydride sich rasch zu Essigsäureanhydrid und den symmetrischen Acylaminosäure-anhydriden disproportionieren. Aus diesen aber kann bestenfalls eine 50-proc. Ausbeute an Amid oder Peptid erhalten werden. Beim Umsatz der gemischten Benzoeanhydride, recht beständigen Verbindungen, hat sich die während der Aufarbeitung erscheinende Benzoesäure öfter störend bemerkbar gemacht, da ihre Abtrennung nicht immer glatt gelingt. Deshalb sahen wir uns veranlaßt, nach weiteren Säurechloriden Umschau zu halten, die sich mit N-Acylaminosäuren unter den beschriebenen Bedingungen (Reaktion im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart einer tertiären Base bei etwa 0°) zu unsymmetrischen Anhydriden umsetzen, und deren Stammsäuren danach leicht aus dem Reaktionsansatz abzutrennen waren. Dabei fiel unsere Wahl auf die Chloride anorganischer Säuren. Wir beschränkten diesmal die Auswahl der untersuchten Reaktionen auf einige wenige, meistens die Bildung von N-Carbobenzoxy-peptiden des Glycins, um vergleichend einen Überblick über die Brauchbarkeit mehrerer Säurechloride zu gewinnen.

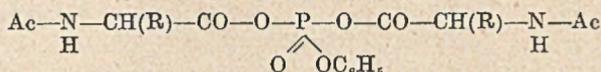
Zuerst wurden Chloride der Phosphorsäure untersucht, nicht zuletzt wegen ihrer Beteiligung an der Biosynthese der Peptidbindung, ein Aspekt, der Chantrenne zur Bearbeitung von Anhydriden dieser Säure geführt hat. Dieser Autor hat vor kurzem die Brauchbarkeit von gemischten Anhydriden aus Carbobenzoxyaminosäuren und Phenylphosphorsäure zur Knüpfung der Peptid-

*) Diplomarbeit H. Bernhard, Mainz 1951.

¹⁾ 1. Mitt. Ann. 569, 122 (1950); 2. Mitt. Ang. Chem. 63, 7 (1951).

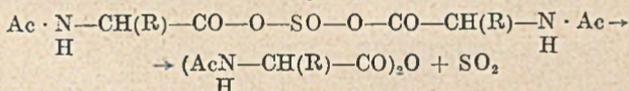
²⁾ Ann. 569, 117 (1950).

bindung in wäßriger Lösung bei p_H 7,4 dargetan³). Ähnliche Anhydride sollten auch auf dem von uns angegebenen Weg zugänglich sein. Wir setzten deshalb Phosphoroxychlorid mit 3 Molen Carbobenzoxy-glycin in Gegenwart von Äthylpiperidin in wasserfreiem Tetrahydrofuran um, in der Hoffnung, wenigstens in Lösung ein dreifaches Anhydrid der Phosphorsäure zu erhalten. Die anschließende Reaktion mit wäßrig alkalischer Glycinlösung ließ jedoch nur Spuren von Carbobenzoxy-diglycin entstehen. Danach wurden die Chloride von Phosphorsäure-phenylestern auf ihre Eignung geprüft: Phenylphosphorsäure-dichlorid reagierte unter unseren Versuchsbedingungen rasch mit 2 Molen Acylaminosäure. Die anschließende Umsetzung mit den alkalisch wäßrigen Lösungen verschiedener Aminosäuren führte dann zur Bildung von 20–40% an Acylpeptiden, doch konnte die Ausbeute nie darüber hinaus gesteigert werden. Man muß darin einen Hinweis für eine rasche Disproportionierung der gemischten Doppelanhydride



zum symmetrischen Acylaminosäure-anhydrid und Phenylmetaphosphat erblicken, dessen Isolierung wir allerdings nicht durchführten. Beim anschließend untersuchten Diphenylphosphorsäurechlorid konnten wegen der schwierigen Abtrennung der beim Aufarbeiten mit anfallenden Diphenylphosphorsäure auch nur bescheidene Dipeptidausbeuten erhalten werden.

Als nächste wurden die Chloride von Schwefelsäure und schwefliger Säure in die Untersuchungen einbezogen. Während die Verwendung von Benzol- und p-Toluol-sulfochlorid aus nicht näher untersuchten Gründen keine Synthese von Peptiden ermöglichte, erhielt man nach Umsatz von Carbobenzoxy-glycin mit Sulfurylchlorid oder Thionylchlorid zweifellos reaktionsfähige Anhydride, deren Existenz durch Isolierung von reinem Carbobenzoxy-diglycin nach Umsatz mit Glycin erwiesen wurde. Da aber die Ausbeute an Dipeptid in keinem Fall über 50% hinausging, erhob sich auch hier der Verdacht, daß das symmetrische Aminosäureanhydrid zur Reaktion gekommen war, nachdem es sich durch Disproportionierung aus den gemischten Doppelanhydriden gebildet hatte. Dabei wurde im Falle des Thionylchlorids nach:



Schwefeldioxyd frei, das nach Austreiben mit trockenem Stickstoff aus einem Reaktionsansatz durch seinen deutlichen Geruch und

³) Biochim. biophys. Acta 4, 484 (1950).

Kühlung hingegen verlief der gewünschte Umsatz in einigen Sekunden, was an der Ausscheidung des Hydrochlorids der verwendeten tertiären Base zu beobachten war. Ohne darauf Rücksicht zu nehmen, wurde nun mit der wäßrigen, 1 Äquivalent Lauge enthaltenden Lösung der zu kuppelnden Aminosäure unter kräftigem Rühren*) versetzt und auf Zimmertemperatur erwärmt. Dabei fand in den meisten der untersuchten Fälle die Reaktion im gewünschten Sinne statt: Die acylierte Aminosäure des Anhydrids verband sich mit der Aminosäure zum Peptid, während die andere Hälfte des Anhydrids nicht durch Alkali gebunden zu werden braucht, sondern als Kohlensäurehalbester frei wird, der sofort in Kohlendioxyd und den Alkohol zerfällt. Auf diese Weise entstehen neben den Peptiden nur Produkte, die leicht aus dem Ansatz entfernt werden können. Die niederen Alkohole destillieren beim Einengen der neutralen Lösungen ab, die höheren lassen sich durch Ausäthern bequem beseitigen.

Wie wir beim Vergleich der Brauchbarkeit der oben aufgezählten Substanzen gefunden haben, eignen sich nicht alle Esterchloride gleich gut. So ergab die Verwendung von Chlorameisensäuremethylester nur unreine Peptide in kleiner Ausbeute, und auch der Phenylester versagte. Weiterhin stellten wir fest, daß sich die Esterchloride höherer Alkohole besser zur Synthese von höheren Peptiden verwenden lassen als die des Äthyl- oder Isopropylalkohols, während dieser bei der Synthese von Dipeptiden die reinsten Produkte in guter Ausbeute lieferte. Aus diesen Befunden einen Zusammenhang zwischen Aminolyse-verlauf und Molekulargewicht der Anhydridhälften ableiten zu wollen, scheint uns noch verfrüht. Die Carbobenzoxy-peptide, die man so erhält, kristallisieren beim Ansäuern der wäßrigen Na-Salzlösungen sofort aus und erweisen sich nach einmaligem Umkristallisieren als analysenrein.

Beschreibung der Versuche

Carbobenzoxy-diglycin (N ber. 10,6%) aus Carbobenzoxy-glycin und Glycin unter Verwendung von:

1. *Phosphoroxchlorid*. Hier konnte nur die Ausgangssubstanz aus dem Reaktionsansatz isoliert werden.
2. *Monophenylphosphorsäure-dichlorid*. Ausbeute an reinem Carbobenzoxy-dipeptid 30%.
3. *Diphenylphosphorsäure-chlorid*. Der Ansatz ließ sich wegen mitanfallender Diphenylphosphorsäure nur unter Verlust aufarbeiten. Es wurden etwa 10% an Endprodukt erhalten.

*) Es bewährt sich dabei, wie in vielen anderen Fällen, ein sog. „Vibro-Mischer“, bei dessen Verwendung sich alle Reaktionszeiten auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der sonst nötigen Zeit herabsetzen lassen.

4. *Sulfurylchlorid*. Ausbeute an schmelzpunktreinem Dipeptid 30%.
5. *Thionylchlorid*. Ausbeute an schmelzpunktreinem Dipeptid 35%.
6. *Phosgen*. Ausbeute an schmelzpunktreinem Dipeptid 40%.
7. *Ester der Chlorameisensäure**.

- a) *Methylester*. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung des Reaktionsansatzes fiel nur wenig eines schmierigen Produktes aus, das nicht weiter gereinigt wurde;
- b) *Äthylester*. 65% an sofort kristallisierendem Dipeptid, das ohne Umkristallisieren 10,1% N enthält.
- c) *Isopropylester*. 78% an sofort kristallisierendem Dipeptid vom N-Gehalt 9,8%. Einmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Wasser ergab 70% an analysenreinem Produkt;
- d) *Isobutylester*. 66% eines Produktes wie bei 7c;
- e) *Oktylester*. Nach dem Abdestillieren des Tetrahydrofurans wurde der Oktylalkohol durch 2-maliges Ausäthern entfernt, danach wurde kurz i. V. vom Äther befreit und unter Kühlung angesäuert. Es ergaben sich 70% eines sofort kristallisierenden Produktes vom N-Gehalt 10,0%.

Carbobenzoxy-triglycin aus *Carbobenzoxy-diglycin* und *Glycin* unter Verwendung von *Chlorameisensäure-estern*.

Es wurde die für die Synthese des *Carbobenzoxy-diglycins* angegebene Arbeitsweise eingehalten. Mit *Chlorameisensäure-isopropylester* ergaben sich 85% *Rohpeptid* (N Gef. 10,90, Ber. 13,0), mit *Isoamylester* 60% (N Gef. 11,60), mit *n-Hexylester* 75% (N Gef. 11,30) und mit *Heptylester* 80% an Produkt derselben Reinheit, die nach *Umkristallisieren* aus *Methanol-Wasser* 70% der Theorie vom N-Gehalt 12,91 lieferten.

Carbobenzoxy-tetraglycin aus *Carbobenzoxy-triglycin* und *Glycin*.

Hier wurde die beste Ausbeute unter Verwendung des *Chlorameisensäure-oktylesters* erhalten. Wir erhielten beim Ansäuern 75% an augenblicklich kristallisierendem Rohprodukt, das aus *Wasser* umkristallisiert 60% vom Schmp. 220—225° (u. Zers.) ergab. N Ber. 14,73, Gef. 14,91.

Carbobenzoxy-diglycin-diaethylamid

1,33 g *Carbobenzoxy-diglycin* wurden in üblicher Weise mit 0,55 g *Chlorameisensäure-äthylester* ins gemischte Anhydrid übergeführt. Nach Zugabe von 1,6 g *Diäthylamin* ließ man eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und dampfte dann das Lösungsmittel i. V. ab. Der Rückstand wurde mit *Sodalösung*, verd. *Salzsäure* und *Wasser* gewaschen und nach dem Trocknen aus *Benzol* umkristallisiert. 1 g *Kristalle* (60% d. Th.) vom Schmp. 114—115°. N Ber. 13,08, Gef. 13,17.

Herrn W. Lüttgens, dem Leiter unseres mikroanalytischen Laboratoriums danken wir für die Ausführung der Analysen.

*) Dieses Verfahren ist Gegenstand einer Pat.-Anm. vom 21. 3. 1950. Sein Vorteil liegt darin, daß nur 1 Äquivalent Lauge bei der Kupplung des Anhydrids mit der wäßrigen Aminosäurelösung angewendet werden muß.

Über eine neue einfache Methode zur Herstellung von 2,7-Dimethyl-thioxanthylum-Salzen

Von F. Krollpfeiffer und A. Wißner

(Aus dem Chemischen Institut der Justus Liebig-Hochschule
[ehem. Universität] Gießen)

(Eingelaufen am 10. März 1951)

Auf Grund erfolglos verlaufener Versuche zur Darstellung von *o*-Isobutyryl- und *o*-Benzoyl-*p*-thiokresolmethyläther sowie von *o*-Acetyl-*p*-thiokresol-*i*-propyläther schlossen K. v. Auwers und F. Arndt¹⁾, daß die Darstellung von *o*-Acyl-*p*-thiokresoläthern nach Friedel-Crafts Schwierigkeiten bereite, wenn in den Ketonen $C_6H_5(SR)^1(CO \cdot R')^2(CH_3)^4 R$ oder R' ein Radikal großer Raumerfüllung ist. Daß diese Ansicht nicht haltbar ist, zeigt bezüglich des Radikals der Acylgruppe (R') die von uns vor einiger Zeit beschriebene Darstellung der beiden erstgenannten Substanzen²⁾, bezüglich des mit dem Schwefel verbundenen Radikals R das Ergebnis unserer Versuche mit *p,p'*-Ditolylsulfid.

Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf *p,p'*-Ditolylsulfid in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhielten wir zunächst ölige Rohprodukte, die bei der Vakuumdestillation verharzten. Durch Variation der Versuchsbedingungen gelang uns schließlich die Abscheidung des von 119,5–120,5° schmelzenden *o*-Acetyl-*p,p'*-ditolylsulfids. Von dem gleichzeitig entstandenen Öl konnte es durch Aufnehmen des letzteren mit Petroläther getrennt werden. Die systematische Untersuchung des Reaktionsverlaufes ergab, daß längere Einwirkungsdauer und höhere Reaktionstemperatur die Bildung des Öles, kurze Einwirkungsdauer und niedrige Reaktionstemperatur die Bildung des *o*-Acetyl-*p,p'*-ditolylsulfids begünstigten. Das Keton konnte schließlich mit einer Ausbeute von 95% d. Th. gewonnen werden.

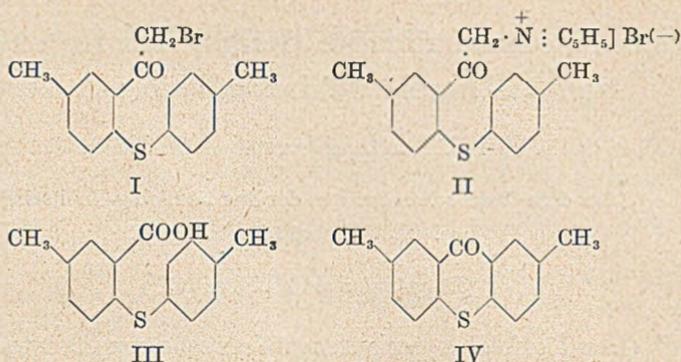
Zum Zwecke des Konstitutionsbeweises führten wir das *o*-Acetyl-*p,p'*-ditolylsulfid durch Bromierung in das *o*-(ω -Bromaceto)-*p,p'*-ditolylsulfid I über und dieses durch Umsatz mit Pyridin in das 2-(*p*-Tolylmercapto)-5-methyl-phenacyl-pyridiniumbromid II. Hieraus wurde nach der von dem einen von uns³⁾ und F. Kröhnke⁴⁾ unabhängig voneinander gefundenen Methode der Spaltung von

¹⁾ B. 42, 2707 (1909).

²⁾ A. 563, 25 (1949).

³⁾ B. 66, 741 (1933).

⁴⁾ B. 66, 604 (1933).



Phenacyl-pyridiniumsalzen mit wäßrigem Alkali die 2-(p-Tolylmercapto)-5-methyl-benzoessäure III gewonnen. Sie ging beim Erwärmen mit conc. Schwefelsäure mit einer Ausbeute von 95% d. Th. in das 2,7-Dimethyl-thioxanthon IV über.

Das bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsdauer aus Acetylchlorid und p,p'-Ditolylsulfid erhaltene Öl konnte auch aus dem o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfid durch Einwirkung von Aluminiumchlorid gewonnen werden. Perchlorsäure fällt aus der ätherischen Lösung dieses Öles mit einer Ausbeute von 75% d. Th. das aus Eisessig in orangeroten Blättchen kristallisierende 2,7,9-Trimethylthioxanthyliumperchlorat (V) (R = H). Die Konstitution dieses Salzes wurde durch Darstellung aus dem durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf IV erhaltenen 2,7,9-Trimethylthioxanthanol VI (R = H) bewiesen. Hiernach entsteht bei der Friedel-Craftsschen Reaktion zunächst das 2,7,9-Trimethylthioxanthyliumchlorid, das bei der Aufarbeitung der Ansätze zum 2,7,9-Trimethylthioxanthanol hydrolysiert wird. Letzteres geht aber unter den verschiedensten Bedingungen durch Wasserabspaltung leicht in das 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen (VII) (R = H)⁵⁾ über, das wir in reinem Zustand durch Erwärmen von reinem 2,7,9-Trimethylthioxanthanol gewonnen und einer näheren Untersuchung unterzogen haben. Auch in dem aus Acetylchlorid und p,p'-Ditolylsulfid bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsdauer entstehenden Öl ist es vorhanden. Es kann darin leicht durch die starke blaue Fluoreszenz seiner alkoholischen Lösungen unter der Hanauer Analysenlampe nachgewiesen werden. Alkoholische Lösungen des 2,7,9-Trimethylthioxanthanols fluoreszieren unter diesen Umständen nicht. Aus ätherischen Lösungen des

⁵⁾ Vgl. hierzu H. Decker, B. 38, 2511 (1905). — Für Benzyl-xanthyliumsalze hat schon derselbe Autor a. a. O. S. 2505 auf die Bildung von Benzyliden-xanthen bei der Neutralisation derselben mit Alkalien, aber auch beim Versetzen ihrer sauren Lösungen mit viel Wasser, hingewiesen.

2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen fällt Perchlorsäure ebenso wie aus solchen des 2,7,9-Trimethyl-thioxanthenols momentan das Perchlorat V ($R = H$). Infolgedessen kann eine Entscheidung darüber, ob in dem öligen Reaktionsprodukt aus Acetylchlorid und Ditolylsulfid ausschließlich das 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen oder ein Gemisch desselben mit dem 2,7,9-Trimethyl-thioxanthenol vorliegt, nicht getroffen werden.

Chemisch läßt sich das 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen durch Überführung in den 2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthenyl-methyläther (IX) ($R = H$) nachweisen. In ätherischer Lösung addiert das reine 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen Brom unter Übergang in ein unbeständiges dunkelrotes Bromid, in dem wahrscheinlich das 2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthylium-tribromid (VIII) ($R = H$)⁶⁾, ein Analogon des von A. Werner⁷⁾ beschriebenen einfachen Thioxanthylium-tribromids, vorliegt. Durch Behandeln mit siedendem Methanol erhält man daraus den 2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthenyl-methyläther (IX) ($R = H$). Die gleiche Substanz entstand unter denselben Bedingungen auch aus dem aus Acetylchlorid und Ditolylsulfid erhaltenen Öl.

Die Bromaddition an das 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen ist ein Sonderfall der von P. Pfeiffer und R. Wizinger⁸⁾ am Beispiel des Tetramethyldiamino-diphenyläthylens eingehend untersuchten Reaktion von Brom mit einseitig positivierten Äthylenen. Bei unserem Methylen-thioxanthen VII ($R = H$) ähnlich gebauten Methylenverbindungen haben R. Wizinger und M. L. Coenen⁹⁾ Pikrylchlorid als Reagenz auf einseitig positivierte Äthylene benutzt. Nach ihren Beobachtungen findet z. B. bei Einwirkung von Pikrylchlorid auf das Methylen-dinaphtho-xanthen unter Chlorwasserstoffentwicklung Ersatz eines Wasserstoffatoms der Methylen-Gruppe durch den Trinitrophenyl-Rest statt. Auch unser Methylen-thioxanthen VII ($R = H$) reagierte unter Chlorwasserstoffentwicklung mit Pikrylchlorid. Die dunkelroten Kristalle des Reaktionsproduktes waren jedoch noch halogenhaltig. Der Analyse nach enthielten sie auf 1 Mol des zu erwartenden 2,7-Dimethyl-9-trinitrophenyl-methylen-thioxanthen VII ($R = C_6H_2(NO_2)_3$) noch 1 Mol Pikrylchlorid. Über die Konstitution dieses Produktes lassen sich mit Sicherheit vorläufig keine Angaben machen.

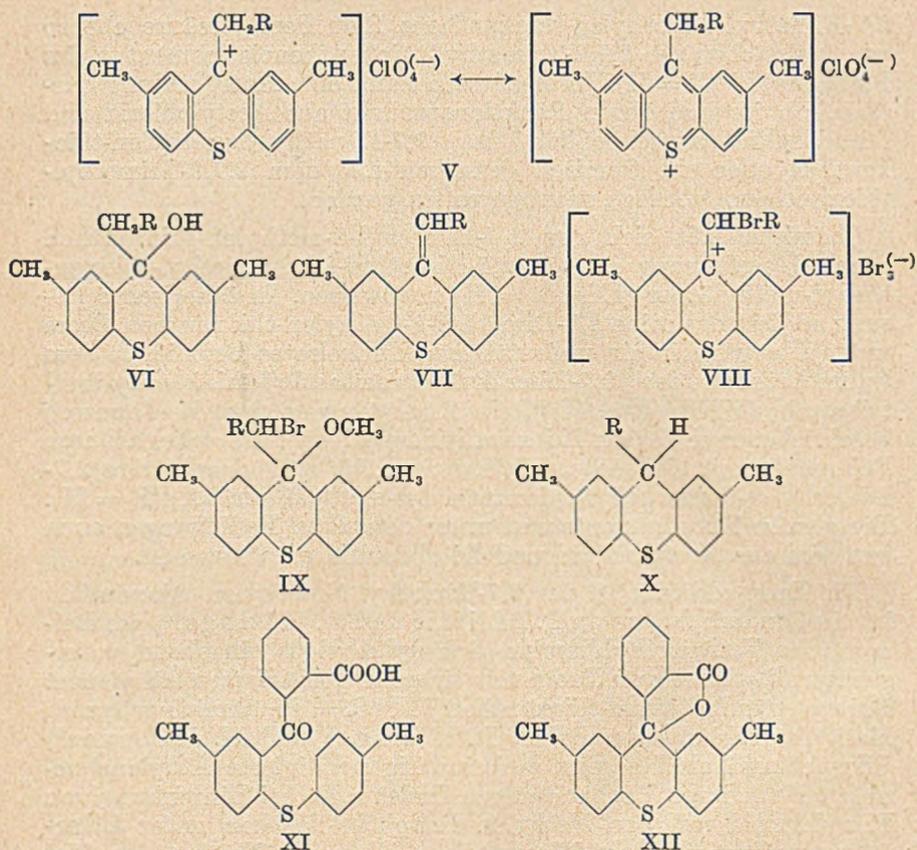
Eine merkwürdige, neuartige intensivfarbige Molekülverbindung bildet das 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen VII

⁶⁾ Auf die Wiedergabe der beiden mesomeren Grenzformen des Tribromids wird unter Hinweis auf V aus Gründen der Platzersparnis verzichtet.

⁷⁾ B. 34, 3311 (1901).

⁸⁾ A. 461, 137 (1928).

⁹⁾ Journ. prakt. Chem. 153, 127 (1939).



($\text{R} = \text{H}$) mit dem 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorat (V) ($\text{R} = \text{H}$). Nur beim Versetzen mit überschüssiger Perchlorsäure erhält man aus ätherischen Lösungen des 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthens, wie auch aus solchen des 2,7,9-Trimethyl-thioxanthens, das scharlachrote Perchlorat V ($\text{R} = \text{H}$), während bei vorsichtigem tropfenweisen Zusatz der Perchlorsäure zunächst ein blauschwarzes Perchlorat ausfällt. Durch Umkristallisieren aus Eisessig wie auch durch Versetzen seiner ätherischen Suspension mit überschüssiger Perchlorsäure geht das letztere in das scharlachrote Perchlorat über. Dem ganzen Verhalten nach liegt in dem blauschwarzen Perchlorat eine chinhydronartige Verbindung der beiden Komponenten vor. Diese entsteht besonders leicht bei kurzem Aufkochen der methylalkoholischen Suspension des roten 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorats. Hierbei spalten 50% des roten Perchlorats unter Bildung des 2,7-Dimethyl-9-

methylen-thioxanthens Perchlorsäure ab, die durch Titration der Mutterlaugen bestimmt werden konnte. Beim Umkristallisieren aus Methylalkohol beobachtet man ähnlich wie an Lösungen von Chinhydronen in der Wärme Verschwinden der intensiven Färbung. Die heißen, nur schwach braunen Lösungen färben sich beim Abkühlen zunächst grün und scheiden dann das intensivfarbige, blauschwarze Perchlorat in derben Prismen wieder aus. Bei mehrstündigem Sieden der methylalkoholischen Lösung bildet sich ein dimolekulares gelbes Produkt vom Schmp. 302–305°, mit dessen näherer Untersuchung wir zur Zeit noch beschäftigt sind.

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf p,p'-Ditolylsulfid gelang es nicht, den Reaktionsablauf nach Bildung des o-Benzoyl-p,p'-ditolylsulfids zu unterbrechen und dieses Produkt in reinem Zustand in größeren Mengen zu isolieren. Als Endprodukt der Umsetzung konnte aber das 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthanol mit einer Ausbeute von 90% erhalten werden, da hier die Bildung eines 9-Methylen-thioxanthens während der Aufarbeitung des Ansatzes nicht möglich ist. Zur weiteren Charakterisierung wurde es in das 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthylum-perchlorat und durch Kochen mit Methanol in den Methyläther übergeführt. Siedende alkoholische Salzsäure reduzierte das 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthanol zum Thioxanthan X ($R = C_6H_5$).

Bei der Reaktion von Propionylchlorid mit p,p'-Ditolylsulfid erhielten wir je nach den Bedingungen (Reaktionstemperatur und Einwirkungsdauer) das feste o-Propionyl-p,p'-ditolylsulfid oder ein nur teilweise erstarrendes Reaktionsprodukt. Aus ätherischen Lösungen des letzteren fällte Perchlorsäure nach Stehen über Nacht das 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthylum-perchlorat V ($R = CH_3$) mit einer Ausbeute von 65% d. Th., bezogen auf das angewandte Ditolylsulfid. Die mit Perchlorsäure fällbaren Anteile des Zersetzungsproduktes der Aluminiumchlorid-Doppelverbindung bestehen bei Zersetzung in Abwesenheit von Äther aus einem Gemisch von 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthanol VI ($R = CH_3$) und 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthan VII ($R = CH_3$), bei Zersetzung in Gegenwart von Äther nur aus VI. Die Bestimmung der Anteile beider Produkte ist in diesem Fall dadurch möglich, daß aus ätherischen Lösungen des Thioxanthanols VI ($R = CH_3$) das Perchlorat momentan, aus solchen von VII ($R = CH_3$) erst nach Stehen über Nacht gefällt wird. Bei in Abwesenheit von Äther zersetzten Ansätzen bestand die durch Perchlorsäure fällbare Substanz aus rund 25% 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthanol und 75% 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthan. Es gelang uns schließlich 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthan nach Umsatz von Propionylchlorid mit p,p'-Ditolylsulfid mit einer Ausbeute von 68% zu isolieren. Das 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthanol gewannen wir

durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf 2,7-Dimethylthioxanthon. Der Methyläther dieses Thioxanthenols bildet sich bereits beim Verreiben des 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthyliumchlorids mit Methanol.

Das mit ätherischer Bromlösung aus der ätherischen Lösung des 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen gefällte Bromid ging beim Behandeln mit Methanol in den 2,7-Dimethyl-9-(α -bromäthyl)-thioxanthenyl-methyläther IX ($R = CH_3$) über. Letzterer konnte, in Eisessig gelöst, nach Zusatz conc. Salzsäure mit Zinkstaub zum 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthen X ($R = C_2H_5$) reduziert werden.

Phenyllessigsäurechlorid und p,p'-Ditolylsulfid reagierten bei tiefer Temperatur und kurzer Einwirkungsdauer unter Bildung von o-Phenacetyl-p,p'-ditolylsulfid (Ausbeute 65% d. Th.). Bei Aufarbeitung der Ansätze nach längerem Stehen bei Raumtemperatur erhält man ein sehr viskoses, langsam erstarrendes Reaktionsprodukt, aus dessen warmer Lösung in Eisessig Perchlorsäure 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthylium-perchlorat V ($R = C_6H_5$) mit einer Ausbeute von 65% d. Th. fällt. In dem viskosen Reaktionsprodukt liegt ein Gemisch von 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol VI ($R = C_6H_5$) und 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen VII ($R = C_6H_5$) vor, dessen Zusammensetzung von den Bedingungen bei der Zersetzung der Ansätze abhängig ist. Aus ätherischen Lösungen des Thioxanthenols VI ($R = C_6H_5$), wie auch aus denen seines Methyläthers, fällt Perchlorsäure das Perchlorat V ($R = C_6H_5$) momentan aus. In ätherischen Lösungen des 9-Benzyliden-thioxanthen VII ($R = C_6H_5$) entsteht dagegen bei Zusatz von Perchlorsäure, wie bereits für das 9-Äthyliden-thioxanthen beschrieben, zunächst kein Niederschlag. In der Regel scheiden solche Lösungen das Perchlorat erst nach längerem Stehen, teilweise erst nach Stehen über Nacht, ab. Schneller erreicht man in diesem Fall die Abscheidung des Perchlorats bei Benutzung von Eisessig als Lösungsmittel in der Wärme.

Die verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit von 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol und 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen gegenüber Perchlorsäure gestattete also auch in diesem Fall einen Rückschluß auf die Zusammensetzung der durch Perchlorsäure fällbaren Anteile des Reaktionsproduktes. Nach unseren ersten Versuchen glaubten wir zunächst an eine starke Abhängigkeit der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes aus Ditolylsulfid und Phenyllessigsäure-chlorid von der bei der Zersetzung des Zwischenproduktes herrschenden Temperatur und von der dabei angewandten Wassermenge. Das ist aber nicht der Fall. Ausschlaggebend für den Gehalt an 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol ist in erster Linie, ob die Zersetzung des Zwischenproduktes in Gegenwart oder in Abwesenheit von Äther vorgenommen wird. Nur bei An-

sätzen, die in Gegenwart von Äther zersetzt waren, betrug der Gehalt des Reaktionsproduktes an Thioxanthenol (VI) ($R = C_6H_5$) etwa 75%. Bei Ansätzen, die in Abwesenheit von Äther zersetzt waren und bei denen das Zersetzungsprodukt erst nach 10–15 Minuten in Äther aufgenommen wurde, erhielt man ein im wesentlichen (über 90%) aus 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen (VII) ($R = C_6H_5$) bestehendes Reaktionsprodukt. Sofortige Aufnahme des durch Hydrolyse des Thioxanthylumchlorids gebildeten Carbinols VI ($R = C_6H_5$) in Äther schützt dieses vor dem durch verdünnte wäßrige Säuren katalysierten Übergang in die Benzylidenverbindung VII ($R = C_6H_5$). Letztere konnte als solche mit 70% Ausbeute isoliert werden. Die Abscheidung des 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenols VI ($R = C_6H_5$) aus diesen Ansätzen ist ebenfalls möglich, jedoch läßt die Ausbeute an reinem Produkt hierbei zu wünschen übrig. Es war identisch mit einem durch Umsatz von Benzylmagnesiumchlorid mit 2,7-Dimethyl-thioxanthon gewonnenen Präparat. Der Methyläther von VI ($R = C_6H_5$) bildet sich bereits beim Verreiben des 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthylum-perchlorats mit Methanol.

Die Bromaddition an das Benzyliden-thioxanthen (VII) ($R = C_6H_5$) und die Umwandlung des erhaltenen Tribromids (VIII) in den 2,7-Dimethyl-9-brombenzyl-thioxanthenyl-methyläther (IX) ($R = C_6H_5$) verliefen analog wie bei dem Methylen- und Äthyliden-thioxanthen (VII) ($R = H$ und CH_3).

Bezüglich des o-Phenacetyl-p,p'-ditolylsulfids sei noch darauf hingewiesen, daß seine mit Perchlorsäure versetzten Lösungen in Eisessig im Gegensatz zu solchen des o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfids schon nach kurzem Aufkochen das 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthylum-perchlorat V ($R = C_6H_5$) fast quantitativ ausscheiden.

Ganz besonders interessierten uns noch Untersuchungen über die Einwirkung von Phthalsäureanhydrid auf p,p'-Ditolylsulfid wegen der Frage, ob das hierbei als o-Acyl-Verbindung zu erwartende o-(o-Carboxy-benzoyl)-p,p'-ditolylsulfid (XI) beim Behandeln mit conc. Schwefelsäure in ein Anthrachinon- oder Thioxanthenol-derivat übergeht. Auch in diesem Fall ist die ausgesprochene Neigung der o-Acyl-p,p'-ditolylsulfide zur Bildung von Thioxanthenol-derivaten bestimmend für den Reaktionsverlauf. Bei unseren Versuchen konnten wir die Bildung des entsprechenden Anthrachinon-derivates nicht nachweisen. Mit einer Ausbeute von 91% d. Th. erhielten wir als einziges wohl charakterisiertes Reaktionsprodukt das bereits früher in gleicher Weise von J. Reilly und P. J. Drum¹⁰⁾ gewonnene Lacton des 2,7-Dimethyl-9-(o-carboxy-phenyl)-thioxanthenols, das 2,7-Dimethyl-thiofluoran (XII).

¹⁰⁾ Proc. Roy. Irish Acad. **39**, 515 (1930).

Abschließend war noch zu prüfen, ob auch andere p,p'-substituierte Diarylsulfide mit Säurechloriden nach Friedel-Crafts glatt unter Bildung von Thioxanthen-derivaten reagieren. Bei keinem der von uns untersuchten weiteren Diarylsulfide war das der Fall. Beim p,p'-Dianisylsulfid und beim p-Methyl-p-methoxy-diphenylsulfid verhindert die stark in o-Stellung dirigierende Wirkung der Methoxygruppe den Eintritt des Acylrestes in o-Stellung zum Schwefel und somit die Erfüllung der Voraussetzung für die Bildung eines Thioxanthen-derivates. Mit p,p'-Dichlor-diphenylsulfid reagieren Säurechloride überhaupt nicht. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf p-Methyl-p'-chlor-diphenylsulfid erhielten wir das o-Acetyl-p-methyl-p'-chlor-diphenylsulfid mit einer Ausbeute von 92%. Der Ringschluß zum Thioxanthen-derivat bleibt aber bei diesem o-Acetyl-diarylsulfid wegen der unter den angewandten Bedingungen bekannten Reaktionsträgheit halogenierter Aryle aus. In analoger Weise wie das o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfid haben wir auch das o-Acetyl-p-methyl-p'-chlor-diphenylsulfid zur 2-(p-Chlorphenylmercapto)-5-methyl-benzoesäure abgebaut und diese in das 2-Methyl-7-chlor-thioxanthon übergeführt. Bei Versuchen mit p-Tolyl-p-nitrophenylsulfid konnte weder ein o-Acyl-diarylsulfid noch ein Thioxanthen-derivat isoliert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Bildung von Thioxanthen-derivaten bei der Reaktion von p,p'-substituierten Diarylsulfiden mit Säurechloriden in Gegenwart von Aluminiumchlorid nur einzutreten scheint, wenn die Substituenten Alkyle sind. Für diesen Fall besitzt man aber in dieser Reaktion ein einfaches, vorzügliches Verfahren zur Herstellung von Thioxanthylumsalzen.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe aus ERP-Mitteln, Herrn Dr. Hans Puttfarcken, Direktor der Riedel de Haen A. G., Werk Hamburg, für die Überlassung von Phenyllessigsäure.

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

o-Acyl-p,p'-ditolylsulfide

Für die Herstellung dieser Verbindungen wird die mit Eis gekühlte Lösung von 1 Mol p,p'-Ditolylsulfid in 5 Mol Säurechlorid in einer Portion mit 1,25 Mol fein pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt. Nach 5 Minuten langem Stehen bei 0° zersetzt man den Ansatz unter kräftigem Schütteln mit Eis. Hierbei fest ausgeschiedene o-Acyl-p,p'-ditolylsulfide werden nach dem Absaugen mit Äther oder Petroläther gewaschen. Nicht erstarrende Produkte werden mit Äther aufgenommen und die mit Natronlauge und Wasser gewaschene ätherische Lösung über Calciumchlorid getrocknet. Impfmateriale für nicht spontan erstarrende o-Acyl-p,p'-ditolylsulfide erhält man beim Verreiben einer Probe mit Petroläther. Die Lösungsfarbe der beschriebenen Ketone in konz. Schwefelsäure ist orangefarben.

o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfid. Aus 4,4 g Ditolylsulfid 4,95 g (95% d. Th.). Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 119,5—120,5°.

C₁₆H₁₆OS (256,33) Ber. S 12,51 Gef. S 12,49.

o-Propionyl-p,p'-ditolylsulfid. Aus 4,4 g Ditolylsulfid 2,3 g (43% d. Th.). Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 65—66°.

C₁₇H₁₈OS (270,37) Ber. C 75,51 H 6,71 S 11,86
Gef. » 75,55 » 6,96 » 11,92

¹¹⁾ Näheres s. Adolf Wißner, Dissertation Gießen 1950.

o-Phenacetyl-*p,p'*-ditolylsulfid. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird zur Entfernung von etwas gebildetem 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen mit Petroläther verrieben. Aus 4,4 g Ditolylsulfid 3,8 g + 0,5 g aus der Mutterlauge (65% d. Th.). Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 100,5—101,5°.

$C_{22}H_{20}OS$ (332,44)	Ber. C 79,48	H 6,06
	Gef. » 79,42	» 6,17

o-Acetyl-*p*-methyl-*p'*-chlor-diphenylsulfid. Das erforderliche *p*-Tolyl-*p*-chlorphenyl-sulfid wurde durch Umsatz von *p*-Chlorphenyl-diazonium-chlorid mit *p*-Thiokresolnatrium gewonnen¹²⁾. Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 72—73°.

$C_{13}H_{11}ClS$ (234,74)	Ber. Cl 15,10	S 13,66
	Gef. » 15,07	» 13,72

4,7 g unter schwachem Erwärmen in 7,8 g Acetylchlorid gelöstes *p*-Tolyl-*p*-chlorphenyl-sulfid werden in einer Portion mit 3,6 g Aluminiumchlorid versetzt. Bei Aufarbeitung des fünf Minuten im siedenden Wasserbad erwärmten Ansatzes erhält man insgesamt 5,1 g (92% d. Th.) *o*-Acetyl-*p*-methyl-*p'*-chlor-diphenylsulfid. Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol 104—105°.

$C_{13}H_{13}OClS$ (276,77)	Ber. Cl 12,81	S 11,58
	Gef. » 12,80	» 11,77

2,7-Dimethyl-thioxanthon und 2-Methyl-7-chlor-thioxanthon

Die für die Darstellung der Pyridiniumsalze erforderlichen ω -Bromaceto-diarylsulfide wurden durch Bromierung der in der zehnfachen Menge Schwefelkohlenstoff gelösten Ausgangsstoffe mit einer Lösung der berechneten Menge Brom in der vierfachen Menge Schwefelkohlenstoff gewonnen. Die nach Verdampfen des Schwefelkohlenstoffs zurückbleibenden Rohprodukte gehen beim Versetzen mit der gleichen Menge Pyridin unter starker Erwärmung in die kristallisierten Pyridiniumsalze über. Diese werden nach Verreiben mit abs. Äther aus Methanol bzw. Methanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute etwa 80% d. Th.

2-(*p*-Tolylmercapto)-5-methyl-phenacyl-pyridiniumbromid (II). Schwach gelbliche Nadelchen, die von 206—207° unter Dunkelfärbung schmelzen.

$C_{21}H_{20}ONBrS$ (414,35)	Ber. Br 19,29	S 7,74
	Gef. » 19,02	» 7,53

2-(*p*-Chlorphenylmercapto)-5-methyl-phenacyl-pyridiniumbromid. Aus Methanol-Äther Nadelchen vom Zersp. 225—226°.

$C_{20}H_{17}ONClBrS$ (434,77)	Ber. N 3,22	S 7,37
	Gef. » 3,10	» 7,66

Zur Spaltung werden die Lösungen der Pyridiniumsalze in der 100-fachen Menge Wasser mit der 20-fachen Menge verd. Natronlauge versetzt. Nach kurzem Aufkochen sind die zunächst ausgeschiedenen gelben Enolbetaine in Lösung gegangen, aus denen nach dem Filtrieren die gebildeten Säuren mit 20-proc. Salzsäure gefällt werden. Ausbeute 70—80% d. Th.

2-(*p*-Tolylmercapto)-5-methyl-benzoesäure (III). Aus Eisessig schwach gelbstichige Nadelchen vom Schmp. 160,5—161,5°.

$C_{13}H_{14}O_2S$ (258,34)	Ber. C 69,73	H 5,46	S 12,38
	Gef. » 69,45	» 5,70	» 12,44

¹²⁾ Vorschrift s. A. Wißner, Dissertation Gießen 1950, S. 69.

2-(*p*-Chlorphenylmercapto)-5-methyl-benzoesäure. Aus Benzol-Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 171—172°.

$C_{11}H_{11}O_2ClS$ (278,75)	Ber. Cl 12,72	S 11,50
	Gef. » 12,68	» 11,59

Zur Überführung in die Thioxanthere wurden die Lösungen der Säuren in der 5-fachen Menge conc. Schwefelsäure 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt, die Thioxanthere durch Eingießen in Wasser abgeschieden und zur Entfernung unveränderter Ausgangssäure mit verd. Natronlauge ausgekocht. Ausbeute 95% d. Th.

2,7-Dimethyl-thioxanthon (IV). Aus Methylalkohol oder Aceton schwach gelbliche, prismatische Kristalle vom Schmp. 128—129°. Das Produkt war identisch mit den von F. Schmidt¹³⁾ durch Hydrolyse von 2-Methylmercapto-5-methylbenzhydryl-formamidin-hydrochlorid und durch Synthese aus 5-Methyl-thio-salicylsäure und Toluol erhaltenen Vergleichspräparaten.

$C_{15}H_{12}OS$ (240,33)	Ber. C 74,96	H 5,03	S 13,36
	Gef. » 74,70	» 5,08	» 13,10

2-Methyl-7-chlor-thioxanthon. Aus Benzol-Petroläther schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 183—184°.

$C_{11}H_9OCIS$ (260,73)	Ber. Cl 13,60	S 12,30
	Gef. » 13,64	» 12,32

Thioxantherivate

2,7,9-Trimethyl-thioxanthenol (VI) (R = H). In oino aus 1,6 g Magnesiumspänen, 9 g Methyljodid und 50 ccm abs. Äther bereitete Methylmagnesiumjodid-Lösung läßt man nach Zusatz von weiteren 90 ccm abs. Äther 2,4 g 2,7-Dimethyl-thioxanthon durch Extraktion aus einer Soxhlet-Hülse langsam einlaufen. Nach zwei Stunden langem Erhitzen unter Rückfluß zersetzt man mit Eis und Ammoniumchlorid-Lösung. Die mit Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Bei der Isolierung des gebildeten Thioxanthenols hat man, um die Bildung öligler Zeretzungsprodukte (2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen) zu vermeiden, darauf zu achten, daß der Rückstand der ätherischen Lösung möglichst nicht auf die Temperatur des siedenden Wasserbads erhitzt wird. VI schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 125—126° unter Wasserabspaltung und Bildung von VII (R = H).

$C_{16}H_{16}OS$ (256,34)	Ber. C 74,96	H 6,29	S 12,51
	Gef. » 75,08	» 6,36	» 12,78

Den Methyläther¹⁴⁾ erhält man durch Eintragen von 6 g 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylium-perchlorat in die heiße Mischung von 150 ccm Methanol und 2—3 ccm konz. Ammoniak. Aus der nach kurzem Aufkochen auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens eingengten Lösung kristallisieren 2,3 g Methyläther aus. Farblose Prismen vom Schmp. 120,5—121,5° aus Methanol.

$C_{17}H_{18}OS$ (270,37)	Ber. C 75,51	H 6,71
	Gef. » 75,56	» 6,71

2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthen (VII, R = H). Da das Produkt bei Versuchen zur Reinigung durch Vakuumdestillation verharzte, wurde die Analysensubstanz aus reinem 2,7,9-Trimethyl-thioxanthenol hergestellt. Nach Beendigung der beim Erwärmen auf 130° eintretenden heftigen Zersetzung (Dauer etwa 1 Minute) erhitzte man zur völligen Entfernung des abgespaltenen Wassers das

¹³⁾ Dissertation Gießen 1945.

¹⁴⁾ Nach Versuchen von W. Krauß. Diplomarbeit Gießen 1951.

hinterbliebene hellgelbe Öl bis zur Gewichtskonstanz i. V. Der Gewichtsverlust betrug hierbei 7,42%. Ber. H₂O-Verlust 7,03%.

C ₁₆ H ₁₄ S (238,32)	Ber. C 80,63	H 5,02	S 13,45
	Gef. » 80,38	» 5,85	» 13,30

Mol.-Gewicht (in Campher nach Rast) Ber. 238 Gef. 266

Mol.-Gewicht (Kryoskop. in Benzol) Ber. 238 Gef. 217.

Zur Darstellung des öligen Reaktionsproductes aus p,p'-Ditolylsulfid und Acetylchlorid versetzt man 1 Mol in 5 Mol Acetylchlorid gelöstes Ditolylsulfid bei Raumtemperatur mit 1,25 Mol Aluminiumchlorid, fügt nach etwa 10 Minuten Schwefelkohlenstoff (7-fache Menge des angewandten Ditolylsulfids) hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach Abgießen des Schwefelkohlenstoffs von der dunklen Aluminiumchlorid-Verbindung des Reaktionsproductes und nach Waschen derselben mit abs. Äther wird mit Eis zersetzt und das dabei gebildete Öl in Äther aufgenommen. Beim Versetzen der mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung mit überschüssiger Perchlorsäure-Mischung¹⁵⁾ fielen bei einem Ansatz von 4,4 g Ditolylsulfid 5,1 g rotes 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylumperchlorat (75% d. Th.) aus. Die Menge des in Äther vor der Ausfällung des Perchlorats gelösten öligen, gelbbraunen Reaktionsproductes betrug 4,8 g. Hieraus kann in der weiter unten beschriebenen Weise 2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthenyl-methyläther IX (R = H) gewonnen werden.

Auch das o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfid läßt sich in ein Öl gleichen Verhaltens überführen. Wir haben zu diesem Zweck ein mit Eis gekühltes Gemisch von 2,56 g Keton und 4 g Acetylchlorid nach Einleiten von Chlorwasserstoff mit 1,8 g Aluminiumchlorid versetzt und nach weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff zwei Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Beim Aufarbeiten des Ansatzes in der oben beschriebenen Weise erhielten wir 2,2 g Öl von der Qualität des aus p,p'-Ditolylsulfid und Acetylchlorid direkt erhaltenen Productes.

Einwirkung von Pikrylchlorid auf 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthon. Nach dreieinhalbstündigem Sieden einer Lösung von 6 g 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthon und 6,2 g Pikrylchlorid in 60 ccm abs. Benzol schied die unter HCl-Entwicklung entstandene dunkelrote Lösung auf Zusatz von Äther 6 g rote, derbe Kristalle aus. Aus Benzol-Äther oder aus Methanol dunkelrote Prismen vom Schmp. 163—164°.

C ₂₂ H ₁₅ O ₆ N ₃ · C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ Cl (696,98)				
Ber. C 48,25	H 2,46	N 12,06	Cl 5,09	S 4,60
Gef. » 48,18	» 2,64	» 12,15	» 5,08	» 4,40

2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthenyl-methyläther (IX, R = H). Bei Versetzen ätherischer Lösungen des durch Wasserabspaltung aus dem 2,7,9-Trime-thyl-thioxanthanol erhaltenen 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthens, wie auch solcher des aus p,p'-Ditolylsulfid und Acetylchlorid erhaltenen Öles, mit einer ätherischen Lösung von Brom fällt zunächst in beiden Fällen ein schwarzes Bromid, das bei weiterem Zusatz von Brom in ein dunkelrotes Bromid übergeht. Ausbeute 5,5 g dunkelrotes Bromid aus dem aus 5,4 g Ditolylsulfid erhaltenen Öl. Die Identität der auf diese Weise erhaltenen beiden dunkelroten Bromide folgt aus ihrem Verhalten gegenüber siedendem Methanol. Aus den sich beim Sieden weingelb färbenden methanolischen Lösungen beider Bromide scheiden sich beim Erkalten farblose Kriställchen des 2,7-Dimethyl-9-brommethyl-thioxanthenyl-methyläthers ab. Zersp. nach Umkristallisieren aus Methanol 140°.

C ₁₇ H ₁₇ OBrS (349,29)				
Ber. C 58,45	H 4,89	Br 22,88	S 9,18	OCH ₃ 8,89
Gef. » 58,54	» 4,91	» 23,07	» 9,11	» 8,94

¹⁵⁾ 5 ccm 70-proc. Perchlorsäure, 10 ccm Eisessig und 10 ccm Essigsäureanhydrid.

2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorat (V, R = H). Aus der abs. ätherischen Lösung des 2,7,9-Trimethyl-thioxanthenols VI (R = H) fällt auf vorsichtigen Zusatz von wenig Perchlorsäure-Mischung ein blauschwarzes Perchlorat, bei Zusatz von viel Perchlorsäure-Mischung ein rotes Perchlorat. Beim Umkristallisieren aus Eisessig liefern beide Perchlorate orangefarbene Blättchen vom Zersp. 225°.

$C_{16}H_{16}S \cdot ClO_4$ (338,80)	Ber. Cl 10,46	S 9,51
	Gef. » 10,18	» 9,63

Auch aus der ätherischen Lösung des 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthens wie auch der ätherischen Lösung des aus Ditolylsulfid und Acetylchlorid erhaltenen Öles fällt Perchlorsäure-Mischung bei tropfenweisem Zusatz zunächst das blauschwarze Perchlorat, das beim Umkristallisieren aus Eisessig in das rote Perchlorat vom Zersp. 225° übergeht. Das blauschwarze Perchlorat färbt sich beim Erhitzen bei etwa 170° rot und schmilzt u. Zers. bei 213°. Eine Mischprobe mit dem roten Perchlorat vom Zersp. 225° schmolz u. Zers. bei 210°. Der Elementaranalyse nach enthält das blauschwarze Perchlorat auf 1 Mol 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorat 1 Mol 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthan.

$(C_{16}H_{15}S)ClO_4 \cdot C_{16}H_{14}S$ (577,13)			
	Ber. C 66,59	H 5,07	Cl 6,14
			S 11,11
	Gef. » 66,35	» 5,05	» 6,15
			» 10,96

Beim Versetzen von 0,8 g in 20 ccm abs. Äther gelöstem 2,7,9-Trimethyl-thioxanthanol wie auch von 2,7-Dimethyl-9-methylen-thioxanthan mit 12 ccm Perchlorsäure-Mischung fiel in beiden Fällen das rote 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorat momentan quantitativ aus¹⁴).

Bei Einwirkung von Methylalkohol, fast augenblicklich beim Aufkochen, geht das rote Perchlorat in das blauschwarze Salz über. Die heiße Lösung in Methanol ist nur schwach braun gefärbt. Sie wird beim Abkühlen grün und scheidet beim Stehen derbe Prismen des blauschwarzen Perchlorats aus.

Läßt man 0,5 g in der zehnfachen Menge Methanol suspendiertes rotes Perchlorat 10 Minuten bei Raumtemperatur unter häufigem Umschütteln stehen, so findet man in dem Filtrat vom gebildeten blauschwarzen Perchlorat, das mit 30 ccm Methanol gewaschen wird, durch Titration mit n/10-Natronlauge 50% Perchlorsäure¹⁴).

Eine zwei Stunden unter Rückfluß erhitze Lösung des 2,7,9-Trimethyl-thioxanthylum-perchlorats in der 100-fachen Menge Methanol schied nach Stehen über Nacht gelbe prismatische Blättchen neben sehr geringen Mengen farbloser Kristalle aus. Die gelbe Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol von 302—305°. Am besten erhält man dieses Produkt durch 5 Minuten langes Sieden einer Lösung von 3 g rotem Perchlorat in 150 ccm Methanol nach Versetzen mit einer Lösung von 1,8 g Jod in der 10-fachen Menge Methanol. Das abgeschiedene grünlich gefärbte Rohprodukt wird nach dem Erkalten abgesaugt. Ausbeute 1,6 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol gelbe rhombische Blättchen vom Schmp. 302—305°. Alkoholische Lösungen fluoreszieren unter der Hanauer Analysenlampe grün.

$(C_{16}H_{14}S)_2$ (476,66)	Ber. C 80,63	H 5,92
	Gef. » 80,84, 80,97	» 5,58, 5,53

$C_{32}H_{28}S_2$ (474,62)	Ber. C 80,97	H 5,52
----------------------------	--------------	--------

Molgew. (ebulliosk. in Chloroform). Gef. 463 471.

Bei der Destillation mit der 15-fachen Menge Zinkstaub wurde hauptsächlich 2,7-Dimethyl-thioxanthan gebildet.

Dimethylsulfat reagiert mit dem gelben Dimeren unter Bildung eines Sulfoniatsalzes $C_{32}H_{28}S_2 \cdot 2(CH_3)_2SO_4$ (Ber. S 17,64, Gef. S 17,67), das beim Sieden seiner mit verd. Natronlauge oder mit Kaliumbromid versetzten wäßrigen Lösung das Ausgangsmaterial regeneriert. Oxydation der wäßrigen Lösung mit Kaliumpermanganat führt zum 2,7-Dimethyl-thioxanthan.

2,7,9-Trimethyl-thioxanthen (X, R = CH₃). Das erforderliche 2,7,9-Trime-thyl-thioxanthylumchlorid wurde aus der ätherischen Lösung des aus 4,4 g Ditolylsulfid erhaltenen Öles durch Einleiten von Chlorwasserstoff gefällt. Das dabei zunächst ausfallende dunkle Chlorid geht beim weiteren Einleiten von Chlorwasserstoff in ein rotes Chlorid über, das beim Stehen an der Luft sehr schnell unter Abspaltung von Chlorwasserstoff das dunkle Chlorid zurückbildet. Ausbeute 4,9 g.

Zur Reduktion zum Thioxanthen wurde eine Lösung von 4 g dunklem Trime-thyl-thioxanthylumchlorid in 60 cem Eisessig und 40 cem konz. Salzsäure mit Zinkstaub eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die farblose Lösung schied beim Erkalten 1,6 g X (R = CH₃) aus. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 85—86°.

C₁₆H₁₆S (240,34) Ber. S 13,34 Gef. S 13,57

2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthenol und 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen

Nach der für den Umsatz mit Acetylchlorid gegebenen Vorschrift erhält man aus 4,4 g p,p'-Ditolylsulfid und 9,2 g Propionylchlorid 4,5 g hellgelbes Öl, das bei längerem Stehen vor dem Aufnehmen mit Äther teilweise erstarrt. Seine mit Perchlorsäure-Mischung versetzte ätherische Lösung scheidet beim Stehen über Nacht insgesamt 4,72 g (65% d. Th.) 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthylum-perchlorat (V, R = CH₃) aus. Aus Eisessig rote rhombenförmige Kristalle vom Zersp. 233°.

C₁₇H₁₇S · ClO₄ (352,82) Ber. Cl 10,05 S 9,09
Gef. » 10,28 » 9,07

Eine 10 Minuten zum Sieden erhitzte Lösung von 2 g Perchlorat V (R = CH₃) in 50 cem Methanol schied beim Abkühlen 0,8 g 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen aus. Weitere 0,4 g konnten durch Versetzen der Mutterlauge mit Wasser gewonnen werden. Ausbeute 85%. Aus seiner ätherischen Lösung fällt Perchlorsäure-Mischung momentan kein Perchlorat, was bei solchen von 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthenol und seinem Methyläther der Fall ist.

2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen (VII, R = CH₃) aus Ditolylsulfid und Propionylchlorid. Eine mit Wasser gekühlte Lösung von 4,4 g p,p'-Ditolylsulfid in 9,2 g Propionylchlorid geht beim Versetzen mit 3,6 g Aluminiumchlorid unter heftiger HCl-Entwicklung in eine tiefrote Kristallmasse über. Nach fünf Minuten langem Stehen fügt man 30 cem Schwefelkohlenstoff zum Ansatz und läßt ihn über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das mit Äther gewaschene Zwischenprodukt wird mit 400 cem Wasser zersetzt. Nach 30 Minuten langem Stehen nimmt man das ölige Zersetzungsprodukt in Äther auf, schüttelt die ätherische Lösung mit Wasser und verd. Natronlauge durch und trocknet über Natriumsulfat. Die kurz zum Sieden erhitzte Lösung des nach Verdampfen des Äthers hinterbleibenden Rückstandes in wenig Eisessig scheidet nach dem Abkühlen beim Anreiben schwach gelbstichige Prismen des 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen aus. Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol 96—97° (3,2 g + 0,2 g aus der Mutterlauge, 68% d. Th.).

C₁₇H₁₆S (252,35) Ber. C 80,90 H 6,39
Gef. » 81,09 » 6,35

Alkoholische Lösungen fluoreszieren unter der Hanauer Analysenlampe blau. In ätherischen Lösungen fällt mit Perchlorsäure-Mischung momentan kein Perchlorat. Aus der mit Perchlorsäure versetzten Lösung in Eisessig scheidet es sich beim Erwärmen ab.

Zur Bestimmung der Zusammensetzung des als Perchlorat fällbaren Anteiles des Reaktionsproduktes aus 4,4 g Ditolylsulfid und 9,2 g Propionylchlorid wurde

ein Ansatz in Gegenwart von Äther mit 200 ccm Wasser zersetzt. Aus der Hälfte der ätherischen Lösung fällte Perchlorsäure-Mischung momentan 1,960 g Perchlorat. Die andere Hälfte des Reaktionsproduktes wurde nach Verdampfen des Äthers in Eisessig gelöst. Nach Zusatz von Perchlorsäure-Mischung schied diese Lösung beim Erwärmen auf dem Wasserbad 1,983 g Perchlorat aus. Unter diesen Umständen wird also praktisch kein 2,7-Dimethyl-9-äthyliden-thioxanthen gebildet.

Bei einem in gleicher Weise untersuchten Ansatz von 4,4 g p,p'-Ditolylsulfid, der in Abwesenheit von Äther mit 200 ccm Wasser zersetzt war, und bei dem das Zersetzungsprodukt erst nach 30 Minuten in Äther aufgenommen wurde, fanden wir:

In Äther momentan gefälltes Perchlorat 0,467 g
= 0,358 g Äthyl-thioxanthenol VI ($R = CH_3$):25,5%.

In Eisessig gefälltes Perchlorat . . . 1,926 g.

Aus Äthylidenverbindung gebildetes Perchlorat 1,459 g
= 1,044 g Äthyliden-thioxanthen VII ($R = CH_3$):74,5%.

2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthenol (VI, $R = CH_3$)¹⁴). Das in analoger Weise wie das 2,7,9-Trimethyl-thioxanthenol durch Umsatz einer aus 7,5 g Äthylbromid und 1,4 g Magnesiumspänen bereiteten Äthylmagnesiumbromid-Lösung mit 2,4 g 2,7-Dimethyl-thioxanthon gewonnene Thioxanthenol schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther von 80—81°.

$C_{17}H_{18}OS$ (270,41) Ber. S 11,86 Gef. S 11,66

Den 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthenyl-methyläther erhält man aus dem in analoger Weise wie das Perchlorat V ($R = CH_3$) gewonnenen Chlorid mit quantitativer Ausbeute bereits beim Verreiben mit Methanol. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 103—104°.

$C_{18}H_{20}OS$ (284,40) Ber. S 11,27 Gef. S 11,28

Aus dem Perchlorat V ($R = CH_3$) ist er durch Sieden der methylalkoholischen Lösung nach Zusatz von Calciumcarbonat zugänglich.

2,7-Dimethyl-9-(α -bromäthyl)-thioxanthenyl-methyläther (IX, $R = CH_3$). Aus der ätherischen Lösung von 2,25 g des aus Propionylehlorid und Ditolylsulfid erhaltenen Öles fällte überschüssige ätherische Bromlösung 2,9 g dunkelrotes Bromid. Da es sich nicht ohne Veränderung umkristallisieren ließ und sich auch schon beim Stehen spontan veränderte, wurde der Bromgehalt gut mit abs. Äther gewaschener Präparate nach verschieden langem Trocknen bei 40° bestimmt.

$C_{17}H_{16}BrS \cdot Br_2$ (572,02) Ber. Br 55,88

Nach 5 Minuten langem Trocknen Gef. Br 58,27, 58,54

Nach einstündigem Trocknen Gef. » 50,62.

Ein durch etwa 4—5-tägiges Stehen an der Luft bei etwa 40° entfärbtes Präparat des Bromids kristallisierte aus Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 164—165°. Der Analyse nach könnte die Substanz durch Abspaltung von 1 Mol Brom und 1 Mol Bromwasserstoff aus dem Tribromid VIII ($R = CH_3$) entstanden sein und in ihr das 2,7-Dimethyl-9-(α -bromäthyliden)-thioxanthon vorliegen.

$C_{17}H_{16}BrS$ (331,27) Ber. C 61,64 H 4,56 Br 24,12 S 9,68

Gef. » 61,48 » 4,68 » 24,39 » 9,72

Mol.-Gewicht (in Campher nach Raast) Ber. 331,3, Gef. 314.

Zur Überführung des dunkelroten Bromids in den 2,7-Dimethyl-9-(α -bromäthyl)-thioxanthenyl-methyläther (IX, $R = CH_3$) werden 2,9 g in der ausreichen-

den Menge siedendem Methanol gelöst. Die nach kurzem Sieden schwachgelbe Lösung scheidet beim Erkalten 1,2 g Methyläther aus. Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 132,5—133,5°.

$C_{18}H_{19}OBrS$ (363,31)	Ber. C 59,50	H 5,27	Br 22,00	S 8,82
	Gef. » 59,37	» 5,46	» 22,15	» 8,85

Durch 2½-stündiges Erwärmen einer mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzten Lösung von 1,7 g IX ($R = CH_3$) in 60 ccm Eisessig mit Zinkstaub auf dem Wasserbad erhält man das aus Methanol in farblosen Prismen kristallisierende 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthen ($X, R = C_2H_5$) vom Schmp. 76,5—77,5°. Eine Mischprobe mit einem durch Reduktion des 2,7-Dimethyl-9-äthyl-thioxanthylumchlorids in analoger Weise erhaltenen Vergleichspräparat besaß den gleichen Schmp.

$C_{17}H_{18}S$ (254,37)	Ber. S 12,60	Gef. S 12,63
--------------------------	--------------	--------------

2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol und 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen

Wenn die heftige Reaktion nach Einbringen von 3,6 g Aluminiumchlorid in eine nicht gekühlte Lösung von 4,4 g Ditolylsulfid in 9,2 g Phenylessigsäurechlorid abgelingen ist, läßt man den Ansatz nach Zusatz von 30 ccm Schwefelkohlenstoff 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das gebildete feste rote Zwischenprodukt wird nach Waschen mit abs. Äther durch Eintragen in Eiswasser zersetzt. Man erhält dabei 4,6 g viskoses Öl, das beim Stehen teilweise erstarrt. Die Lösung in der ausreichenden Menge Eisessig schied nach Zusatz von überschüssiger Perchlorsäure-Mischung beim Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad 5,5 g 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthylumperchlorat ($V, R = C_6H_5$) ab. 65% d. Th. des angewandten Ditolylsulfids. Aus Eisessig rote Kristalle vom Zersp. 224°.

$C_{22}H_{19}O_4ClS$ (414,89)	Ber. Cl 8,55	S 7,73
	Gef. » 8,60	» 7,79

Der Gehalt der mit Perchlorsäure fällbaren Anteile des Reaktionsproduktes an Benzyliden-thioxanthen ($VII, R = C_6H_5$) wurde in gleicher Weise wie beim Äthyliden-thioxanthen bestimmt.

Ansatz von 4,4 g p,p'-Ditolylsulfid und 9,2 g Phenylessigsäurechlorid in Gegenwart von Äther mit 200 ccm Wasser zersetzt:

In Äther momentan gefälltes Perchlorat 1,40 g
= 1,12 Benzyl-thioxanthenol ($VI, R = C_6H_5$):68%.

In Eisessig gefälltes Perchlorat . . . 2,09 g.

Aus Benzylidenverbindung gebildetes Perchlorat 0,69 g
= 0,52 Benzyliden-thioxanthen ($VII, R = C_6H_5$):32%.

Gleicher Ansatz in Abwesenheit von Äther mit 200 ccm Wasser zersetzt. Zersetzungsprodukt nach 15 Minuten in Äther aufgenommen:

In Äther momentan gefälltes Perchlorat 0,03 g
= 0,024 g Benzyl-thioxanthenol ($VI, R = C_6H_5$):1,5%.

In Eisessig gefälltes Perchlorat . . . 2,15 g.

Aus Benzylidenverbindung gebildetes Perchlorat 2,12 g
= 1,61 g Benzyliden-thioxanthen ($VII, R = C_6H_5$):98,5%.

Für die Reaktionsprodukte zweier in analoger Weise mit je 1000 ccm Eiswasser zersetzter Ansätze ermittelten wir folgende Zusammensetzung:

	I	II
2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol . .	77	10%
2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen .	23	90%

I in Gegenwart, II in Abwesenheit von Äther zersetzt.

Nimmt man das erstarrte Zersetzungsprodukt von Ansätzen aus 4,4 g Ditolylsulfid und 9,2 g Phenylessigsäure-chlorid nach 30 Minuten langem Stehen mit Äther auf, wäscht mit Wasser und verd. Natronlauge und verarbeitet in der für die Isolierung des Äthyliden-thioxanthens beschriebenen Weise, so kristallisieren 4,7 g 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen aus der Lösung in Eisessig aus. Ausbeute zuzüglich 0,1 g aus der Mutterlauge 76% d. Th. Aus Eisessig fast farblose Nadeln vom Schmp. 109,5—110,5°.

$C_{22}H_{18}S$ (314,42)	Ber. C 84,03	H 5,77	S 10,20
	Gef. » 84,17	» 5,79	» 10,25

Auch das 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol (VI, R = C_6H_5) konnte in folgender Weise direkt aus Ansätzen von 4,4 g Ditolylsulfid, die mit 300 cem Eiswasser in Gegenwart von Äther zersetzt waren, isoliert werden. Dem nach Verdampfen des Äthers im Verlauf mehrerer Tage zu einer gelben Kristallmasse erstarrten Reaktionsprodukt wurde das Thioxanthenol durch fraktioniertes Verreiben mit wenig kaltem Methylalkohol entzogen. Aus den eingeeengten methylalkoholischen Auszügen kristallisierte ein bereits stark an Thioxanthenol angereichertes Produkt, das bei etwa 124° schmolz. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus tiefgekühltem Petroläther erhielt man lange verfilzte Nadeln vom Schmp. 136—137°. Eine Mischprobe mit dem nachstehend beschriebenen Vergleichspräparat schmolz von 136,5—137,5°.

Im Laufe von 45 Minuten läßt man in die siedende, aus 2,5 g Benzylchlorid, 0,6 g Magnesiumspänen und 25 cem abs. Äther bereitete Grignardlösung eine Lösung von 2,4 g 2,7-Dimethyl-thioxanthon in 50 cem Benzol eintropfen. Nach Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung scheiden sich 2,4 g 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenol (VI, R = C_6H_5) beim Einengen der benzolischen Lösung aus. Das durch Verreiben und Waschen mit Petroläther vorgereinigte Produkt bildet nach dem Umkristallisieren aus Petroläther verfilzte Nadelchen vom Schmp. 137—138° 14).

$C_{22}H_{20}OS$ (332,44)	Ber. C 79,48	H 6,02
	Gef. » 79,64	» 6,02

Den 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthenyl-methyläther erhielten wir beim Verreiben von 8 g Perchlorat (V, R = C_6H_5) mit Methanol. Nach Umkristallisieren aus Methanol 5,5 g farblose Prismen vom Schmp. 122—123°.

$C_{23}H_{22}OS$ (346,47)	Ber. C 79,73	H 6,40	S 9,25
	Gef. » 79,69	» 6,43	» 9,36

Die schwachrote Farbeseiner Lösung in siedendem Eisessigschlägt nach kurzer Zeit plötzlich in Gelb um. Beim Abkühlen scheidet diese Lösung das gebildete 2,7-Dimethyl-9-benzyliden-thioxanthen mit guter Ausbeute aus. Aus Eisessig fast farblose Nadeln vom Schmp. 109,5—110,5°. Selbst beim Stehen einer Suspension des Methyläthers in Eisessig bei Raumtemperatur erfolgt in wenigen Stunden Umwandlung in die Benzylidenverbindung.

Durch Erwärmen einer Lösung von VII in einem Gemisch von Eisessig und konz. Salzsäure mit Zinkstaub erhält man das 2,7-Dimethyl-9-benzyl-thioxanthen (X, R = $C_6H_5CH_2$). Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 121—122°.

$C_{24}H_{20}S$ (316,44)	Ber. C 83,50	H 6,37
	Gef. » 83,62	» 6,29

2,7-Dimethyl-9-brombenzyl-thioxanthenyl-methyläther (IX, R = C_6H_5). Aus der ätherischen Lösung von 9 g Benzyliden-thioxanthen fällt überschüssiges Brom 12 g weinrotes Bromid, 6 g hiervon wurden in der ausreichenden Menge siedendem

Methylalkohol gelöst. Die sich nach kurzem Sieden aufhellende Lösung schied beim Erkalten 3,7 g von IX aus. Aus Mothanol farblose Prismen vom Zersp. 99—100°.

$C_{23}H_{21}OBrS$ (425,37)	Ber. Br 18,79	S 7,54
	Gef. » 18,89	» 7,46

2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthenol. Eine mit Eis gekühlte Lösung von 2,2 g p,p'-Ditolylsulfid in 7 g Benzoylchlorid blieb nach Versetzen mit 1,8 g Aluminiumchlorid 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das beim Zersetzen mit Eis abgeschiedene Thioxanthenol wird nach Zusatz von etwas Äther abgesaugt und mit Äther gewaschen (2,3 g). Aus dem ätherischen Filtrat konnten noch 0,6 g Thioxanthenol durch Fällen als Perchlorat (0,9 g) isoliert werden. Gesamtausbeute 2,9 g (90% d. Th.). Aus Benzol-Petroläther derbe farblose Prismen vom Schmp. 207—208°.

$C_{21}H_{18}OS$ (318,41)	Ber. C 79,21	H 5,70	S 10,05
	Gef. » 79,45	» 5,71	» 10,33

Aus der methylalkoholischen Lösung kristallisiert nach kurzem Aufkochen der 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthenyl-methyläther in farblosen Nadeln vom Schmp. 131—132° aus.

$C_{22}H_{20}OS$ (332,44)	Ber. S 9,64	Gef. S 9,85
---------------------------	-------------	-------------

Eine nach 10-stündigem Erhitzen unter Rückfluß entfärbte Lösung von 0,8 g 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthenol in einem Gemisch von 40 cem Äthanol und 10 cem konz. Salzsäure schied beim Abkühlen farblose Nadeln des 2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthenols aus. Schmp. 156—157°.

$C_{21}H_{18}S$ (302,41)	Ber. S 10,60	Gef. S 10,76
--------------------------	--------------	--------------

2,7-Dimethyl-9-phenyl-thioxanthylium-perchlorat. Mit wenig Perchlorsäuremischung fällt aus der ätherischen Lösung des Thioxanthenols ein dunkelrotes Perchlorat vom Zersp. 235—240°.

$C_{21}H_{17}S \cdot ClO_4$ (400,86)	Ber. Cl 8,85	S 8,00
	Gef. » 8,83	» 8,19

Beim Umkristallisieren aus Eisessig geht es in ein scharlachrotes Perchlorat vom gleichen Zersp. über. Dieses enthält Kristalleisessig, den es beim längeren Stehen an der Luft unter Rückbildung des dunkelroten Perchlorats abgibt. Eine Mischprobe beider Perchlorate schmolz ebenfalls bei 235—240° u. Zers.

Ein reines Präparat des scharlachroten Perchlorats wurde i. V. über Ätzkali bei 70—80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und das dabei zurückbleibende dunkelrote Perchlorat analysiert.

$C_{21}H_{17}S \cdot ClO_4$ (400,86)	Ber. C 62,92	H 4,27	Cl 8,85	S 8,00
	Gef. » 62,79	» 4,18	» 8,88	» 8,11

Der Gewichtsverlust betrug hierbei 9,47%.

$C_{21}H_{17}S \cdot ClO_4 \cdot CH_3COOH$	Ber. CH_3COOH 13,03%.
--	-------------------------

2,7-Dimethyl-thiofluoran XII. Das nach der von uns etwas modifizierten Vorschrift von J. Reilly und P. J. Drumm¹⁶⁾ mit einer Ausbeute von 40% gewonnene 2-(o-Carboxy-benzoyl)-p,p'-ditolylsulfid (XI) vom Schmp. 205—206° haben wir nach der Vorschrift derselben Autoren durch 10 Minuten langes Erwärmen mit konz. Schwefelsäure auf 100° in das aus Eisessig in farblosen Nadeln kristallisierende 2,7-Dimethyl-thiofluoran vom Schmp. 220—221° übergeführt¹⁶⁾. Dem mit 91% Ausbeute erhaltenen Rohprodukt konnte durch Behandeln mit alkalischer Dithionitlösung kein Anthrachinon-Derivat entzogen werden.

¹⁶⁾ R. Weiss und W. Knapp [M. 50, 392—398 (1928)] geben für ein aus Phthalylchlorid und p-Thiokresolmethyläther erhaltenes Präparat den Schmp. 228—230° an.

Zur Kenntnis des Dihydropyrogallols

Von Walter Mayer und Maria-Barbara Neymeyr

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 13. März 1951)

Untersuchungen über den Gerbstoff der Edelkastanie (*castanea vesca*) ließen es wünschenswert erscheinen, das Verhalten carbocyclischer, nicht aromatischer Endiöle zu studieren.

1948 gelangten B. Pecherer, L. M. Jampolsky und H. M. Wuest¹⁾ durch katalytische Druckhydrierung von Pyrogallol in Gegenwart von einem Mol Alkali zum Dihydropyrogallol (I).

Dieses Hydrierungsprodukt erwies sich als ein typisches Endiol. Es titriert sich wie eine einbasische Säure und verbraucht bei der Oxydation in saurer Lösung zwei Äquivalente Jod. Auch Tillmans Reagens wird reduziert, wobei ein Mol 2,6-Dichlorphenol-indophenol einem Mol Endiol entspricht. Mit Eisen-(III)-chlorid entsteht eine tiefe, rein blaue Färbung, die jedoch ziemlich rasch wieder verschwindet. Ein solches Verhalten zeigen die unter dem Sammelnamen „Reduktone“ zusammengefaßten Endiöle, wie u. a. die Ascorbinsäure²⁾, Triose-Redukton³⁾, Reduktinsäure⁴⁾ und Oxytetronsäure⁵⁾. Die Acidität dieser Verbindungen liegt der Endiolgruppierung $\text{—CO—C}(\text{OH}) = \text{C}(\text{OH})\text{—}$ zugrunde, deren eine Hydroxylgruppe ausgeprägt sauren Charakter hat, während die andere höchstens phenolsauer reagiert. Jedoch wurde nur bei der Oxytetronsäure durch F. Micheel und W. Schulte⁶⁾ der Sitz der stärker sauren Gruppe am C-Atom 3 direkt und experimentell bewiesen.

Dihydropyrogallol (I) bildet nun, wie wir fanden, mit Diazomethan einen schön kristallisierenden, neutral reagierenden Monomethyläther vom Schmelzpunkt 106–107°. Auch diese Verbindung gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine tiefe, rein blaue Färbung, die jedoch längere Zeit bestehen bleibt. Da in diesem Methyläther nur die stärker saure Hydroxylgruppe veräthert ist, so würde die Ortsbestimmung der Methoxylgruppe infolgedessen gleichzeitig die stärker saure Hydroxylgruppe in

¹⁾ Am. Soc. 70, 2587 (1948).

²⁾ F. Micheel und K. Kraft, H. 215, 215; 216, 233; 222, 235 (1933); W. N. Haworth, E. L. Hirst und Mitarb., Chem. Soc. 1933, 1270; P. Karrer und Mitarb., Bio. Z. 258, 4 (1933); Helv. 16, 302 (1933).

³⁾ H. v. Euler und C. Martius, A. 505, 73 (1933); Svensk Kem. Tidskr. 45, 73 (1933).

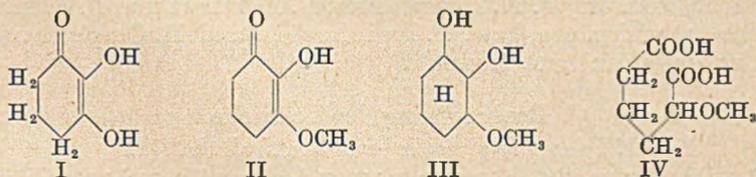
⁴⁾ T. Reichstein und R. Oppenauer, Helv. 16, 988 (1933).

⁵⁾ F. Micheel und F. Jung, B. 66, 1291 (1933); F. Micheel und H. Haarhoff, A. 545, 28 (1941).

⁶⁾ A. 519, 70 (1935).

dieser Endiolgruppierung markieren. Wenn man sich nun mit der Blaufärbung des Monomethyläthers mit Eisen (III)-chlorid zur Festlegung der Methyläthergruppe in Stellung 3 (II) nicht begnügen wollte — der entsprechende 2-Methyläther dürfte als ringfixiertes *trans*-Enol keine farbigen Eisen (III)-komplexe bilden⁷⁾ —, so konnte man folgenden präparativen Weg einschlagen.

Dihydropyrogallol-monomethyläther wurde in methanolischer Lösung mit Platinoxid als Katalysator hydriert, wobei zwei Mole Wasserstoff aufgenommen wurden. Das Hydrierungsprodukt gab keine Eisenchlorid- und keine Carbonyl-Reaktion mehr (Phenylhydrazin). Es konnte als Gemisch mehrerer Racemate in schön kristallisierter Form erhalten werden, deren Schmelzpunkte zwischen 50° und 64° lagen. Die entsprechenden Siedepunkte lagen bei 120–123°/12 mm bzw. 78,5–80,5°/0,4 mm⁸⁾. Die Analyse ergab die Zusammensetzung C₇H₁₄O₃; die Funktionen des Sauerstoffes gaben sich in einer Methoxylgruppe und zwei aliphatischen Hydroxylgruppen zu erkennen. Da zudem die drei Sauerstoffatome in diesem Abkömmling des Pyrogallols vicinal angeordnet sein mußten, konnte in diesem Methoxy-cyclohexan-diol nun ein 1,2- oder ein 1,3-Diol vorliegen. Die entsprechenden Verbindungen waren aber noch nicht dargestellt und nicht beschrieben, doch war die Entscheidung leicht durch eine Glykolspaltung zu treffen. Die Substanz verbrauchte wie ein α -Glykol ein Mol Perjodat und erwies sich damit als 3-Methoxy-cyclohexan-1,2-diol (III).



Dieses Ergebnis steht in völliger Übereinstimmung zur Oxydation des Diols mit alkalischem Permanganat zur entsprechenden Dicarbonsäure. Es entstand hierbei in guter Ausbeute α -Methoxy-adipinsäure (IV). Durch Methylierung mit Diazomethan wurde daraus der α -Methoxy-adipinsäure-dimethylester erhalten, eine farblose, glycerinähnliche Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 126,5° bis 127,5°/12 mm. In der Literatur fanden sich leider keine Angaben über die freie α -Methoxy-adipinsäure, doch beschrieben H. Staudinger und L. Ruzicka⁹⁾ den α -Methoxy-adipinsäure-dimethyl-

⁷⁾ F. Arndt und C. Martius, A. 499, 232 (1932).

⁸⁾ Vgl. dazu den Cyclohexantriol-1-äthyläther (Schmp. 27–28°, Sdp. 129,5°/12) von F. Hofmann und P. Damm, Mitt. des Kohlenforsch.-Inst. Breslau 2, 117; (C. 1926, I, 2343).

⁹⁾ Helv. 7, 448 (1924).

ester als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 157—160°/11 mm¹⁰). Es erschien daher wünschenswert, α -Methoxy-adipinsäure bzw. ihren Dimethylester auf anderem Wege synthetisch darzustellen, um so zu einer einwandfreien Identifizierung unseres Materials zu gelangen.

α -Oxyadipinsäure¹¹) wurde mit Diazomethan in den α -Oxyadipinsäure-dimethylester überführt, der durch Weitermethylierung mit Methyljodid und Silberoxyd den gewünschten α -Methoxyadipinsäure-dimethylester lieferte. Er stellte eine farblose, dünne Flüssigkeit dar, die bei 126,5—127,5°/12 mm¹⁰) destillierte. Durch alkalische Verseifung konnte daraus die freie α -Methoxy-adipinsäure gewonnen werden, die in allen Eigenschaften mit der Säure IV übereinstimmte und sich auch durch den Mischschmelzpunkt als identisch erwies.

Das Entstehen der α -Methoxy-adipinsäure bei dem oben beschriebenen Oxydationsversuch mit Permanganat läßt sich ebenfalls nur verstehen, wenn man für das Methoxy-cyclohexan-diol die Konstitution eines α -Gykols annimmt. Hieraus ergibt sich zwangsläufig, daß Dihydropyrogallol-monomethyläther (II) die Äthergruppierung in der 3-Stellung trägt, und daß folglich die saure Reaktion des Dihydropyrogallols (I) der Hydroxylgruppe am C-Atom 3 zuzuschreiben ist. Diese experimentellen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung zu den Feststellungen, die F. Micheel und W. Schulte⁶) an der Oxytetransäure machten und zu den Analogieschlüssen, die W. N. Harworth, E. L. Hirst und F. Smith¹²) an der Ascorbinsäure, bzw. T. Reichstein und R. Oppenauer¹³) an der Reduktinsäure trafen.

Beschreibung der Versuche

1. Dihydropyrogallol-monomethyläther (II)

5,0 g Dihydropyrogallol¹) wurden in wenig Aceton gelöst und unter Kühlung mit einer destillierten, ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt, bis die gelbe Farbe der Lösung eben bestehen blieb. Nach dem Abdestillieren des Äthers kristallisierte der Monomethyläther in glasigen, derben Prismen aus. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit wenig eiskaltem Aceton, dann mit Benzol gewaschen. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Einengen eine weitere Menge dieses Produktes gewinnen. Ausbeute 4,5 g.

Die Substanz löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Äther, etwas schwerer in Benzol, noch schwerer in Wasser oder Cyclohexan. Sie ist unlöslich in Petroläther. Zur Reinigung kann aus Cyclohexan, oder aus Benzol-Petroläther umkristallisiert werden. Derbe Prismen, die bei 106—107° schmelzen*) und bei 84—86°/0,8 mm unzersetzt destillieren. Die Substanz ist jedoch nur

¹⁰) Vgl. dazu den α -Methoxy-adipinsäure-diäthylester (Sdp. 142—145°/12) von W. Borsche und R. Manteuffel, A. 505, 191 (1933).

¹¹) W. H. Ince, Chem. Soc. 1895, 159.

¹²) Chem. Soc. 1934, 1556.

¹³) Helv. 17, 390 (1934).

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

unter Stickstoff längere Zeit haltbar. Eisen(III)-chlorid erzeugt in der alkoholischen Lösung eine längere Zeit beständige, rein kornblumenblaue Färbung.

Zur Analyse wurde bei 34° und 0,6 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₇ H ₁₀ O ₃ (142,15)	Ber. C 59,14	H 7,09	OCH ₃ 21,83
	Gef. » 59,15	» 7,14	» 21,78

2. 3-Methoxy-cyclohexan-1,2-diol (III)

2,0 g Dihydropyrogallol-monomethyläther wurden in 50 cem abs. Methanol gelöst und mit Hilfe von 0,5 g Platinosyd hydriert. Dabei nahm die Substanz bei 16° im Verlaufe von 5 Stunden 632 cem (red.) Wasserstoff auf. (Ber. für 2 Mole H₂ 630 cem.) Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde durch Destillation vom Methanol befreit. Der zurückgebliebene farblose Sirup wurde i. V. bei 12 mm destilliert, wobei er fast vollständig zwischen 120° und 123° überging. Die Rektifikation bei 0,4 mm ergab eine Siedetemperatur von 78,5—80,5°. Das Destillat kristallisierte nach kurzem Stehen völlig durch. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan wurden verschiedene Kristallfraktionen erhalten, die verschiedene Schmelzpunkte zwischen 50° und 64° zeigten, die sich aber analytisch nicht unterschieden (Racemate).

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol, Dioxan, in der Wärme löslich in Cyclohexan, unlöslich in Petroläther. Sie gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.

Zur Analyse wurde bei 34° und 0,6 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₇ H ₁₄ O ₃ (146,18)	Ber. C 57,51	H 9,65	OCH ₃ 21,23	OH 23,27 ¹⁴⁾
	Gef. » 57,67	» 9,57	» 21,04	» 23,05

Perjodatspaltung. 0,1547 g Substanz, in 10 cem Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 0,428 g NaJO₄ in 20 cem Wasser versetzt. Nach 12-stündigem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde mit n/10-Arsenik-Lösung zurücktitriert¹⁵⁾. Dabei ergab sich nach Abzug des Blindwertes ein Verbrauch von 11,9 cem n/10-NaJO₄. (Ber. für eine α-Glykolgruppierung 10,6 cem n/10-NaJO₄.)

3. α-Methoxy-adipinsäure (IV)

a) Durch Oxidation von 3-Methoxy-cyclohexan-1,2-diol

1,765 g 3-Methoxy-cyclohexan-1,2-diol (Schmp. 56°) wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer Mischung von 108 cem n-Kaliumpermanganat und 50 cem 2n-Natronlauge versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur war die Permanganatfarbe verschwunden. Der ausgeschiedene Braunstein wurde abfiltriert und mit etwas heißem, alkalischem Wasser ausgewaschen. Beim 5-stündigen, kontinuierlichen Ausäthern der vereinigten, noch alkalischen Filtrate gingen 0,112 g einer neutralen Substanz in den Äther, die sich schließlich als Ausgangsmaterial identifizieren ließ. Darauf wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und erneut im Extraktionsapparat erschöpfend ausgeäthert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein farbloser Sirup zurück, der beim Anreiben rasch kristallisierte. Die Ausbeute betrug 1,5 g (73% d. Th.).

Die Kristalle lösen sich leicht in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Essigester, Chloroform, Eisessig, schwer in Benzol. Durch Umkristallisieren aus Benzol oder aus Essigester-Cyclohexan werden lange, feine Prismen erhalten, die bei 78° schmelzen.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,6 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₇ H ₁₂ O ₅ (176,17)	Ber. C 47,72	H 6,87	OCH ₃ 17,62	COOH 2,0
	Gef. » 47,83	» 6,92	» 17,56	» 2,0

¹⁴⁾ A. Vorley und Fr. Bölsing, B. 34, 3354 (1901).

¹⁵⁾ Treadwell, Kurzes Lehrb. d. analyt. Chemie II, Leipzig 1930, S. 571.

Dimethylester. 0,5 g der Säure wurden in methanolischer Lösung durch Zugabe von überschüssiger, destillierter, ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach einstündigem Stehen unter Eiskühlung wurden die Lösungsmittel mit dem Diazomethan-Überschuß abgedampft und der zurückgebliebene dünne Sirup i. V. destilliert. Dabei ging die Substanz fast restlos zwischen 126,5 und 127,5°/12 mm über.

$C_9H_{16}O_5$ (204,22) Ber. C 52,93 H 7,90 OCH_3 45,59
Gef. » 53,40, 52,86 » 7,93, 7,55 » 45,11, 44,92

b) Durch Methylierung von α -Oxyadipinsäure

2 g α -Oxyadipinsäure¹¹⁾ wurden in methanolischer Lösung mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Dabei trat auch bei Anwesenheit eines Überschusses an Diazomethan keine Weitermethylierung am aliphatischen Hydroxyl ein¹⁶⁾. Nach Vertreiben der Lösungsmittel wurde i. V. destilliert, wobei der α -Oxyadipinsäure-dimethylester konstant bei 142°/12 mm überging.

$C_8H_{14}O_5$ (190,20) Ber. OCH_3 32,63 Gef. OCH_3 32,37

1,6 g dieses Dimethylesters wurden in 5 ccm Methyljodid gelöst und mit 2,5 g frisch bereitetem Silberoxyd versetzt. Nach kurzer Zeit erwärmte sich das Reaktionsgemisch spontan. Es wurde eine Stunde sich selbst überlassen und darauf zwei Stunden unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad erhitzt. In der gleichen Weise wurde noch einmal mit 3 ccm Methyljodid und 5 g Silberoxyd nachmethyliert. Anschließend wurde mit Aceton verdünnt, filtriert und der Rückstand mit Aceton ausgewaschen. Nach Verdampfen des Acetons und des Methyljodids blieb ein gelblicher Sirup zurück, der fast vollständig bei 126 bis 128°/12 mm überdestillierte. Dieser α -Methoxy-adipinsäure-dimethylester stellt einen dünnen farblosen Sirup dar, der bei der Rektifikation geschlossen bei 126,5—127,5°/12 mm übergeht.

$C_9H_{16}O_5$ (204,22) Ber. OCH_3 45,59 Gef. 45,17

1,0 g α -Methoxy-adipinsäure-dimethylester wurde mit 10 ccm 2n-Natronlauge versetzt und so lange Methanol zugefügt, bis eine homogene Lösung hergestellt war. Nun wurde zwei Stunden im offenen Erlenmeyerkölbchen erwärmt, wobei das verdampfende Methanol durch Wasser ersetzt wurde. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Der farblose Sirup, der nach Abdampfen des Äthers zurückblieb, kristallisierte beim Anreiben rasch und vollständig. Die Substanz hatte nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 78°.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,6 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_7H_{12}O_5$ (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87 OCH_3 17,62 $COOH$ 2,0
Gef. » 47,85 » 7,02 » 17,61 » 2,0

Auch in der Kristallform und in der Löslichkeit zeigte die Substanz keinen Unterschied mit dem auf anderem Weg erhaltenen Produkt IV. Die Identität der beiden Verbindungen wurde durch den Mischschmelzpunkt erbracht, bei dem keine Depression festzustellen war.

Die Analysen wurden zum größten Teil im Mikro-Labor des hiesigen Chemischen Institutes ausgeführt, wofür wir Herrn Dr. A. Götz und Herrn H. J. Gänzler zu Dank verpflichtet sind.

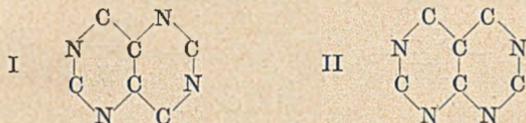
¹⁶⁾ In Übereinstimmung zum α, α' -Dioxy-adipinsäure-dimethylester, O. Th. Schmidt und H. Kraft, B. 74, 46 (1941).

Tetraoxy-homopurin und Trioxy-homopurin, zwei Ringhomologe der Harnsäure bzw. des Xanthins (Über Pyrimidino-pyrimidine I)

Von *F. G. Fischer* und *J. Roch*

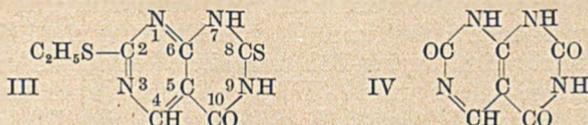
(Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg)
(Eingegangen am 21. März 1951)

Es gibt 6 geometrische Möglichkeiten der Anellierung von 2 Pyrimidin-Ringen durch zwei gemeinsame Atome¹). Beschränkt man sich jedoch auf Verbindungen vom Typ des Tetraazaphthalins, auf solche also, die zwei gemeinsame C-Ringatome enthalten, dann bleiben nur die zwei isomeren Ringsysteme I und II übrig.



Doppelring I ist durch die Anwesenheit sowohl von C wie von N in den beiden peri-Stellungen charakterisiert, während Doppelring II jeweils zwei C-Atome, bzw. zwei N-Atome peri-gestellt enthält.

Dieser zweite Ring hat die gleiche Anordnung der Glieder, wie der stickstoffhaltige Doppelring des aus Aneurin entstehenden Thiochroms. Von ihm sind auch einige synthetische Derivate bekannt: T. B. Johnson und Y. F. Chi¹) haben als ersten dieser Stoffe eine von ihnen als 2-Äthylmercapto-8-thio-10-oxydipyrimidin-(1,3,7,9) bezeichnete Substanz III dargestellt²) und daraus schließlich, als letzte Stufe einer langen Reaktionsfolge, den 2,8,10-Trioxydipyrimidin-(1,3,7,9) genannten Stoff IV.



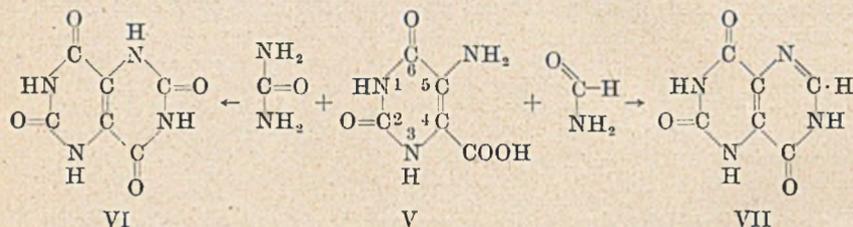
¹) Vgl. die Übersicht von T. B. Johnson und Y. F. Chi, *Rec.* **49**, 197 (1930), die allerdings Fehler enthält.

²) Im *Chem. Zentralblatt* **1930**, I, 3192 ist die Verbindung III zwar ebenso wie durch die Autoren benannt, aber durch eine mit der Originalarbeit nicht übereinstimmende, unrichtige Strukturformel gekennzeichnet, die III als Derivat von Ring I erscheinen läßt.

Substanzen mit dem Skelett des Doppelringes I wurden bisher weder als Naturstoffe entdeckt, noch als synthetische Produkte beschrieben. Schon des Vergleiches mit den Purinen und den Pteridinen halber verdienen jedoch Derivate dieses Heterobicyclus unser Interesse.

Wir fanden, daß Stoffe mit derartigem Gerüst sich darstellen lassen von Pyrimidinen ausgehend, die an den Atomen 4 und 5 bereits Gruppen mit dem Kohlenstoff-, bzw. Stickstoff-Atom enthalten, die zur Bildung des zweiten Pyrimidin-Ringes benötigt werden.

So läßt sich 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (V) mit Harnstoff umsetzen zur Verbindung VI, mit Formamid zur Verbindung VII.



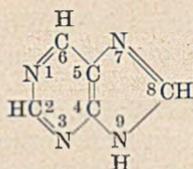
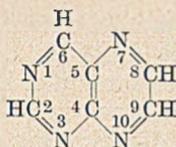
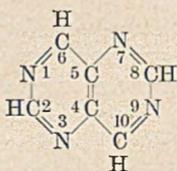
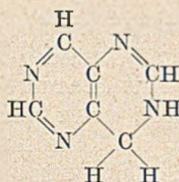
In der vorliegenden Mitteilung sollen sich unsere Angaben über die Derivate des neuen Doppelringes auf diese beiden Reaktionen sowie die Eigenschaften der entstehenden Stoffe beschränken.

Vor Schilderung der Versuche erscheint es jedoch notwendig, auf einige Nomenklatur-Fragen einzugehen: Verbindungen mit zwei kondensierten Pyrimidin-Kernen sind als Pyrimidinopyrimidine zu bezeichnen³⁾. Ein einheitliches System der Ringglieder-Numerierung bei kondensierten Zwei- oder Drei-Ring-Verbindungen mit einem oder mehreren Pyrimidin-Kernen ist bisher nicht vorgeschlagen worden. Es ist zweckmäßig, die Numerierung der Ringatome von Pyrimidinopyrimidinen in Fortsetzung der Pyrimidinring-Zählung (siehe V) und in Anlehnung an die Bezifferung der Purine (VIII) (und damit auch an die der Pteridine (IX)⁴⁾ auszuführen, d. h. nach Formelbild X⁵⁾.

³⁾ Wir finden die von T. B. Johnson l. c. gebrauchte Bezeichnung „Dipyrimidine“ nicht zweckmäßig.

⁴⁾ H. Wieland und R. Purmann, A. 544, 163 (1940); R. Purmann, A. 544, 182 (1941).

⁵⁾ Vgl. jedoch T. B. Johnson l. c. Die dort gewählte Bezifferung ist in Formelbild III wiedergegeben.


 VIII Purin $C_6H_4N_4$

 IX Pteridin $C_6H_4N_4$

 X Homopurin $C_6H_4N_4$
 = 7,9-Pyrimidino-pyrimidin-(1,3)


XI 9,10-Dihydro-homopurin

Zur eindeutigen Kennzeichnung der strukturisomeren Pyrimidinopyrimidine ist außer der Angabe der Ziffern der N-Atome auch jene der gemeinsamen Ring-Atome erforderlich. Verbindungen vom Typ des Doppelringes I sind also 7,9-Pyrimidino-4',5':4,5-pyrimidine-(1,3), solche die sich von Doppelring II ableiten 8,10-Pyrimidino-4',5':4,5-pyrimidine-(1,3). Man erkennt, daß die eindeutige Bezeichnung von Derivaten der beiden Doppelringe nach der systematischen Nomenklatur recht umständlich wäre.

Zur Vereinfachung der Benennung der zu beschreibenden Derivate von Doppelring I, sowie sicheren Unterscheidung der isomeren Doppelringe, schlagen wir für die Grundsubstanz X die Bezeichnung „Homopurin“ vor. Das Homopurin unterscheidet sich vom Purin durch die zwischen die Atome 4 und 9 eingeschobene CH-Gruppe, und da das H-Atom am N 9 fortfällt, in der Summenformel nur durch ein zusätzliches C-Atom, gleich dem Pteridin (IX), in dem ja ein Pyrimidin- mit einem Pyrazin-Ring anelliert ist. Im engeren Sinne des Wortes „homolog“ käme einem Ring-Homologen des Purins Formel XI zu⁶⁾. Nach dem hier gemachten Vorschlag wäre dieser Stoff jedoch als 9,10-Dihydro-homopurin zu bezeichnen. Nach diesem Vorschlag ist also Verbindung VI als 2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin, Verbindung VII als 2,6,10-Trioxo-homopurin zu benennen⁷⁾.

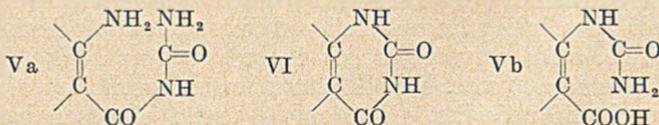
⁶⁾ Vgl. F. Sachs und G. Meyerheim, B. 41, 3957 (1908).

⁷⁾ In Anlehnung an die Gepflogenheiten in der Pyrimidin- und Purin-Chemie werden hier die sauerstoffhaltigen Derivate des Homopurins zwar durch Oxo-Formeln dargestellt (siehe folgende Mitteilung), wie in VI und VII, jedoch als Oxy-Verbindungen bezeichnet.

Die Bezeichnung des neuen Ringsystems als „Homopurin“ hat auch den Vorteil, daß jene Derivate, die sich von bekannten, seit alters her mit Trivialnamen bezeichneten Purinen (wie Harnsäure, Xanthin, Adenin usw.) nur durch die Ringerweiterung durch das C-Atom 10 und den Substituenten dort unterscheiden, in der trivialen Benennung daran angelehnt werden können. Das Tetraoxyhomopurin VI läßt sich als Oxy-homoharnsäure, das Trioxyhomopurin VII als Oxy-homoxanthin bezeichnen⁸⁾.

Wie schon erwähnt wurde, entsteht *Oxy-homoharnsäure* VI beim Verschmelzen von 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (= Amino-orotsäure)⁹⁾ V mit Harnstoff, und zwar am reichlichsten (mit 80-proc. Ausbeute), wenn Harnstoff in einem derartigen Überschuß verwendet wird, daß die Aminosäure sich vollständig in seiner Schmelze löst. Die Bildung des Doppelringes geht von 160° an mit merklicher Geschwindigkeit vor sich, bei 180–200° in wenigen Minuten. Das Gelingen der Ringschluß-Reaktion bei dieser relativ hohen Temperatur ist insofern überraschend, als Amino-uracilcarbonsäure schon von 150° an Kohlendioxyd abspaltet und zu Amino-uracil wird¹⁰⁾.

Diese Decarboxylierung ist auch zweifellos die Konkurrenzreaktion, die den Ringschluß nicht hundertprozentig vor sich gehen läßt. Daß sie jedoch in den Hintergrund tritt, ist damit zu erklären, daß schon bei tieferer Temperatur das Carboxyl der Säure V durch Ureid-Bildung gefesselt wird (Va). Etwa von 160° an schließt sich dann unter Ammoniak-Abspaltung das Ureid zum Ring VI.



Außer diesem Hauptweg der Umsetzung scheint eine zweite Reaktionsfolge noch möglich: Die bei der Hitzezersetzung des Harnstoffs entstehende Cyansäure könnte mit Amino-uracilcarbonsäure zu 5-Ureido-uracilcarbonsäure-(4) Vb reagieren, die dann Wasser abspaltet.

Tatsächlich bildet sich *Oxy-homoharnsäure*, wie wir fanden, in ebenfalls sehr guter Ausbeute beim Erhitzen der Amino-uracil-

⁸⁾ 2,6,8-Trioxo-homopurin wäre Homoharnsäure, 2,6-Dioxy-homopurin wäre Homoxanthin.

⁹⁾ 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) ist das einzige mögliche Amino-Derivat der in der Molke aufgefundenen Orotsäure (Uracilcarbonsäure-(4)).

¹⁰⁾ A. Köhler, A. 236, 32 (1886).

carbonsäure auf 170–200° mit einem Gemisch von Kaliumcyanat und Ammoniumchlorid oder -sulfat. Unterbricht man jedoch die Reaktion nach dem Eindampfen einer wäßrigen Lösung dieses Gemisches auf dem Wasserbad, so ist keine Ureido-carbonsäure Vb, sondern lediglich die unveränderte Amino-säure nachzuweisen. Währenddessen ist die Harnstoff-Bildung aus Ammonium- und Cyanat-Ionen in bekannter Weise abgelaufen. Auch bei diesen Ansätzen erfolgt also der Ringschluß aus Amino-orotsäure und Harnstoff. Die Versuche schließen jedoch nicht aus, daß bei höheren Temperaturen aus Harnstoff entstehendes Cyanat mit der Aminosäure reagieren kann.

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir übrigens, daß schon R. Behrend in einer seiner klassischen Arbeiten „Zur Synthese von Körpern der Harnsäure-Reihe“¹¹⁾ Versuche unternahm, um aus Amino-uracilcarbonsäure den Doppelring der von ihm „Diureid“ genannten Verbindung VI zu bilden, jedoch ohne Ergebnis. Aus den kurzen Angaben geht hervor, daß nach Erwärmen der Aminosäure mit einer wäßrigen Lösung von Kaliumcyanat, oder mit einer alkoholischen Lösung dieses Salzes auf 180–200°, selbst durch Erhitzen mit Harnstoff (!) nur die unveränderte Säure, bzw. ihr Kaliumsalz zurückgewonnen wurde. Vermutlich hat die Kenntnis der Decarboxylierungstemperatur der Amino-uracilcarbonsäure daran gehindert, die Schmelze höher als auf 150° zu erhitzen.

Es ist ein leichtes, die sehr wenig in Wasser lösliche Oxy-homoharnsäure aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, entweder als solche oder als gut kristallisierendes Di-Natriumsalz, das ebenfalls schwer wasserlöslich ist. Der Eintritt des Ringschlusses verrät sich schon in kleinsten Stoffmengen durch die hellblaue, starke Fluoreszenz der ammoniakalischen oder ätzalkalischen Lösungen der Oxy-homoharnsäure. Diese ist schon in diffusem Tageslicht bemerkbar; im gefilterten UV-Licht gestattet sie noch 0,1 γ pro ccm zu erkennen. Auch Oxy-homoxanthin und alle anderen bisher untersuchten Homopurin-Derivate fluoreszieren stark im Sichtbaren bei Anregung mit langwelligem, ultravioletem Licht.

Einen Schmelzpunkt hat Oxy-homoharnsäure nicht; Temperaturen bis 400° hält sie ohne Zersetzung aus.

Ihre enge strukturelle Beziehung zu Harnsäure äußert sich in verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften, wie aus den Angaben des Versuchsteiles hervorgeht. Ihre zur Abscheidung kommenden Alkalisalze enthalten 2 Metallionen. Doch geht aus der Titrationskurve und aus den Fluoreszenz-Intensitäten ihrer Lösungen steigender Alkalität hervor¹²⁾, daß Oxy-homoharnsäure auch primäre Salze bildet.

¹¹⁾ A. 240, 1 (1887).

¹²⁾ Siehe die nächste Mitteilung.

Der Ersatz des Imidazolringes der Harnsäure durch einen zweiten Pyrimidin-Kern macht sich in der viel größeren Beständigkeit der neuen Verbindung gegen Oxydationsmittel bemerkbar: Die Murexid-Probe mit Salpetersäure sowie mit Chlorwasser verläuft negativ; Oxy-homoharnsäure verträgt das Erwärmen mit Salpetersäure ohne Veränderung. Die Reaktion nach Wheeler und Johnson mit Bromwasser wird ebenfalls nicht gegeben. Auch bei alkalischen Oxydationen sind starke Unterschiede vorhanden: Permanganat-Lösung wird durch Oxy-homoharnsäure viel langsamer reduziert als durch Harnsäure; mit Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure tritt selbst in ätzalkalischem Medium keine Blaufärbung auf; ammoniakalische Silberlösung wird nicht reduziert. Wasserstoffsperoxyd greift nur in der Wärme alkalische Oxy-homoharnsäure-Lösungen an, molekularer Sauerstoff im Laufe einiger Tage nicht merkbar, falls Licht ausgeschlossen wird. Im Sonnenlicht tritt an der Luft ziemlich schnelle Zerstörung der fluoreszierenden Säure ein.

Auch die Umsetzung zwischen Amino-oro-tsäure V und Formamid zum 2,6,10-Trioxy-homopurin (Oxy-homoxanthin VII) erfolgt erst von etwa 160° aufwärts mit brauchbarer Geschwindigkeit. Man beobachtet schon bei tieferer Temperatur die Bildung von formylierter Aminosäure, die besonders schnell erfolgt, wenn dem Reaktionsgemisch freie Ameisensäure zugesetzt wird (nach Versuchen von W. P. Neumann). Der Ringschluß tritt ein, sobald durch thermische Zersetzung des Formamids (neben Kohlenmonoxyd) weiteres Ammoniak frei und das Gemisch dadurch alkalisch wird.

Auch bei dieser Umsetzung schränkt die Decarboxylierung der Amino-oro-tsäure unter Bildung von 5-Formylamino-uracil die Ringschluß-Reaktion ein. Doch läßt sich das Oxy-homoxanthin in 60—65% der theoretisch möglichen Ausbeute isolieren.

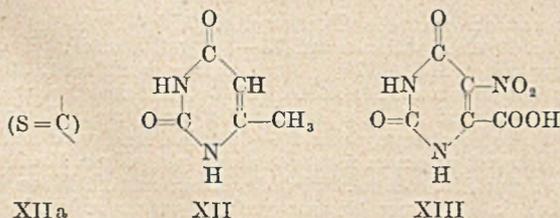
Oxy-homoxanthin schmilzt ebenfalls beim Erhitzen nicht und zersetzt sich erst über 400°; es ist in Wasser sehr schwer löslich, wenn auch etwas besser als Oxy-homoharnsäure. Es bildet ein gut kristallisierendes Di-Natriumsalz. Aus seinem Verhalten bei der Titration und der Fluoreszenz alkalischer Lösungen geht die Bildung auch primärer Alkalisalze hervor. Aus ammoniakalischer Lösung kristallisiert das Mono-ammoniumsalz (W. P. Neumann).

Gegen Oxydationen in saurem und alkalischem Medium ist Oxy-homoxanthin ebenso wie Oxy-homoharnsäure beständiger als Harnsäure oder Xanthin. Es reduziert z. B. im Gegensatz zu diesen beiden Purinen ammoniakalische Silberlösung nicht, gibt mit Phosphormolybdänsäure keine Blaufärbung und auch keine Murexid-Reaktion.

Durch Alkylierung von Oxy-homoharnsäure und von Oxy-homoxanthin oder durch Umsatz entsprechend alkylierter Ausgangsstoffe bei den Ringschluß-Reaktionen lassen sich — wie in der Purin-Chemie — Alkyl-Derivate der beiden Homopurine erhalten.

Dargestellt wurden bisher die 9-Methyl-oxyhomoharnsäure (ohne Schmp.), eine Trimethyl-oxyhomoharnsäure vom unscharfen Schmp. 320—324°, die 1,3,7,9-Tetramethyl-oxyhomoharnsäure (Schmp. 220—223°), die 1,3,7,9-Tetrabenzyl-oxyhomoharnsäure (Schmp. 219—221°) und schließlich das Trimethyl-oxyhomoxanthin (Oxy-homocoffein) vom Schmp. 268 bis 270°. Doch soll über alkylierte Homopurine erst später ausführlicher berichtet werden.

Die als Ausgangsstoff für die geschilderten Reaktionen benötigte 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) V ist von R. Behrend¹³⁾ mittels Stannit aus der entsprechenden Nitrosäure XIII gewonnen worden; diese war aus 4-Methyl-uracil XII durch rauchende Salpetersäure hergestellt¹⁴⁾, die in einer Operation nitriert und oxydiert. Da wir für die Synthese von 4-Methyl-2-thiouracil (XIIa) aus Acetessigester und Thioharnstoff eine sehr einfache und ergiebige Methode der Kondensation in wäßrigem Medium ausgearbeitet hatten, die diese Substanz leichter in größeren Mengen herzustellen erlaubt als Methyl-uracil, wurde die Nitro-uracilcarbonsäure XIII aus der Thioverbindung gemacht, was ebenfalls in einer Operation möglich ist.



Zur Reduktion der Nitrosäure zur Aminosäure fanden wir Natriumdithionit viel geeigneter als Stannit.

Die näheren Angaben über die Herstellung von 4-Methyl-2-thiouracil, seine Umwandlung in 5-Nitro-uracilcarbonsäure-(4) und deren Reduktion zu Amino-orotsäure finden sich hier anschließend.

¹³⁾ A. 240, 1 (1887).

¹⁴⁾ R. Behrend, A. 229, 1 (1885); R. Behrend und O. Roosen, A. 251, 238 (1889).

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 4-Methyl-2-thiouracil

Die Kondensation von Thioharnstoff mit Acetessigester erfolgt schon beim Erhitzen beider Stoffe ohne Zusätze, jedoch in wechselndem und nur geringem Umfang¹⁵⁾. Etwas besser geht sie in alkoholischer Lösung unter Zugabe von wenig konz. Salzsäure¹⁶⁾. Nahezu quantitative Ausbeute erhält man durch Umsetzung der beiden Komponenten in abs. alkoholischer Lösung unter Einwirkung von 2 Mol Natriumäthylat¹⁷⁾.

Gute Ausbeuten lassen sich jedoch auch erzielen durch die weit bequemere Kondensation mittels wäßriger Lauge; sie werden nahezu quantitativ, wenn mit wasserfreier Pottasche kondensiert und ein 50-proc. Überschuß an Acetessigester verwendet wird.

a) Kondensation mittels Kalilauge. 6 Mol Thioharnstoff (456 g) werden in einem emaillierten 10-l-Topf mit 7 Mol Acetessigester (910 g) übergossen und durch Erwärmen auf 50—60° zum größten Teil gelöst. Nach Abdröhen der Heizflamme wird unter stetigem, starkem Umrühren mit einem Holzstab die noch heiße Lösung von 7 Mol Kaliumhydroxyd (430 g KOH depurat.) in 250 ccm Wasser zugesetzt. Die ersten $\frac{2}{3}$ der Lauge können schnell hinzugegossen werden; der Rest, nach dem Einsetzen der wärmeentbindenden Reaktion, soll jedoch in dünnem Strahl zugefügt und durch wirksame Rührung sofort verteilt werden. Man beobachtet bei Zugabe der Lauge zunächst eine Niederschlagsbildung, dann völlige Lösung, schließlich Abscheidung des Kaliumsalzes des Methyl-thiouracils und, unter Wegsieden des freiwerdenden Äthanol, Erstarrung der ganzen Reaktionsmasse.

Nach dem Abkühlen wird der feste Kuchen mit 2 l Wasser aufgeschlämmt und in 700 ccm konz. Salzsäure, die zuvor mit 0,5 l Wasser verdünnt war, eingegossen. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, auf der Nutsche mit möglichst wenig Wasser frei von Kaliumchlorid gewaschen, schließlich bei 110—120° getrocknet. Man erhält 640—650 g feinkristallines, rein weißes Methyl-thiouracil. Auf Thioharnstoff bezogen sind das etwa 75 Proc. der theoretisch möglichen Menge (852 g). Eine Aufarbeitung der Mutterlauge lohnt nicht.

b) Kondensation mittels Pottasche. 6 Mol Thioharnstoff werden in 500 ccm Wasser durch Erwärmen auf 75—80° gelöst und nach dem Abstellen der Heizflamme mit 9 Mol (1170 g) Acetessigester vermischt. Man trägt dann unter starkem Umrühren schnell 9 Mol (1566 g) feinzerteilte, wasserfreie Pottasche (95-proc.) ein und rührt weiter kräftig um, bis die Reaktionsmischung unter starker Solbsterwärmung (bis 90—95°) Kohlendioxyd-Entwicklung und Absieden von Äthanol zu einem fast trockenen, pulverigen Kuchen erstarrt ist. Nach zweistündigem Stehenlassen wird die Masse mit 2 l Wasser versetzt, wie oben beschrieben in Salzsäure eingetragen und weiter aufgearbeitet. Zum Ansäuern werden 1700—1800 ccm konz. Salzsäure benötigt. Das dabei auftretende Schäumen wird durch einige Tropfen Oktanol vermindert. Man erhält 800—810 g Methyl-thiouracil. Das sind, auf Thioharnstoff bezogen, 95 Proc. d. Th.

Darstellung von 5-Nitro-uracilcarbonsäure-(4)
(Nitro-oro-tsäure)

0,1 Mol (14,2 g) trockenes, feingepulvertes Methyl-thiouracil wird in kleinen Portionen in ein Gemisch von 50 ccm rauchender Salpetersäure (D = 1,48) und 20 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen. Durch Kühlen, bzw. Erwärmen hält

¹⁵⁾ Nencki und Sieber, Journ. f. Prakt. Ch. N. F. 25, 72 (1882).

¹⁶⁾ R. List, A. 236, 1 (1886).

¹⁷⁾ Wheeler und McFarland, Am. Chem. Journ. 42, 105 (1910).

man die Temperatur zwischen 50—60° und eine lebhaft, doch nicht zu heftige Entwicklung von Stickoxyden im Gange. Für das Auffangen oder Abführen der entweichenden Gase muß gesorgt werden. Nachdem die Substanz vollständig eingetragen und die Reaktion im Abklingen ist ($\frac{1}{2}$ Stunde), wird die Flüssigkeit noch 1 Stunde bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erwärmt. Dem erkalteten, hellgelben Gemisch werden 100 ccm Wasser und 50 ccm 8 n-Kalilauge zugegeben. Nach 12-stündigem Stehenlassen hat sich das saure Kaliumsalz der Nitro-orotsäure grobkristallin und nahezu vollständig abgeschieden. Es wird abgesaugt, dreifach mit wenig Wasser gewaschen und bei 60—70° getrocknet. Das Salz ist elfenbeingelb und völlig schwefelfrei. Die Zusammensetzung entspricht der von R. Behrend angegebenen, mit einem Kristallwasser. Die Ausbeute beträgt 13—14 g (50—55 Proc. d. Th.). Bei Verwendung einer Salpetersäure von größerer oder geringerer Dichte ist die Ausbeute bedeutend schlechter. Besonders zu Beginn der Reaktion muß sorgfältig vermieden werden, daß die Temperatur zu hoch ansteigt, da sonst die Oxydation äußerst heftig verläuft und nur wenig Nitrosäure erhalten wird.

5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (Amino-orotsäure)

R. Behrend¹⁸⁾ hat die Reduktion der Nitro-Säure mit Stannit-Lösung ausgeführt, nachdem die Reduktion mit Zinn und Salzsäure durch A. Koehler¹⁹⁾ nur sehr geringe Ausbeuten ergeben hatte. Wir fanden am vorteilhaftesten die Reduktion mit Natriumdithionit.

0,2 Mol (51,4 g) des sauren Kaliumsalzes der Nitro-orotsäure werden im Laufe einiger Minuten unter Umrühren in eine frisch hergestellte Lösung von 0,6 Mol Natriumdithionit (ca. 115 g des technischen Präparates) in 500 ccm Wasser eingetragen. Die Temperatur des Reduktionsansatzes wird durch Außenkühlung unter 30° gehalten. Das Kaliumsalz löst sich und die Aminosäure scheidet sich größtenteils sofort aus, jedoch (trotz der schwefligsauren Reaktion) als Alkalisalz.

Nach $\frac{1}{2}$ Stunde überzeugt man sich, daß die Reaktionsmischung noch unverbrauchtes Reduktionsmittel enthält (Prüfung z. B. durch Tüpfeln auf Methylenblau-Papier), säuert durch Zugabe von 130 ccm konz. Salzsäure stark an und läßt zur vollständigen Abscheidung der freien Aminosäure noch 3 Stunden stehen. Die Säure wird abgesaugt, auf der Nutsche mit wenig Wasser salzfrei gewaschen und mit Aceton entwässert, schließlich im Exsiccator oder im Trockenschrank bei 60° getrocknet. Eine Trocknung bei höherer Temperatur liefert teilweise zersetzte Präparate. In der geschilderten Weise erhält man die Amino-orotsäure in 90-proc. Ausbeute (30—31 g), feinkristallin und elfenbeinweiß. Sie ist für die Kondensationsansätze ohne weiteres brauchbar.

Durch kurzes Kochen ihrer ammoniakalischen Lösung mit Tierkohle wird die Amino-orotsäure völlig entfärbt; sie kristallisiert dann (im Gegensatz zu den Angaben von A. Koehler und R. Behrend) in farblosen Nadeln. Ihre ammoniakalische Lösung fluoresziert im gefilterten UV-Licht intensiv violett-blau; auf Zugabe von Ätzalkalium verschwindet die Fluoreszenz fast ganz und wird himmelblau.

2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin (Oxy-homoharnsäure)

34,2 g (0,2 Mol) trockene, feingepulverte Amino-orotsäure werden in die auf 135—140° erhitzte Schmelze aus 120 g (2 Mol) Harnstoff eingeührt. Die Säure löst sich ohne Kohlendioxyd-Entwicklung auf. Durch die gelben Verunreinigungen des Rohproduktes wird die Schmelze grün.

Die Temperatur der Schmelze wird eine halbe Stunde auf 140—150° gehalten, dann im Verlauf einer weiteren halben Stunde bis auf 210° erhöht und einige

¹⁸⁾ A. 240, 1 (1887).

¹⁹⁾ A. 236, 32 (1886).

Minuten so hoch belassen. Die Hauptmenge des Harnstoffs zersetzt sich dabei in bekannter Weise und die Schmelze wird durch die sich ausscheidende Säure zu einem zähflüssigen Brei. Zur besseren Zerteilung wird das Reaktionsgemisch noch heiß unter Umrühren mit etwas Wasser bespritzt.

Die Abtrennung der sehr schwer löslichen *Oxy-homoharnsäure* von den Nebenprodukten (Amino-uracil, Biuret, vor allem Cyanursäure) kann durch wiederholtes Auskochen mit Wasser erfolgen. Einfacher und wirksamer ist jedoch ihre Abscheidung als *Natriumsalz*, das viel schwerer löslich ist als jenes der Cyanursäure.

Man fügt zu dem in wenig Wasser aufgenommenen Reaktionsgemisch 400 cem 2n-Natronlauge und erhitzt die Aufschlammung bis zum Sieden. Nach einstündigem Stehenlassen der erkalteten Lösung wird das fast farblose, mikrokristalline Natriumsalz von der gelbroten Lösung abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Durch Zugabe von Essigsäure zu seiner Aufschlammung in 300 cem kochendem Wasser erhält man 31 g *Oxy-homoharnsäure* (80 Proc. d. Th.), noch schwach gelblich aber schon mikrokristallin und fast rein.

Zur vollständigen Entfärbung wird die Säure in der etwa 200-fachen Menge kochenden Wassers aufgeschlämmt und durch Zugabe der gerade erforderlichen Menge Natronlauge oder von Ammoniak gelöst. Nach kurzem Kochen der Lösung mit Tierkohle wird die Säure in der Hitze wieder mit Essigsäure gefällt.

Zur Darstellung der Analysen-Substanz wurde diese Reinigung über das Ammoniumsalz zweifach wiederholt, die Säure schließlich aus lauwärmer Lösung sehr fein verteilt gefällt und bei 170° 0,2 Torr. getrocknet.

$C_6H_4O_4N_4$ (196,1)	Bor. C 36,75	H 2,05	N 28,58
	Gef. » 36,86, 36,88	» 2,08, 1,96	» 28,35, 28,24

Der oben angegebene, große Überschuß an Harnstoff ist zur vollständigen Lösung der Amino-oro-tsäure in der Schmelze und zur Erzielung der angegebenen Ausbeute erforderlich. In Versuchen mit weniger Harnstoff waren die Ausbeuten wesentlich schlechter, in solchen mit 2—3 Mol Harnstoff z. B. nur 15—20 Proc. d. Th.

Mit besseren Ausbeuten, auch bei geringem Überschuß der zweiten Komponente, setzt sich die *Amino-oro-tsäure* mit *Kaliumcyanat* und *Ammoniumchlorid* um. Beispiel: 8,5 g (0,05 Mol) Amino-oro-tsäure, 20,3 g (0,25 Mol) Kaliumcyanat und 26,8 g (0,5 Mol) Ammoniumchlorid werden in 30 cem Wasser aufgenommen. Die Mischung wird im Ölbad zur Trockene eingedampft, bis auf 210° erhitzt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur belassen. Bei der Aufarbeitung der Schmelze werden 6,6 g (67 Proc. d. Th.) *Oxy-homoharnsäure* erhalten.

Eigenschaften der *Oxy-homoharnsäure* und ihrer Salze

Beim Erhitzen im Kupferblock zeigt *Oxy-homoharnsäure* bis 370° keine Veränderung; erst etwa 100° höher zersetzt sie sich, ohne zu schmelzen.

Die Säure ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser und verd. Mineralsäuren äußerst schwer löslich (bei Raumtemperatur etwa 1 mg/l). In konz. Schwefelsäure löst sie sich leicht, gleich der Harnsäure, und fällt bei Zugabe von Wasser unverändert wieder aus. In verd. Alkalien, auch in Ammoniak- und Natriumcarbonat-Lösungen, lösen sich in der Hitze einige g pro l unter Salzbildung auf. Dabei reagiert *Oxyhomoharnsäure* als zweibasige Säure. Saure Salze wurden nicht isoliert.

Vielfach leichter löslich als die Alkalisalze und das Ammoniumsalz sind ihre *Salze mit organischen Basen*, wie Piperidin, Piperazin und Triäthanolamin. Diese eignen sich daher zur Auflösung größerer Mengen der Säure zwecks Umfällung.

Mineralsäuren, organische Säuren und auch Kohlensäure fällen *Oxy-homoharnsäure* aus den Lösungen ihrer Salze meist in undeutlich kristalliner, körniger

Form aus. Nur aus heißen, stark verd. Lösungen scheidet sich die reine Säure in farblosen, mikroskopisch kleinen Prismen aus, die meistens zu Kreuzen oder Sternen verwachsen sind. Sie enthalten kein Kristallwasser, ebensowenig wie die körnige Form. Aus äußerst verd., heißen Lösungen bildet bei sehr langsamem Erkalten die Säure größere Kristalle, meist kreuzförmig miteinander verwachsene Prismen mit Einkerbungen an den Schmalseiten oder Nadeln, die Kristallwasser enthalten, und zwar 1,5 Mol. Auch durch Einleiten von Kohlendioxyd in eine heiße, sehr verd. alkalische Lösung des Natriumsalzes wird Oxy-homoharnsäure in besonders regelmäßigen, kristallwasserhaltigen Prismen gefällt. Freie Säure scheidet sich auch beim Wegkochen des Ammoniaks aus ammoniakalischen Lösungen aus; nur in Anwesenheit von viel überschüssigem Ammoniumhydroxyd scheiden diese beim Erkalten das Ammoniumsalz in farblosen Nadeln aus.

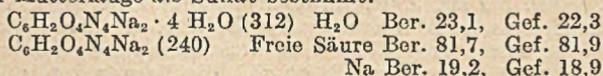
Noch schwerer löslich als die Alkalisalze sind jene der Erdalkalien. Äußerst schwer löslich sind alle bisher geprüften Schwermetall-Salze.

Das farblose Calciumsalz kann mikrokristallin ausfallen, während das farblose Bariumsalz, sowie das gelbe Bleisalz (teilweise löslich im Überschuß von Bleiacetat) und das farblose Quecksilber(II)-Salz nur amorph erhalten wurden.

Näher untersucht wurden das Natrium-, Kalium-, Kupfer-, Nickel- und Silbersalz.

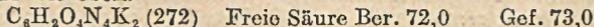
Nimmt man Oxy-homoharnsäure in so viel heißer, 0,1n-Natronlauge auf, daß die Lösung gerade phenolphthaleinalkalisches reagiert, so scheidet sich beim Erkalten das Natriumsalz in langen, dünnen, farblosen Nadeln, die meistens büschelförmig vereinigt sind. Diese Nadeln enthalten Kristallwasser, das über 100° abgegeben wird. Dabei wird das Salz auffälligerweise kräftig kanariengelb. Das wasserfreie Salz nimmt aus feuchter Luft kein Wasser wieder auf. Da das Natriumsalz in kalter, verd. Lauge schwer löslich ist (etwa 1 g pro Liter) und gut kristallisiert, eignet es sich zur Reinigung roher Säure-Präparate, wie schon oben erwähnt wurde.

Zur Analyse wurde das Salz bei 130°, 0,2 Torr. (P₂O₅) getrocknet, dann mit Schwefelsäure zerlegt. Nach Abtrennung und Wägung der freien Säure wurde das Na in der Mutterlauge als Sulfat bestimmt.



Das Kaliumsalz läßt sich analog dem Natriumsalz darstellen und kristallisiert wie dieses, wenn auch etwas langsamer, in dünnen, farblosen kristallwasserhaltigen Nadeln, die über 100° unter Wasserabgabe kanariengelb werden.

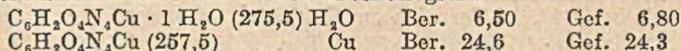
Analyse wie oben.



Scheidet sich das Dikaliumsalz aus einer noch heißen Lösung aus (Aufnahme der Säure in 2n-Kalilauge und Zugabe von Kaliumacetat), dann fällt es ebenfalls farblos doch amorph ohne Kristallwasser aus. Beim Erhitzen dieses Salzes tritt weder Gewichtsverlust noch Gelbfärbung auf. Seine Analyse ergab die gleiche Zusammensetzung wie beim entwässerten, gelben Salz.

Unter entsprechenden Bedingungen läßt sich auch ein amorphes, farbloses kristallwasserfreies Dinatriumsalz fällen.

Das Kupfer(II)-Salz der Oxy-homoharnsäure wurde durch Fällung ihrer ammoniakalischen Lösung mit ammoniakalischer Kupfersulfat-Lösung in hellgrünen, mikroskopisch kleinen Kristallkörnern erhalten. Sie verlieren über 100° i. V. 1 Mol Kristallwasser und werden dabei olivgrün.



Zur Bestimmung des Kupfer-Gehaltes wurde das wasserfreie Salz im Sauerstoff-Strom verascht.

Das *Nickel(II)-Salz* wurde analog dem Kupfersalz hergestellt und analysiert. Die hellgrüngelben Kriställchen enthalten ebenfalls 1 Mol Wasser und werden bei seiner Abgabe intensiver gelb.

$C_6H_9O_4N_4Ni \cdot 1 H_2O$ (270,7)	H_2O	Ber. 6,65	Gef. 6,70
$C_6H_2O_4N_4Ni$ (252,7)	Ni	Ber. 23,2	Gef. 22,7

Das *Silbersalz* wurde durch Fällung einer Lösung des Natriumsalzes in verd. Ammoniak mit der äquivalenten Menge einer ammoniakalischen Silbernitrat-Lösung (2 Mol $AgNO_3$ pro Mol Säure) erhalten. Das in kadmiumgelben Flocken ausgefüllte Salz wurde im Zentrifugenglas mit stark verd. Ammoniak und Wasser gewaschen, mit Aceton entwässert und bei 20° über P_2O_5 getrocknet.

Zur Kristallwasser-Bestimmung wurde bei 130° und 0,2 Torr weitergetrocknet. Das wasserfreie Salz ist olivgrün. Ag-Bestimmung durch Verglühen im Sauerstoff-Strom.

$C_6H_2O_4N_4Ag_2 \cdot 1 H_2O$ (428)	H_2O	Ber. 4,20	Gef. 4,55
$C_6H_2O_4N_4Ag_2$ (410)	Ag	Ber. 52,6	Gef. 51,6

Alle mit einem Überschuß von ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung gefällten, sonst gleichartig hergestellten Salze weisen einen Mehrgehalt von 1 Atom Silber auf (getrocknet bei 130°, 0,2 Torr.).

$C_6HO_4N_4Ag_3$ (517)	Ag	Ber. 62,8	Gef. 63,5
------------------------	----	-----------	-----------

Die i. V. bei 130° getrockneten Kupfer-, Nickel- und Silbersalze ziehen aus feuchter Luft wieder Wasser an. Dabei geht die dunklere Farbe der wasserfreien Salze in die hellere der wasserhaltigen über.

2,6,10-Trioxo-homopurin (Oxy-homoxanthin)

34,2 g (0,2 Mol) trockene, feingepulverte *Amino-orotsäure* werden in die auf 110—120° erhitzte Mischung von 80 cem (2 Mol) *Formamid* und 10 cem *Ameisensäure* (95-proc.) eingerührt. Die Säure löst sich zunächst, fällt aber alsbald verändert (formyliert) wieder aus. Beim weiteren Erhitzen der Mischung im Ölbad (in 30 Min. bis auf 180°) löst sich der Niederschlag wieder. Bei 190° beginnt dann die rasche Abscheidung des Reaktionsproduktes. Hält man die Temperatur der stetig umgerührten Reaktionsmischung eine weitere halbe Stunde auf etwa 200°, so verflüchtigt sich die Hauptmenge des Formamids unter Zersetzung und der Kolbeninhalt wird zu einem dicken, graubraunen Brei. Er wird noch heiß mit 150 cem Wasser versetzt, aufgekocht und warm abgesaugt. Man erhält 23—25 g *Oxy-homoxanthin* (60—65 Proc. d. Th.), noch hellgrau, aber schon recht rein und einheitlich kristallisiert (beiderseits zugespitzte Prismen). Zur weiteren Reinigung nimmt man den Niederschlag in 400 cem kochenden Wasser auf, löst ihn durch Zugabe von konz. Ammoniak als Ammoniumsalz, gibt zur Lösung Tierkohle und saugt sie kochendheiß ab. Durch Zutropfen von Eisessig bis zur Neutralität wird das Oxy-homoxanthin sofort als farbloser, körniger Niederschlag gefällt. Bei mikroskopischer Betrachtung erkennt man wetzsteinförmige Kristalle mit gezackten Kanten.

Beim Verkochen von Amino-orotsäure mit Formamid allein entsteht ebenfalls und in gleicher Ausbeute Oxy-homoxanthin. Doch bewirkt die Zugabe von Ameisensäure sofortige Formylierung und verhindert die Bildung brauner Zersetzungsprodukte aus Formamid.

Oxy-homoxanthin enthält 1 Mol Kristallwasser, das bei 130° nur zur Hälfte abgegeben wird, vollständig erst bei 170°. Bei 20° über P_2O_5 getrocknete Substanz wurde bei 130°, 0,2 Torr. bis zur Gewichtskonstanz weiter entwässert.

$C_6H_4O_3N_4 \cdot 1 H_2O$ (198,1)	H_2O	Ber. 9,08	Gef. 4,22	
$C_6H_4O_3N_4 \cdot 0,5 H_2O$ (189,1)		Ber. C 38,11	H 2,66	N 29,63
		Gef. » 38,29	» 2,70	» 29,28

Weitergetrocknet bei 170°, 2 Torr.; noch 4,53 Proc. Gewichtsverlust.

$C_6H_4O_3N_4$ (180)	Ber. C 40,10	H 2,23
	Gef. » 40,88	» 2,52

Oxy-homoxanthin verändert sich nicht beim Erhitzen auf 360°. Bei höherer Temperatur zersetzt es sich, ohne zu schmelzen. Die Verbindung ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser nur wenig löslicher als Oxy-homoharnsäure. Sie reduziert weder ammoniakalische Silberlösung noch alkalische Phosphormolybdat-Lösung. In verd. Alkalien löst sie sich leicht. Das in langen, farblosen Nadeln kristallisierende *Di-Natriumsalz* ist in kaltem Wasser wenig, in heißem ziemlich leicht löslich. Häufig auftretende Kristallisationsverzögerungen lassen sich durch Zugabe von Natriumacetat aufheben.

$C_6H_2O_3N_4Na_2 \cdot 3 H_2O$ (278)	Ber. H ₂ O 19,4; Na 16,6; Oxy-homoxanthin 64,0
	Gef. » 18,6 » 16,9 » 63,7

Entwässerung bei 130°, 0,2 Torr.

Na wurde sowohl durch Titration des Salzes mit HCl, wie als Sulfat (nach Abtrennung vom Oxy-homoxanthin) bestimmt.

Oxy-homoxanthin geht schon mit 1 Äquivalent 0,1n-NaOH in Lösung ($p_H = 8,0$). In der Lösung liegt das *Mono-Natriumsalz* vor. Äquivalent-Bestimmungen wurden durch Auflösen des Oxy-homoxanthins in überschüssiger 0,1n-NaOH und Rücktitration bis zum Umschlag von Kresolrot ausgeführt: Gef. 1,05, 0,99 Äquiv. Durch Versetzen der ammoniakalischen Lösung mit Ammoniumacetat wird ein *Mono-Ammoniumsalz* in langen Nadeln ausgeschieden.

$C_6H_5O_3N_4NH_4 \cdot 3 H_2O$ (251)	H ₂ O	Ber. 21,5	Gef. 22,1
	Oxy-homoxanthin	Ber. 71,3	Gef. 69,8

Das *Di-Kaliumsalz* bildet ebenfalls Nadeln, kristallisiert jedoch schlechter. Sehr schwer wasserlöslich sind das amorphe, farblose *Silbersalz* und das *Bleisalz*.

Aus der ersten, formamid-haltigen, heiß abgesaugten Mutterlauge des Oxy-homoxanthins scheiden sich beim Erkalten und längeren Stehen 11–12 g *5-Formylamino-uracil* ab. Durch Umkristallisation aus Wasser mit wenig Tierkohle wird es in farblosen, langen, oft gebogenen Nadelchen erhalten, die häufig zu Büschelchen oder Doppelpinseln zusammengewachsen sind. Die Verbindung wird bei raschem Erhitzen ab 280° braun und schmilzt unter Aufschäumen bei 310°. Siedendes Wasser löst 0,8 g in 100 ccm auf, kaltes nur wenige mg. In alkalischer Lösung tritt schnelle Hydrolyse ein. Phosphormolybdänsäure wird kräftig reduziert.

Nach dem Trocknen bei 130°, 0,2 Torr., enthält 5-Formylamino-uracil noch 0,5 Mol Kristallwasser.

$C_5H_5O_3N_3 \cdot 0,5 H_2O$ (164)	Ber. C 36,60	H 3,66	N 25,62
	Gef. » 36,70	» 3,73	» 26,01

Ein durch Formylierung von 5-Aminouracil erhaltenes Produkt zeigt gleiche Eigenschaften.

Diese Versuche und jene über die Salze des Oxy-homoxanthins wurden von W. P. Neumann ausgeführt.

Ultraviolett-Absorption und Fluoreszenz von 2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin und 2,6,10-Trioxo-homopurin

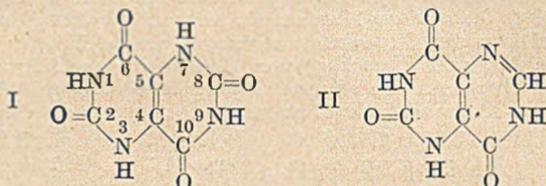
(Über Pyrimidino-pyrimidine II)

Von F. G. Fischer und Wilh. P. Neumann

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingegangen am 4. April 1951)

Zur genaueren Charakterisierung von 2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin (Oxy-homoharnsäure) (I) und 2,6,10-Trioxo-homopurin (Oxy-homoxanthin) (II) wurde die Ultraviolett-Absorption dieser Derivate des neu synthetisierten Homopurin-Ringes gemessen und außerdem ihre Fluoreszenz näher untersucht.



Die Ultraviolett-Absorption

Ein Vergleich der Absorptionsspektren von Uracil¹⁾, Harnsäure²⁾ und Oxy-homoharnsäure (Abb. 1) in alkalischen Lösungen läßt eine Verschiebung der längerwelligen Banden nach dem Sichtbaren erkennen, vom Uracil (Kurve III, $\lambda_{\max.} = 260 \mu$) über die Harnsäure (Kurve II, $\lambda_{\max.} = 295 \mu$) zur Oxy-homoharnsäure (Kurve I, $\lambda_{\max.} = 325 \mu$). Bei letzterer ist auch das zweite, kürzerwellige Maximum bei 225μ schon im Meßbereich, während es bei den beiden anderen Verbindungen noch im fernen Ultraviolett liegt.

L. F. Cavaliere und A. Bendich³⁾ haben aus den Spektren einer größeren Anzahl von Pyrimidinen und Purinen gefolgert, daß die Absorptionsintensität der Hauptbanden desto größer ist, je unsymmetrischer das Molekül. Die Verflachung und Verbreiterung der längerwelligen Absorptionsbanden der Oxy-homoharnsäure im Vergleich zu jener der Harnsäure kann daher mit der größeren Molekül-Symmetrie der ersten Verbindung in Zusammenhang gebracht werden.

Die Ähnlichkeit der Absorption der Oxy-homoharnsäure mit jener der Harnsäure ist ausgeprägter als die des Leukopterins,

¹⁾ F. F. Heyroth und J. R. Loofbourow, Am. Chem. Soc. **56**, 1728 (1934).

²⁾ H. Fromherz und A. Hartmann, Ber. **69**, 2420 (1936).

³⁾ Am. Chem. Soc. **72**, 2587 (1950).

eines ebenfalls vierfach substituierten Derivates des Pteridin-Ringes (2-Amino-6,8,9-trioxy-pteridin). Dieser Naturstoff zeigt zwischen den beiden vergleichbaren Hauptbanden noch ein drittes Maximum⁴⁾, eine in der Pyrimidin- und Purin-Reihe ungewöhnliche Erscheinung.

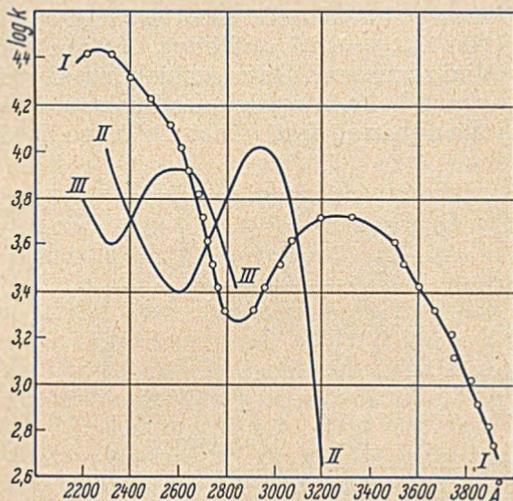


Fig. 1

I: Oxy-homoharnsäure, II: Harnsäure, III: Uracil.
(Die beiden ersten Lösungen $1,5 \times 10^{-4}$ mol. in 0,1 n-NaOH)

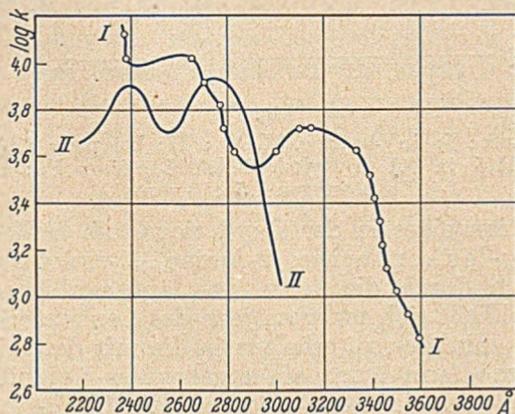


Fig. 2

I: Oxy-homoxanthin ($1,5 \times 10^{-4}$ mol. in 0,1 n-NaOH), II: Xanthin ($0,73 \times 10^{-4}$ mol. bei $p_H = 9$)

⁴⁾ H. Fromherz und A. Kotschmar, A. 534, 283 (1938); R. Purmann, Die Chemie 56, 253 (1943).

Die Absorption des Oxy-homoxanthins (Abb. 2, Kurve I) zeigt im Vergleich zu jener der Oxy-homoharnsäure eine Linksverschiebung der längerwelligen Bande um etwa $13 \text{ m}\mu$ (von $\lambda_{\text{max.}} = 325$ nach $312 \text{ m}\mu$), jedoch ohne wesentliche Veränderung der Intensität. Das Minimum zur kürzerwelligen Bande hin ist weniger tief, diese liegt hingegen bedeutend niedriger und näher an die erste herangerückt (von $\lambda_{\text{max.}} = 225$ auf etwa $260 \text{ m}\mu$). Eine ähnliche Erhöhung des Minimums und Rotverschiebung des kürzerwelligen Maximums stellt man beim Vergleich des Spektrums der Harnsäure mit jenem des Xanthins⁷⁾ fest (Abb. 2, Kurve II, in alkalischer Lösung).

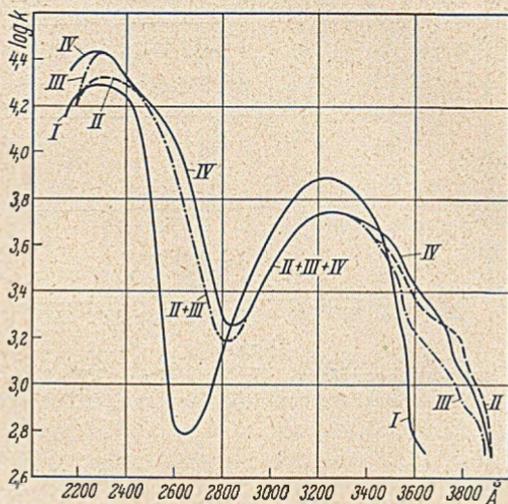


Fig. 3

Oxy-homoharnsäure: I: in 40-proc. H_2SO_4 ; II: bei $\text{pH} = 8,15$ ungepuffert; III: bei $\text{pH} = 11,5$ in 0,1 m-Glykokoll-NaOH-Puffer; IV: in 0,1 n-NaOH. (Alle Lösungen $1,5 \times 10^{-4}$ mol.)

Die Absorption eines in der Oxydationsstufe analogen Pterins, des 8-Desoxy-leukopterin (2-Amino-6,9-dioxy-pteridin)⁵⁾ unterscheidet sich durch die Höhe des längerwelligen Maximums stärker und schließt sich mehr an jene des Leukopterin an.

Um näheren Einblick zu erhalten in die mit der Dissoziation der Oxy-homoharnsäure einhergehenden Veränderungen der Bindungsverhältnisse im Molekül wurde die U. V.-Absorption des Tetraoxy-homopurins in stark saurer Lösung und in drei Lösungen steigender Alkalität gemessen (Abb. 3).

Die Absorption der alkalischen Lösung (Kurven II, III u. IV) unterscheiden sich von jener der stark sauren (Kurve I) durch eine

⁵⁾ R. Purrmann, Die Chemie 56, 253 (1943).

Abnahme der Intensität der längerwelligen Hauptbande bis 285 μ herunter und eine Zunahme jener des ganzen kürzerwelligen Gebietes einschließlich des zweiten Maximums bei 220 μ . Die Lagen der Maxima beider Hauptbanden verschieben sich nicht nennenswert; hingegen ist die ganze Absorption zwischen 240 und 280 μ und jene im nahen Ultraviolett von 350 μ herauf rotwärts verlagert.

Eine Rotverschiebung im ganzen Absorptionsbereich findet auch bei der Salzbildung der Harnsäure statt⁶⁾, ebenso bei jener des Xanthins, Hypoxanthins und auch anderer Oxy-purine und Pyrimidine⁷⁾. Sie läßt sich allgemein beim Abdissoziieren von H-Atomen aus organischen Säuren beobachten.

Aus dem Vergleich vieler Absorptionsspektren von Pyrimidinen und Purinen schließen L. F. Cavalieri und Mitarbeiter⁷⁾, daß es die $C=C-C=O$ - bzw. die $C=C-C=N$ -Atomgruppe des Pyrimidin-Kernes ist, die das „Hauptchromophor“ dieser Stoffklassen darstellt. Andere „Chromophore“ üben daneben einen geringen Einfluß auf das Elektronen-Bandenspektrum aus. Der Imidazol-kern z. B. trägt als solcher wenig bei und kann ohne große Veränderung durch den Triazol-kern ersetzt werden. Die Resonanz der $C=C-C=O$ -Gruppe, behindert durch die N-Atome in Nachbarschaft der 4,5- $C=C$ -Gruppe, wird stärker, wenn in Stellung 2 und 8 sich $C=O$ (bzw. $C-OH$)-Gruppen befinden. Dadurch verschieben sich die Absorptionsmaxima rotwärts, so z. B. in der Reihe Hypoxanthin ($\lambda_{\max.} = 257 \mu$), Xanthin ($\lambda_{\max.} = 287 \mu$), Harnsäure ($\lambda_{\max.} = 295 \mu$).

Eine Verlagerung des längerwelligen Maximums über 305 μ durch den Purin-Resonator $C=C-C=O$ ist nicht möglich.

Bei den beiden hier untersuchten Oxy-homopurinen ist ohne Zweifel die $O=C-C=C-C=O$ -Gruppe „Hauptchromophor“, der die Absorption bis in das nahe Ultraviolett vorrücken läßt ($\lambda_{\max.} = 325 \mu$).

Aus der spektralen Verschiebung bei der Dissoziation der Oxy-homoharnsäure läßt sich folgendes schließen:

Am Beispiel des Xanthins ist wahrscheinlich gemacht worden⁷⁾, daß die Salzbildung an der 2,3-CO-NH-Gruppe das erste Maximum sehr wenig nach rechts verlegt, sich jedoch hauptsächlich in einer Verstärkung der Absorption im Bereich von 220—250 μ auswirkt.

Die Bildung des einwertigen Ions der Oxy-homoharnsäure, dessen Absorption von Kurve II wiedergegeben ist ($p_H = 8,15$),

⁶⁾ H. Fromherz und A. Hartmann, a. a. O.

⁷⁾ L. F. Cavalieri und A. Bendich, a. a. O.; L. F. Cavalieri, A. Bendich, J. F. Tinker und G. B. Brown, Am. Chem. Soc. **70**, 3875 (1948).

findet in Analogie zu den Verhältnissen bei den Purinen wahrscheinlich durch Dissoziation des Wasserstoffs der 2,3 (bzw. 8,9)-CO—NH-Gruppe statt. Im Formelbild Ia (siehe S. 236) ist sie als Enolisation der entsprechenden CO-Gruppe dargestellt.

Die zweite Dissoziation, zum doppelt geladenen Ion IIb, läßt die Absorption des einwertigen Ions im ganzen Bereich zwischen 340—240 μ unverändert, verringert sie jedoch im nahen Ultraviolett und erhöht das kürzerwellige Maximum (Kurve III, $p_H = 11,5$). Sie wäre zu deuten als Dissoziation der zweiten (mit der 4,5-C=C-Gruppe nicht konjugierten) CO—NH-Gruppe in Stellung 9,8.

Die dritte Dissoziation schließlich (Kurve IV, $p_H = 13$), die bei $p_H = 12$ anhebt, würde zum Ion Ic führen, in dem die CO—NH-Gruppe 6,1 (bzw. 9,10) dissoziiert, somit auch eine C=C-konjugierte CO-Gruppe. Zwischen 240—280 μ tritt weitere Rotverschiebung ein, im nahen Ultraviolett ebenso, hier wieder bis zur Absorption des einwertigen Ions.

Diese verschieden abgestufte Absorptionsintensität der drei Dissoziationsstufen der Oxy-homoharnsäure im nahen Ultraviolett begründet die eigentümliche p_H -Abhängigkeit der Fluoreszenz dieser Säure, aus der wiederum sich die Dissoziationskonstanten errechnen lassen. Die diesbezüglichen Angaben finden sich im nächsten Abschnitt, in dem auch die Beobachtung einer weitergehenden Dissoziation bei stärksten Alkalitäten erwähnt ist. Spektroskopische Messungen im extrem alkalischen Gebiet wurden nicht ausgeführt.

Als übereinstimmende Analogie zu der dargelegten Dissoziationsfolge lassen sich die Dissoziationsverhältnisse bei der Harnsäure anführen⁸⁾:

Nächst der „sauersten“ 8,9-CO—NH-Gruppe des Imidazolkernes ist jene in 2,3-Stellung zur Salzbildung und Bildung von Methyl-derivaten (mit Diazomethan⁹⁾) befähigt.

Es folgen dann die in Stellung 1 und 7 stehenden Wasserstoff-Atome, die ebenfalls (in den an den anderen Stellen alkylierten Säuren) durch Metall und auch durch Ammonium ersetzt werden können, an Acidität jedoch wesentlich hinter den Wasserstoff-Atomen in 3 und 9 zurückstehen.

Die Fluoreszenz

Oxy-homoharnsäure zeigt in alkalischen Lösungen eine schon im zerstreuten Tageslicht erkennbare, himmelblaue Fluoreszenz, die im gefilterten U.V.-Licht sehr intensiv wird. Beim Ansäuern dieser Lösungen verschwindet die Fluoreszenz zum größten Teil;

⁸⁾ H. Biltz, Journ. prakt. Chem. (N.F.) 145, 86 (1936).

⁹⁾ H. Biltz und F. Max, Ber. 53, 2327 (1920).

der Rest wird violettblau. Doch tritt diese Farbveränderung nur dann ein, wenn die Löslichkeit der freien Oxy-homoharnsäure überschritten wird, die Säure also wahrscheinlich sich in feinsten Verteilungen ausscheidet. In sehr verdünnten, z. B. $2,5 \times 10^{-6}$ molaren Lösungen bleibt auch in saurem Medium die restliche Fluoreszenz-Farbe hellblau. Auch in stark alkalischen Lösungen, z. B. in 6n-Natronlauge, verliert das hellblaue Fluoreszenzlicht merklich an Intensität.

Oxy-homoxanthin fluoresziert ebenfalls in U.V.-bestrahlten alkalischen Lösungen, aber viel weniger intensiv als Oxy-homoharnsäure und violettblau. Diese Lösungen büßen auf Zugabe von Mineralsäuren die Fluoreszenz völlig ein, beim sehr starken Alkalisieren fast ganz.

Durch Reduktion der alkalischen Lösungen mit Natriumdithionit verlieren beide Verbindungen ihre Fluoreszenz; diese kehrt vollständig wieder, sobald durch den Luftsauerstoff Reoxydation stattgefunden hat.

Die lichtelektrische Intensitätsmessung des Fluoreszenzlichtes der beiden Oxy-homopurine bei verschiedenen Wasserstoffionen-Konzentrationen ergab die in den Kurvenbildern 4 bzw. 5

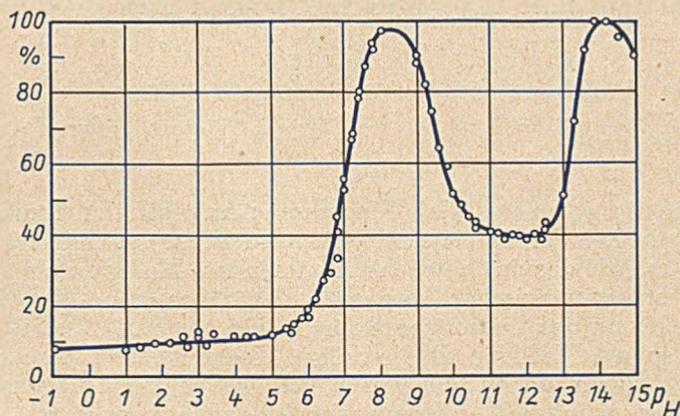


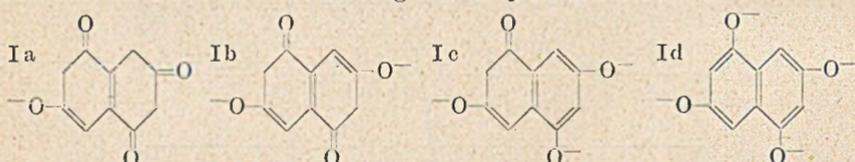
Fig. 4

pH-Abhängigkeit der Fluoreszenz von Oxy-homoharnsäure ($2,5 \times 10^{-6}$ mol.)

wiedergegebenen Werte. Erregt wurde mit Licht einer Quecksilberdampf-Lampe, das mit dem Schott-Filter UG 2 gefiltert war. Durch Prüfung verschiedener Filter war festgestellt worden, daß das Maximum der Erregung sowohl von Oxy-homoharnsäure wie von Oxy-homoxanthin im Bereich der Wellenlängen von 360 bis 380 m μ liegen muß, also hauptsächlich durch die starke Quecksilber-Linie bei 360 m μ bewirkt wird.

Die p_{H} -Intensitätskurve der Oxy-homoharnsäure (Fig. 4) zeigt, daß dem undissoziierten Molekül (in stark saurem Gebiet) nur eine geringe Fluoreszenz zukommt, die etwa 10 Proc. der bei p_{H} 8,4 und 14,0 maximal auftretenden beträgt. Der Kurvenverlauf, mit dem auffälligen Minimum zwischen den beiden Gipfeln, läßt sich als Dissoziationskurve einer vierbasischen Säure berechnen, unter der Annahme, daß die einfach und die dreifach geladenen Ionen der Oxy-homoharnsäure (Ia bzw. Ic) stark fluoreszieren, die zweifach und vierfach geladenen (Ib bzw. Id) aber nur schwach (etwa 20 Proc. der Maximalintensität).

Der Fluoreszenz-Anstieg zwischen p_{H} 5 und 8,4 entspricht der Dissoziation der Säure zum einwertigen Ion Ia, der folgende Abfall dem Kleinerwerden von α_1 und dem Wachsen von α_2 , dem Dissoziationsgrad des nur schwach fluoreszierenden, zweiwertigen Ions Ib. Ab p_{H} 12,4 nimmt die Dissoziation zum dreiwertigen, stark fluoreszierenden Ion Ic überhand und führt zum zweiten Maximum bei p_{H} 14,0. In noch stärker alkalischem Gebiet tritt eine erneute Schwächung der Fluoreszenz ein, vermutlich durch Bildung des vierwertigen Ions Id, die sich jedoch verständlicherweise nicht genau weiterverfolgen läßt. Auch diese ist reversibel, beruht also keinesfalls auf einer Zersetzung der Oxy-homoharnsäure.



Wir überzeugten uns, daß Fluoreszenz-Auslöschung durch Salzwirkung in keinem Bereich der Kurve merkbar im Spiele ist und daß innerhalb der in Betracht kommenden Helligkeiten genaue Proportionalität zwischen Intensität des Fluoreszenz-Lichtes und Konzentration des fluoreszierenden Stoffes besteht. Die Intensität kann also als Maß für die jeweilige Konzentration der fluoreszierenden Ionen dienen und gestattet damit (unter den genannten Voraussetzungen) die Berechnung der Dissoziationskonstanten der Oxy-homoharnsäure. Aus den entsprechenden Kurvenstrecken, bzw. aus der Lage der Maxima¹⁰⁾, errechnen sich folgende Werte:

$$k_1 = 1,2 \times 10^{-7}; \quad k_2 = 1,4 \times 10^{-10}; \quad k_3 = 1 \times 10^{-13} \text{ (20}^\circ \text{ C).}$$

Der Wert für k_4 läßt sich nur grob schätzen: er ist in der Größenordnung von 1×10^{-15} ¹¹⁾.

¹⁰⁾ L. Michaelis, Die Wasserstoffionen-Konzentration, Berlin 1922, S. 47 ff.

¹¹⁾ Zum Vergleich seien die Dissoziationskonstanten der Harnsäure angeführt: $k_1 = 1,5 \times 10^{-6}$ (W. His und Th. Paul, Z. physiol. Ch. **31**, 38 (1911); H. Biltz und L. Herrmann, Ber. **54**, 1676 (1921)). $k_2 = 2,6 \times 10^{-9}$ (A. Kanitz, Z. physiol. Ch. **116**, 96 (1921)).

Die p_H -Fluoreszenzkurve des Oxy-homoxanthins (Fig. 5) wurde in gleicher Weise wie bei der Oxy-homoharnsäure gemessen, jedoch mit 20-fach konzentrierteren Lösungen. Das Trioxy-homopurin fluoresziert nämlich etwa 40-mal schwächer als das Tetraoxy-homopurin. Die Betrachtung der U.V.-Spektren der beiden Verbindungen (Abb. 1 und 2) gibt die Erklärung für den starken Unterschied ihres Fluoreszenz-Vermögens: Im Bereich der Wellenlängen des erregenden Quecksilber-Lichtes (360–380 $m\mu$) absorbiert Oxy-homoxanthin viel schwächer als Oxy-homoharnsäure. Seine Fluoreszenz-Intensität muß also, selbst bei gleicher Fluoreszenz-Ausbeute, dementsprechend geringer sein.

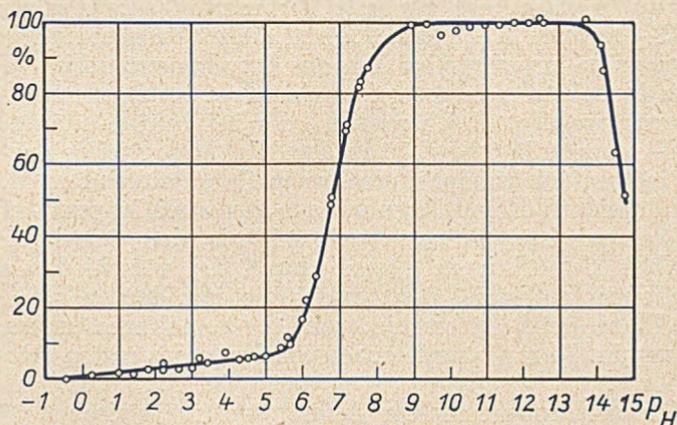


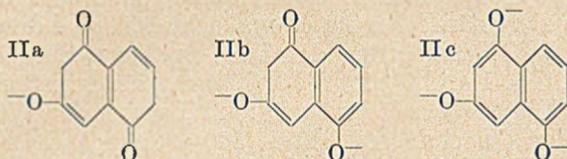
Fig. 5

p_H -Abhängigkeit der Fluoreszenz von Oxy-homoxanthin ($5,0 \times 10^{-5}$ mol.)

Auch die Fluoreszenzkurve des Oxy-homoxanthins läßt sich als Dissoziationskurve deuten. Die undissoziierte Verbindung fluoresziert nicht. Der Anstieg von p_H 5 an bis zur maximalen Fluoreszenz-Helligkeit bei p_H 9 entspricht der Bildung des einwertigen Ions IIa. Für die Konstante dieser ersten Dissoziation errechnet sich: $k_1 = 1,8 \times 10^{-7}$ (20° C), ein Wert, der dem k_1 -Wert der Oxy-homoharnsäure sehr nahe liegt. In bemerkenswertem Gegensatz zu den Erscheinungen bei dieser Säure bleibt jedoch die Fluoreszenz des Oxy-homoxanthins bis zu p_H 14 auf gleicher Höhe. In Lösungen dieses Alkalität-Bereiches liegen die sekundären Salze vor, von denen z. B. das Dinatrium-Salz isoliert wurde¹²). Dem zweiwertigen Ion IIb muß also gleiche Fluoreszenz zukommen wie dem einwertigen. Der Abfall ab p_H 14 entspricht sehr wahrscheinlich der Bildung dreifach geladener, nicht oder schwach fluoreszierender Ionen IIc. Die Konstante dieser in sehr stark alkali-

¹²) Siehe vorangehende Mitteilung A. 572, 217 (1951).

schen Lösungen eintretenden Dissoziation läßt sich schätzen zu $k_3 \approx 2 \times 10^{-15}$.



Beim Vergleich der Fluoreszenz-Fähigkeit der verschiedenen Dissoziationsstufen von Oxy-homoharnsäure und Oxy-homoxanthin ist zu beachten, daß die erste Verbindung ja zwei salzbildende CO—NH-Gruppen in 2,3 bzw. 7,8 hat, die zweite aber nur eine. Das fluoreszierende zweiwertige Ion des Oxy-homoxanthins (IIb) ist insofern dem ebenfalls fluoreszierenden dreiwertigen Ion der Oxy-homoharnsäure (Ic) gleichzusetzen, als bei beiden auch eine der zwei CO-Gruppen in 6 bzw. 10 an der Salzbildung teilnehmen muß. Bei der letzten (nicht oder nur schwach fluoreszierenden) Dissoziationsstufe beider Verbindungen wirken diese zwei Gruppen beide mit.

Die verschiedene Fluoreszenz-Fähigkeit der Oxy-homopurine-Ionen läßt sich übrigens ebenso durch die verschieden starken Absorptionen im Gebiet der Erregerfrequenz deuten, wie der erwähnte Fluoreszenz-Unterschied von Oxy-homoharnsäure und Oxy-homoxanthin. Darauf wurde schon am Ende des ersten Abschnitts hingewiesen.

Die Lichtabsorption der Oxy-homoharnsäure zwischen 360 und 380 $m\mu$ ist bei p_H 8,15 und p_H 14 (Fig. 3, Kurve II bzw. IV¹³), den p_H -Werten, bei denen maximale Fluoreszenz-Helligkeit besteht, stärker als bei p_H 11,5 (Kurve III), dem Aciditätswert des Fluoreszenzminimums zwischen den beiden Gipfeln, oder gar bei mineralaurer Reaktion (Kurve I).

Die Fluoreszenz der beiden untersuchten Oxy-homopurine läßt sich auch benutzen, um in verdünnten Lösungen Konzentrationsbestimmungen auszuführen. Mit dem verwendeten lichtelektrischen Gerät waren Messungen bis zu extremen Verdünnungen mit 0,1 γ Oxy-homoharnsäure pro cem möglich (40 mm Schichtdicke). Es geht aus dem Gesagten hervor, daß die zu bestimmenden Lösungen gleiche Acidität haben müssen, wie die Vergleichslösungen bekannter Konzentration.

Zur Messung der Löslichkeit der beiden Oxy-homopurine und einiger ihrer Salze wurden die gesättigten wäßrigen Lösungen nachträglich mit Glykoll-Puffer auf $p_H = 11,5$ gebracht. Dieser Aciditätswert liegt in der Fluoreszenzkurve der Oxy-homoharnsäure im fast ebenen Minimum zwischen den beiden Gipfeln, in jener des Oxy-homoxanthins im breiten Maximum.

¹³) Der Schwerlöslichkeit des Natriumsalzes wegen konnte die Messung nur bei $p_H = 13$ gemacht werden.

Löslichkeit in Wasser von:

Oxy-homoharnsäure	0,69 γ /cem	=	$3,5 \times 10^{-6}$ Mol/l	(bei 17°)
Nickelsalz der	1,06 »	=	$5,4 \times 10^{-6}$ »	»
Kupfersalz »	3,47 »	=	$17,7 \times 10^{-6}$ »	»
Kaliumsalz »	260 »	=	$13,3 \times 10^{-4}$ »	»
Natriumsalz »	840 »	=	43×10^{-4} »	»
Oxy-homoxanthin	21,6 »	=	$1,2 \times 10^{-4}$ »	(bei 19°)
» (in 0,01 n-NaOH)	770 »	=	$4,3 \times 10^{-3}$ »	»

Bei allen Salzen handelt es sich um die sekundären. Die γ -Werte der zweiten Spalte sind auf Oxy-homoharnsäure, bzw. auf wasserfreies Oxy-homoxanthin bezogen.

Durch Fluoreszenz-Messungen wurde außerdem nachgewiesen, daß Oxy-homoharnsäure im Dunkeln auch in alkalischer Lösung und bei Luftzutritt wochenlang unverändert bleibt (im Gegensatz zur Harnsäure). Im Lichte zersetzen sich verständlicherweise die Lösungen der fluoroszierenden Homopurine. Durch 10-tägige Sonnenbestrahlung verlor eine Lösung von Oxy-homoharnsäure in 40-proc. Schwefelsäure zwei Drittel ihrer Fluoreszenz-Intensität; eine Lösung in 0,1 n-Natronlauge büßte sie fast ganz ein.

Methodik der U.V.-Absorptionsmessungen

Die Aufnahmen wurden mit einem großen Zeiss-Quarz-Spektrographen ausgeführt, der mit Quarz-Rhombus und Eisen-Lichtbogen ausgerüstet war. Aufnahme-Technik und Berechnung wie üblich. Öffnung des Sektors zur Schwächung des Vergleichsspektrums = 36°, so daß I/I_0 gleich 0,1 ist. In Fig. 3 sind der Übersichtlichkeit halber die Meßpunkte nicht eingezeichnet.

Zu den Messungen wurde ein analenreines Natriumsalz der Oxy-homoharnsäure verwendet ($C_6H_3O_4N_4Na_2 \cdot 4H_2O$), das noch fünfmal aus etwa 0,02 n-NaOH unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert war, und ein ebenfalls mehrfach umgefälltes Präparat von Oxy-homoxanthin ($C_8H_4O_3N_4 \cdot 0,5H_2O$).

Zur Herstellung der sauren $1,5 \times 10^{-4}$ mol. Lösungen von Oxy-homoharnsäure wurden 23,40 mg des Na-Salzes in einem 500 cem-Meßkolben in 200 cem reiner Schwefelsäure gelöst. Die Verdünnung mit dest. Wasser bis zur Kolbenmarke geschah unter Kühlung, schließlich im Thermostaten bei 20°. Die kristalline Abscheidung der freien Säure aus diesen übersättigten Lösungen beginnt frühestens nach einer Woche. Säuert man eine alkalische $1,5 \times 10^{-4}$ mol. Lösung des Na-Salzes an, so kann es zwar einige Stunden dauern, bis Abscheidung erfolgt; bei einigen Messungen fand sie jedoch schon während der Aufnahme statt.

Unterschiede zwischen den Spektren in 40-proc. H_2SO_4 und in verd. Säure bestanden nicht. Auch Harnsäure ergibt in Wasser, verd. Säuren, konz. oder nachträglich verd. H_2SO_4 fast identische Absorptionskurven¹¹⁾.

Methodik der Fluoreszenzmessungen

Die Fluoreszenz-Intensitäten wurden mit dem lichtelektrischen Kolorimeter nach Kortüm gemessen, das mit den Zusatzgeräten für Fluorometrie ausgerüstet war (Fa. Bühler, Tübingen). Die Erregerwellenlänge wurde durch das Schott-Filter UG 2 ausgeblendet (über 60-proc. Durchlässigkeit zwischen 320—390 $m\mu$; 84-proc. Durchlässigkeit bei 366 $m\mu$). Vorschaltung des Filters BG 12 ergab gleiche Fluoreszenz-Helligkeit. Als Sperrfilter diente die Kombination BG 23 + GG 8. Die Temperatur im Küvettenkasten wurde durch Thermostaten-Wasser auf 20° konstant gehalten.

¹¹⁾ F. Bandow, Bio. Z. 299, 199 (1938).

Als Fluoreszenz-Standard, mit dem nach jeder Ablesung die Eichung des Instrumentes kontrolliert wurde, diente eine Lösung von 5 mg/l Na-Fluoreszein in einer geschlossenen 5 mm-Küvette.

Es wurden dieselben Präparate von oxy-homoharnsaurem Natrium und Oxy-homoxanthin verwendet, wie bei den U.V.-Absorptionsmessungen. Bei der Untersuchung der p_{H} -Abhängigkeit der Fluoreszenz betrug die Schichtdicke 20 mm, die Konzentration der Oxy-homoharnsäure $2,5 \times 10^{-6}$ Mol/l (= 0,49 γ /cem), jene des schwächer fluoreszierenden Oxy-homoxanthins $5,0 \times 10^{-5}$ Mol/l (= 9 γ /cem). Der größte erreichte Galvanometer-Ausschlag wurde (nach Abzug des Leer-Wertes) gleich 100 gesetzt, die übrigen Ablösungen in Proc. davon ausgedrückt. Konzentrationsfehler sind ausgeschlossen, da bei der angegebenen Schichtdicke bis 5 γ Oxy-homoharnsäure bzw. 9 γ Oxy-homoxanthin/cem ($2,5 \times 10^{-5}$ mol., bzw. 5×10^{-5} mol.) Proportionalität zwischen Konzentration und Fluoreszenz-Intensität besteht.

Zur Vermeidung von Salzfehlern wurden gleichmolare Puffer-Lösungen von p_{H} 1—13 verwendet. Zur Kontrolle wurden im p_{H} -Bereich 2,5—8 auch Messungen mit verschiedenen Puffer-Lösungen gemacht, die bei gleicher Acidität auch gleiche Fluoreszenz-Intensitäten ergaben.

Folgende Puffer-Lösungen wurden verwendet: p_{H} 1—3,9 Glykokoll-HCl nach Sörensen; 2,7—7,8 Zitronensäure- Na_2HPO_4 nach Mc Ilvaine; 5,4—8,0 Phosphat nach Sörensen; 9,0—13,0 Glykokoll-NaOH nach Sörensen. Meßpunkte außerhalb 1—13 stammen von Lösungen in Säuren und Alkalien her, deren Aciditäten titrimetrisch ermittelt wurden. Der größte Teil der p_{H} -Werte wurde zusätzlich potentiometrisch kontrolliert.

Die zur Ermittlung der Löslichkeiten von Oxy-homoharnsäure und Oxy-homoxanthin dienenden Konzentrationsbestimmungen erfolgten mit Lösungen (bidestilliertes Wasser, Quarzgefäße, Sättigung bei den angegebenen Temperaturen), die vor der Messung mit gleichen Teilen von Glykokoll-NaOH-Pufferlösung auf p_{H} 11,5 gebracht waren. Nach Aufstellung einer Eichkurve für 10, 20 und 40 mm Schichtdicke ergaben Kontrollanalysen maximale Fehler von 3 Proc.



Abgeschlossen am 18. Mai 1951

CHEMISCHE BERICHTE

(früher: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft)

Herausgegeben von Clemens Schöpf, Darmstadt

84. Jahrgang, 1951. Erscheint in 8 Heften pro Jahr. Bezugspreis DM 60.— (einschl. Jahresregister), Einzelheft DM 8.—. Gegr. 1868

Die „Chemischen Berichte“ bringen in Fortführung der Tradition der bis 1944 erschienenen „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ Originalabhandlungen aus allen Gebieten der Chemie

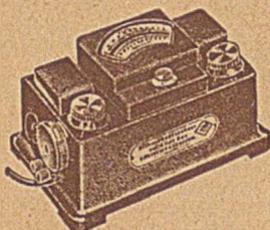
Inhaltsangabe zu Heft Nr. 3

84. Jahrgang 1951

- Pfeiffer, Paul und Enders, Edgar, Synthese des β -Chromanons
- Klamerth, Olaf, Notiz über ein N-substituiertes Pyrrol
- Fernholz, Marie-Elisabeth und Fornholz, Hans, Notiz über die Darstellung einiger Isoalloxazine
- Brockmann, Hans, Grubhofer, Nikolaus, Kass, Wilhelm und Kalbe, Hans, Über das Actinomycin C (Antibiotica aus Actinomyceten, V. Mitteil.)
- Brockmann, Hans und Henkel, Willfried, Pikromycin, ein bitter schmeckendes Antibioticum aus Actinomyceten (Antibiotica aus Actinomyceten, VI. Mitteil.)
- Böttcher, Bruno und Bauer, Fritz, Über die thermische Zersetzung von Benzal- und Anisaldiurethan
- Dornow, Alfred und Neuse, Eberhard, Über die Reaktion von Amidinen mit β -Dicarbonyl-Verbindungen
- Walther, Günther, Zur Synthese des Chinolizidins (Norlupinans)
- Dornow, Alfred und Winter, Gerhard, Über einige chloromycetinähnliche N-Dichloracetyl-Derivate der „Phenylalanin“-Reihe
- Pfeiffer, Paul und Enders, Edgar, Neue Polymethinfarbstoffe
- Arndt, Fritz, Loewe, Lotte, Ün, Reşat und Ayça, Ertugrul, Cumarindiol und Cumarin-Chromon-Tautomerie
- Arndt, Fritz, Loewe, Lotte und Ayça, Ertugrul, Thiacumarindiol und seine Derivate
- Arndt, Fritz, Loewe, Lotte und Ayça, Ertugrul, Oxydationsgeschwindigkeiten von Endiolen
- Arndt, Fritz und Avan, Sabahat, Über die Konstitution des Triacetsäure-lactons und seiner Derivate
- Müller, Wolfgang, Erklärung zu B. 84 [1951], Heft 1, S. 71, Darstellung neuer Δ^2 -Imidazol-Derivate

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

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

PETER PRINGSHEIM und MARCEL VOGEL

Lumineszenz von Flüssigkeiten und festen Körpern

Wissenschaftliche Grundlage und praktische Anwendung

Berichtete und auf den neuesten Stand ergänzte deutsche Ausgabe

1951, Gr.-8°. 256 Seiten mit 73 Abbildungen. Ganzleinen DM 18,60

Die praktische Anwendung der Lumineszenz hat in den letzten 10 Jahren sehr an Bedeutung gewonnen, und zwar auf den verschiedensten Gebieten, wie Vitaminanalyse, Fernsehen, Beleuchtung bei Verdunkelung, Petroleumprospektierung. Das vorliegende Buch behandelt das Thema vor allem im Hinblick auf die Möglichkeiten in der Praxis, unter Besprechung der theoretischen Grundlagen und der Herstellungstechnik. Zahlreiche Abbildungen erläutern den Text.

Aus einer Besprechung der amerikanischen Originalausgabe:

„... Das vorliegende Buch ist das beste der bisher in englischer Sprache erschienenen einschlägigen Werke und dürfte für jeden Leser wertvoll sein... Es kann allen denen empfohlen werden, die eine gute Übersicht über dieses interessante Gebiet gewinnen wollen.“

(Review of Scientific Instruments, April 1944)

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Demnächst erscheint: **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