



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 572 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 572 · Heft 2 · Seiten 83—160

Inhalt

H.-F. Piepenbrink, Zur Kenntnis des 1,4-Dicyan-2-butons (Zweite Mitteilung über die Bildung von Nitrilen)	83
Oskar Süss, Über eine neue Peptidsynthese	96
Hans Heinrich Schlubach und Hermann Müller, Untersuchungen über Polyfructosane. XXVII. Über das Avenarin (Mit 1 Figur im Text).	106
Hans Heinrich Schlubach und Annemarie Heesch, Quantitative Bestimmung eines Gemisches von Tetramethyl-, Trimethyl- und Dimethylfructosen durch Verteilungschromatographie	114
Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen, Über Polyacetylene II. Über Tri- und Tetra-acetylene	116
Walter Theilacker und Otto R. Leichtle, Über strukturelle Umlagerungen von Hydrazonen	121
Walter Theilacker und Paul Tröster, Zur Kenntnis der Osazonbildung.	144
Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Eva-Gisela Meth, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XIX. Totalsynthese des 1,1'-Dihydro- β -Carotins (Mit 1 Figur im Text).	151

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

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

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

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

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

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

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.

6



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

572. Band

Zur Kenntnis des 1,4-Dicyan-2-buten (Zweite Mitteilung über die Bildung von Nitrilen¹⁾)

Von *H.-F. Piepenbrink*

(aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer,
Leverkusen)

(Eingegangen am 22. November 1950)

Das in der ersten Mitteilung¹⁾ im Abschnitt VII beschriebene 1,4-Dicyan-2-buten — auch β,γ -Dihydromuconsäure-dinitril genannt — ist auf Grund seiner Konstitution sehr reaktionsfähig.

1. Es lagern sich an seine Doppelbindung die verschiedensten Substanzen an.
2. Seine beiden Cyangruppen sind verschiedenen Verseifungsreaktionen zugänglich, so daß mit dem 1,4-Dicyan-2-buten zahlreiche neue aliphatische Verbindungen hergestellt werden konnten.

Die Ergebnisse werden in folgender Anordnung beschrieben:

I. Additionsprodukte:

a) Dien-Synthesen, b) Halogenierung, c), d) u. e) Anlagerung von OH-, SH- und NH-Verbindungen, f) Anlagerung von Cyanwasserstoff.

II. Verseifungsprodukte.

I. Additionsprodukte

Im Jahre 1943 wurden im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium des ehemaligen I. G.-Werkes Leverkusen auf Wunsch von Herrn Prof. Dr. O. Bayer mit dem reaktionsfähigen 1,4-Dicyan-2-buten zahlreiche Umsetzungsprodukte hergestellt.

Formal läßt sich das 1,4-Dicyan-2-buten (II) — im folgenden kurz als „2-DB“ bezeichnet — als ein substituiertes Allylcyanid auffassen, mit dem es auch in seinem chemischen Verhalten eine große Ähnlichkeit aufweist. P. Bruylants²⁾ fand, daß sich Allylcyanid durch basische Katalysatoren unter Wärmetönung in das Crotonsäurenitril umwandelt. Diese Umlagerung der Doppelbindung findet nach Untersuchungen von A. Mevis³⁾ auch durch Erhitzen mit

¹⁾ Peter Kurtz, A. 572, 23 (1951).

²⁾ Bull. Soc. chim. Belg. 33, 331 (1924).

³⁾ Bull. Soc. chim. Belg. 40, 726 (1931).

Kupfersalzen, im besonderen mit Kupferchlorür statt. Ähnlich verhält sich das 2-DB, das sich sowohl beim Erhitzen mit basischen Katalysatoren (wie Pyridin oder Kaliumcyanid) wie auch beim Erhitzen mit Metallsalzen (wie Kupferchlorür) quantitativ in das 1,4-Dicyan-1-buten (I) — kurz „1-DB“ genannt — umlagert. Einige Jahre nach unseren Arbeiten gelangten C. M. Langkammerer⁴⁾ und M. W. Farlow⁵⁾ zu ähnlichen Versuchsergebnissen. G. F. Hager⁶⁾ fand, daß sich die Umlagerung des 2-DB zum 1-DB sogar durch einfaches Erhitzen mit Kupferpulver oder Kobaltlegierungen vollzieht.



Das 1-DB (I) läßt sich als ein substituiertes Crotonsäurenitril auffassen und zeigt in seinem chemischen Verhalten mit diesem auch manche Ähnlichkeit. Es ist ebenso wie das aus Allylcyanid erhaltene Crotonsäurenitril ein Gemisch der geometrischen *cis-trans*-Isomeren, das sich durch fraktionierte Destillation trennen läßt^{1), 6)}.

Während nach G. Heim⁷⁾ sich in einem Gemisch aus Allylcyanid und Crotonsäurenitril der Gehalt an Allylcyanid quantitativ durch Bromtitration bestimmen läßt, versagt diese Methode bei einem Gemisch aus 1- und 2-DB. Es läßt sich in diesem Falle nur qualitativ feststellen, daß 2-DB in siedender Essigsäure Brom bedeutend schneller addiert als 1-DB.

Ohne Katalysatorzusatz lagern sich an das 2-DB auf Grund seiner isolierten Doppelbindung nur wenige reaktionsfähige Substanzen an wie z. B. Dienkomponenten oder Halogene. Erst bei Anwesenheit der geschilderten Umlagerungs-katalysatoren addieren sich an das 2-DB die verschiedensten reaktionsfähigen Substanzen mit OH-, SH- oder NH-Gruppierungen sowie Cyanwasserstoff. Man muß annehmen, daß sich vor der Anlagerung primär eine Umlagerung zum 1-DB vollzieht, an das sich nun infolge der konjugierten Doppelbindung die angeführten Verbindungen leichter addieren können. Deshalb erhält man auch mit 2-DB in Gegenwart von Umlagerungs-katalysatoren dieselben Reaktionsprodukte wie mit 1-DB, bei denen sich der organische Rest stets an das β -Kohlenstoffatom addiert hat. Auch hierin zeigt sich die chemische Analogie zum Allylcyanid und Crotonsäure-nitril; denn nach P. Bruylants⁸⁾ und A. Mewis³⁾

⁴⁾ C. M. Langkammerer, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 478 285 (15. 7. 1948/9. 8. 1949).

⁵⁾ M. W. Farlow, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 478 258 (29. 6. 1948/9. 8. 1949).

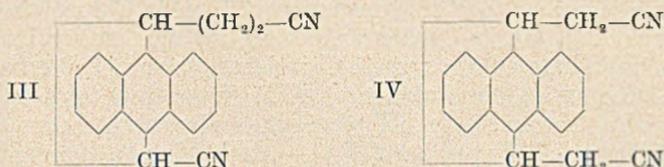
⁶⁾ G. F. Hager, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 451 386 (20. 6. 1947/12. 10. 1948).

⁷⁾ Bull. Soc. chim. Belg. 39, 458 (1930).

⁸⁾ Bull. Soc. chim. Belg. 32, 256 (1923).

gibt Allylcyanid in Gegenwart von Umlagerungs-katalysatoren mit OH- und NH-Verbindungen dieselben Additionsprodukte wie mit Crotonsäurenitril. Da die Umlagerung von Allylcyanid zu Crotonsäurenitril exotherm ist und schon bei Zimmertemperatur verläuft, geht man in diesem Falle zur Herstellung von Additionsprodukten am besten direkt vom Allylcyanid aus, da die Addition durch die freiwerdende Umlagerungswärme erleichtert wird⁸). Beim 2-DB aber verläuft die Umlagerung zum 1-DB nur bei erhöhter Temperatur. Es ist deshalb oft zweckmäßiger bei Additionsreaktionen vom 1-DB auszugehen; denn die zur Anlagerung benötigte Reaktionstemperatur ist oft niedriger als diejenige, die für die Umlagerung in Frage kommt.

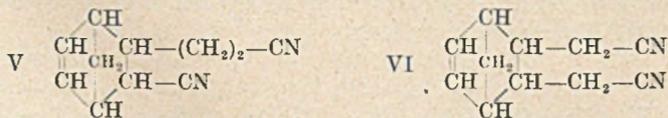
a) *Diensynthesen.* Beim Erhitzen von 1-DB und 2-DB mit Anthracen auf 170–220° unter Stickstoff werden die Anlagerungsprodukte III und IV erhalten.



Das Addukt III fluoresziert unter der UV-Lampe sehr schwach, das Addukt IV stark violett. Ferner unterscheiden sie sich wesentlich in ihren Schmelzpunkten und Löslichkeiten.

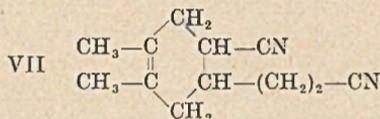
Durch Hydrierung von IV, die wie alle folgenden Hydrierungen von R. Schröter ausgeführt wurde, erhält man das Diamin, dessen Phosgenierung zum Diisocyanat führt.

Erhitzt man 1-DB und 2-DB mit Cyclopentadien auf 140 bis 180°, so erhält man die Additionsprodukte V und VI.



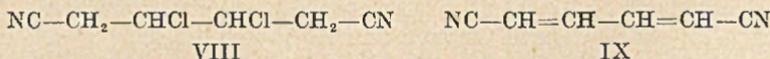
Bei der Aufarbeitung des Umsetzungsproduktes aus 2-DB und Cyclopentadien wird das gewünschte Dien-addukt, polymerisiertes Cyclopentadien und unverändertes 2-DB erhalten, nicht dagegen umgelagertes 1-DB, so daß eine Umlagerung von 2-DB zu 1-DB während der Reaktion recht unwahrscheinlich ist. Deshalb wurde dem Reaktionsprodukt aus 1-DB und Cyclopentadien die vermutliche Formel V und dem Reaktionsprodukt aus 2-DB und Cyclopentadien die wahrscheinliche Konstitution VI zugeschrieben.

Erwärmt man Dimethylbutadien mit 1- bzw. 2-DB in Toluol auf 170–180°, so lagert sich nur das 1-DB unter Bildung des Additionsproduktes VII an.



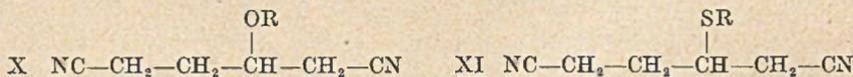
Bei forcierter Hydrierung von VII mit Raney-Kobalt wird das erwartete Diamin erhalten, das durch Phosgenierung seines salzsaurigen Salzes das entsprechende Diisocyanat ergibt. Bei milderer Hydrierung wird teilweise nur eine Nitrilgruppe hydriert, und man erhält neben dem gewünschten Diamin beträchtliche Mengen an Aminonitril. Beide Substanzen wurden sauber getrennt und durch Titration und Benzoylierung eindeutig bestimmt.

b) *Halogenierung.* Die Chlorierung von 1-DB in Chloroform bei 0° führt zum 1,2-Dichlor-1,4-dicyanbutan, das sich sogar im Hochvakuum destillieren läßt. Durch Chlorierung von 2-DB erhält man das 2,3-Dichlor-1,4-dicyanbutan (VIII) aus dem durch Natriumacetat 2 Mol Chlorwasserstoff abgespalten werden unter Bildung von 1,4-Dicyan-1,3-butadien (IX) — auch Muconsäuredinitril genannt.



Von den 4 möglichen Isomeren wurden 2 identifiziert.

c) *Anlagerung von OH-Verbindungen.* Erwärmt man 1-DB bzw. 2-DB in Gegenwart geringer Mengen Alkali mit einem aliphatischen Alkohol, so erhält man stets dasselbe 1,4-Dicyan-2-alkoxybutan (X)⁹⁾; denn wie eingangs dargelegt wurde, wird das 2-DB durch das Alkali erst zum 1-DB umgelagert, an das sich dann der entsprechende Alkohol addieren kann.



Gut 4 Jahre nach unserer eingereichten Patentanmeldung⁹⁾ gelangte G. F. Hager¹⁰⁾ zu ähnlichen Versuchsergebnissen. Die Hydrierung von X führt in sehr guter Ausbeute zu den 3-Alkoxyhexamethylendiaminen, deren Phosgenierung die 3-Alkoxyhexamethylen-diisocyanate ergibt. Die Ausbeute liegt hierbei meistens unter

⁹⁾ H.-F. Piepenbrink, I. G. Farben AG., J 76 135, (23. 10. 1943).

¹⁰⁾ G. F. Hager, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 500 942 (13. 4. 1948/21. 3. 1950).

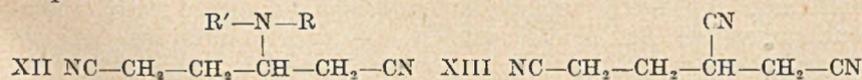
30%, da durch den bei der Phosgenierung entstandenen Chlorwasserstoff die Ätherbrücke teilweise aufgespalten wird¹¹). Durch die Alkoxygruppe sind die 3-Alkoxy-hexamethylen-diisocyanate unterschieden reaktionsträger als das entsprechende Hexamethylen-diisocyanat¹¹).

Phenole konnten an 1- und 2-DB bisher nicht angelagert werden.

d) *Anlagerung von SH-Verbindungen.* Analog der Alkoholaddition verläuft die Anlagerung der Merkaptane an 1- und 2-DB wie z. B. von Benzylmerkaptan⁹), die zum 2-Benzylmerkaptan-1,4-dicyanbutan (XI) führt. Da auch diese Reaktion in Gegenwart geringer Alkalimengen durchgeführt wird, werden mit 1- und 2-DB und einem Merkaptan identische Thioäther erhalten (siehe auch Anmerkung 12).

Ergänzend sei noch kurz erwähnt, daß sich nach Arbeiten von C. M. Langkammerer¹³) an das 1- und 2-DB in Gegenwart von wenig Alkali auch Natriumbisulfit unter Bildung des Natriumsalzes der 1,4-Dicyanbutan-2-sulfosäure anlagert.

e) *Anlagerung von NH-Verbindungen.* Auch hier erhält man mit 1- und 2-DB und einem aliphatischen oder hydroaromatischen Amin identische, in 2-Stellung substituierte Butanderivate (XII)⁹); denn das aliphatische Amin bewirkt beim 2-DB gleichzeitig eine Umlagerung zum 1-DB; diese läßt sich oft durch geringe Mengen an Kupferchlorür noch erleichtern.



An aliphatischen oder hydroaromatischen Aminen seien genannt: Isobutylamin, Diäthylamin, 1-Amino-3-dimethylaminopropan, sym. Dimethyläthylendiamin, Piperidin oder Pyrrolidin.

Geringer als beim 1- bzw. 2-DB ist die Additionsfähigkeit der 2-Buten-1,4-dicarbonsäure bzw. ihrer Ester. An diese lagern sich nur sehr reaktionsfähige Amine wie z. B. Pyrrolidin oder Piperidin an.

1- und 2-DB ergaben mit Säureamiden wie Formamid oder p-Toluolsulfamid in Gegenwart geringer Alkalimengen viskose Öle, die in verd. Mineralsäuren klar löslich sind und durch Alkalihydroxyde wieder ausgefällt werden⁹).

f) *Anlagerung von Cyanwasserstoff.* Die größere Reaktionsfähigkeit des 1-DB gegenüber dem 2-DB kommt bei der Addition von Cyanwasserstoff klar zum Ausdruck; denn bei 30–45° lagert sich

¹¹) W. Siefken, A. 562, 75 (1949).

¹²) C. M. Langkammerer u. B. C. Pratt, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 501 226 (11. 3. 1949/21. 3. 1950).

¹³) C. M. Langkammerer, E. I. du Pont de Nemours. A. P. 2 462 406 (16. 6. 1948/22. 2. 1949).

in Gegenwart geringer Mengen Kaliumcyanid oder Pyridin Cyanwasserstoff nur an das 1-DB zum 1,2,4-Tricyanbutan (XIII) an, nicht dagegen an das 2-DB¹⁴). Erst beim Erwärmen des letzteren mit Cyanwasserstoff auf 80° wird durch die katalytische Wirkung des Kaliumcyanids bzw. des Pyridins die Doppelbindung in die 1-Stellung verschoben, und es findet die normale Addition des Cyanwasserstoffs zum 1,2,4-Tricyanbutan (XIII) statt¹⁴).

Durch Verseifung von XIII mit conc. Salzsäure erhält man die bekannte Butan-1,2,4-tricarbonensäure, durch veresternde Verseifung von XIII mit Alkohol und Schwefelsäure den Butan-1,2,4-tricarbonsäureester. Beide Verbindungen waren auf anderem Wege bereits vorher von verschiedenen Forschern erhalten worden¹⁵), ¹⁶). Dagegen gelang es nicht, Cyanwasserstoff an 1- oder 2-Butendicarbonsäureester anzulagern.

II. Verseifungsprodukte

Wie dargelegt wurde, verschiebt sich bei Reaktionen des 2-DB in Gegenwart basischer Katalysatoren die Doppelbindung in die 1-Stellung (Anlagerung von OH-, SH- und NH-Verbindungen), bei neutral durchgeführten Umsetzungen bleibt sie dagegen in der 2-Stellung (Diensynthesen). Bei den im folgenden beschriebenen Verseifungsreaktionen, die sauer durchgeführt werden, verschiebt sich die Doppelbindung des 2-DB ebenfalls nicht. Auch hierin verhält sich das 2-DB analog dem Allylcyanid; denn nach Untersuchungen von L. Falaise und R. Frogier¹⁷) entsteht bei der Verseifung des Allylcyanids mit conc. Salzsäure Vinyllessigsäure, bei der veresternden Verseifung mit Alkohol und Schwefelsäure deren Ester, nicht Crotonsäure oder Crotonsäure-ester.

Analog erhält man durch Kochen des 2-DB mit conc. Salzsäure in quantitativer Ausbeute die 2-Buten-1,4-dicarbonensäure (XIV), die bereits nach anderen Methoden dargestellt worden war¹⁸). Aus 1-DB bildet sich unter denselben Bedingungen nur eine geringe Menge an 1-Buten-1,4-dicarbonensäure vom Schmp. 186–187°, die mit XIV eine starke Schmelzpunktsdepression ergibt. Der Hauptanteil des Reaktionsproduktes ist ein uneinheitlich siedendes Öl, das nicht näher untersucht wurde. Die 1-Buten-1,4-dicarbonensäure ist wohl

¹⁴) H.-F. Piepenbrink, I. G. Farben AG., J 76 351 (25. 11. 1943).

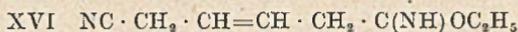
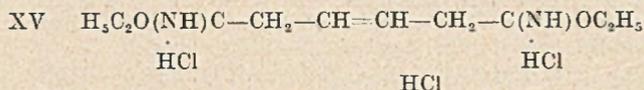
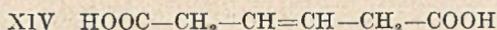
¹⁵) K. Auwers, E. Köbner, F. v. Meyenburg, B. **24**, 2895 (1891); vgl. E. Hope, Soc. **101**, 903 (1912). — H. Leuchs, E. Möbis, B. **42**, 1232 (1909); vgl. H. Kiliani, B. **62**, 640 (1929).

¹⁶) F. W. Kay, W. H. Perkin, Soc. **89**, 1644 (1906).

¹⁷) Bull. Soc. chim. Belg. **42**, 427 (1933).

¹⁸) F. Bodo, A. **132**, 98 (1864); H. Rupe, A. **256**, 9 (1889); A. v. Baeeyer, B. **18**, 680 (1885); E. H. Farmer u. W. M. Duffin, Soc. **1927**, 409; S. Ruheman u. S. J. Elliott, Soc. **57**, 936 (1890).

erstmalig durch E. H. Farmer und L. A. Hughes¹⁹⁾ durch Verseifung des Carbonsäureesters rein dargestellt worden. Sie geben einen Schmelzpunkt von 190° an, während es sich bei den von anderen Autoren angegebenen Säuren mit viel niedrigeren Schmelzpunkten anscheinend um Gemische aus 1- und 2-Buten-1,4-dicarbonensäure handelt. Durch Eintragen von 2-DB in conc. Salzsäure bei 0° unter Einleiten von Chlorwasserstoff oder in eine 80° warme Lösung 90-proc. Schwefelsäure erhält man erwartungsgemäß das 2-Buten-1,4-dicarbonensäureamid, das auf andere Weise bereits dargestellt worden war²⁰⁾.



Erhitzt man das 1- bzw. 2-DB mit Alkohol und Schwefelsäure im Autoklaven auf 140°, so erhält man die reinen 1- bzw. 2-Buten-1,4-dicarbonensäure-diäthylester, die bereits durch Veresterung der Dicarbonensäure mit Alkohol und Chlorwasserstoff hergestellt worden waren²⁰⁾, ²¹⁾. Diese Verbindungen werden auch durch Hydrolyse der 1- bzw. 2-Buten-bis-(iminoätherchlorhydrate) erhalten (XV).

Beim Studium der Verseifungsreaktion der Iminoätherchlorhydrate wurde gefunden, daß man die veresternde Verseifung mit Alkohol und Schwefelsäure auch derart leiten kann, daß nur eine der beiden Nitrilgruppen des 1- bzw. 2-DB verestert wird²²⁾. Man läßt dabei in benzolischer Lösung bei 45° auf 1 Mol 1- bzw. 2-DB 1 Mol Alkohol und 1–1,5 Mol Chlorwasserstoff einwirken und hydrolysiert anschließend das halbseitige Iminoätherchlorhydrat (XVI). Die Hydrierung des so erhaltenen 1-Cyanbuten-4-carbonsäureesters führt in beiden Fällen zum ϵ -Aminocaprinsäure-äthylester.

Die beschriebene halbseitige Verseifungsmethode wurde auch bei anderen aliphatischen Dinitrilen wie Bernsteinsäuredinitril bzw. Adipinsäuredinitril mit Erfolg angewandt²²⁾. Einige Jahre nach unserer eingereichten Patent-Anmeldung beschrieben S. M. Mc Elvain und J. P. Schroeder ebenfalls die Herstellung von

¹⁹⁾ Soc. 1934, 1938.

²⁰⁾ S. Ruheman u. F. F. Blackman, Soc. 57, 371 (1890).

²¹⁾ F. Bode, A. 132, 100 (1864); E. H. Farmer, Soc. 123, 2541 (1923); E. H. Farmer, W. M. Duffin, Soc. 1927, 407; J. T. Evans, E. H. Farmer, Soc. S. 1928, 1646.

²²⁾ H.-F. Piepenbrink u. S. Petersen, I. G. Farben AG., J. 76 451 (11. 1. 1945).

Cyan-alkylcarbonsäure-methylestern durch halbseitige Verseifung des Bernsteinsäure- bzw. Malonsäure-dinitrils über die Cyan-alkyliminoäther-chlorhydrate²³⁾.

Beschreibung der Versuche

1,4-Dicyan-1-buten (I)

150 g 1,4-Dicyan-2-buten werden mit 15 g Pyridin 10 Stunden im Autoklaven auf 170—180° erhitzt und anschließend i. V. destilliert. Ausbeute 141 g, Sdp. 100—113°/1,0 (*cis*- und *trans*-Isomeren-gemisch).

9,10-(α -Cyanäthyl- β -cyan-endoäthyl)-anthracen (III)

87 g 1,4-Dicyan-1-buten werden mit 133 g Anthracen 10 Stunden unter Stickstoff auf 220° erhitzt. Der Rückstand wird 3-mal mit 400 cem Alkohol kalt ausgezogen und 2-mal aus Glykol-monoäthyläther-acetat umkristallisiert. Man erhält 79 g des Additionsproduktes, das bei 238—239° schmilzt.

$C_{20}H_{16}N_2$ (284,20)	Ber. C 84,52	H 5,63	N 9,85
	Gef. » 84,20	» 5,65	» 9,73

9,10-(α,β -Di-cyanmethyl-endoäthyl)-anthracen (IV)

Analog erhitzt man 115 g 1,4-Dicyan-2-buten und 178 g Anthracen 9 Stunden auf 210—220° C. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol erhält man 184 g des Anlagerungsproduktes vom Schmp. 159—160°.

$C_{20}H_{16}N_2$ (284,20)	Ber. C 84,52	H 5,63	N 9,85
	Gef. » 84,40	» 5,60	» 9,49

Das Anlagerungsprodukt wurde mit Raney-Kobalt in Tetrahydrofuran und Ammoniak zum Diamin hydriert. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans wird das Diamin in verd. Salzsäure gelöst, geklärt und filtriert und anschließend durch Natronlauge wieder ausgefällt. Die Ausbeute an Diamin ist fast quantitativ. Die Dibenzoylverbindung nach Schotten-Baumann schmilzt bei 138 bis 139°.

Das Diisocyanat erhält man durch Phosgenieren des Diaminchlorhydrates in 1,2-Dichlorbenzol; es ist ein hellbraunes nicht destillierbares Öl, das durch Umsatz mit 4-Chloranilin in den Diharnstoff überführt wird. Er schmilzt nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 235—237°.

$C_{34}H_{32}O_2N_4Cl_2$ (599,36)	Ber. C 68,07	H 5,34	Cl 11,85
	Gef. » 67,76	» 5,08	» 11,80

1,4-Endomethylen-2-cyanäthyl-3-cyan- Δ_5 -cyclohexen (V)

21,2 g 1,4-Dicyan-1-buten werden mit 26,4 g Cyclopentadien zehn Stunden im Bombenrohr auf 120—130° erhitzt. Man saugt das Reaktionsprodukt von wenig polymerisiertem Cyclopentadien ab und destilliert das Produkt fraktioniert i. V. Nach zweimaliger Destillation der Hauptfraktion erhält man 9 g eines Öles, das bei 158—160°/0,5 siedet.

$C_{11}H_{12}N_2$ (172,11)	Ber. C 76,76	H 6,97	N 16,27
	Gef. » 76,65	» 7,25	» 16,15

1,4-Endomethylen-2,3-di-cyanmethyl- Δ_5 -cyclohexen (VI)

Analog erwärmt man 21 g 1,4-Dicyan-2-buten mit 26,4 g Cyclopentadien 10 Stunden auf 170—180° im Bombenrohr. Man saugt von polymerisiertem Cyclopentadien ab und fraktioniert das Öl i. V. Der Vorlauf der bei 110—120°/0,5

²³⁾ Am. Soc. 71, 40 (1949).

siedet, besteht aus unverändertem 1,4-Dicyan-2-buten. Als Hauptfraktion erhält man nach 2-maligem fraktioniertem Destillieren 13 g eines Öles, das bei 143 bis 148°/0,6 siedet.

$C_{11}H_{12}N_2$ (172,11)	Ber. C 76,76	H 6,97	N 16,27
	Gef. » 76,40	» 6,80	» 16,29

1-Cyanäthyl-2-cyan-4,5-dimethyl- Δ_4 -cyclohexen (VII)

310 g Dicyan-1-buten werden mit 360 g Dimethylbutadien in 400 cem Toluol im Autoklavon auf 160—180° erhitzt. Man destilliert das Toluol und das nicht umgesetzte Dimethylbutadien ab, nimmt in Alkohol auf, filtriert von etwas Polymerisat ab und destilliert das Produkt i. V. Man erhält 338 g eines bei 158—160°/2 siedenden Öles, das nach einigen Wochen teilweise kristallisiert. Die Kristalle schmelzen bei 58—61°. Kristalle und Ölanteil haben dieselbe Zusammensetzung.

$C_{12}H_{16}N_2$ (188,12)	Ber. N 14,89	Gef. N 14,80 (Kristalle)
		15,15 (Flüssigk.).

Die Hydrierung von 218 g des Additionsproduktes mit Raney-Kobalt in Tetrahydrofuran und Ammoniak bei 130° ergab 202 g des bei 164—166°/13 siedenden Diamins.

$C_{12}H_{21}N_2$ (196,12)	Ber. N 14,28	Gef. N 14,00 (durch Titration)
		14,25 (nach Dumas)

Die Phosgenierung des Diaminchlorhydrates in 1,2-Dichlorbenzol ergibt das unter Zersetzung siedende Diisocyanat vom Sdp. 163—172°/4.

Wird die Hydrierung des Dienproduktes (VII) mit Raney-Kobalt nur bis 100° vorgenommen, so erhält man neben dem beschriebenen Diamin das bei 170 bis 174°/14 siedende Aminonitril. Seine Benzoylverbindung (nach Schotten-Baumann) schmilzt bei 116—117°.

$C_{19}H_{26}ON_2$ (298,19)	Ber. N 9,39	Gef. N 9,50
-----------------------------	-------------	-------------

2,3-Dichlor-1,4-dicyanbutan (VIII)

212 g 1,4-Dicyan-2-buten löst man in 3 l Chloroform und sättigt die Lösung bei 0° mit Chlor. Über Nacht kristallisieren 74 g 2,3-Dichlor-1,4-dicyanbutan aus, die abgesaugt werden. Man dampft die Chloroformlösung zur Trockne ein und kristallisiert den harzigen Rückstand 2-mal aus Alkohol um, wodurch weitere 84 g erhalten werden. Gesamtausbeute 158 g vom Schmp. 119—121°.

$C_6H_6N_2Cl_2$ (176,98)	Ber. C 40,71	H 3,39	N 15,82	Cl 40,07
	Gef. » 40,80	» 3,51	» 15,65	» 40,10

Chloriert man unter denselben Bedingungen das 1,4-Dicyan-1-buten, so erhält man nach zweimaligem Destillieren das bei 130—132°/0,4 siedende 1,2-Dichlor-1,4-dicyanbutan.

$C_6H_6N_2Cl_2$ (176,98)	Ber. N 15,82	Gef. N 15,83
--------------------------	--------------	--------------

1,4-Dicyan-1,3-butadien (Muconsäuredinitril) (IX)

17,6 g 2,3-Dichlor-1,4-dicyanbutan werden mit 44,8 g Natriumacetat, 200 cem Äthylalkohol und 15 cem Wasser, 6,5 Stunden rückfließend gekocht. Man filtriert vom Natriumchlorid und Natriumacetat ab und engt das Filtrat auf die Hälfte ein. Das nach dem Erkalten auskristallisierte 1,4-Dicyan-1,3-butadien schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 159—161°.

$C_6H_4N_2$ (104,06)	Ber. C 69,24	H 3,84	N 26,91
	Gef. » 69,33	» 3,74	» 27,20

MG nach Rast = 114.

Dampft man nach dem Auskristallisieren des Dinitrils das Filtrat i. V. weiter ein, so kristallisiert ein isomeres 1,4-Dicyan-1,3-butadien vom Schmp. 95—96° (sintert bei 60°) aus, das aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert wird.

$C_6H_4N_2$ (104,06)	Ber. C 69,24	H 3,84	N 26,91
	Gef. » 69,26	» 3,51	» 26,90

MG nach Rast = 104.

2-Methoxy-1,4-dicyanbutan (X)

31 Methanol werden durch Eintragen von etwas Natrium schwach alkalisch gestellt und anschließend mit 444 g 1,4-Dicyan-2-buten 7 Stunden rückfließend gekocht. Man neutralisiert mit verd. Salzsäure und destilliert das Reaktionsprodukt i. V. Ausbeute 453 g vom Sdp. 118—120°/1,0.

$C_7H_{10}ON_2$ (138,07)	Ber. O 11,59	Gef. O 12,11
--------------------------	--------------	--------------

Durch Hydrierung von 450 g 2-Methoxy-1,4-dicyanbutan mit Raney-Kobalt in Tetrahydrofuran und Ammoniak werden 425 g 3-Methoxy-hexamethylen-diamin vom Sdp. 105°/10 erhalten.

Die Phosgenierung des Chlorhydrates in Chlorbenzol führt in 30-proc. Ausbeute zum Diisocyanat vom Sdp. 142—145°/12. Das Diisocyanat ist durch 11,0% 3-Chlorhexamethylen-1,6-diisocyanat verunreinigt, das sich als Nebenprodukt bei der Phosgenierung des 3-Methoxy-hexamethylendiamins bildet.

2-Butoxy-1,4-dicyanbutan. 21,2 g 1,4-Dicyan-2-buten werden in Gegenwart von wenig Natriumalkoholat mit 150 ccm Butanol 5 Stunden auf 120° erhitzt, durch wenig Salzsäure neutralisiert und i. V. destilliert. Man erhält 28 g vom Sdp. 126—130°/0,6. Durch Hydrierung von 260 g 2-Butoxy-1,4-dicyanbutan mit Raney-Kobalt in Tetrahydrofuran und Ammoniak werden 246 g Diamin vom Sdp. 137°/11 erhalten.

$C_{10}H_{21}ON_2$ (188,10)	Ber. N 14,89	Gef. N 14,90 (durch Titration).
-----------------------------	--------------	---------------------------------

2-Benzylmercapto-1,4-dicyanbutan (XI)

16 g 1,4-Dicyan-2-buten werden in Gegenwart von einer Spur Natrium-methylat mit 19 g Benzylmercaptan 5 Stunden auf 140° erhitzt. Das entstandene braune Öl wird mit 5-proc. Natronlauge gewaschen, anschließend mit Essigester extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Man erhält 9,5 g Thioäther vom Sdp. 214°/3,3.

$C_{13}H_{14}N_2S$ (230,19)	Ber. C 67,82	H 6,08	S 13,93
	Gef. » 67,75	» 6,13	» 13,90

2-Isobutylamino-1,4-dicyanbutan (XII)

21,2 g 1,4-Dicyan-2-buten werden mit 21,9 g Isobutylamin in Gegenwart von 1 g Kupferchlorür 1 Stunde auf 70° erwärmt. Dann nimmt man das Reaktionsprodukt in verd. Salzsäure auf und filtriert. Durch Zugabe verd. Natronlauge wird die Base wieder in Freiheit gesetzt, in Benzol aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Man erhält 24 g eines farblosen Öles, das bei 164—174°/7 siedet.

$C_{10}H_{17}N_3$ (179,10)	Ber. N 23,45	Gef. N 23,80
----------------------------	--------------	--------------

1,4-Dicyan-2-(3'-dimethylamino-propylamino)-butan. 10 g 1,4-Dicyan-1-buten werden mit 20,4 g 1-Amino-3-dimethylaminopropan in Gegenwart von 0,5 g Kupferchlorür $\frac{1}{2}$ Stunde auf 70° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird nach der beschriebenen Art und Weise aufgearbeitet. Man erhält 12 g eines farblosen Öles vom Sdp. 165—170°/2,0.

$C_{11}H_{20}N_4$ (208,11)	Ber. C 63,47	H 9,61
	Gef. » 63,66	» 9,61

2-Diäthylamino-1,4-dicyanbutan wird analog durch 18-stündiges Erhitzen auf 70° in Gegenwart von Kupferchlorür erhalten. Die Verbindung siedet bei 159 bis 162°/4,5.

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-bis-(1,4-dicyan-2-butyl)-äthylendiamin. In 21,2 g 1,4-Dicyan-1-buten werden unter Rühren in Gegenwart von 0,5 g Kupferchlorür 8,8 g sym. Dimethyl-äthylendiamin eingetropf. Man rührt 1 Stunde bei Zimmertemperatur, 2 weitere bei 70—80°. Dann nimmt man das Reaktionsprodukt in verd. Salzsäure auf, schüttelt die wäßrige Lösung mit Benzol durch und klärt sie anschließend mit Tierkohle. Durch Zugabe von Natronlauge scheidet sich das Reaktionsprodukt als braunes Öl ab. Es wird in Benzol aufgenommen und nochmals mit Tierkohle geklärt. Nach dem Abdampfen des Benzols i. V. wird ein hellbraunes Öl erhalten, das nach einigen Stunden durchkristallisiert. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 93—95°. Die Ausbeute beträgt 11 g.

$C_{16}H_{21}N_6$ (300,16)	Ber. C 64,02	H 7,99	N 27,99
	Gef. » 63,72	» 7,72	» 28,00

2-Piperidino-1,4-dicyanbutan. 21,2 g 1,4-Dicyan-1-buten werden 7 Stunden mit 17 g Piperidin auf 60° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in 100 cem 10-proc. Salzsäure gelöst; nach einiger Zeit kristallisieren 6 g des Anlagerungsproduktes als schwerlösliches Chlorhydrat vom Schmp. 199—201° aus. Man schüttelt die wäßrige Suspension mit Benzol aus und fällt anschließend 30 g der freien Base durch Natronlauge aus. Sie schmilzt bei 53—54°.

$C_{11}H_{17}N_3$ (191,11)	Ber. C 69,12	H 8,89	N 21,98
	Gef. » 68,62	» 9,10	» 22,00

$C_{11}H_{17}N_3 \cdot HCl$ (227,57)	Ber. Cl 15,57	Gef. Cl 15,30
--------------------------------------	---------------	---------------

2-Pyrrolidino-1,4-dicyanbutan erhält man in 73-proc. Ausbeute durch 2-stünd. Erhitzen der Komponenten auf 70°. Die Aufarbeitung wird nach der schon beschriebenen Methode vorgenommen. Sdp. 146—152°/1,6.

2-Pyrrolidino-butan-1,4-dicarbonensäure-diäthylester. 14,4 g 2-Buten-1,4-dicarbonensäure werden in Gegenwart von 0,5 g Kupferchlorür mit 16,5 g Pyrrolidin und 47 cem Wasser 12 Stunden auf 140° im Bombenrohr erhitzt. Man klärt die Lösung mit Tierkohle und dampft sie anschließend zur Trockne ein. Dann gibt man 150 cem Alkohol zu und sättigt bei 0° mit Chlorwasserstoff. Die Aufarbeitung des erhaltenen Esters geschieht in der zuvor geschilderten Weise. Der Ester siedet bei 134°/1,2.

$C_{11}H_{25}O_4N$ (271,14)	Ber. N 5,17	Gef. N 4,95
-----------------------------	-------------	-------------

Dieselbe Anlagerungsverbindung erhält man durch Erhitzen von 20 g 1-Buten-1,4-dicarbonensäure-diäthylester mit 14 g Pyrrolidin auf 85°. Man erhält 23 g eines farblosen Öles vom Sdp. 130—132°/0,9.

Ber. N 5,17	Gef. N 5,45
-------------	-------------

2-*o*-Hexahydrotoluidino-1,4-dicyanbutan. 21,2 g 1,4-Dicyan-2-buten, 1 g Kupferchlorür und 34 g Hexahydrotoluidin werden 7 Stunden auf 110° erhitzt. Nach der beschriebenen Aufarbeitung erhält man 12 g eines farblosen Öles vom Sdp. 180°/3,0.

$C_{13}H_{21}N_3$ (219,13)	Ber. C 71,25	H 9,58	N 19,17
	Gef. » 71,08	» 9,33	» 19,50

1,2,4-Tricyanbutan (XIII)

In eine 35° warme Mischung aus 250 g 1,4-Dicyan-1-buten, 2 g Kaliumcyanid und 2 cem Pyridin tropft man unter Rühren 120 cem Blausäure ein und hält diese Temperatur 18 Stunden bei. Man nimmt das Reaktionsprodukt in Essigester auf und wäscht die Lösung gründlich mit Wasser. Man klärt mit Tierkohle,

trocknet mit Natriumsulfat und destilliert i. V. Man erhält 45 g unverändertes 1,4-Dicyan-1-buten vom Sdp. 105—120°/1,5, 21 g Zwischenlauf von 120 bis 190°/1,5 und 166 g 1,2,4-Tricyanbutan vom Sdp. 190—205°/1,5. Das 1,2,4-Tricyanbutan schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 54°.

$C_7H_7N_3$ (133,07)	Ber. C 63,17	H 5,26	N 31,56
	Gef. » 63,00	» 4,95	» 31,85

Die Anlagerung von Blausäure an 1,4-Dicyan-2-buten geschieht durch dreistündiges Erhitzen des obigen Reaktionsansatzes auf 80° im Autoklaven.

Zur Verseifung des 1,2,4-Tricyanbutans zur Butan-1,2,4-tricarbonensäure erhitzt man 5 g Tricyanbutan 5 Stunden mit 50 ccm conc. Salzsäure im Bombenrohr auf 140°. Man filtriert vom Ammoniumchlorid ab. Nach einigen Stunden kristallisieren 5,4 g Butan-1,2,4-tricarbonensäure aus. Man nimmt sie in Aceton auf, filtriert die Lösung und läßt das Aceton verdunsten. Schmp. 119—121°.

$C_7H_{10}O_6$ (190,07)	Ber. C 44,22	H 5,26
	Gef. » 44,31	» 5,60

Den Triäthyl-ester erhält man dadurch, daß man 5 g 1,2,4-Tricyanbutan mit 50 ccm Äthylalkohol und 11 g conc. Schwefelsäure 3 Stunden auf 135° erhitzt. Man erhält 7 g Ester, der bei 172—176°/14 siedet.

$C_{13}H_{22}O_6$ (274,13)	Ber. O 35,03	Gef. O 35,23
----------------------------	--------------	--------------

2-Buten-1,4-dicarbonensäure (XIV)

55 g 1,4-Dicyan-2-buten werden mit 400 ccm conc. Salzsäure 1½ Stunden rückfließend gekocht. Nach dem Erkalten kristallisiert man die durch Ammonchlorid verunreinigte Dicarbonensäure aus Wasser um. Man erhält 48 g Säure vom Schmp. 193—194°.

$C_6H_8O_4$ (144,06)	Ber. C 49,98	H 5,55	O 44,42
	Gef. » 50,12	» 5,91	» 44,14

2-Buten-1,4-dicarbonensäurediamid. In eine Suspension aus 10,6 g 1,4-Dicyan-2-buten und 50 ccm conc. Salzsäure wurde unter Kühlung bei 10—15° 2 Stunden Chlorwasserstoff eingeleitet. Dann entfernt man einen Teil des Chlorwasserstoffs i. V., stellt durch Sodalösung schwach alkalisch und kristallisiert den Niederschlag aus Wasser um. Schmp. 210°.

$C_6H_{10}O_2N_2$ (142,06)	Ber. N 19,71	Gef. N 19,80
----------------------------	--------------	--------------

Oder man erwärmt 10 g 1,4-Dicyan-2-buten in 100 g 85-proc. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad, gießt die Lösung auf Eis und neutralisiert sie unter Kühlung mit Natronlauge. Es scheiden sich 11 g Diamid vom Schmp. 209 bis 210° aus.

1-Buten-1,4-dicarbonensäure-diäthylester. 40 g 1,4-Dicyan-1-buten werden mit einer Lösung aus 200 ccm Äthylalkohol und 75 g Schwefelsäure 3 Stunden auf 135° erhitzt. Man saugt vom Ammonchlorid ab, verdünnt mit Wasser, neutralisiert mit Soda und dampft den größten Teil des Alkohols i. V. ab. Die wäßrige Lösung wird mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Man erhält 50 g Ester vom Sdp. 134—142°/17.

2-Buten-1,4-dicarbonensäure-diäthylester wird auf dieselbe Art und Weise erhalten. Er siedet bei 133—135°/14.

Oder aber man löst 10,6 g 1,4-Dicyan-2-buten bei 30° in 100 ccm abs. Alkohol und leitet 2 Stunden HCl ein. Durch Kühlen sorgt man dafür, daß die Temperatur

50° nicht übersteigt. Man saugt den salzsauren Iminoäther ab, löst ihn in 50 ccm Wasser und erwärmt die Lösung 15 Min. auf 60°. Dann neutralisiert man mit Soda, extrahiert den Ester durch Äther und destilliert ihn i. V. Man erhält 10,7 g vom Sdp. 131—132°/12.

1-Cyan-2-buten-4-carbonsäureäthylester. 212 g 1,4-Dicyan-2-buten löst man bei 40° in 800 ccm Benzol. Dann tropft man bei 40° eine Lösung aus 92 g abs. Alkohol, 88 g Chlorwasserstoff und 1100 ccm Benzol ein, rührt über Nacht bei Zimmertemperatur und schüttelt die benzolische Lösung kräftig mit Bicarbonatlösung durch. Man kühlt sie auf 5° ab, saugt von 105 g nicht umgesetztem 1,4-Dicyan-2-buten ab und trocknet sie mit Natriumsulfat. Durch Vakuumdestillation erhält man 117 g des Esters vom Sdp. 146—150/15.

$C_8H_{11}O_2N$ (153,08) Ber. N 9,14 Gef. N 9,10

1-Cyan-2-buten-4-carbonsäure. 95 g 1-Cyan-2-buten-4-carbonsäureäthylester werden in 300 ccm Methanol gelöst. Man tropft unter Rühren bei 40° 634 ccm 1,0-n-Natronlauge ein und hält diese Temperatur 1 Stunde lange aufrecht. Dann gibt man 600 ccm 1,0-n-Salzsäure zu und dampft die wäßrige Lösung zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Benzol extrahiert, das Benzol abgedampft und die freie Säure in Wasser aufgenommen. Durch Zugabe der berechneten Menge Natronlauge erhält man eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes. Diese wird mit Äther ausgeschüttelt, um nichtverscifte Anteile (16 g) zu extrahieren. Anschließend wird sie auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Ausbeute 57 g.

ε-Amino-capronsäureäthylester. 54 g 1-Cyan-2-buten-4-carbonsäures Natrium werden in methylalkoholischer Lösung hydriert. Anschließend wird die Lösung i. V. eingedampft und durch Eisessig schwach sauer gestellt, in 400 ccm Alkohol gelöst und bei Siedetemperatur Chlorwasserstoff eingeleitet. Man filtriert von etwas Salz ab, dampft den Alkohol i. V. ab, löst den Rückstand in 70 ccm Wasser und überschießt die Lösung mit Äther. Anschließend sättigt man die wäßrige Lösung mit Kaliumcarbonat und destilliert die ätherische Lösung nach vorherigem Trocknen i. V. Der ε-Amino-capronsäureäthylester siedet bei 83—88°/1. Zur Charakterisierung löst man 14 g davon in 100 ccm Toluol und tropft eine Lösung aus 13,5 g 4-Nitrophenylisocyanat und 100 ccm Toluol ein. Die Temperatur steigt auf 60° unter quantitativer Abscheidung des Äthylesters des N-(4-Nitrophenyl)-N'-(ε-carboxypentyl)-harnstoffs vom Schmp. 148 bis 150°.

$C_{15}H_{21}O_5N_3$ (323,15) Ber. O 24,76 N 13,00
Gef. » 24,97 » 13,25

Durch Verseifung des Harnstoffesters mit 10-proc. Natronlauge in Pyridin bei 80° und nachfolgendem Ansäuern mit Salzsäure erhält man den bei 163 bis 164° schmelzenden N-(4-Nitrophenyl)-N'-(ε-carboxypentyl)-harnstoff.

$C_{13}H_{17}O_5N_3$ (295,13) Ber. O 27,11 Gef. O 27,43

Über eine neue Peptidsynthese

Von *Oskar Süss*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co.)

(Eingegangen am 30. Dezember 1950)

Die klassischen Methoden zum systematischen Aufbau von Polypeptiden aus Aminosäuren von E. Fischer¹⁾, Th. Curtius²⁾ und M. Bergmann³⁾ sind vor allem in neuerer Zeit durch weitere originelle Synthesen ergänzt worden^{4) 5) 6)}. Auch in der vorliegenden Abhandlung soll über eine in ihrer Ausführungsart recht einfache Synthese berichtet werden, die hervorgegangen ist aus unseren Arbeiten in der Penicillin-Reihe. Bei Versuchen zur Darstellung der 3-(N-)Phenacetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure, einem Zwischenprodukt auf dem Weg der Penicillin-Synthese, war es uns nicht gelungen, das für die Kondensation mit dem 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-methylester bestimmte Chlorid des Phenacetyl-glycins (Phenacetursäure) darzustellen^{7) 8)}. Unter Umgehung der Chloridstufe gelang uns die Darstellung des N-Phenacetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylesters bei der direkten Kondensation der Phenacetursäure mit dem Methylester der 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart von Phosphortrichlorid nach dem für die Darstellung von Aryliden der 2,3-Oxynaphthoesäure⁹⁾ (Naphthol-AS-Azokomponente) bekanntgewordenen Verfahren¹⁰⁾. Bei Weiterverfolgung der Reaktion konnten wir zunächst in Tastversuchen feststellen, daß sie allgemein anwendbar ist für die Darstellung amidartiger Derivate der Phenacetursäure und auch auf andere acylierte Aminocarbonsäuren, z. B. Hippursäure, übertragen werden kann. Bei Verwendung von aliphatischen Aminocarbonsäure-Estern als basischen Komponenten gelang uns die Darstellung einiger einfacher Peptide¹¹⁾.

Neuerdings haben wir diese Arbeiten¹²⁾ fortgesetzt und konnten mit der Darstellung einer Reihe z. T. gemischter Polypeptide den

¹⁾ B. **36**, 2106 u. 2982 (1903).

²⁾ J. pr. **2 70**, 73 (1904).

³⁾ B. **65**, 1192 (1932).

⁴⁾ Fuchs, B. **55**, 2943 (1922); Bailey, Nature **164**, 889 (1949).

⁵⁾ Th. Wieland, A. **569**, 122 (1950).

⁶⁾ St. Goldschmidt, Z. f. Naturf. **5b**, 170 (1950).

⁷⁾ Wettstein u. Mitarb., Helv. **XXIX**, 1819 u. 1820 (1946).

⁸⁾ Süss, A. **564**, 62 (1949).

⁹⁾ Das Chlorid der 2,3-Oxynaphthoesäure ist ebenfalls äußerst schlecht zugänglich.

¹⁰⁾ Vgl. z. B.: B. **25**, 2744 (1892); A. P. 2063 510 (ref. C. **1937**, I, 2460).

¹¹⁾ Noch unveröffentlichte Patentanmeldung der Firma Kalle & Co., Akt.-Ges., vom 22. 4. 1949.

¹²⁾ Einer Anregung von Herrn Prof. Th. Wieland folgend.

Nachweis für die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion zum Aufbau von Verbindungen dieser Körperklasse erbringen. Neben Phenacetursäure eignet sich für den Aufbau der Peptidketten gleich gut die Hippursäure. Bei Verwendung von carbobenzoxylierten Aminosäuren fallen die Ausbeuten ab, was vermutlich auf eine teilweise Entbenzylierung der Carbobenzoxygruppe durch das Phosphor-trichlorid während der Umsetzung zurückzuführen ist³⁾. Die zunächst anfallenden Peptidester wurden jeweils in bekannter Weise durch kurzes Erwärmen mit verd. Natronlauge in die freie Säure übergeführt.

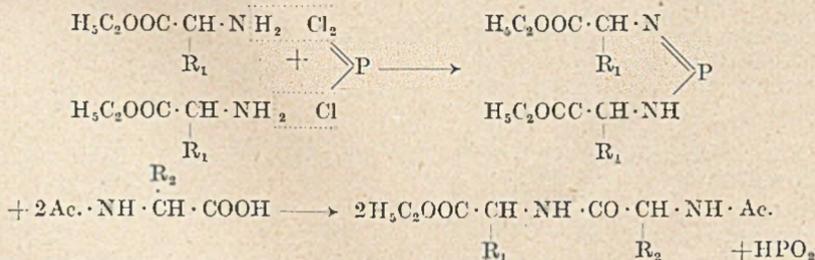
In der folgenden Tabelle sind die von uns dargestellten Verbindungen zusammengestellt.

Der recht glatte Verlauf der Umsetzung von Phenacetursäure mit Glycin-äthylester, mit der wir unsere Versuche begonnen haben, ließ schon von vornherein einen Reaktionsverlauf im Sinne einer intermediären Chloridbildung durch Einwirkung von PCl_3 auf Phenacetursäure als unwahrscheinlich erscheinen, nachdem es uns, wie eingangs erwähnt, trotz vieler Versuche nicht gelungen war, das Chlorid dieser Säure darzustellen.

Für wahrscheinlich hielten wir zunächst einen Übergang der Phenacetursäure unter der Einwirkung des wasserabspaltenden Kondensationsmittels in das zugehörige Azlacton, das mit dem Ester des Glycins in bekannter Weise¹³⁾ in Reaktion treten konnte.

Schließlich konnte die Bildung eines gemischten Anhydrides aus der acylierten Carbonsäure und der phosphorigen Säure in Erwägung gezogen werden⁵⁾.

Die Aufklärung des Reaktionsverlaufes bei unserer Peptid-Synthese dürfte jedoch in einem vor kurzem erschienenen Referat von St. Goldschmidt über „Neue Peptidsynthesen“¹⁴⁾ enthalten sein. Der Verfasser beschreibt eine Peptid-Synthese aus acylierten Aminosäuren und Phosphor-azo-Verbindungen, die ihrerseits aus den Aminosäureestern bei Umsetzung mit Phosphortrichlorid dargestellt werden können¹⁵⁾. Der Synthese wird die folgende Formulierung zugrunde gelegt.



¹³⁾ Bergmann, A. 449, 227 (1926).

¹⁴⁾ Z. ang. Ch. 62, 538 (1950).

¹⁵⁾ E. P. 610952.

Tab. I.
 Übersicht der dargestellten Peptide

Bezeichnung:	Formel:	
	$R_1 = \text{H bzw. } -\text{C}_2\text{H}_5$ $R_3 = \text{H}_5\text{C}_6 - \text{CO}-$ $R_2 = \text{H}_5\text{C}_6 - \text{CH}_2 - \text{CO}-$ $R_4 = \text{H}_5\text{C}_6 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO}-$	
Phenacetyl-glycyl-glycin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \text{COO} \cdot R_1$	I.
Phenacetyl-diglycyl-glycin	$R_2 - (\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO})_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} - R_1$	II.
Phenacetyl-triglycyl-glycin	$R_2 - (\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO})_3 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} - R_1$	III.
Phenacetyl-glycyl-dl- α -alanin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	IV.
Phenacetyl-glycyl-dl-valin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \underset{\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	V.
Phenacetyl-glycyl-dl-methionin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \underset{(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{SCH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	VI.
Phenacetyl-glycyl-sarkosin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{N} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	VII.
Phenacetyl-di-glycyl-dl- α -alanin	$R_2 - (\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO})_2 - \text{NH} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1^*$	VIII.
Phenacetyl-glycyl-dl-methionyl-dl- α -alanin	$R_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \underset{(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{SCH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	IX.
Benzoyl-glycyl-glycin	$R_3 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot R_1$	X.
Benzoyl-glycyl-dl- α -alanin	$R_3 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	XI.
Benzoyl-glycyl-dl-methionin	$R_3 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \underset{(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{SCH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{COO} \cdot R_1$	XII.
N-Carbobenzoxy-glycyl-glycin	$R_4 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot R_1$	XIII.
N-Carbobenzoxy-diglycyl-glycin	$R_4 - (\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO})_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot R_1^*$	XIV.
N-Carbobenzoxy- β -alanyl-glycin	$R_4 - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot R_1$	XV.

*) Nur der Äthylester dargestellt.

Es ist wohl anzunehmen, daß auch bei der von uns beschriebenen Peptid-Synthese, bei der im Prinzip dieselben Reaktionspartner verwendet werden, die entsprechenden Phosphor-stickstoff-Verbindungen als Zwischenprodukte entstehen. Das von Goldschmidt angegebene Reaktionsschema läßt sich demnach auch auf unsere Peptid-Synthese übertragen. Im Falle der Umsetzung von sekundären Aminosäure-estern mit acylierten Aminocarbonsäuren wäre die Bildung eines Triamides aus einem Molekül Phosphortrichlorid und 3 Molekülen Aminosäureester als Zwischenprodukt anzunehmen. Den experimentellen Beweis für diese Annahme hoffen wir noch erbringen zu können.

Bei der Ausführung der Versuche erfreute ich mich der Mitarbeit des Werkstudenten Herrn Hinrich Hoffmann.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium und dem Mikrolaboratorium des chemischen Institutes der Universität Mainz durchgeführt. Durch die freundliche Vermittlung von Herrn Prof. Th. Wieland wurde an demselben Laboratorium ein Papierchromatogramm hergestellt.

Beschreibung der Versuche

(mit H. Hoffmann)

Die in den folgenden Versuchen beschriebene Kondensationsreaktion acylierter Aminocarbonsäuren mit Aminocarbonsäureestern verläuft bei genügender Löslichkeit der Reaktionskomponenten schon bei gewöhnlicher Temperatur. Das Erwärmen im Wasserbad empfiehlt sich nicht bei der Darstellung der Dipeptide, da hierbei das Reaktionsprodukt in stark gelb gefärbtem Zustand anfällt und schwieriger zu reinigen ist. (Vgl. Darstellung von Verbindung X und XI.) Diese Färbungen treten fast ganz zurück bei der Weiterkondensation zu höheren Peptiden, auch bei Anwendung erhöhter Temperaturen.

Die für die Darstellung der Peptide benötigten freien Aminosäureester wurden jeweils aus ihren Chlorhydraten durch Freisetzung mit 2-proc. ammoniakalischem Chloroform nach der Methode von G. Hillmann gewonnen¹⁶⁾. Im Vergleich mit älteren Verfahren gestaltet sich die Aufarbeitung einfacher und vielfach werden bessere Ausbeuten an den freien Estern erzielt. Bei Verwendung der Hydrochloride der Aminosäureester an Stelle der freien Basen fallen die Peptidausbeuten stark ab, wie bei einem Versuch zur Kondensation des Glycinester-chlorhydrates mit Phenacetyl-glycin festgestellt werden konnte. Die bei der Umsetzung verwendeten Lösungsmittel waren sorgfältig getrocknet und das als Kondensationsmittel verwendete PCl_3 durch Destillation über Dimethylanilin von HCl befreit.

Die Analysensubstanzen wurden jeweils nach einer Vortrocknung im Exsikkator in der Trockenpistole bei 50° i. V. über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Phenacetyl-glycyl-glycin (I)

Äthylester. In einem Schlifkolben von 250 cm^3 Inhalt wurden 30 g Phenacetyl-glycin (Phenacetursäure) in einem Gemisch von 100 cm^3 Dioxan und 100 cm^3

¹⁶⁾ Z. f. Naturf. I, 682 (1946).

Benzol suspendiert und 23,9 g frisch destillierter Glycin-äthylester zugesetzt. Dabei konnte ein leichter Temperaturanstieg beobachtet werden. Unter Umschütteln wurden sodann in rascher Folge 13,6 cm³ PCl₅ hinzugefügt. Die Temperatur stieg auf etwa 70°, gleichzeitig trat eine kristalline Fällung auf, die durch Umschütteln mit der Reaktionsflüssigkeit vermischt wurde. Diese Temperaturerhöhung trat auch bei der Darstellung der übrigen Peptide regelmäßig auf, während die kristalline Fällung oft ausblieb.

Der Kolben blieb in gut verschlossenem Zustand etwa 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und der Rückstand mit 15-proc. Sodälösung bei bleibender alkalischer Reaktion digeriert. Der Phenacetyl-glycyl-glycin-äthylester hinterblieb als feinkristalline, blaßgelbe Masse, die sich an der Luft leicht dunkler färbte. Das scharf abgesaugte und mit wenig Wasser gewaschene Rohprodukt (32 g) konnte direkt zur freien Säure verseift werden. Zu seiner Reinigung wurde es entweder aus möglichst wenig heißem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle, oder aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Der Ester kristallisiert in Form sehr kleiner Körnchen und schmilzt bei 125—126°.

C ₁₁ H ₁₈ O ₄ N ₂ (278)	Ber. N 10,07	OC ₂ H ₅ 16,19
	Gef. » 10,13	» 15,91

Freie Säure. 9,7 g des reinen Esters wurden mit 34,9 cm³ 2n-NaOH versetzt. Nach kurzem Erwärmen im Wasserbad entstand eine schwach gelbbraune Lösung, die nach guter Kühlung über Kohle abgesaugt und mit conc. HCl angesäuert wurde. Das Verseifungsprodukt fiel in Form eines breiigen Niederschlages aus und wurde aus heißem Äthanol mit etwas Kohle umkristallisiert. Ausbeute 6,1 g; große dünne Blättchen, die bei 174—175° schmelzen¹⁷⁾.

C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ (250)	Ber. C 57,60	H 5,60	N 11,20
	Gef. » 57,47	» 5,72	» 11,25

Säurehydrolyse. Zum Nachweis des Phenacetylrestes wurden 0,4 g des Dipeptides mit 6 cm³ 20-proc. Salzsäure versetzt und das Gemisch 3 Stdn. zum schwachen Sieden erhitzt. Beim Erkalten schied sich Phenylessigsäure in gut ausgebildeten Blättchen ab. Nach dem Ausäthern konnten aus der ätherischen Lösung 0,21 g Phenylessigsäure (96% d. Th.) isoliert werden. Der Schmp. lag nach Umkristallisieren aus Wasser bei 76—77°; der Misch-Schmp. gab keine Depression.

Phenacetyl-diglycyl-glycin (II)

Äthylester. 12,5 g Phenacetyl-glycyl-glycin (0,05 Mol) wurden mit 5,2 g Glycin-äthylester (etwas üb. 0,05 Mol) in 100 cm³ Dioxan und 100 cm³ Benzol suspendiert. Nach Zusatz von 4,5 cm³ PCl₅ wurde das Gemisch unter gutem Rühren und Feuchtigkeitsschluß 3 Stdn. am Rückflußkühler auf 80—90° erhitzt und dann noch 3 Stdn. ohne Erwärmen weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Verbindung I.

Das leicht gelb gefärbte Rohprodukt (12,6 g) wurde aus heißem Wasser unter Zusatz von Kohle umkristallisiert; der Ester kristallisiert in seidig glänzenden sechsseitigen Blättchen und schmilzt bei 209—210°.

C ₁₆ H ₂₁ O ₅ N ₃ (335)	Ber. N 12,54	OC ₂ H ₅ 13,43
	Gef. » 12,59	» 13,45

Freie Säure. Sie ist durch schwaches Erwärmen von 2,1 g Ester mit 6,6 cm³ 2n-NaOH erhältlich. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser und Kohle resultiert die Säure als feinkristallines, rein weißes Produkt. Schmp. 206—207° u. Braunfärbung.

C ₁₄ H ₁₇ O ₅ N ₃ (307)	Ber. C 54,72	H 5,54	N 13,69
	Gef. » 54,23	» 5,64	» 13,64

¹⁷⁾ Hotter, J. pr. [2] 38, 102 (1888).

Phenacetyl-triglycyl-glycin (III)

Äthylester. 1,6 g Phenacetyl-diglycyl-glycin wurden in 20 cm³ Benzol und 20 cm³ Dioxan suspendiert, 0,6 g Glycin-äthylester und 0,45 cm³ PCl₃ zugegeben und das Gemisch unter Rühren 2 Stdn. auf 80–90° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde, wie oben beschrieben, isoliert. Ausbeute 1,45 g. Der aus heißem Wasser und Kohle umkristallisierte Ester, der in sehr feinkörnigen Kristallaggregaten anfiel, schmilzt bei 235–237°.

C ₁₈ H ₂₄ O ₆ N ₄ (392)	Ber. C 55,10	H 6,12	N 14,29	OC ₂ H ₅ 11,48
	Gef. » 54,70	» 6,35	» 14,28	» 11,32

Freie Säure. 0,11 g des Tetrapeptid-esters wurden mit 0,5 cm³ n-NaOH durch kurzes Erwärmen im Wasserbad verseift. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl und Umkristallisieren des erhaltenen Rohproduktes aus viel Wasser unter Zusatz von etwas Kohle fiel die freie Säure in Form sehr kleiner, körniger Kristalle an. Sie schmilzt bei raschem Erwärmen bei 237–240° unter Schwärzung, nachdem bereits weit darunter Dunkel färbung auftrat.

C ₁₆ H ₂₀ O ₆ N ₄ (364)	Ber. C 52,78	H 5,49	N 15,37
	Gef. » 52,37	» 5,50	» 14,96

Phenacetyl-glycyl-dl-α-alanin (IV)

Äthylester. 5,8 g Phenacetyl-glycin (0,03 Mol) wurden in 30 cm³ Dioxan und 30 cm³ Benzol suspendiert. Bei Zusatz von 3,6 g dl-α-Alanin-äthylester (etwas ü. 0,03 Mol) und 2,7 cm³ PCl₃ entstand eine klare Lösung. Nach 24-stündigem Stehen erfolgte normale Aufarbeitung. Ausbeute an Rohester 5,4 g. Aus heißem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert, fiel der Ester in wetzsteinförmigen Kristallen an. Er schmilzt bei 128–129°.

C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂ (292)	Ber. N 9,59	OC ₂ H ₅ 15,45
	Gef. » 9,53	» 15,49

Freie Säure. Die Verseifung von 2,1 g Ester mit 7,5 cm³ 2n-NaOH ergab 1,6 g aus heißem Äthanol umkristallisierte Säure. Lange, verfilzte Nadelchen, Schmp. 202–203°.

C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂ (264)	Ber. C 59,09	H 6,06	N 10,61
	Gef. » 59,04	» 6,03	» 10,63

Phenacetyl-glycyl-dl-valin (V)

Äthylester. 5,8 g Phenacetyl-glycin wurden mit 4,4 g dl-Valinäthylester unter Zusatz von 2,5 cm³ PCl₃ in 30 cm³ Dioxan und 30 cm³ Benzol gelöst und das Gemisch im verschlossenen Gefäß 15 Stdn. stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Verreiben des Rückstandes mit Sodälösung hinterblieb der Peptidester als schwach gelb gefärbtes Öl, das erst nach Stehen über Nacht und nur teilweise durchkristallisierte. Das durch scharfes Absaugen von Mutterlauge und anhaftendem Öl befreite Produkt (5,5 g) bereitete beim Umkristallisieren Schwierigkeiten und wurde daher für die Darstellung der freien Säure als Rohprodukt verwendet.

Freie Säure. 1,8 g Rohester wurden mit 8 cm³ n-NaOH versetzt und im Wasserbad erwärmt. Aus der filtrierten alkalischen Lösung fiel beim Ansäuern mit conc. HCl zunächst ein hellbraunes zähes Öl aus, das nach Stehen über Nacht kristallin erstarrte. Das Rohprodukt wurde aus heißem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert. Die Säure schied sich in strahlig zusammengelagerten Tafeln ab. Schmp. 140–141°.

C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₂ (292)	Ber. N 9,59	Gef. N 9,74
---	-------------	-------------

Phenacetyl-glycyl-dl-methionin (VI)

Äthylester. 7,7 g Phenacetyl-glycin wurden in 30 cm³ Benzol und 30 cm³ Dioxan mit 7,1 g dl-Methionin-äthylester versetzt, 3,6 cm³ PCl₃ hinzugefügt und das Gemisch 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Digerieren des vom Lösungsmittel befreiten Rückstandes verblieb ein Öl, das nur zögernd und unvollständig erstarrte. Das scharf abgesaugte Rohprodukt (6,2 g) wurde durch Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Kohlezusatz gereinigt. Rechtwinklige Täfelchen und Prismen vom Schmp. 108—109°.

C ₁₇ H ₂₁ O ₁ N ₂ S (352)	Ber. N 7,95	S 9,09	OC ₂ H ₅ 12,78
	Gef. » 7,96	» 9,10	» 22,12; 22,41; 22,95 ¹⁸⁾

Freie Säure. Der bei dem vorhergehenden Versuch angefallene Rohester konnte direkt ohne weitere Reinigung verseift werden. 3,2 g Ester wurden in der üblichen Weise mit 8,7 cm³ 2n-NaOH verseift. Die aus heißem Äthanol mit Kohle umkristallisierte Säure fällt in schönen Rauten oder achtseitigen Blättchen an und schmilzt bei 153—155°.

C ₁₅ H ₂₀ O ₁ N ₂ S (324)	Ber. C 55,55	H 6,17	N 8,64	S 9,88
	Gef. » 55,70	» 6,24	» 8,62	» 9,90

Phenacetyl-glycyl-sarkosin (VII)

Äthylester. 3,85 g Phenacetyl-glycin wurden in 30 cm³ Benzol und 30 cm³ Dioxan suspendiert; nach Zugabe von 2,5 g Sarkosin-äthylester und 1,8 cm³ PCl₃ blieb die Lösung zunächst klar. Nach 36-stündigem Stehen hatte sich am Boden des Gefäßes eine kleine Menge Öl abgeschieden. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. hinterblieb ein zäher Sirup, der mit Sedalösung verrieben wurde. Das als dünnflüssiges Öl abgeschiedene Reaktionsprodukt kristallisierte erst nach mehrtägigem Stehen. Ausbeute 2,3 g. In heißem Wasser aufgenommen und über Kohle abgesaugt, kristallisierte der Ester wieder erst nach mehrtägigem Stehen an einem kalten Ort in Form großer prismatischer, sternförmig vereinigter Nadeln aus. Schmp. 79—81°.

C ₁₅ H ₂₀ O ₁ N ₂ (292)	Ber. N 9,59	OC ₂ H ₅ 15,41
	Gef. » 9,52	» 15,48

Freie Säure. Dargestellt durch Verseifung von 0,97 g Rohester mit 3,3 cm³ 2n-NaOH in üblicher Weise. Das Verseifungsprodukt fiel beim Ansäuern zunächst als braunes Öl aus, das erst nach mehrtägigem Stehen durchkristallisierte. Das Rohprodukt wurde gereinigt durch Lösen in heißem Wasser und Absaugen über Kohle. Beim Erkalten schied sich das Phenacetyl-glycyl-sarkosin als blaßgelbes Öl ab. Erst nach mehrwöchigem Stehen begann die Kristallisation, und nach wenigen Stunden war das Öl vollständig in Form großer, dünner Tafeln durchkristallisiert. Schmp. 118—119°.

C ₁₃ H ₁₈ O ₁ N ₂ (264)	Ber. N 10,61	Gef. N 10,37
---	--------------	--------------

Phenacetyl-diglycyl-dl-α-alanin (VIII)

Äthylester. 5 g Phenacetyl-glycyl-glycin und 2,4 g dl-α-Alanin-äthylester in 30 cm³ Dioxan und 30 cm³ Benzol wurden mit 1,8 cm³ PCl₃ versetzt und das Gemisch unter Rühren und Luftabschluß 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Der in bekannter Weise isolierte Rohester (4,8 g) wurde aus heißem Wasser mit Kohle umkristallisiert. Aus der wäßrigen Lösung schied er sich in Form von zu Büscheln vereinigten Nadeln ab. Schmp. 148—149°.

C ₁₇ H ₂₃ O ₅ N ₃ (349)	Ber. N 12,03	OC ₂ H ₅ 12,90
	Gef. » 11,87	» 13,28

¹⁸⁾ Die zu hoch gefundenen Äthoxylwerte sind auf eine teilweise Abspaltung der über den Schwefel gebundenen Methylgruppe zurückzuführen.

Phenacetyl-glycyl-dl-methionyl-dl- α -alanin (IX)

Äthylester. 4,15 g Phenacetyl-glycyl-dl-methionin wurden mit 1,8 g dl- α -Alanin-äthylester in 30 cm³ Dioxan und 30 cm³ Benzol zusammen mit 1,2 cm³ PCl₃ 2 Stdn. auf 80–90° erhitzt und nach Stehen über Nacht das Kondensationsprodukt in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Es fällt zunächst ölig an und kristallisiert nur langsam. Noch anhaftendes Öl wurde durch scharfes Absaugen vom Kristalliat getrennt und letzteres (4,3 g) aus heißem Wasser unter Kohle-Zusatz umkristallisiert. Aus der heiß gesättigten wäßrigen Lösung schied sich der Ester in büschelförmigen Nadeln ab, er schmilzt bei 134–136°.

C ₂₀ H ₂₉ O ₅ N ₃ S (423)	Ber. N 9,93	S 7,57	OC ₂ H ₅ 10,64
	Gef. » 9,90	» 7,66	» 22,35 ¹⁹⁾

Freie Säure. 3,5 g Ester (Rohprodukt) wurden mit 15 cm³ n-NaOH während einiger Minuten im Wasserbad erwärmt. Beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit fällt die Säure als braune Schmiere aus, die erst nach 2-wöchigem Stehen Kristallisationskeime zeigte und nach gutem Verreiben vollständig durchkristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Kohle wurde das Tripeptid gereinigt. Der Schmp. wurde bei nicht zu langsamem Erhitzen bei 168–171° gefunden (Sint. ab 164° unter Gelbfärbung). Dabei konnte die Beobachtung gemacht werden, daß beim Einführen des Schmelzpunktröhrchens in das etwa 115° heiße Bad spontanes Durchschmelzen unter Zersetzung (vermutlich CO₂-Abspaltung) eintritt, jetzt jedoch ohne Verfärbung.

C ₁₈ H ₂₅ O ₅ N ₃ S (395)	Ber. N 10,63	S 8,10
	Gef. » 10,24	» 8,35

Das Papierchromatogramm, angefertigt mit einem Säurehydrolysat des Tripeptides, bestätigte die Zusammensetzung. Es zeigte die drei Flecken des Glycins, α -Alanins und Methionins gut getrennt in etwa gleicher Stärke.

Benzoyl-glycyl-glycin (X)

Äthylester. Zu 9 g Hippursäure in 200 cm³ Benzol wurden 6 g Glycin-äthylester und 4,5 cm³ PCl₃ gegeben. Nach einstündigem Erhitzen auf 70–80° wurde das braungelb gefärbte Reaktionsprodukt¹⁹⁾ i. V. vom Lösungsmittel befreit. Nach Entfernung alkalilöslicher Bestandteile durch Digerieren mit Sodalösung verblieben 8,2 g Roh-ester als kristalline gelbe Masse. Aus heißem Wasser (mit Kohle) umkristallisiert, ist der Ester in langen, verfilzten Nadelchen erhältlich. Er schmilzt bei 119–120°²⁰⁾.

C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂ (264)	Ber. N 10,61	OC ₂ H ₅ 17,04
	Gef. » 10,57	» 17,05

Freie Säure. 2,9 g Ester wurden mit 11 cm³ 2n-NaOH versetzt. Nach kurzem Erwärmen im Wasserbad entstand eine klare Lösung, die nach Absaugen mit etwas Kohle mit conc. HCl angesäuert wurde. Der entstehende dicke Kristallbrei wurde scharf abgesaugt und aus heißem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert. Das in Form dünner Täfelchen erhaltene Dipeptid (1,5 g) schmilzt bei 207–208° unter Braunfärbung²¹⁾.

C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ (236)	Ber. C 55,93	H 5,09	N 11,86
	Gef. » 56,22	» 5,35	» 11,87

¹⁹⁾ Beim Arbeiten ohne äußere Wärmezufuhr tritt nur geringe Verfärbung auf.

²⁰⁾ Vgl. Curtius, J. J. pr. [2] 26, 192 u. 194 (1882) und 94, 126 (1916); Curtius und Wüstenfeld, J. pr. [2] 26, 183 (1882); E. Fischer, B. 38, 612 u. 618 (1905).

²¹⁾ Vgl. Curtius, J. pr. [2] 26, 183 (1882); E. Fischer, B. 38, 612 u. 618 (1916).

Benzoyl-glycyl-dl- α -alanin (XI)

Äthylester. 5,4 g Benzoyl-glycin (0,03 Mol) und 3,6 g dl- α -Alanin-äthylester (0,03 Mol) wurden in 30 cm³ Dioxan und 40 cm³ Benzol gelöst. Bei Zusatz von 2,7 cm³ PCl₃ trat Gelbfärbung auf, die sich bei etwa 1-stündigem Erwärmen auf 80—90° unter den üblichen Bedingungen nach Braungelb vertiefte²¹⁾. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Digerieren des Rückstandes mit Sodalösung verblieb das Umsetzungsprodukt als gelborange Masse (5,5 g). Nach 2-maligem Umkristallisieren aus heißem Wasser (mit Kohle) fiel das nunmehr rein weiße Produkt in Form kleiner, häufig zu kugeligen Gebilden vereiniger Nadelchen an. Schmp. 121—124°²²⁾.

C ₁₁ H ₁₈ O ₄ N ₂ (278)	Ber. N 10,07	OC ₂ H ₅ 16,19
	Gef. » 10,13	» 16,50

Freie Säure. Der Ester wurde in üblicher Weise verseift: Die aus 0,75 g Ester mit 3 cm³ 2n-NaOH erhaltene Säure wurde aus heißem Äthanol mit Kohle umkristallisiert; Ausbeute 0,5 g. Prismen und lange Tafeln, Schmp. 201—203°.

C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ (250)	Ber. C 57,60	H 5,60	N 11,20
	Gef. » 57,72	» 5,88	» 11,17

Benzoyl-glycyl-dl-methionin (XII)

Äthylester. 3,6 g Benzoyl-glycin wurden mit 3,55 g dl-Methionin-äthylester in 25 cm³ Dioxan und 25 cm³ Benzol unter Zusatz von 1,8 cm³ PCl₃ kondensiert. Nach 24 Stdn. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt, das sich über der Sodalösung zunächst als dunkles Öl abschied, kristallisierte erst nach mehreren Stunden. Der Rohester (3,2 g) enthielt trotz scharfen Absaugens noch etwas anhaftendes Öl. Die Reinigung erfolgte durch konzentriertes Lösen in heißem Wasser und Absaugen der Lösung über Kohle. Beim Abkühlen schied sich der reine Ester in Form prismatischer Nadeln ab. Schmp. 104—105°.

C ₁₆ H ₂₂ O ₄ N ₂ S (338)	Ber. N 8,28	S 9,47	OC ₂ H ₅ 13,31
	Gef. » 8,38	» 9,41	» 25,14 ¹⁸⁾

Freie Säure. 2,15 g Ester lösten sich nach kurzem Erwärmen in 6,3 cm³ 2n-NaOH klar auf. Nach Absaugen der Lösung über etwas Kohle, Ansäuern mit conc. HCl und Umkristallisieren des gefällten Produktes aus heißem Äthanol unter Kohlezusatz fiel die Säure in Form von kleinen, zu Sternchen zusammengelagerten Nadeln an. Ausbeute 1,2 g; Schmp. 176—177°.

C ₁₁ H ₁₈ O ₄ N ₂ S (310)	Ber. N 9,03	S 10,32
	Gef. » 8,90	» 10,43

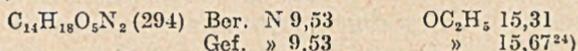
N-Carbobenzoxy-glycyl-glycin (XIII)

Äthylester. 3,15 g N-Carbobenzoxy-glycin²³⁾ und 1,55 g Glycin-äthylester wurden in 40 cm³ Benzol mit 1,4 cm³ PCl₃ versetzt. Nach mehrstündigem Erwärmen auf 80—90° unter Rühren und Luftabschluß wurde das Umsetzungsprodukt wie bei den vorhergehenden Versuchen isoliert. Der beim alkalischen Digerieren zunächst ölig anfallende Ester erstarrte nach einigem Stehen in großen Kristallblättchen. Ein deutlicher Geruch nach Benzylchlorid deutete auf eine teilweise Entbenzylierung bei der Umsetzung hin. Nach dem Absaugen und Trocknen im Exsiccator wurde das Rohprodukt gereinigt durch Lösen in Essigester, Absaugen der Lösung mit Kohle und vorsichtiges Ausfällen des Esters mit

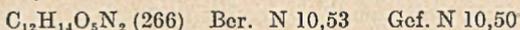
²²⁾ Curtius und Lambotte, J. pr. [2] 70, 114 (1904).

²³⁾ Bergmann und Zervas, B. 65, 1192—1201 (1932).

Petroläther. Ausbeute 0,83 g. Seidig glänzende, lange Blättchen. Schmp. 82,5 bis 83°²³⁾.

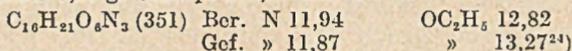


Freie Säure. 2,95 g Ester wurden bei Zimmertemperatur mit 20 cm³ n-NaOH versetzt. Nach wenigen Minuten Stehens war klare Lösung eingetreten. Durch Ansäuern mit verd. HCl wurde die freie Säure gefällt und für die Analyse aus heißem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert. Nadeln und Prismen; Schmp. 178—179°²⁶⁾.



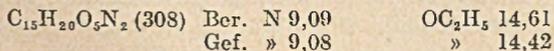
N-Carbobenzoxy-diglycyl-glycin (XIV)

Äthylester. 1,35 g *N*-Carbobenzoxy-glycyl-glycin wurden in 25 cm³ Dioxan und 35 cm³ Benzol gelöst und 0,55 g Glycinäthylester sowie 0,45 cm³ PCl₃ zugesetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch wie üblich aufgearbeitet. Auch hier war deutlicher Geruch nach Benzylchlorid wahrzunehmen. Das Rohprodukt ließ sich aus heißem Wasser unter Kohlezusatz gut umkristallisieren. Der Ester fiel in Form feiner, zu Büscheln vereinigter Nadeln an. Ausbeute 0,25 g. Schmp. 165,5—166°.

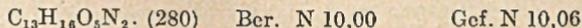


N-Carbobenzoxy-β-alanyl-glycin (XV)

Äthylester. 2,2 g *N*-Carbobenzoxy-β-alanin²⁵⁾ wurden in 25 cm³ Dioxan und 25 cm³ Benzol gelöst, 1,1 g Glycin-äthylester und dann 0,9 cm³ PCl₃ hinzugefügt und die klare Lösung 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Bei der üblichen Aufarbeitung des vom Lösungsmittel befreiten Rückstandes durch Digerieren mit Sodalösung schied sich ein helles, stark nach Benzylchlorid riechendes Öl ab, das zur Kristallisation über der alkalischen Flüssigkeit stehen blieb. Erst nach mehreren Tagen war die Carbobenzoxy-Verbindung in emulgen, dünnen Nadeln auskristallisiert. Diese wurden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 0,84 g. Für die Analyse wurde ein Teil der Substanz aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert. Schöne Nadeln. Schmp. 101 bis 102°.



Freie Säure. 0,42 g Ester (Rohprodukt) wurden durch 15 Min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur mit 2,5 cm³ n-NaOH verseift. Zur Analyse wurde die freie Säure aus Wasser umkristallisiert. Lange prismatische Nadeln, Schmp. 140,5—141°²⁶⁾.



²¹⁾ Infolge geringen Abbaus der Carbobenzoxygruppe wurden die Äthoxylwerte etwas zu hoch gefunden.

²⁵⁾ Vgl. Sifferd und du Vigneaud, J. Biol. Ch. **103**, 757 (1935).

²⁶⁾ Vgl. E. Dyer und E. Ballard, Am. Soc. **59**, 1697—99 (1937).

Untersuchungen über Polyfructosane. XXVII¹⁾

Über das Avenarin

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Hermann Müller*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1950)

Im Gegensatz zum Roggen, Weizen und der Gerste glaubte Ch. Tanret²⁾ beim Hafer festgestellt zu haben, daß weder in den grünen noch in den reifen Halmen oder Ähren Lävösine gebildet werden. Aber E. Schulze und S. Frankfurt³⁾ beobachteten bald darauf, daß der im grünen Hafer angetroffene Rohrzucker von einem in Alkohol schwerer löslichen Kohlenhydrat begleitet wird, dessen Drehung E. Schulze in einer weiteren Arbeit⁴⁾ mit $[\alpha]_D = -31,7^\circ$ angab und mit der von ihm aus grünen Roggenpflanzen isolierten Secalose als identisch ansprach. H. Colin und H. Belval⁵⁾ haben dann diese widersprechenden Angaben dahingehend berichtigt, daß in den grünen Halmen und den unreifen Ähren Lävölusane angetroffen werden, daß diese aber im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den drei anderen Getreidearten bei der Reife rasch und vollständig verschwinden.

Nachdem nun die Konstitution der in den unreifen Halmen des Roggens⁶⁾, des Weizens⁷⁾ und der Gerste⁸⁾ gebildeten Polyfructosane geklärt und festgestellt ist, daß sie alle untereinander verschieden sind, aber dem gleichen Bautypus, dem Phleintyp⁹⁾ angehören, blieb nur noch als bei der letzten der vier wichtigen Getreidearten die Natur des in den grünen Haferhalmen gebildeten Polyfructosans aufzuklären.

Da nach H. Belval¹⁰⁾ der Fructosan-Gehalt in den Haferhalmen mit zunehmender Reife rasch abnimmt, wurde der Hafer vor dem Schossen schon am 21. Juni verarbeitet. Durch Auskochen mit 75-proc. Äthanol wurden die Enzyme getötet und die Kohlenhydrate extrahiert. Nach Entfernung der reichlich mit in Lösung

¹⁾ XXVI. Mitt. A. 561, 180 (1949).

²⁾ C. r. 112, 293 (1891).

³⁾ H. 20, 519 (1895).

⁴⁾ H. 27, 282 (1899).

⁵⁾ C. r. 177, 973 (1923).

⁶⁾ H. H. Schlubach und Chr. Bandmann, A. 540, 285 (1939).

⁷⁾ H. H. Schlubach und I. Huchting, A. 561, 173 (1949).

⁸⁾ W. N. Haworth, E. L. Hirst und R. R. Lyne, Biochem. J. 31, 786 (1937).

⁹⁾ H. H. Schlubach und Q. Ketusin, A. 544, 115 (1940).

¹⁰⁾ Rev. gen. Bot. 36, 308 (1924).

gegangenen Eiweißmengen wurden 10,5% der Trockensubstanz an stickstofffreiem Rohprodukt erhalten. Eine papierchromatographische Durchprüfung ließ erkennen, daß neben einem höheren Polysaccharid an Oligosacchariden Fructose, Saccharose und ein Trisaccharid zugegen waren. Ihre Abtrennung wurde über die Acetylverbindungen durchgeführt.

Zur Vorreinigung haben wir uns der diskontinuierlichen fraktionierten Gegenstromverteilung nach E. Jantzen¹¹⁾ in einem Benzol-Benzin-Methanolgemisch bedient. Wenn es mit ihrer Hilfe auch nicht gelungen ist, eine vollständige Trennung zu erreichen, so konnten doch die sehr störenden Farbstoffe entfernt und das Polyfructosan soweit angereichert werden, daß es nach verhältnismäßig wenigen Umfällungen der benzolischen Lösungen seiner Acetylverbindung mit Petroläther mit einer Ausbeute von 35% in einheitlichem Zustande erhalten wurde. Dem gegenüber hatten die Ausbeuten der nach der früheren Methode durchgeführten Reinigung durch fraktionierte Fällung der wässrigen Lösungen des freien Polysaccharids mittels Alkohol nur etwa 2,5% betragen. Der Fortschritt der Abtrennung der begleitenden Oligosaccharide konnte außer durch die Änderung der Drehung auch durch papierchromatographische Kontrolle verfolgt werden.

Das reine Polysaccharid ist ein weißes, in Wasser leicht lösliches Pulver. Es schmilzt bei 205—215° unter Braunfärbung. Seine Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$ (Wasser, $c = 1$). Es reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Unter den Normalbedingungen der Säurehydrolyse wurde eine Halbwertszeit von 233 Minuten gemessen. Die Drehung sank hierbei im Verlaufe von 24 Stunden auf $[\alpha]_D^{20} = -86,2^\circ$. Da nach Auerbach und Bodländer kein Aldosewert auftrat, besteht das Polysaccharid nur aus Fructose-Einheiten. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung der Acetylverbindung in Benzol ergab im Mittel einen Wert von 2060, was einer Größe von 7—8 Fructose-Einheiten entspricht. Osmotische Messungen der wässrigen Lösungen des freien Polysaccharids lieferten höhere Werte. Sie sind möglicherweise darauf zurückzuführen, daß bei den verhältnismäßig niedrigen Molekulargewichten die verwandten Membranen durchlässig waren, weshalb die richtige Steighöhe nicht erreicht wurde.

Die Drehung der reinen Acetylverbindung beträgt $[\alpha]_D^{20} = +10,1^\circ$ in Chloroform ($c = 1$).

Zur weiteren Kontrolle der Einheitlichkeit wurde eine größere Menge des Rohproduktes über die Bariumverbindung gereinigt.

¹¹⁾ DECHEMA-Monographie 48 (1932).

Nach wenigen, aber sehr verlustreichen Umfällungen — die Endausbeute betrug nur 3% — wurde eine Verbindung mit der gleichen Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$ (Wasser, $c = 1$) erhalten.

Da das so aus Haferhalmen isolierte Polysaccharid mit keinem der bisher bekannten Polyfructosane¹²⁾ identisch ist, haben wir es Avenarin¹³⁾ genannt.

Die Konstitution wurde in der üblichen Weise durch die Methylierungsmethode ermittelt. Das Methyl-avenarin dreht $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$ (Chloroform, $c = 1$). Die durch Säurehydrolyse erhaltenen Spaltprodukte wurden nach einer von H. H. Schlubach und A. Heesch¹⁴⁾ entwickelten Methode an einer Silicagelsäule getrennt. Da die Acetylverbindung positiv drehte, war nach einer von H. H. Schlubach und Q. Ketusch¹⁵⁾ aufgestellten Regel zu erwarten, daß das Avenarin dem Phleintyp zugehört und demnach die 1,3,4-Trimethyl-fructose als eines der Spaltprodukte auftreten würde. Neben der bekannten 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose wurde sie in der Tat in schön kristallisierter Form erhalten. Daneben eine Dimethyl-fructose, die wahrscheinlich mit der aus dem Sinistrin¹⁶⁾, dem Triticin¹⁷⁾, dem Secalin¹⁸⁾ und dem Pyrosin¹⁹⁾ erhaltenen identisch ist.

Das Mengenverhältnis der drei Komponenten wurde, umgerechnet auf Fructose, zu 0,99:5,07:1,00 gefunden, also fast genau gleich 1:5:1.

Das Avenarin kann daher als ein aus 6 Fructo-furanose-resten aufgebauter Ring aufgefaßt werden, dessen Glieder durch 2,6-Sauerstoffbrücken miteinander verbunden sind und von denen eines am 4. Kohlenstoffatom einen Fructo-furanose-Rest gebunden enthält. Nach seinen Eigenschaften und in seinem Bau kommt es dem Secalin am nächsten, unterscheidet sich aber von dem letzteren deutlich durch die positivere Drehung seiner Acetylverbindung ($+10,2^\circ$ anstatt $+3,0^\circ$), die positivere Drehung seiner Methylverbindung ($-36,5^\circ$ anstatt $-45,0^\circ$) und das Verhältnis der Spaltstücke (1:5:1 anstatt 1:2:1). Das Secalin hat den gleichen Bautypus wie das Avenarin, indem es ebenfalls an einem der Ringglieder eine Seitenkette trägt, es hat aber nur die Hälfte der Ringglieder des Avenarins.

¹²⁾ Übersicht vgl. A. 544, 114 (1940).

¹³⁾ Avenin (E. Abderhalden und Y. Hämäläinen, H. 52, 515 (1907)) und Avenalin (H. Lüers und M. Siegert, Bio. Z. 144, 467 (1924)) sind bereits für Proteine aus Hafer verwandt.

¹⁴⁾ A. 572, 114 (1951).

¹⁵⁾ A. 544, 113 (1940).

¹⁶⁾ A. 523, 130 (1936).

¹⁷⁾ A. 530, 120 (1937).

¹⁸⁾ A. 540, 290 (1939).

¹⁹⁾ A. 561, 175 (1949).

Wie bereits erwähnt, folgt das Avenarin der ersten Regel von H. H. Schlubach und Q. Ketusch, nach welcher die der Phleingruppe zugehörigen Polyfructosane positiv drehende Acetylverbindungen bilden. Wie aus der nachstehenden Zusammenstellung ersichtlich ist, fügt es sich aber auch vorzüglich der zweiten Regel dieser Forscher ein, nach der die Differenz zwischen den Drehungen der Acetylverbindungen (A) und den freien Polyfructosanen (K) um so größer ist, je weniger verzweigt die Molekel, d. h. je größer der Gehalt an Trimethylfructose ist. Endlich folgt es auch der dritten Regel, daß die Teilchengröße mit wachsender Verzweigung abnimmt.

Polyfructosan	A—K	% Trimethylfructoso	Teilchengröße
Phlein	71	100	16
Lävan	66	80	10
Poain	63	—	—
Avenarin	48	71	7
Pyrosin	39	60	5
Secalin	41	50	4

Mit der Konstitutionsbestimmung des Avenarins ist abschließend nachgewiesen, daß die in den vier wichtigsten Getreidearten in den Halmen transitorisch gebildeten Polysaccharide alle dem gleichen Phleintypus angehören. Wie aus der nachstehenden Übersicht hervorgeht, unterscheiden sie sich lediglich durch den Grad der Verzweigung und ihre Teilchengröße:

Polyfructosan	$[\alpha]_D^{20}$	% Trimethylfructose	Teilchengröße
Roggen (Secalin)	— 37,6°	50	4
Weizen (Pyrosin)	— 30,0°	60	5
Hafer (Avenarin)	— 38,2°	71	7
Gerste	— 35,0°	—	10?

Auch in den Halmen der Grasarten scheint dieser Bautypus bevorzugt zu sein, denn er wurde dort bei den beiden bisher näher untersuchten Vertretern, dem *Phleum pratense*²⁰⁾ und dem *Poa trivialis*²¹⁾ angetroffen. Im Gegensatz dazu wurden in den beiden bisher untersuchten unreifen Getreideähren des Roggens²²⁾ und der

²⁰⁾ A. 544, 101 (1940).

²¹⁾ Soc. 136, 676 (1934).

²²⁾ A. 514, 182 (1934).

Gerste²³⁾ Polyfructosane des Inulintypus festgestellt. Dieser Typ scheint also von der Natur dort bevorzugt zur Kohlenhydratspeicherung herangezogen zu werden, wo es auf eine weniger transitorische Form ankommt. Ausgesprochen tritt dies ja bei dem Inulin der Kompositenknollen in Erscheinung, in denen es zu einer noch längeren Speicherung dient und in seiner Funktion der auf die längste Dauer berechneten Speicherart der Kohlenhydrate, der Stärke, nahekommt.

Beschreibung der Versuche

Gewinnung des Avenarins

77,7 kg „Siegeshafer“, gesät am 20. 4. 1949, und 68,7 kg einer nicht bekannten Hafersorte, gesät am 2. 5. 1949, wurden am 21. 6. 1949 gerernt, feingehäckselt und sogleich in Portionen von 2–3 kg 45 Minuten mit 75-proc. Äthanol am Rückfluß gekocht. Die dunkelgrüne Lösung wurde abgossen, der Rückstand scharf ausgepreßt. Die vereinigten Lösungen wurden noch warm koliert. Die Gesamtlösung (400 L.) wurde bei 40° im Schnellverdampfer auf 55 L. eingengt. Der Siegeshafer hatte 21,7%, der andere Hafer 26,1% Trockensubstanz. Diese enthielt im Mittel 2,96% Stickstoff, entsprechend einem Gehalt von 18 bis 19% Eiweiß. Der Dicksaft wurde bei 50–60° mit bas. Bleiacetat enteiweißt. Die Behandlung mußte dreimal wiederholt werden, bis die Lösung stickstofffrei geworden war. Nach der Entbleiung mit Schwefelwasserstoff wurde i. V. bei 45° zum Syrup eingedampft und dieser in Portionen von 500 g mit 95-proc. Äthanol gefällt. Nach einigen Tagen wurde die überstehende Lösung von der festgewordenen Ausfällung abgossen, die letztere in wenig Wasser gelöst und diese Operation zweimal wiederholt. Nach scharfem Trocknen bei 45° und 1 mm wurden 3,63 kg Rohprodukt = 10,5% der Trockenmasse, 2,5% des Frischgewichtes erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (Wasser, c = 1).

Acetyl-avenarin

Das Rohavenarin wurde wie bei dem Kritesin²⁴⁾ mit einer Ausbeute von 85% anacetyliert, darauf mit nahezu quantitativer Ausbeute nachacetyliert. Die Drehungen des Rohacetyl-avenarins lagen in Chloroform zwischen +18° und +20°. Zur Gegenstromverteilung nach E. Jantzen wurde zunächst ein sich gut entmischendes Phasenpaar mit einem Verteilungsverhältnis von 1:1 ermittelt. Es wurde in einer Mischung von 2 Teilen Benzol mit einem Teil Benzin (obere Phase) und 80-proc. Methanol (untere Phase) gefunden. In einer Verteilungsapparatur aus 25 Röhren mit je 100 ccm Inhalt wurden die beiden ersten Röhre mit einer Lösung von 5 g Rohacetyl-avenarin in einem Gemisch von je 100 ccm Kohlenwasserstoffphase und Methanolphase gefüllt, darauf in das dritte Rohr 50 ccm leichte Phase gegeben und in das erste Rohr 50 ccm schwere Phase so eingedrückt, daß keine Phasenvermischung stattfand. Dadurch wird gleichzeitig die schwere Phase des ersten Rohres in das zweite und diejenige des zweiten Rohres in das dritte gedrückt, so daß das letztere nunmehr ebenfalls vollständig gefüllt ist. Darauf wird die Röhrenreihe 5 Min. langsam um ihre Achse gedreht. Die kapillaren Röhrenverbindungen verhindern eine Diffusion zwischen ihnen. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis alle 25 Röhren gefüllt sind. Darauf wird der Inhalt jeder zweiten Röhre mit einer Pipette entnommen, die beiden Phasen

²³⁾ A. 561, 180 (1950).

²⁴⁾ A. 561, 184 (1948).

werden im Scheidetrichter getrennt, einzeln zur Trockne verdampft, gewogen und ihre Drehung gemessen.

Aus den nachstehenden Kurven läßt sich erschen, daß im Rohr 20 fast reine Saccharose ($[\alpha]_D^{20}$ der Octaacetyl-Verbindung $+59,6^\circ$, gefunden $+55^\circ$) angereichert war. Papierchromatographisch konnte die Anwesenheit von Saccharose als Begleitkohlenhydrat bestätigt werden. Weitere Begleitstoffe sind in den Röhren 1/2, 13/14, 24 und 25 anzunehmen, da bei ihren Inhalten die spec. Drehungen Haltepunkte aufweisen. Das Acetyl-avenarin ist mit seiner Hauptmenge in den Röhren 8—10 angereichert, während der sonst hartnäckig mitwandernde braune Farbstoff vollständig in die Röhre 23—25 vorgetrieben ist.

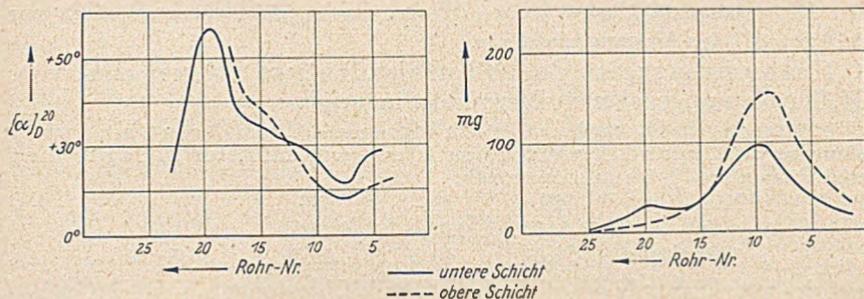


Fig. 1

Bei einer weiteren Gegenstromverteilung über 40 Stufen wurden die Mengen- und Drehungskurven verbreitert und abgeflacht, ohne daß ein besserer Trennungseffekt erreicht werden konnte. Auch eine zweimal hintereinander durchgeführte Verteilung brachte nur eine geringe Verbesserung. Schließlich wurden in einer großen, 30 Röhre mit je einem Liter Inhalt fassenden Apparatur, 32 g Acetyl-avenarin getrennt. Die in den Röhren 9 und 10 enthaltenen Mengen wurden durch Ausfällung ihrer heißen benzolischen Lösungen mit der doppelten Menge Petroläther $35-55^\circ$ fraktioniert. Nach 15 Umfällungen wurde eine Acetylverbindung mit der konstanten Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +10,2^\circ$ (Chloroform, $c = 1$) erhalten. Nach Entacetylierung ergab diese ein Polyfructosan, dessen Hauptmenge eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -38,0^\circ$ (Wasser, $c = 1$) und dessen Mutterlauge genau die gleiche Drehung aufwies. Die Inhalte der Röhre 2—7, 8 und 11 und 12—16 konnten durch Fraktionierung auf die gleiche Drehung gebracht werden.

Der Fortschritt in der Abtrennung der Begleitstoffe ließ sich durch Papierchromatographie²⁵⁾ gut verfolgen. Es wurde nach S. M. Partridge²⁶⁾ im absteigenden Strom eines n-Butanol-Eisessig-Wasser-Gemisches auf Filtrierpapier 602 h:p von Schleicher und Schüll gearbeitet. Nach J. K. Mittinon und A. I. Virtanen²⁷⁾ wurde solange mit der Butanolphase entwickelt, bis die am schnellsten wandernde Komponente, die Fructose, den unteren Rand des Bogens erreicht hatte, was bei 18—22° nach 11 Tagen der Fall war. Fructose, Saccharose und Raffinose wurden zum Vergleich mitlaufen gelassen. Zur Sichtbarmachung der Zucker als Sprühreagenz diente die ebenfalls von S. M. Partridge benutzte

²⁵⁾ Ausgeführt von J. von Szalatnay.

²⁶⁾ Biochem. J. **42**, 238 (1948).

²⁷⁾ Act. Chem. Scand. **3**, 459 (1949).

salzsaure Naphthoresorcin-Lösung. Während das Rohavenarin, Fructose, Saccharose und ein Trisaccharid noch deutlich erkennen ließ, kamen diese bei dem gereinigten Avenarin nicht mehr zum Vorschein.

Zur weiteren Kontrolle wurde eine größere Menge Rohavenarin über die Bariumverbindung gereinigt. 200 g in 1000 cem Wasser wurden mit gesättigter Bariumhydroxydlösung gefällt, die mit wenig Wasser gewaschene Ausfällung mit Kohlendioxyd zerlegt und Fällung und Zerlegung wiederholt, bis die Drehung von -38° sich nicht mehr änderte, was bereits nach fünf Malen der Fall war. Durch weitere zweimalige Umfällung der wässerigen Lösungen mit Alkohol konnte der Aschegehalt auf 0,2% vermindert werden. Nach intensivem Trocknen betrug die Drehung der Hauptmenge $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$ (Wasser, $c = 1$), diejenige der Mutterlauge $[\alpha]_D^{20} = -38,0^\circ$ (Wasser, $c = 1$), die Ausbeute jedoch nur 6,16 g = 3% des Ausgangsmaterials.

Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter den von H. Knoop angegebenen Normalbedingungen:

810,2 mg Avenarin wurden in 10 cem Wasser gelöst, mit 10 cem 2 n-Schwefelsäure versetzt, mit n-Schwefelsäure zu 50 cem aufgefüllt, bei 20° aufbewahrt und Proben von je 5 cem entnommen.

Min.	129	188	236	270
g Cu	0,0449	0,0661	0,0821	0,0919
%Spaltung	27,6	40,6	50,5	56,5

Halbumsatzzeit nach graphischer Interpolation: 233 Min.

Aldosegehalt nach Auerbach-Bodländer

Während der Säurehydrolyse wurde der Aldosewert gemessen und mit demjenigen einer unter den gleichen Bedingungen behandelten Fructoselösung verglichen:

Stunden	Aldosewert in %	
	Avenarin	Fructose
4,5	0	0
19	3,2	2,2
24	4,1	2,8

Drehungsänderung während der Hydrolyse

Min.	$[\alpha]_D^{20}$	% Spaltung
186	-46,4	12
294	-59,2	33
460	-69,5	49
1175	-83,8	71
1415	-86,2	75

Bestimmung der Teilchengröße

Acetyl-avenarin kryoskopisch in Benzol

% Konz.	Δt	M
0,90	0,013	2065
0,53	0,017	1940
0,65	0,021	2184

Der Mittelwert 2060 liegt zwischen 7 (2015) und 8 (2304) Fructoseeinheiten. Versuche zur Teilchenbestimmung durch Messung des osmotischen Druckes in Wasser ergaben auch bei Verwendung der „Ultracella-Filter feinst“ Werte von 43 000. Infolge der wahrscheinlich nicht vollständigen Undurchlässigkeit der Filter liegen sie zu hoch. In Bromoform wurde kryoskopisch ~ 2500 gefunden.

Methyl-avenarin

5 g Acetyl-avenarin wurden in der üblichen Weise in 130 ccm trockenem Aceton mit Methylsulfat und 30-proc. Natronlauge mit einer Ausbeute von 85% anmethyliert, dann mit Methyljodid und Silberoxyd permethyliert. Nach 6-stündiger Trocknung bei $56^{\circ}/1$ mm über Silicagel und Paraffin wurde ein Methyläther mit 45,08 und 45,20 OCH_3 erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36,5^{\circ}$ (Chloroform, $c = 1$).

Hydrolyse des Methyl-avenarins

2,7 g Methyl-avenarin wurden in 130 ccm 96-proc. Äthanol gelöst, mit 1,75 g Oxalsäure in 47,5 ccm Wasser versetzt und bis zur konstanten Enddrehung von $\alpha = 0,07^{\circ}$ 28 Stdn. auf 85° erwärmt. Darauf wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert und bei 40° i.V. eingedampft. Zur Nachspaltung gebildeter Äthyl-fructoside wurde der Syrup mit 35 ccm einer 0,25-proc. Salzsäure 2 Stunden auf 80° erwärmt, neutralisiert und zur Trockne verdampft. Zur Entfernung des restlichen Wassers wurde mit einer Benzol-Äthanol-Mischung 1:1 abgedampft, der Rückstand viermal mit trockenem Aceton und darauf erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Die Acetonauszüge wurden zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Chloroform ausgezogen und die Auszüge miteinander vereinigt. Nach Abdampfen wurden 2,7 g brauner Rohsyrup erhalten.

Dieser wurde zu 100 ccm Chloroform gelöst und je 10 ccm der Lösung an der Adsorptionssäule getrennt. Die letztere wurde hergerichtet, indem 45 g Silicagel mit 18 g Wasser verrührt, $\frac{1}{2}$ Stunde bedeckt stehengelassen und eine Säule von 1,7mal 38 cm damit gestopft wurde. Sie wurde mit 80 ccm Chloroform durchgewaschen und 10 ccm der Lösung der Spaltprodukte aufgetropft. Das erhaltene Chromatogramm wurde mit 150 ccm Chloroform entwickelt und das Eluat in Fraktionen von je 10 ccm aufgefangen. Von jeder Fraktion wurde eine Probe mit 1-proc. alkoholischer α -Naphthollösung und conc. Schwefelsäure geprüft. Die Fraktionen 1—3 zeigten keine Reaktion, 4—7 eine positive, 8—13 keine, 14—15 eine positive Reaktion. Nach der Entwicklung wurde die Säule ausgestoßen und mit der Pipette ein Streifen conc. Schwefelsäure aufgetropft. Nach 5 Min. wird auf die gleiche Weise eine 1-proc. alkoholische α -Naphthollösung aufgetropft. Am oberen Rand der Säule begann eine 2 cm breite, intensiv violett gefärbte Zone. Ihr schloß sich eine 18 cm lange ungefärbte Zone an, dann folgte bis zum unteren Ende eine wiederum gefärbte Zone. Zusammen mit den Eluaten waren also drei Komponenten deutlich zu unterscheiden. Aus den Eluaten 4 bis 7 wurden 36,3 mg Tetramethyl-fructose erhalten. Da die Eluate 14 und 15 bereits etwas Trimethyl-fructose enthielten, wurde bei einer weiteren Trennung mit nur 100 ccm Chloroform entwickelt. Aus den Eluaten 3—8 wurden hier 35,1 mg Tetramethyl-fructose erhalten. Die Säule wurde nach der Entwicklung ausgestoßen, die oberen 4 cm abgetrennt, die beiden Teile i. V. getrocknet, darauf mit Wasser eluiert. Aus dem oberen Teil wurden erhalten: 33,5 mg Dimethyl-fructose, aus dem unteren 180,4 mg Trimethyl-fructose. In zwei weiteren Bestimmungen, bei denen die Tetra- und die Di-methyl-fructosen gravimetrisch, die Trimethyl-fructose unter Vergleich mit einem reinen Präparat von 1,3,4-Trimethyl-fructose auch kolorimetrisch nach K. Roicher und E. H. Stein²⁸⁾ bestimmt wurde, wurden im Mittel erhalten:

²⁸⁾ Bio. Z. 37, 320 (1911).

36,7 mg Tetra-methyl-fructose. $[\alpha]_D^{20} = +31,0^\circ$ (Wasser, $c = 1$); $+18^\circ$ $\xrightarrow{2 \text{ Std.}}$, $+18,5^\circ$ (Chloroform, $c = 1$); $n_D^{20} = 1,4509$; OCH_3 ber. 52,5 gef. 52,2.

176,4 mg Trimethyl-fructose. Schmp. 75° ; $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ $\xrightarrow{8 \text{ Std.}}$ 49° (Wasser, $c = 0,8$); -17° $\xrightarrow{24 \text{ Std.}}$ $-24,8^\circ$ (Methanol, $c = 0,8$); OCH_3 ber. 41,9 gef. 41,5.

32,6 mg Dimethyl-fructose; $[\alpha]_D^{20} = -12,5^\circ$ $\xrightarrow{4 \text{ Std.}}$ -18° (Methanol, $c = 0,5$); $\xrightarrow{11 \text{ Std.}}$ $-6,4^\circ$ (Chloroform, $c = 0,5$); OCH_3 ber. 29,8 gef. 29,4.

Ungerechnet auf Fructose: 27,9:143:28,2 oder 0,99:5,07:1,00.

Quantitative Bestimmung eines Gemisches von Tetramethyl-, Trimethyl- und Dimethyl-fructosen durch Verteilungschromatographie

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Annemarie Heesch*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1950)

Von D. J. Bell und A. Palmer¹⁾ ist eine Methode zur Trennung eines Gemisches von 1,3,4,6-Tetramethyl-, 1,3,4-Trimethyl- und 3,4-Dimethyl-fructose durch Verteilungschromatographie beschrieben worden.

Es wurde der wässrigen Lösung der drei Methyl-fructosen die Tetramethyl-fructose durch Chloroform entzogen, das Chloroform durch Toluol vordrängt, diese Lösung auf eine Silicagel-Säule gebracht, aus dieser mit Toluol $+0,33\%$ Äthanol eluiert, die Tetramethyl-fructose in Wasser übergeführt und in dieser Lösung kolorimetrisch bestimmt. Die mit Chloroform ausgezogene ursprüngliche Lösung wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und diese Lösung auf die Säule gebracht. Die Trimethyl-fructose wurde aus ihr durch Chloroform $+5\%$ n-Butanol eluiert und im Eluat gravimetrisch bestimmt, die Dimethyl-fructose aus der Säule durch Methanol eluiert und ebenfalls gravimetrisch bestimmt.

Wir haben ohne Kenntnis dieser Methode einen anderen Weg gefunden, der diese Trennung in etwas einfacherer Weise durchzuführen gestattet. Wir brachten das Gemisch der drei Methyl-fructosen in Chloroformlösung ebenfalls auf eine Silicagel-Säule, eluierten aus ihr durch eine passend gewählte Menge Chloroform nur die Tetramethyl-fructose, während gleichzeitig die beiden anderen auf der Säule verbleibenden Methyl-fructosen auf ihr soweit auseinandergezogen wurden, daß sie nach dem Ausstoßen und Zerschneiden der Säule in zwei Teile und Elution dieser beiden Teile mit Wasser vollständig getrennt werden konnten.

¹⁾ Soc. 1949, 2522.

Wir können die Angabe von D. J. Bell und A. Palmer bestätigen, daß die Tetramethyl-fructose zu flüchtig ist, um gravimetrisch bestimmt werden zu können. Wir haben deshalb neben der gravimetrischen auch die kolorimetrische Bestimmungsmethode von K. Reicher und E. H. Stein²⁾ angewandt.

Beschreibung der Versuche

Die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose wurde aus Rohrzucker hergestellt. $[\alpha]_D^{20} = +30,4^\circ$ (Wasser, $c = 0,904$).

Die 1,3,4-Trimethyl-fructose war aus dem Phlein³⁾ erhalten worden. Schmp. 75° ; $[\alpha]_D^{20} = -47,6^\circ$ (Wasser, $c = 1$).

Die Dimethyl-fructose wurde aus Irisin⁴⁾ gewonnen. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (Chloroform, $c = 1,82$).

Das Silicagel wurde nach A. H. Gordon, A. J. P. Martin und R. L. Syngo⁵⁾ hergestellt. Die Zucker wurden auf der ausgestoßenen Säule durch Auftropfen einer 1-proc. alkoholischen α -Naphthollösung und, nach etwa 5 Minuten, von konz. Schwefelsäure dunkelviolett sichtbar gemacht.

Elution der Tetramethyl-fructose

20 g Siliciumdioxid wurden mit 10 ccm Wasser verrührt, 30 Min. bedeckt stehen gelassen und damit eine Säule $18 \times 1,5$ cm gestopft. Die Säule wurde mit 25 ccm Chloroform durchgewaschen, 5 ccm Tetramethyl-fructose-Lösung ($c = 0,012$) aufgetropft und mit 110 ccm Chloroform eluiert. Das Chloroform wurde auf dem Wasserbade verdampft und bei 40° je 2 Std. bei 12 mm und 1 mm getrocknet. Rückgewonnen 87%.

Trennung von Tetramethyl- und Trimethyl-fructose

Eine mit 55 g Siliciumdioxid und 22 ccm Wasser gestopfte Säule $50 \times 1,7$ cm wurde mit 100 ccm Chloroform durchgewaschen und ein Gemisch von 60 mg Tetramethyl- und 30 mg Trimethyl-fructose in Chloroform aufgetropft, die erstere mit 200 ccm Chloroform eluiert. Von den in Portionen von je 5 und 10 ccm aufgefangenen Eluaten gaben die ersten drei keine, die 4—11 eine positive und die restlichen wiederum keine Molisch-Reaktion. Die Säule wurde ausgestoßen, eine Stunde an der Luft getrocknet und mit dem Molisch-Reagenz betropft. Die obersten 9 cm der Säule waren zuckerfrei, dann folgte eine nach oben und unten scharf begrenzte positiv ansprechende Zone, die unteren 8 cm waren wiederum zuckerfrei.

Eine mit 50 g Siliciumdioxid und 20 ccm Wasser gestopfte Säule von $40 \times 1,7$ cm wurde mit 90 ccm Chloroform durchgewaschen und ein Gemisch von 53,7 mg Tetramethyl- und 30 mg Trimethyl-fructose aufgetropft. Es wurde mit 200 ccm Chloroform eluiert, das Lösungsmittel verdampft und bei 40° je 2 Std. bei 15 mm und 1 mm getrocknet.

Tetramethyl-fructose zurückgewonnen 51,3 mg = 95%.

Die Säule wurde ausgestoßen, eine Stunde an der Luft getrocknet und mit 160 ccm Wasser eluiert. Trimethyl-fructose durch kolorimetrische Bestimmung ermittelt: 88%.

²⁾ Bio. Z. 37, 320 (1911).

³⁾ A. 544, 111 (1940).

⁴⁾ A. 504, 37 (1933).

⁵⁾ Biochem. J. 37, 79 (1943).

Trennung von Tetramethyl-, Trimethyl- und Dimethyl-fructose

Eine aus 20 g Siliciumdioxid mit 8 ccm Wasser gestopfte Säule $18 \times 1,5$ cm wurde mit 40 ccm Chloroform durchgewaschen, eine Mischung von Tetra-, Tri- und Dimethyl-fructose aufgetropft und mit 80 ccm Chloroform eluiert. Die Säule zeigte nach dem Ausstoßen an ihrem oberen Ende eine $1\frac{1}{2}$ cm breite starke Molisch-Reaktion. Es folgte eine 5 cm breite zuckerfreie Schicht, dann 5 cm einer zuckerhaltigen Zone, das Ende der Säule war wiederum zuckerfrei.

Eine mit 50 g Siliciumdioxid und 20 ccm Wasser gestopfte Säule $40 \times 1,7$ cm wurde mit 80 ccm Chloroform durchgewaschen, ein Gemisch von 62,0 mg Tetra-, 40,7 g Tri- und 60,3 mg Dimethyl-fructose aufgetropft und mit 220 ccm Chloroform eluiert. Nach der Trocknung wurden 57,8 mg = 90% der Tetramethyl-fructose wiedergewonnen.

Die Säule wurde ausgestoßen und die oberen 4 cm abgetrennt. Aus den beiden getrockneten Teilen wurde die Trimethyl-fructose mit 300 ccm, die Dimethyl-fructose mit 150 ccm Wasser eluiert. Die kolorimetrische Bestimmung ergab an Trimethyl-fructose 40,0 mg = 98%, an Dimethyl-fructose 57,9 mg = 96%.

Über Polyacetylene II¹⁾: Über Tri- und Tetra-acetylene

Von Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1950)

In seiner Tilden lecture erwähnt E. R. H. Jones²⁾ die gelungene Synthese von Tri- und Tetra-acetylenen, insbesondere des Dimethyl-tri- und des Dimethyl-tetra-acetylen. Diese Mitteilung veranlaßt uns jetzt schon, über noch nicht abgeschlossene Versuche in der gleichen Richtung zu berichten.

Über das Triacetylen selbst, wie es bei der Lichtbogen-Synthese des Acetylen als Nebenprodukt anfällt, hat W. Hunsmann³⁾ nähere Angaben gemacht. V. Grignard und Tscheoufaki⁴⁾ geben an, das Monojod-triacetylen und das Monophenyl-triacetylen erhalten zu haben. Eine Nacharbeitung dieser Versuche hat es wahrscheinlich werden lassen, daß diesen Forschern, wie an anderer Stelle ausgeführt werden wird, eine Verwechslung mit Gemischen einfacher Acetylenverbindungen unterlaufen ist. Von Tetra-acetylenen ist bisher nur von A. v. Baeyer⁵⁾ in seiner klassischen Arbeit die sehr unbeständige Dicarbonsäure beschrieben worden.

¹⁾ I. Mitt. A. 568, 141 (1950).

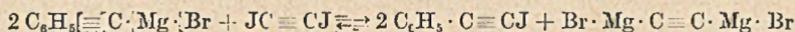
²⁾ Soc. 1950, 760.

³⁾ Z. Ang. A. 61, 450 (1949).

⁴⁾ C. r. 188, 357 (1929).

⁵⁾ B. 18, 2271 (1885).

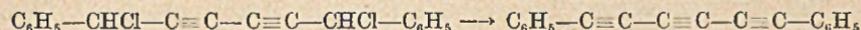
Nachdem von uns beobachtet worden war, daß bei der Umsetzung der Grignard-Verbindung des Phenylacetylen mit dem 1-Phenyl-2-jod-acetylen bei Gegenwart von Cobalt (II)-chlorid⁶⁾ das Diphenyl-diacytlen in einer Ausbeute von 75% erhalten werden kann, schien es möglich, durch Umsetzung von 2 Mol der Grignard-Verbindung des Phenyl-acetylen mit dem Dijodacetylen zum Diphenyl-triacetylen zu gelangen. Die Reaktion nimmt aber einen anderen Verlauf: Man erhält bei der üblichen Aufarbeitung 1-Phenyl-2-jod-acetylen und freies Acetylen. Es hat also eine Ummetallierung im Sinne der Gleichung stattgefunden:



Die Schwerlöslichkeit der Grignard-Verbindung des Acetylen, die bei Zusatz des Dijodacetylen zur Grignard-Verbindung des Phenyl-acetylen sogleich ausfällt, begünstigt die einseitige Verschiebung des Gleichgewichtes nach rechts.

Eine derartige Ummetallierung von Grignard-Verbindungen bei der Einwirkung von Halogeniden ist schon von anderen Forschern⁷⁾ beobachtet worden; aber nicht unter so einseitiger Verschiebung des Gleichgewichtes wie im vorliegenden Falle.

Ein geeigneteres Ausgangsmaterial für eine Synthese des Diphenyl-triacetylen bot aber das von H. Bowden, J. Heilbron, E. Jones und K. Sargent⁸⁾ erhaltene 1,6-Diphenyl-hexadiin-2,4-diol-1,6. Mit Thionylchlorid läßt es sich glatt in das 1,6-Diphenyl-1,6-dichlor-hexadiin-2,4 überführen, das durch Behandlung mit alkoholischem Kali leicht in das Diphenyl-triacetylen umzuwandeln ist.



Die Verbindung kann aus Methanol in langen, ganz schwach gelblichen Nadeln erhalten werden, die im Gegensatz zu dem höchst unbeständigen Tri-acetylen selber sich auch an der Luft und im Licht bei Zimmertemperatur längere Zeit unverändert aufbewahren lassen. Sie schmilzt bei 95° und explodiert auch bei längerem Erhitzen nicht. Bei 3590 und 3340 Å zeigt sie charakteristische Absorptionsbanden. Im ultravioletten Licht zeigt sie eine schwach olivgrüne Fluoreszenz. In conc. Schwefelsäure bildet sie eine stark grün fluoreszierende rosa Lösung.

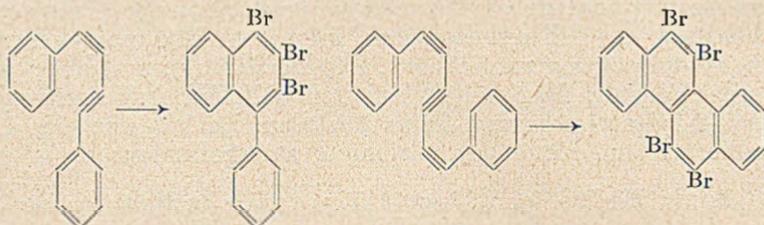
Bei der Hydrierung mit Platinoxid wurde Diphenyl-hexan erhalten. Die Bromierung ergab ein Gemisch von Bromiden, aus dem ein Bromid der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Br}_4$ isoliert werden konnte. Wie aus dem niedrigen Bromgehalt geschlossen werden kann, muß

⁶⁾ Vgl. M. Kharrash, Am. Soc. **63**, 2305 (1941).

⁷⁾ C. Prevost, Bull. (4), **49**, 1374 (1931); E. Urien, C. r. **198**, 1244 (1934).

⁸⁾ Soc. **1947**, 1579.

eine Kondensation eingetreten sein. Nach Analogie mit der von F. Straus⁹⁾ beobachteten Bildung eines Phenyl-tribrom-naphthalins bei der Bromierung des Diphenyl-diacetyls ist hier möglicherweise ein Tetrabrom-chrysen entstanden.



Für eine Synthese des Dimethyl-tetra-acetylen bot das von H. H. Schlubach und V. Wolf¹⁰⁾ leicht zugänglich gemachte Methyl-diacetylen ein geeignetes Ausgangsmaterial. Durch Umsetzung seiner Grignard-Verbindung mit Kupfer(II)chlorid¹¹⁾ konnte es in einer Ausbeute von 78% erhalten werden. Chromatographie an Aluminiumoxyd lieferte die Verbindung in Form weißer Kristallnadeln. Diese sind bei Zimmertemperatur wenig beständig und wandeln sich über eine rotbraune Zwischenverbindung rasch in ein rot-schwarzes Pulver um. Sie verpufft schon vor ihrem Schmelzpunkt und ließ sich deshalb nicht verbrennen. Bei 2840 Å und 2640 Å zeigt sie charakteristische Absorptionsbanden, im noch kürzeren Ultraviolett nimmt die Absorption stark zu.

Bei der Hydrierung mit Platinoxid wurde n-Decan neben geringen Mengen einer paraffinartigen Substanz erhalten.

Bei der Bromierung lagerte das Dimethyl-tetra-acetylen 6 Mol Brom an. Das bei 162° schmelzende Bromid nahm bei der Behandlung mit Wasserstoff und Platinoxid noch zwei Mol Wasserstoff auf und ging in ein Dodecabrom-decan vom Schmp. 151° über.

Die Unbeständigkeit des Dimethyl-tetra-acetylen veranlaßte uns, die Synthese des Diphenyl-tetra-acetylen zu unternehmen. Um sie nach der gleichen Methode wie beim Dimethyl-tetra-acetylen durchführen zu können, bedurfte es der Gewinnung des noch unbekanntesten Phenyl-diacetylen. Es wurde durch Bromwasserstoffabspaltung aus dem Bromid des 1-Phenyl-butadiens¹²⁾ mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak und Zersetzung der gebildeten Natriumverbindung mit Ammoniumchlorid erhalten. Seine Grignard-Verbindung lieferte bei der Umsetzung mit Kupfer(II)chlorid das Diphenyl-tetra-acetylen. Durch Chromatographie an

⁹⁾ A. 342, 196 (1905).

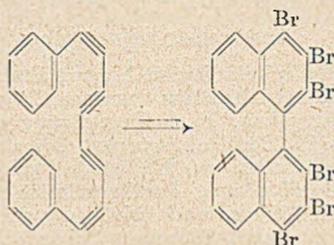
¹⁰⁾ A. 568, 141 (1950).

¹¹⁾ Vgl. H. Gilman und M. Lichtenwalter, Am. Soc. 61, 957 (1939).

¹²⁾ C. N. Riiber, B. 36, 1406 (1903).

Aluminiumoxyd wurde es in feinen gelben Nadelchen vom Schmp. 113° erhalten. Bei Zimmertemperatur und im Dunkeln ist die Verbindung im Gegensatz zum Dimethyl-tetra-acetylen recht beständig. Bei längerem Erhitzen auf 100° färbt sie sich braun und schwarz, bei raschem Erhitzen verpufft sie. Bei 3960, 3670 und 3420 Å zeigt sie charakteristische Absorptionsbanden. Im ultravioletten Licht tritt eine hellgelbe Fluorescenz auf, in conc. Schwefelsäure löst sie sich wenig mit blauroter Farbe.

Bei der Hydrierung mit Platinoxid wurde 1,8-Diphenyl-octan, bei der Bromierung ein Bromid der Zusammensetzung C₂₀H₈Br₆ erhalten. Nach der obenerwähnten Beobachtung von F. Straus bei der Bromierung des Diphenyl-diacetylen kann hier ein Hexabromdinaphthyl entstanden sein.



Beschreibung der Versuche

Diphenyl-diacetylen

Zu einer aus 10,2 g Phenyl-acetylen hergestellten Grignard-lösung wurde bei 0° eine Lösung von 22,8 g Phenyl-2-jod-acetylen in 50 ccm Äther zugegeben. Nach Zusatz von 0,05 g Kobalt(II)-chlorid siedete der Äther unter Dunkel-färbung auf. Der Ätherrückstand ergab nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd 15,2 g Diphenyl-diacetylen vom Schmp. 88°.

Diphenyl-triacetylen

6,3 g 1,6-Diphenyl-hexadiin-2,4-diol-1,6 wurden unter Kühlung mit 7,5 g Thionylchlorid versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wurde 1 Std. auf 50° erwärmt, das überschüssige Thionylchlorid i. V. abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und Reste von Säure durch Schütteln mit Kaliumhydrogen-carbonat-Lösung entfernt. Der nach Abdunsten des Äthers hinterbleibende Rückstand erstarrte nach einiger Zeit zu weißen Kristallnadeln, deren Schmp. durch wiederholte Umkristallisation aus Aceton auf 92° erhöht werden konnte.

C₁₈H₁₂Cl₂ Ber. Cl 23,74

Gef. Cl 23,68.

3 g 1,6-Diphenyl-1,6-dichlor-hexadiin-2,4 wurden in 60 ccm Äthanol gelöst und unter Stickstoff zu einer Lösung von 1,5 g Kalium in 60 ccm Äthanol unter Umrühren zugegossen. Die Lösung färbte sich gelb und es schied sich Kalium-chlorid aus. Nach Zugabe des Chlorids wurde noch eine Stunde gerührt, das Äthanol i. V. entfernt und der Rückstand in Benzin aufgenommen. Die dunkel-gelbe Lösung wurde durch Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe I nach Brockmann mit Benzin durchgewaschen. Das schwach hellgelbe Eluat wurde i. V.

eingedampft, die hinterbleibenden Kristalle aus warmem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,85 g = 39%.

$C_{18}H_{16}$	Ber. C 95,5	H 4,50
	Gef.] » 94,8	» 4,56

Hydrierung. 0,480 g Diphenyl-triacetylen wurden in 40 ccm Methanol gelöst und mit 0,1 g Platinoyd hydriert. Es wurden 286 ccm Wasserstoff aufgenommen; ber. für 6 Mol 286 ccm. Aus der farblos gewordenen Lösung destillierte bei 198—199°/15 mm Diphenyl-hexan¹³⁾ über.

$C_{18}H_{22}$	Ber. C 90,76	H 9,24
	Gef. » 90,60	» 9,40

Bromierung. Zu einer Lösung von Diphenyl-triacetylen in Chloroform wurde Brom bis zur bleibenden Färbung zugegeben. Aus dem in heißem Eisessig aufgenommenen Rückstand kristallisierte ein Bromid vom Schmp. 223° aus

$C_{18}H_8Br_4$	Ber. C 39,71	H 1,47	Br 58,82
	Gef. » 39,60	» 1,60	» 58,71

Dimethyl-tetra-acetylen

Zu einer aus 6,4 g Methyl-diacetylen hergestellten Grignard-Verbindung wurde unter Stickstoff und bei lebhaftem Umrühren 25 g wasserfreies Kupfer (II)-chlorid portionsweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde vom ausgeschiedenen Kupfer (I)-chlorid abgegossen, dieses mit Äther ausgewaschen und die vereinigten Ätherlösungen zur Entfernung gelösten Magnesiumbromids mit einer Ammoniumchlorid-Lösung durchgeschüttelt. Nach Trocknung und Einengung der Lösung auf 100 ccm und Abkühlung auf —78° wurde die Hälfte des Dimethyl-tetra-acetylen als hellbraunes Pulver erhalten. Der Rest konnte durch Verjagen des Äthers in etwas weniger reiner Form erhalten werden. Rohausbeute 5,0 g = 78%. Eine vollständige Reinigung konnte durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nach Brockmann erreicht werden. Als Lösungsmittel diente eine Mischung Äther-Petroläther 1:2. Das Dimethyl-tetra-acetylen wird leicht durch die Säule durchgewaschen. Man erkennt seinen Austritt aus der Säule daran, daß sich an der Abtropfstelle weiße Kristallnadeln abscheiden.

Hydrierung. 2 g Dimethyl-tetra-acetylen wurden in 30 ccm Eisessig-Äther (1:1) gelöst und mit 0,3 g Platinoyd hydriert. Es wurden 2758 ccm Wasserstoff aufgenommen. Ber. für 8 Mol. 2842 ccm. Die Essigsäure wurde durch Sodalösung entfernt, die getrocknete Ätherlösung fraktioniert: Es wurden 1,7 g reines n-Decan vom Sdp. 173°; $n_D^{20} = 1,4107$; $D = 0,7350$ erhalten, daneben $\frac{1}{2}$ als Rückstand 0,3 g einer paraffinartigen Masse.

Bromierung. Zu einer Lösung von Dimethyl-tetra-acetylen in Chloroform wurde eine Lösung von Brom in Chloroform bis zur bleibenden Färbung zuge tropft. Der nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand kristallisierte erst nach Zusatz von Äther. Die schwach gelblichen Kristalle schmolzen bei 162°.

$C_{10}H_8Br_{12}$	Ber. C 11,07	H 0,53	Br 88,5
	Gef. » 11,20	» 0,60	» 88,5

Hydrierung. 0,937 g Bromid wurden in 30 ccm Äthylenchlorid gelöst und mit 0,1 g Platinoyd hydriert. Wasserstoffaufnahme 40 ccm. Berechnet für 2 Mol 38,7 ccm. Der nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand kristallisierte aus 90-proc. Essigsäure in weißen Nadeln vom Schmp. 151°.

$C_{10}H_{10}Br_{12}$ Br	Ber. 88,0	Gef. 87,9
--------------------------	-----------	-----------

¹³⁾ J. van Alphen, Rec. 59, 580 (1940).

Diphenyl-tetra-acetylen

In 80 ccm Äther wurden unter Stickstoff aus 2 g Phenyl-diacetylen die Grignard-Verbindung hergestellt. Sie schied sich teilweise als feine Trübung ab. Unter lebhaftem Umrühren, und, wegen der hohen Lichtempfindlichkeit des entstehenden Tetraacetylens, bei rotem Licht wurden 3 g Kupfer(II)-chlorid in kleinen Portionen eingetragen und nach Beendigung der Zugabe noch 30 Minuten weitergerührt. Von dem hellgrauen ausgeschiedenen Kupfer(I)-chlorid wurde abfiltriert und das gelbbraune Filtrat mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Entfernung des Äthers wurde in Ligroin-Benzol 4:1 aufgenommen und die dunkelgefärbte Lösung an Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe I nach Brockmann chromatographiert. Die gelbe Zone wurde mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch durch die Säule durchgewaschen. Der nach Entfernung des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand lieferte nach Umlösung aus wenig erwärmtem Methanol das reine Diphenyl-tetra-acetylen in einer Ausbeute von 0,95 g = 47,5% als feine gelbe Nadeln.

Hydrierung. 0,141 g der Verbindung wurden in 25 ccm Methanol suspendiert und mit 0,02 g Platinoxid hydriert. Wasserstoffaufnahme 100 ccm. Ber. für 8 Mol 101 ccm. Das erhaltene Diphenyl-octan¹⁴⁾ siedete bei 220°/17 mm.

$C_{20}H_{28}$	Ber. C 90,22	H 9,78
	Gef. » 90,10	» 9,90

Bromierung. Das in der üblichen Weise in Chloroform erhaltene Bromid kristallisierte aus Eisessig in feinen weißen Blättchen vom Schmp. 252°.

$C_{20}H_{28}Br_2$	Ber. C 32,82	H 1,30	Br 65,93
	Gef. » 32,68	» 1,55	» 65,77

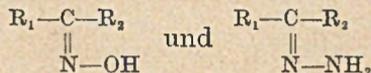
Über strukturelle Umlagerungen von Hydrazonen

Von Walter Theilacker und Otto R. Leichtle¹⁾

(Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover)

(Eingegangen am 26. Januar 1951)

Die Ähnlichkeit im Formelbild der Oxime und Hydrazone:



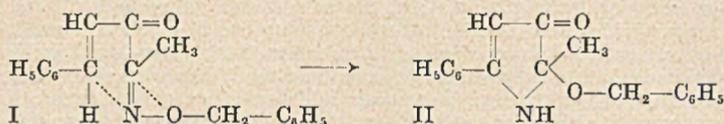
läßt vermuten, daß die für Oxime allgemeine Reaktion der Beckmannschen Umlagerung auch auf Hydrazone übertragbar ist. Bei einem von O. Diels, O. Buddenberg und Sheng Wang²⁾ untersuchten Beispiel ist diese Analogie vorhanden, obwohl die bei dem Benzyläther des Benzal-diacetyl-monoxims (I) unter dem Einfluß

¹⁴⁾ J. v. Braun, B. 45, 218 (1912).

¹⁾ Inauguraldissertation Tübingen 1946.

²⁾ A. 451, 223 (1927).

von Überchlorsäure beobachtete Umlagerung zu einem Pyrrolonderivat (II) keine normale Beckmannsche Umlagerung ist, aber



mit ihr die charakteristische Abwanderung des $\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ -Restes vom Stickstoff- zum benachbarten Kohlenstoffatom gemeinsam hat. Ganz analog verhält sich in diesem Fall das *Methylphenylhydrazon des Benzal-diacetyls* (III), das noch leichter, schon beim Kochen mit Methanol, in IV übergeht. Eine Spaltung, die der Beckmannschen Umlagerung II. Art analog ist, erleiden das *Phenylhydrazon des Camphers* mit Chlorwasserstoff in Äther³⁾ und



die *Phenylhydrazone höherer aliphatischer Aldehyde* beim Erhitzen mit geringen Mengen CuCl , PtCl_2 oder ZnCl_2 auf $180-210^\circ$. Es entstehen dabei Nitrile und Anilin:



Allerdings findet im letzteren Fall als Konkurrenzreaktion die Bildung von Indolen statt, die bei den *Phenylhydrazonen niederer aliphatischer Aldehyde* zur Hauptreaktion wird⁴⁾.

Es war deshalb zu erwarten, daß auch bei der Umlagerung von Hydrazonen, über die im folgenden berichtet wird, diese Indolbildung eine Rolle spielt.

Da die Beckmannsche Umlagerung nicht bei den Oximen selbst, sondern nur bei ihren Salzen oder salzartigen Verbindungen eintritt, wurde die Umlagerung der Hydrazone einfacher Ketone so durchgeführt, daß die *Perchlorate*⁵⁾ dieser Verbindungen für sich allein oder in geeigneten Lösungsmitteln auf höhere Temperatur erhitzt wurden.

Erwärmt man *Benzophenon-phenylhydrazon-perchlorat* in siedendem Dioxan oder siedendem Brombenzol, so erhält man in

³⁾ L. Balbiano, Gazz. 16, 132 (1886).

⁴⁾ A. Arbusow und W. Tichwinski, B. 43, 2301 (1910), C. 1913, I, 1415, 1416.

⁵⁾ Die Perchlorate wurden deshalb gewählt, weil mit der Überchlorsäure als der stärksten Säure in allen Fällen Salzbildung stattfand.

einer Ausbeute von 10% bzw. 22% *p*-Phenylendiamin-diperchlorat, das nur durch eine *p*-Semidin-Umlagerung entstanden sein kann:



Außerdem bilden sich in geringer Menge Ammoniak und Anilin, so daß auch in untergeordnetem Maße eine *reduktive Spaltung* eingetreten sein muß:



Daß gleichzeitig auch Oxydation stattfindet, beweist das Auftreten einer schwarzvioletten, amorphen Substanz, deren Konstitution zwar nicht aufgeklärt werden konnte, die aber wahrscheinlich ebenfalls mit der Bildung von *p*-Phenylendiamin zusammenhängt, da dieses Diamin mit Luftsauerstoff ähnlich tiefgefärbte Verbindungen liefert⁶⁾.

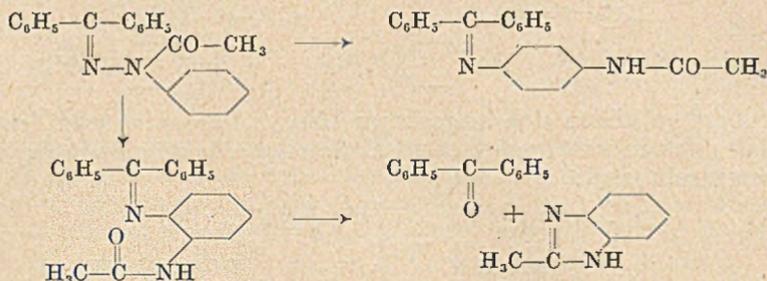
Um die *p*-Semidin-Umlagerung auszuschalten und eine abschließliche *o*-Semidin-Umlagerung, eventuell mit nachträglichem Ringschluß, zu erreichen, wurde das *Benzophenon-p-tolylhydrazonperchlorat* in siedendem Brombenzol erhitzt. Dabei entstehen jedoch neben harzigen Produkten nur *p*-Toluidin und Ammoniak, kein *o*-Toluyldiamin, es tritt also in diesem Falle keine *o*-Semidin-Umlagerung, sondern *nur reduktive Spaltung* neben unkontrollierbaren Reaktionen ein.

Die Verhältnisse liegen hier ganz ähnlich wie bei dem *Phenylhydrazin-* bzw. *p-Tolylhydrazin-hydrochlorid*. Erhitzt man diese beiden Salze mit rauchender Salzsäure auf 200°, so entsteht im ersteren Fall *p*-Phenylendiamin, im letzteren dagegen *p*-Toluidin und Ammoniak.

Daß aber auch eine *o*-Semidin-Umlagerung möglich ist, geht aus dem Verhalten des *Benzophenon-acetyl-phenylhydrazons* hervor. Diese Verbindung läßt sich aus Benzophenon-phenylhydrazon mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Zinkchlorid darstellen, wobei zunächst eine wohldefinierte Additionsverbindung mit ZnCl_2 im Verhältnis 1:1 entsteht, die sich mit Methanol leicht zerlegen läßt. Daß in ihr das Benzophenon-Gerüst unverändert ist, beweist die hydrolytische Spaltung mit konz. Salzsäure, die Benzophenon, α -Acetylphenylhydrazin und Zinkchlorid liefert. Die Umlagerung der ZnCl_2 -Verbindung mit überschüssigem Zinkchlorid bei 200—220° liefert nach der Behandlung mit Methanol neben undefinierten Substanzen Benzophenon (47% d. Th.) und ungefähr gleiche Teile

⁶⁾ E. v. Bandrowski, M. 10, 124 (1889); B. 27, 480 (1894).

p-Phenylendiamin und 2-Methylbenzimidazol (zus. 30% d. Th.), so daß im wesentlichen *p*- und *o*-Semidin-Umlagerung eingetreten ist:



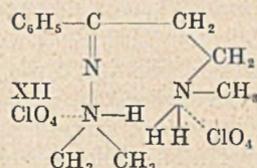
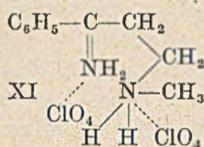
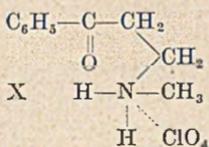
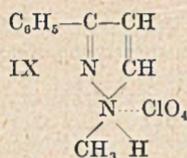
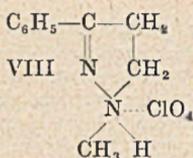
Bei der Aufarbeitung durch Wasserdampfdestillation konnte *o*-Phenylendiamin selbst, wenn auch nur in geringer Menge, isoliert werden.

Ganz anders verläuft die Reaktion mit *Acetophenonphenylhydrazon-perchlorat* in siedendem Brombenzol, es entsteht dabei glatt ein Gemisch von Ammoniumperchlorat und 2-Phenylindol. Damit ist gezeigt, daß das bei der E. Fischerschen Indol-Synthese in der Regel angewandte Zinkchlorid auf Grund seiner Säureeigenschaften wirksam ist.

Um außer der Semidin-Umlagerung auch die Indolbildung auszuschließen, wurden die Dimethylhydrazone des Benzophenons und Acetophenons untersucht. Das *Benzophenon-dimethylhydrazon* läßt sich nicht in üblicher Weise aus Benzophenon und *as*-Dimethylhydrazin, sondern nur aus Benzophenonchlorid und überschüssigem Dimethylhydrazin erhalten. In geringerem Umfange wirkt dabei das Dimethylhydrazin reduzierend auf das Benzophenonchlorid ein, und man erhält als Nebenprodukte Tetraphenyläthylen-dichlorid und β -Benzpinakolin, das aus ersterem durch Hydrolyse und Pinakolinumlagerung entstanden sein muß. Erhitzt man das *Perchlorat* dieses Hydrazons ohne Lösungsmittel auf 165—170°, so wird die Substanz nur zu einem kleinen Teil umgewandelt, man erhält in einer Ausbeute von ungefähr 10% Ammoniumperchlorat und eine in verd. Salzsäure unlösliche, stickstoffhaltige Substanz vom Schmp. 150—151°, die vermutlich 1-Methyl-2-phenyl-isoindol ist⁷⁾.

Wesentlich umfangreicher ist die Umwandlung, die das *Acetophenon-dimethylhydrazon-perchlorat* beim Erhitzen auf 160—170° erleidet. An schwerlöslichen Produkten entsteht hierbei Ammonium-

⁷⁾ Die Substanz ging durch die Kriegereignisse verloren, eine Neudarstellung war bislang nicht möglich.



Zunächst wird das Acetophenon-dimethylhydrazon-perchlorat in das ω -Methylaminopropiophenonimid-perchlorat (XI) umgelagert und daraus kann V auf zwei Wegen entstehen:

1. XI reagiert mit Dimethylhydrazinium-perchlorat (über die Entstehung siehe weiter unten) unter Austritt von Ammoniumperchlorat oder es tauscht seine Imidgruppe mit einem Molekül des Ausgangsmaterials gegen die Dimethylhydrazon-Gruppe aus unter Bildung von XII. Daraus entsteht durch Abspaltung von Methylammonium-perchlorat V.

2. XI spaltet zunächst Methylammoniumperchlorat ab ¹²⁾ unter Bildung des Phenylvinylketimid-perchlorats, das mit freiem Dimethylhydrazinium-perchlorat unter Abspaltung von Ammoniumperchlorat (oder mit Ausgangsmaterial unter Austausch des Dimethylhydrazon-Restes) reagiert und dadurch ebenfalls V liefert. Daß beide Wege möglich sind, beweisen Versuche mit den entsprechenden Ketoverbindungen; so entsteht aus X mit Dimethylhydrazinium-chlorid unter den Bedingungen der Umlagerung glatt V, ebenso erhält man aber auch aus Phenylvinyl-keton mit diesem Chlorid bei 100° das V entsprechende Chlorid VII.

Nimmt man an, daß die Zwischenverbindung XII statt Methylin geringem Umfange auch Dimethylammoniumperchlorat abspalten kann, so kommt man zu dem *1-Methyl-3-phenyl-pyrazolin* (VIII) und daraus durch eine leicht erfolgende Dehydrierung zum *1-Methyl-3-phenyl-pyrazol* (IX). Die VIII bzw. IX entsprechende Menge Dimethylamin konnte allerdings nicht aufgefunden werden; da es sich in diesem Fall nur um eine geringe Menge handelt, kann sie sich ohne weiteres dem Nachweis entzogen haben.

¹²⁾ Mit dieser Möglichkeit ist zu rechnen, da das entsprechende ω -Methylaminopropiophenon-perchlorat unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls in Methylammoniumperchlorat und Phenylvinylketon zerfällt.

Das unter den Reaktionsprodukten aufgefundene *Dimethylhydrazinium-perchlorat* entstammt wahrscheinlich einer *Dyptonkondensation* und ist zum größeren Teil für die Bildung von XII bzw. von V verbraucht worden. Zwar konnte bei der Aufarbeitung Dypton selbst nicht isoliert werden, da hierfür geeignete Derivate fehlen, es könnte sich aber auch durch weitere Kondensation in höher molekulare Produkte verwandelt haben. Dagegen wurde ein Teil des vermutlich zuerst entstandenen Dyptons als *Dihydrodypton* gefunden. Durch welche Nebenreaktion das Dypton hydriert wird, ist ungeklärt — möglicherweise z. T. durch VIII → IX.

Da es bis jetzt nicht gelang, sämtliche Reaktionsprodukte zu identifizieren, ist es schwierig, eine vollständige Reaktionsbilanz aufzustellen. Immerhin läßt sich auf Grund des bis jetzt vorliegenden Tatsachenmaterials folgendes feststellen:

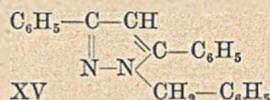
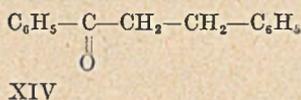
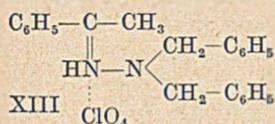
Unter der Wirkung der Überchlorsäure tritt beim Erhitzen von Aetophenon-dimethylhydrazon-perchlorat eine Umlagerung ein, bei der das quartäre Perchlorat V, Ammoniumperchlorat und Methylammoniumperchlorat im ungefähren Verhältnis 1:1:1 entstehen. Während V aus dem Ausgangsmaterial rein formal durch Einbau einer CH_2 -Gruppe und Dehydrierung entstanden sein kann, muß sich das Ammonium- und Methylammonium-perchlorat durch Aufspaltung eines zweiten Moleküls Ausgangsmaterial gebildet haben. Bei dieser Betrachtung könnte die Ausbeute theoretisch 50% erreichen. Dies ist aber deshalb nicht möglich, weil durch die Bildung von Ammoniak und Methylamin bei der Entstehung von V zwei weitere Moleküle Überchlorsäure verbraucht werden, denn die Basizität des Ammoniaks und des Methylamins ist wesentlich größer als die des Acetophenon-dimethylhydrazons. Dadurch wird dem Ausgangsmaterial soviel Überchlorsäure entzogen, daß für die Umlagerung nur $\frac{1}{3}$ der Überchlorsäure zur Verfügung steht, d. h. die Ausbeute an V kann theoretisch nicht größer sein als $33\frac{1}{3}\%$. Von dieser theoretisch möglichen Ausbeute wurden 66% erreicht, nimmt man dazu noch die Menge an VIII und IX, dann erhöht sich die Ausbeute auf 75%¹³⁾. Nimmt man als Berechnungsgrundlage das entstandene Ammoniumperchlorat und nimmt wiederum eine theoretisch mögliche Ausbeute von $33\frac{1}{3}\%$ an, dann sind danach 77% der möglichen Menge an Ammoniumperchlorat entstanden. Beide Berechnungsweisen stimmen also überein.

Man sollte danach erwarten, daß die Ausbeute an V sich durch Zusatz von Dimethylhydrazin-perchlorat erhöhen ließe. Ein derartiger Zusatz zu der Schmelze von Acetophenon-dimethylhydrazon-perchlorat ist indessen nicht ratsam. Da wir jedoch feststellen konnten, daß die Umlagerung sich in analoger Weise durch Schmelzen mit überschüssigem Zinkchlorid durchführen ließ, konnte in diesem Fall der Schmelze noch Dimethylhydrazin bzw. dessen Hydrochlorid zugesetzt

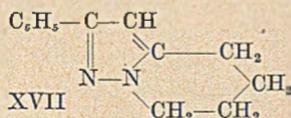
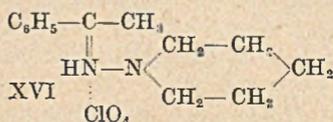
¹³⁾ Allerdings könnte man sich denken, daß für die Bildung dieser Produkte nur 2 Mol. Überchlorsäure erforderlich sind, da die Basizität sowohl des Pyrazolins, wie des Pyrazols kaum größer als die des Ausgangshydrazons ist.

werden. Es ergab sich aber bei keinem dieser Versuche eine höhere Ausbeute an V, so daß die Reaktion wahrscheinlich noch komplizierter verläuft.

An weiteren Beispielen wurden noch Acetophenon-dibenzylhydrazon und -pentamethylenhydrazon untersucht. Die Umlagerung des *Acetophenon-dibenzylhydrazon-perchlorats* (XIII) in der Schmelze bei 160–170° führte zu einer Reihe von Reaktionsprodukten, von denen folgende identifiziert werden konnten: ω -Benzylacetophenon (XIV) (auch hier nicht die entsprechende ungesättigte Verbindung, das Benzalacetophenon), *1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol* (XV) (nicht das Pyrazolin), *Ammoniak* und *Dibenzylamin*. Wahrscheinlich ist auch etwas Benzylamin entstanden, dessen Nachweis jedoch nicht sicher gelang. Daraus kann man auf einen zu dem Dimethylhydrazon analogen Reaktionsverlauf schließen.

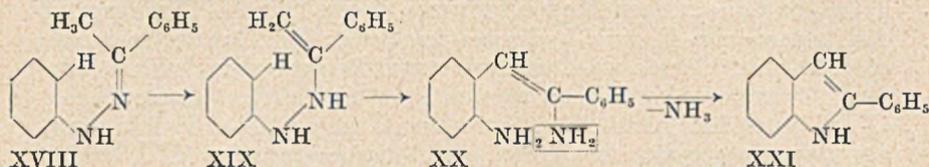


Die Umlagerung des *Acetophenon-pentamethylenhydrazon-perchlorats* (XVI) in siedendem Nitrobenzol ergab in bescheidenem Umfange eine Base vom Schmp. 81° (Pikrat Schmp. 177°) und der Zusammensetzung C₁₃H₁₆N₂ oder C₁₃H₁₄N₂, die in Analogie zu den bisherigen Hydrazon-Umlagerungen als *1,5-Tetramethylen-3-phenylpyrazolin* oder *-pyrazol* (XVII) aufzufassen ist. Den Analysen nach ist das Pyrazol wahrscheinlicher.

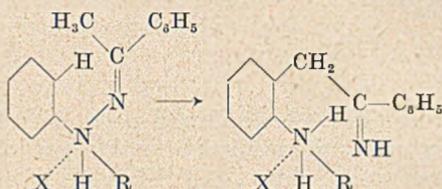


Aus dem vorliegenden Tatsachenmaterial folgt, daß Umlagerungen vom Typ der Beckmannschen bei Hydrazonen in der Regel nicht eintreten, das Ketongefüge bleibt in diesem Falle erhalten. Dort, wo die Möglichkeit zur Bildung von Indolen besteht, wird diese Umlagerung unter der Einwirkung der Überchlorsäure bevorzugt (*Acetophenon-phenylhydrazon*). Ist diese Möglichkeit nicht vorhanden, dann verläuft die Umlagerung der Perchlorate schlecht und führt beim *Benzophenon-phenylhydrazon* zu einer o- und p-Semidin-Umlagerung; daneben tritt reduzierende Spaltung ein. Die Umwandlung des *Acetophenon-dimethylhydrazons* bildet einen Spezialfall, der aber auch wieder mit der Indol-Umlagerung eng zusammenhängt, und das *Dibenzyl-* und *Pentamethylenhydrazon* des Acetophenons verhalten sich analog.

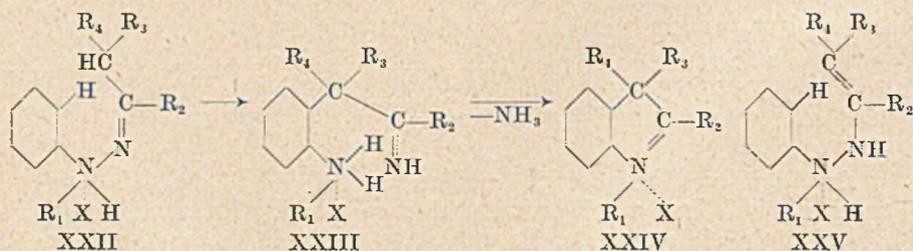
Die wahrscheinlichste Theorie für die Indolbildung nach E. Fischer ist z. Zt. die Anschauung von G. M. und R. Robinson¹⁴⁾, die folgenden Reaktionsmechanismus annehmen¹⁵⁾:



G. M. und R. Robinson betrachten die tautomere Verschiebung XVIII \rightarrow XIX als wesentlich für das Zustandekommen der Reaktion, doch fragt es sich, ob eine solche primäre Bildung eines ungesättigten Hydrazins notwendig ist und diese Art von ortho-Benzidinumlagerung nicht direkt aus dem Hydrazone erfolgt:



Diese Formulierung würde die Bildung von Indoliniumsalzen aus Hydrazone vom Typ XXII¹⁶⁾ besser erklären (XXII \rightarrow XXIII \rightarrow XXIV), da in diesem Fall nach G. M. und R. Robinson bei dem



hypothetischen Zwischenprodukt XXV eine Anlagerung an die C-C-Doppelbindung erfolgen müßte, ein Vorgang, der mit der ortho-Benzidinumlagerung (XIX \rightarrow XX) nichts mehr gemeinsam hat und der weit eher ohne Sprengung der N-N-Bindung zu einem Tetrahydrocinnolin, dem von P. W. Neber¹⁷⁾ vermuteten Zwischen-

¹⁴⁾ Chem. Soc. **113**, 639 (1918), **125**, 827 (1924).

¹⁵⁾ Eine intermediäre ortho-Benzidinumlagerung wurde übrigens bereits von K. Brunner, B. **31**, 1945, Anm. 1 (1898), angenommen.

¹⁶⁾ K. Brunner, B. **31**, 1943 (1898); P. W. Neber, A. **471**, 116 (1929).

¹⁷⁾ Chem. Ztg. **1925**, 709.

produkt, führen müßte. Wesentlich für den Vorgang der Indolbildung ist vielmehr, wie bei der Benzidin-Umlagerung, die Lockerung bzw. Sprengung der N-N-Bindung, die durch die Beanspruchung eines der beiden Stickstoffatome eintritt. Diese Beanspruchung kann entweder durch Salzbildung mit sauren Reagenzien oder durch Substitution des Wasserstoffatoms am Stickstoff durch Metall¹⁸⁾ erfolgen.

Macht man sich von der Vorstellung frei, daß die ortho-Benzidin-Umlagerung im oben genannten Fall außer dem Benzolkern noch einen ungesättigten Rest erfordert, und nimmt man an, daß auch von gesättigten Resten die für die Umlagerung notwendigen Wasserstoffatome geliefert werden können, dann kommt man zu einem gegenüber der Benzidin-Umlagerung viel allgemeineren Reaktionstyp, dem sich eine Reihe ähnlicher Umlagerungen zwanglos einordnen lassen, so außer der Bildung von *Indolen* diejenige von *Oxindolen*¹⁹⁾, *Benzthiazolen*²⁰⁾, *Benzimidazolen*²¹⁾ und *Pyrolole*²²⁾ sowie die in der vorliegenden Arbeit behandelte Bildung von *Pyrazolinium-Salzen*.

Bei dem letzten Beispiel konnte die Bildung des als erstes Zwischenprodukt auftretenden Imids durch die Isolierung des dem Imid entsprechenden Ketons X erhärtet und damit letzten Endes auch die Robinsonsche Anschauung experimentell gestützt werden.

Will man sich ein Bild über den Mechanismus der Hydrazon-Umlagerungen machen, dann muß man berücksichtigen, daß die Beckmannsche Umlagerung der Oxime nach unseren heutigen Kenntnissen so verläuft, daß bei den Säurederivaten der Oxime der Säurerest als Anion abgelöst und durch die dadurch am N-Atom auftretende Elektronenlücke eine (gleichzeitige!) Umgruppierung unter Wanderung des Restes R (ebenfalls als Anion) an das N-Atom hervorgerufen wird. Da bei den Hydrazon-Umlagerungen aber im Gegensatz zu der Beckmannschen Umlagerung das Ketongefüge erhalten bleibt, muß man annehmen, daß in diesem

¹⁸⁾ Indolbildung tritt bei *Aceton-* und *Acetophenon-phenylhydrizon* unter der Einwirkung von *Äthylmagnesiumbromid* (P. Grammaticakis, C. 1937, I. 4360), im letzteren Fall auch beim Erhitzen mit alkoholischer *Natriumäthylatlösung* ein (L. Wolff, A. 394, 107 [1912]).

¹⁹⁾ K. Brunner, M. 17, 479 (1896), 18, 95, 527 (1897).

²⁰⁾ E. Fischer und E. Besthorn, A. 212, 326 (1882); vgl. auch A. Hegershoff, B. 36, 3137 (1903).

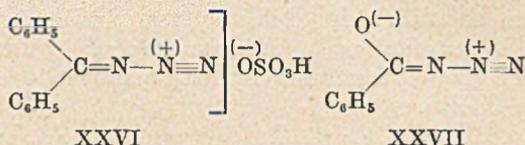
²¹⁾ H. Franzen und B. v. Fürst, B. 46, 3965 (1913).

²²⁾ O. Piloty, B. 43, 493 (1910); dagegen entsteht aus *Aceton-Ketazin* (und anderen Ketazinen und Aldazinen) mit Maleinsäure oder bei Ausschluß von Wasser auch durch andere Säuren ein *Pyrazolinderivat* (Th. Curtius und H. A. Försterling, B. 27, 770 (1894); K. W. Frey und R. Hofmann, M. 22, 760 (1901)).

Falle am doppelt gebundenen N-Atom keine Elektronenlücke auftritt, die Spaltung also so verläuft, daß das die N-N-Bindung vermittelnde Elektronenpaar am doppelt gebundenen N-Atom verbleibt. Ob und inwieweit durch konstitutive Einflüsse die Verhältnisse so verschoben werden können, daß der Typ der Beckmannschen Umlagerung auch bei Hydrazonen auftritt, muß noch weiter geprüft werden.

Zwar ist es vor kurzem D. E. Pearson und C. M. Greer²³⁾ gelungen, das *Benzophenonhydrazon* durch Einwirkung von Natriumnitrit in konz. Schwefelsäure in Benzanilid umzulagern. Diese Umwandlung ist jedoch sehr wahrscheinlich als Curtiussche Umlagerung einer primär entstandenen Azidoverbindung (XXVI) zu deuten.

Die Analogie zu der eigentlichen Curtiusschen Umlagerung der Säureazide wird ohne weiteres klar, wenn man für die letzteren eine mesomere Formel (XXVII) schreibt.



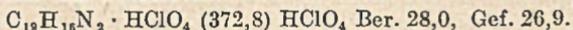
In beiden Fällen führt die Abspaltung eines neutralen Stickstoffmoleküls zwangsläufig zur Ausbildung einer Elektronenlücke an dem noch im Molekül verbleibenden Stickstoffatom und damit zur Umgruppierung des Molekülrestes. Mit dieser Deutung stimmt die Beobachtung überein, daß Ketone mit Stickstoffwasserstoffsäure in Benzollösung bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure Säureamide liefern²⁴⁾, eine Reaktion, von der man annehmen muß, daß sie ebenfalls über die Azidoverbindung XXVI verläuft.

Beschreibung der Versuche

*Benzophenon-phenylhydrazon-perchlorat*²⁵⁾

Zu 30 g Benzophenon-phenylhydrazon in trockenem Äther gibt man langsam unter Eiskühlung eine Lösung von 16 g 70-proc. Überchlorsäure und 27 g Essigsäureanhydrid in etwa 50 cem trockenem Äther. Das Perchlorat fällt alsbald in feinen, roten Nadelchen aus, die sofort abgesaugt, mit trockenem Äther gut ausgewaschen und im Exsikkator aufbewahrt werden. Ausbeute 39–40 g (95 bis 98% d. Th.). Zum Umkristallisieren eignet sich nur Eisessig; es geht hierbei jedoch sehr viel Substanz durch Spaltung verloren. Rote Nadeln vom Schmp. 186° u. z., leicht löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, Dioxan, wenig in Äther, Nitrobenzol, Tetrachloräthan, schwer in Chlor- und Brombenzol und unlöslich in Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

An feuchter Luft werden die Kristalle in kurzer Zeit entfärbt. Wasser und Alkohol zersetzen sofort unter quantitativer Rückbildung von Benzophenon-phenylhydrazon und Überchlorsäure.



²³⁾ Amer. Soc. 71, 1895 (1949).

²⁴⁾ K. F. Schmidt, B. 57, 704 (1924).

²⁵⁾ Sheng Wang, Inaugural-Diss. Kiel 1926, S. 9, dort wird als Schmp. 168° angegeben.

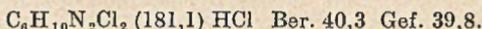
Umlagerung von Benzophenon-phenylhydrazon-perchlorat

a) In Dioxan bei 100°. 20 g Perchlorat wurden in 60 ccm trockenem Dioxan 9 Std. zum Sieden erhitzt, die entstandenen Kristalle abfiltriert und auf dem Filter mit wenig Dioxan und dann mit Benzol gut ausgewaschen. Die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt, eingengt und die aus ihnen erhaltenen Kristalle durch Mischschmelzpunkt als Benzophenon-phenylhydrazon identifiziert.

Der nicht in Benzol lösliche Anteil (2,0 g) erwies sich als ein neues Perchlorat, das in frischem Zustand ockerfarbig ist, an der Luft (Feuchtigkeit?) aber sofort an der Oberfläche weiß wird. Die Substanz wurde mit abs. Alkohol aufgenommen, wobei lediglich eine geringe Menge Ammoniumperchlorat ungelöst blieb, die alkoholische Lösung mit einem Überschuß von wäßriger Natronlauge versetzt und dann ausgeäthert. Aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherlösung wurde eine dunkel gefärbte, zähe Masse erhalten, aus der bei 160° eine fast farblose Substanz sublimierte. Nach nochmaliger Sublimation zeigte sie den Schmp. 139° und gab mit frisch sublimiertem *p*-Phenylendiamin vom Schmp. 140° keine Schmelzpunktsdepression.

Der Sublimationsrückstand löste sich fast ganz in verd. Salzsäure und gab eine rein blaue Lösung. Die entsprechende Base ließ sich jedoch nicht isolieren.

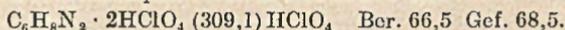
Bei einem anderen Versuch wurde die alkoholische Lösung des neuen Perchlorats eingengt und das daraus durch Zugabe von wenig konz. Salzsäure erhaltene *p*-Phenylendiamin-hydrochlorid durch Titration mit $n/10$ -NaOH analysiert.



Die Dioxan-Mutterlauge wurde mit viel stark verd. Salzsäure versetzt und dann mit Äther ausgezogen. Aus der Ätherlösung wurde lediglich Benzophenon-phenylhydrazon erhalten. Die stark gefärbte wäßrige Lösung schied beim Stehen ein dunkles Öl ab, das sich beim Erhitzen der Lösung noch vermehrte. Es ließ sich mit Benzol ausschütteln und blieb nach dem Abdampfen des Lösungsmittels als zähe Masse zurück. Die Destillation i. V. ergab nur Benzophenon und einen Rückstand, der bei 155—160° schmolz, aber nicht weiter gereinigt werden konnte.

Die wäßrige, saure Lösung wurde mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der Benzollösung ließ sich durch Destillation in etwa gleichen Teilen Phenylhydrazin und Anilin isolieren, die durch Überführen in ihre salzsauren Salze identifiziert wurden.

b) In siedendem Brombenzol. 6 g Benzophenonphenylhydrazon-perchlorat wurden in 100 ccm Brombenzol 2 Stunden zum Sieden erhitzt, dann wird die Lösung einschließlich der abgeschiedenen Kristalle mit verd. Salzsäure ausgezogen und die salzsaure Lösung i. V. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methanol ausgezogen, wobei 0,4 g Ammoniumperchlorat ungelöst blieben. Aus der Methanollösung kristallisierten beim Eindampfen 1,3 g braun-lila gefärbte Kristalle, die mit Eisessig aufgenommen und abgesaugt wurden. Sie verpufften ohne zu schmelzen bei Temperaturen zwischen 200 und 300°.



Um sicher zu entscheiden, daß es sich hier um das Perchlorat des *p*-Phenylendiamins handelte, wurde aus 0,75 g des Perchlorats mit Natronlauge die Base in Freiheit gesetzt und aus dieser mit Eisessig und Essigsäureanhydrid das Acetylderivat dargestellt, das bis 290° nicht geschmolzen war. Da das Diacetylderivat des *o*-Phenylendiamins bei 185—186°, dasjenige des *p*-Phenylendiamins bei 295—303° schmilzt, handelt es sich also sicher um das Perchlorat des *p*-Phenylendiamins.

Benzophenon-p-tolyldiazon-perchlorat. 4 g Benzophenon-p-tolyldiazon²⁶⁾ werden in 20 ccm siedendem Eisessig gelöst, man läßt hierauf erkalten, bis eben die Kristallisation beginnt, und tropft dann schnell 2,4 g 70-proc. Überchlorsäure zu. Die Lösung wird sofort dunkelrot und scheidet nach einiger Zeit Kristalle des Perchlorats ab. Durch Abkühlen auf 0° wird die Kristallisation vervollständigt. Man saugt dann ab und wäscht zuerst mit wenig Eisessig und dann mit trockenem Äther. Ausbeute 3,8 g (70% d. Th.) dunkelrote Nadeln vom Schmp. 162° u. Z., die durch Wasser kaum benetzt werden. Daher tritt mit Wasser (und selbst mit Natronlauge) in der Kälte nur eine sehr langsame Hydrolyse ein, beim Erhitzen mit Wasser oder Lauge erhält man jedoch quantitativ Benzophenon-p-tolyldiazon und Überchlorsäure.

$C_{20}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (386,8) $HClO_4$ Ber. 26,0 Gef. 26,3.

Umlagerung von Benzophenon-p-tolyldiazon-perchlorat in siedendem Brombenzol

3,0 g Perchlorat wurden in 20 ccm Brombenzol etwa 10 Min. zum Sieden erhitzt. Aus der Lösung schieden sich alsbald dunkle ölige Tropfen ab. Nach dem Erkalten wurden die auskristallisierten Perchlorate abgetrennt und mit Eisessig-Äther gewaschen. Ausbeute 0,5 g. Die verbleibende Brombenzollösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Nach dem Verjagen des Äthers hinterblieb ein Öl, das mit wenig konz. Salzsäure etwa 0,1 g eines salzsauren Salzes ergab. Durch Sublimation i. V. wurde es rein weiß und erwies sich als *p-Toluidinhydrochlorid* vom Schmp. 232°.

Bei der Spaltung der ausgeschiedenen Perchlorate mit Natronlauge trat *Ammoniak* auf. Ätherte man die alkalische Lösung aus, so erhielt man aus der Ätherlösung einen öligen Rückstand, aus dem sich mit konz. Salzsäure wiederum *p-Toluidinhydrochlorid* isolieren ließ. Außerdem trat bei dieser Spaltung eine Spur Benzophenon auf.

Benzophenon-acetylphenylhydrazon. Zu einer noch warmen Lösung von 20 g Benzophenon-phenylhydrazon in 70 ccm Essigsäureanhydrid werden 10 g wasserfreies Zinkchlorid in einer Mischung von 10 ccm Eisessig und 10 ccm Essigsäureanhydrid gegeben. Die unter Erwärmung einsetzende Reaktion wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad beendet. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle aus, die abgesaugt und zunächst mit Essigsäureanhydrid und dann mit Benzol gewaschen, hierauf i. V. über Schwefelsäure getrocknet werden. Es lassen sich so 30 g (91% d. Th.) der Zinkchlorid-Verbindung des Benzophenonacetylphenylhydrazons als hygroskopische Kristalle vom Schmp. 214—215° erhalten.

$C_{21}H_{18}ON_2$, $ZnCl_2$ (450,7) Cl Ber. 15,75 Gef. 15,79.

Die Zinkchlorid-Verbindung wird in wenig Methanol gelöst und die Lösung dann mit Wasser versetzt. Hierbei fällt das Hydrazon zunächst als farbloses Öl aus, das nach einiger Zeit erstarrt. Das Hydrazon wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zunächst aus Cyclohexan, dann aus Petroläther (40—70°) umkristallisiert. Schmp. 90—91°.

$C_{21}H_{18}ON_2$ (314,4) N Ber. 8,93 Gef. 9,13.

Spaltung. 2,0 g der Additionsverbindung lösten sich zunächst klar in 30 ccm konz. Salzsäure, doch begann die Lösung sich nach kurzer Zeit zu trüben. Durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Spaltung vollständig und nach dem Erkalten und Animpfen konnten 0,80 g Benzophenon kristallisiert erhalten werden (Theorie 0,81 g). Das salzsaure Filtrat vom Benzophenon schied nach

²⁶⁾ P. P. T. Sah und Hsing-Han Lei, C. 1933, II. 1180.

Zugabe überschüssiger Natronlauge eine Base ab, die sich durch Ausschütteln mit Benzol isolieren ließ. Aus Cyclohexan umkristallisiert, schmolz sie bei 119 bis 120° (α -Acetyl-phenylhydrazin bei 124°) und reduzierte Fehlingsche Lösung beim Kochen.

Umlagerung. 30 g der Zinkchlorid-Verbindung wurden mit 13,5 g Zinkchlorid 6 Std. auf 200—220° erhitzt, die Schmelze nach dem Erkalten in 30 ccm Methanol gelöst und die Methanollösung unter Umrühren in 350 ccm 4n-Natronlauge eingegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, alle Waschlösungen mit der alkalischen Lösung vereinigt. Es hinterblieb ein schwach gelbes Pulver (etwa 7 g), das stark zinkhaltig war, aber auch noch org. Subst. gebunden enthielt.

Das Filtrat und die Waschlösungen wurden unter Zugabe von mehr Äther mehrmals ausgeschüttelt, die Ätherlösungen mit wenig Wasser gewaschen und dann mit 20-proc. Salzsäure ausgezogen; der salzsaure Auszug ergab beim Eindampfen 2,3 g Hydrochloride.

Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Verjagen des Äthers 5,1 g nur wenig verunreinigtes *Benzophenon* (47% d. Th.).

Die Hydrochloride ließen sich mit wenig Methanol in einen leicht- und einen schwerlöslichen Anteil zerlegen, von denen der letztere sich durch Sublimation i. V. bei 180—200° reinigen ließ. Das sublimierte Hydrochlorid gab mit Eisenchlorid und Anilin die bekannte Probe auf *p*-Phenylendiamin. Es wurde daher mit wenig Natronlauge verrieben, die abgeschiedene Base auf Ton getrocknet und zur Reinigung sublimiert. Schmp. 136—137°, Mischschmelzpunkt mit *p*-Phenylendiamin keine Depression. Der leicht lösliche Anteil wurde durch Eindampfen der Methanollösung in Kristallen erhalten, die mit wenig Sodälösung verrieben ebenfalls eine i. V. sublimierbare Base ergaben; sie schmolz nach nochmaliger Sublimation bei 166—168°. Ein Mischschmelzpunkt mit 2-Methyl-benzimidazol vom Schmp. 172° lag bei 170—172°. Aus der alkalischen Mutterlauge wurde das Wasser weitgehend abgedampft, aus dem Destillat konnte durch Ansäuern mit Salzsäure und Eindampfen ein salzsaures Salz (0,3 g) gewonnen werden, mit den Wasserdämpfen war also eine Base überdestilliert. Der alkalische Rückstand war nach dem Einengen trüb geworden und gab beim Ausschütteln mit Äther eine Basenlösung, aus der sich 0,6 g salzsaure Salze gewinnen ließen. Beide Salzanteile wurden vereinigt und wie oben getrennt, es konnte daraus wieder *p*-Phenylendiamin und 2-Methyl-benzimidazol isoliert werden. Da die Gesamtausbeute von beiden Substanzen annähernd dieselbe war, ergibt sich eine Gesamtausbeute von ungefähr 30% d. Th.

Bei einem anderen Versuch wurden 20 g der Zinkchloridverbindung mit 6,5 g Zinkchlorid 4 Std. auf 220° erhitzt, die erstarrte Schmelze gepulvert, mit 10 ccm konz. Salzsäure übergossen und dann einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus dem Destillat wurden 5,0 g (62% d. Th.) *Benzophenon* erhalten. Der Kolbeninhalt wurde von ungelöster Substanz abfiltriert, mit überschüssiger Natronlauge versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt, dann die Benzollösung wieder mit n-Salzsäure ausgezogen. Nach dem Eindampfen des salzsauren Auszugs blieben 1,2 g Hydrochloride zurück, die sich mit Alkohol wieder in einen schwer- und einen leichtlöslichen Anteil trennen ließen.

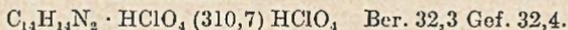
Der schwerlösliche Teil (0,4 g = 5% d. Th.) gab beim Verreiben mit Sodälösung eine feste Base, die nach zweimaliger Sublimation bei 98—99° schmolz. Eine Probe mit Eisenchloridlösung versetzt gab die für *o*-Phenylendiamin charakteristische Rotfärbung und Kristallabscheidung. Ein Mischschmelzpunkt mit *o*-Phenylendiamin (Schmp. 104°) lag bei 100—101°.

Acetophenon-phenylhydrazon-perchlorat

30 g Acetophenon-phenylhydrazon in 350 ccm wasserfreiem Äther, dazu 25 g 70-proc. Überchlorsäure in 50 ccm Äther, dicker gelber Niederschlag. Nach

4-stündigem Stehen wird abgesaugt und wiederholt mit trockenem Äther gewaschen. Durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur läßt sich die Ausbeute etwas vermehren. 35–36 g Perchlorat (etwa 80% d. Th.). Zum Umkristallisieren eignet sich Äther/Eisessig (1:1), doch geht hierbei viel Substanz durch Zersetzung verloren; für die weitere Verarbeitung ist das Rohprodukt genügend rein.

Gelbe, etwas grünstichige Blättchen vom Schmp. 158°, etwas über dem Schmp. erfolgt Zersetzung. Wasser spaltet sofort quantitativ in Acetophenonphenylhydrazon und Überchlorsäure.

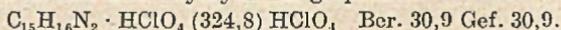


Umlagerung. 5 g Perchlorat wurden in 20 ccm Brombenzol $\frac{1}{4}$ Std. am Rückflußkühler erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgeschiedene Kristallmasse wurde abgesaugt und mit wenig Toluol gewaschen. Man erbielt so 4,7 g eines fast farblosen Gemisches von *Ammonium-perchlorat* und *2-Phenylindol*, entsprechend einer Umlagerung von 94%. Aus dem Gemisch ließ sich das 2-Phenylindol durch siedendes Ligroin herauslösen, beim Erkalten kristallisierte es in farblosen Kristallen vom Schmp. 186° aus.

Benzophenon-dimethylhydrazon-perchlorat

11,5 g Benzophenonchlorid und 8,7 g Dimethylhydrazin werden 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt mit 150 ccm Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit Wasser ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Lösung können etwa 5,5 g des angewandten Dimethylhydrazins zurückgewonnen werden.

Die Ätherlösung wird über Kaliumcarbonat gut getrocknet, darauf bis auf etwa 100 ccm eingeengt, mit Eis gekühlt und eine unter Kühlung in einer Kältemischung hergestellte Mischung von 7,5 g 70-proc. Überchlorsäure und 13 g Essigsäureanhydrid schnell zutropft. Beim Anreiben fällt das Perchlorat nahezu farblos aus, es wird mit Äther und wenig abs. Alkohol gewaschen und aus abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 9,9 g (63% d. Th.), farblose Nadeln vom Schmp. 172°. Wird durch Wasser in der Kälte langsam, schneller beim Erhitzen in Benzophenon und Dimethylhydrazin gespalten.



Beim langsamen Eindunsten der Ätherlösung wurden zwei Nebenprodukte der Reaktion in großen Kristallen erhalten:

1. Kristalle vom Schmp. 180° u. Z., die Halogen, aber keinen Stickstoff enthielten. Auf Grund der Analyse lag *Tetraphenyläthylendichlorid* vor, der Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat²⁷⁾ vom Schmp. 186° lag bei 184°.

2. Kristalle vom Schmp. 181°, die kein Halogen und keinen Stickstoff enthielten und durch Auslesen auf Grund der Kristallform und einer etwas anderen Färbung von der ersten Substanz getrennt wurden. Aus der Analyse ging hervor, daß ein Benzpinakolin vorlag, eine Mischprobe mit β -Benzpinakolin vom Schmp. 180° zeigte keine Depression.

Zur Darstellung des *Benzophenon-dimethylhydrazons* wird reines Perchlorat in möglichst wenig Aceton gelöst und mit überschüssiger verd. Natronlauge versetzt. Das sich abscheidende Öl wird ausgeäthert und der Äther nach Trocknung mit Kaliumcarbonat abgedampft. Die Verbindung hinterbleibt als Öl, das in einer Kältemischung erstarrt. Aus Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 34°.

Umlagerung. 2 g Perchlorat wurden zu je 1 g bis zum Schmp. (172°) erhitzt und dann 1 Std. auf 165–170° gehalten. Die erkaltete Schmelze wurde erschöp-

²⁷⁾ Dargestellt nach H. Finkelstein, B. 43, 1534 (1910).

fend mit Benzol extrahiert, die Benzollösung mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus dem öligen Rückstand, der nach Abdampfen des Benzols verblieb, konnten durch Anreiben mit wenig Alkohol und Abkühlen in einer Kältemischung 0,2 bis 0,25 g fast farbloser Kristalle erhalten werden, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 149° schmolzen. Sie ließen sich i. V. sublimieren und zeigten dann einen Schmp. von 150—151°²³⁾.

Der benzolunlösliche Teil der Schmelze wurde mit Aceton verrieben. Unge- löst blieben hierbei 0,25 g *Ammoniumperchlorat*. Aus der Acetonlösung konnte nach Zugabe von Lauge nur eine geringe Menge basischer Bestandteile gewonnen werden, die sich nicht weiter reinigen ließen.

Der salzsaure Auszug der Benzollösung schied beim Stehen etwa 0,4 g Kristalle ab, die sich als *Benzophenon* erwiesen. Die verbleibende salzsaure Lösung gab nach Zugabe eines Überschusses an Lauge deutlichen Ammoniakgeruch und reduzierte Fehlingsche Lösung beim Erwärmen. Sie enthielt also freies *Dimethylhydrazin*.

Acetophenon-dimethylhydrazon

7,0 g Acetophenon und 3,8 g Dimethylhydrazin (1,1 Mol.) werden mit 1 g abs. Alkohol im Bombenrohr 5 Std. auf 150° erhitzt. Man entfernt dann Alkohol und überschüssiges Dimethylhydrazin i. V. bei 100°, nimmt in Äther auf und trockenet mit Calciumchlorid. Nach dem Vertreiben des Äthers bleibt ein nahezu farbloses Öl zurück, es ist noch mit Acetophenon verunreinigt und kann von diesem nicht durch Destillation getrennt werden²³⁾. Rein kann es durch Zersetzen des reinen Perchlorats erhalten werden. Man zerlegt mit verd. Natronlauge, äthert das sich abscheidende Öl aus und trockenet die Ätherlösung mit Natriumsulfat. Beim Verdampfen des Äthers bleibt das Acetophenon-dimethylhydrazon als farbloses Öl zurück, das bis —15° nicht erstarrt.

Perchlorat. Zu 2,5 g Acetophenon-dimethylhydrazon in 6 ccm trockenem Äther gibt man unter Eiskühlung 2,5 g 70-proc. Überchlorsäure in 6 ccm Äther. Beim Anreiben fällt das Perchlorat als weiße Kristallmasse aus, die abgesaugt, mit trockenem Äther, der etwas abs. Alkohol onthält, gewaschen und aus abs. Alkohol umkristallisiert wird. Ausbeute 3,3—3,7 g (80—90% d. Th.).

Farblose Nadeln vom Schmp. 107°, leicht löslich in Aceton und heißem Alkohol, mäßig löslich in Eisessig und Dioxan, schwer löslich in Anisol und unlöslich in abs. Äther. An feuchter Luft oder in wäßriger Lösung erleidet das Perchlorat langsam Hydrolyse.



Umlagerung. 60 g Perchlorat wurden in Mengen von je 2 g 3 Stunden auf 160—170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die gesammelten Reaktionsprodukte durch Auskochen mit abs. Alkohol in Lösung gebracht, aus der alkoh. Lösung kristallisierte beim Abkühlen die sehr schwer lösliche Substanz *V* zuerst aus. Durch Einengen der Mutterlauge ließ sich eine zweite Kristallisation erhalten, die aus einem Gemisch von *V* mit *Ammoniumperchlorat* bestand. Beide wurden abgesaugt und mit abs. Alkohol gewaschen; Gesamtausbeute 18,5 g.

Die Reinigung der beiden Perchlorate gelang durch Kristallisation aus Eisessig, in dem das Ammoniumperchlorat fast unlöslich ist, und durch Kristallisation aus Wasser, in dem *V* sehr schwer löslich ist. Es konnten auf diese Weise 12,5 g reines *V* vom Schmp. 213—214° und etwa 6 g Ammoniumperchlorat erhalten werden, das durch Analyse als solches identifiziert wurde.

Die tiefgefärbte und stark eingengte alkoh. Mutterlauge wurde mit einem Überschuß an 20-proc. Natronlauge behandelt und das Gemisch gut mit

²³⁾ Die Analysensubstanz ging durch die Kriegsereignisse verloren.

²⁹⁾ Vgl. H. Reiscnegger, B. 16, 663 (1883).

Benzol ausgeschüttelt. Hierbei blieb ein dunkles Öl zurück, das weder in Lauge noch in Benzol löslich war und abgetronnt wurde.

Die Benzollösung ergab nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols 18,7 g eines rotbraunen Öls, das wieder in Benzol aufgenommen wurde. Die Benzollösung wurde nun mit 150 ccm 3n-Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Benzols verblieben 12,3 g neutraler Reaktionsprodukte, die der Vakuumdestillation unterworfen wurden. 8,8 g fast farbloses Destillat vom Sdp. $30-200^{\circ}/_{1-1,5}$, das noch einmal bei 1,5 mm destilliert wurde:

Vorlauf	bis 125°	0,5 g
1. Fraktion	125—165°	2,7 g
2. Fraktion	165—190°	3,3 g
Rückstand		2,3 g

Im Vorlauf fanden sich wenig Kristalle vom Schmp. 87° , deren Menge für eine weitere Untersuchung nicht ausreichte, aus der 1. und 2. Fraktion konnten durch Zugabe von sehr wenig Methanol und Abkühlen in einer Kältemischung je 0,8 g farbloser Kristalle isoliert werden, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 72° schmolzen und identisch mit *Dihydrodypnon* waren (Mischprobe!).

Die Reste der beiden Fraktionen wurden für sich in trockenem Äther gelöst und in diese Lösungen trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Hierbei entstanden in beiden Fällen zunächst Niederschläge, die sich aber bald in eine zähe Masse verwandelten. Sie wurden von den Ätherlösungen getrennt und mit etwas Essigester ausgekocht. Die Fällung aus der 1. Fraktion ergab mit wenig Aceton versetzt reichliche Kristallisation. Durch Umkristallisieren aus Aceton ließen sich 0,3 g farblose Nadeln vom Schmp. $87-88^{\circ}$ erhalten. Diese waren identisch mit den Kristallen vom gleichen Schmp., die (s. u.) bei der Zerlegung der 1. Basenfraktion erhalten wurden, und erwiesen sich als *1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-hydrochlorid*. Die ätherische Mutterlauge ergab nach Abdampfen des Äthers ein Öl, das bis -15° nicht erstarrte. Mit Semicarbazid-acetat in wäßrig-alkoholischer Lösung konnten daraus noch etwa 0,5 g Dihydrodypnon-semicarbazon erhalten werden. Aus der Fällung der 2. Fraktion konnte durch Zersetzung mit verd. Natronlauge nur ein Öl isoliert werden, das bis -15° nicht erstarrte und auch mit Aceton kein kristallisiertes Hydrochlorid gab. Beim Eindampfen der ätherischen Mutterlauge erhielt man ein Öl, das beim Anreiben mit Methanol in der Kälte eine weitere Menge kristallisierten Dihydro-dypnons ergab (0,4 g).

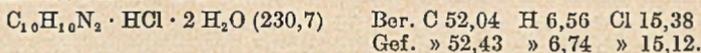
Die durch Ausschütteln des Benzolauszugs gewonnene salzsaure Lösung der Basen wurde durch Filtrieren von einer geringen Menge klebriger, unlöslicher Abscheidung befreit, mit einem Überschuß an Natronlauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherlösung ergab nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels 4,5 g eines rotbraunen Öls, das bei 2 mm destilliert wurde:

Vorlauf	bis 113°	0,15 g
1. Fraktion	114—136°	1,55 g
2. Fraktion	137—205°	1,35 g
Rückstand		1,45 g

Vorlauf und Fraktion 1 wurden vereinigt und 1,2 g davon weiterverarbeitet. Da die Basen auch in einer Kältemischung nicht zum Erstarren zu bringen waren, wurden sie mit Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur behandelt. Hierbei kristallisierten nach 3-tägiger Einwirkung insgesamt 0,5 g Jodmethylat aus, das nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei $213-215^{\circ}$ schmolz und mit VI identisch war.

Die ätherische Mutterlauge vom festen Jodmethylat wurde eingeengt, der Rückstand auf dem Wasserbad nochmals mit Jodmethyl behandelt. Es schied sich auf diese Weise ein öliges Jodmethylat ab, das von der unveränderten Base durch Auswaschen mit Äther getrennt wurde. Die hierbei entstehende Ätherlösung, die noch eine Base enthielt, die nicht mit Jodmethyl reagiert hatte, wurde abgedampft. Es verblieben 0,5 g eines schwachgefärbten Öls, das mit wenigen Tropfen konz. Salzsäure und etwas Aceton versetzt eine reichliche Kristallisation ergab. Durch Absaugen und Auswaschen mit Aceton konnten etwa 0,6 g eines Hydrochlorids erhalten werden, das roh bei 84°, aus Aceton umkristallisiert bei 86° schmolz.



Die durch Zerlegen des Hydrochlorids mit Lauge erhaltene Base schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 56°, das daraus in Benzollösung gewonnene Pikrat nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 130—131°, Schmelzpunkte, die für das *1-Methyl-3-phenyl-pyrazol* bzw. dessen Pikrat charakteristisch sind²⁰⁾.

Das bei der zweiten Behandlung mit Jodmethyl entstandene ölige Jodmethylat wurde mit verd. Natronlauge versetzt und die alkalische Lösung mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung ergab eine geringe Menge eines Öls, das mit konz. Salzsäure und Aceton sehr wenig Hydrochlorid-Kristalle vom Schmp. 85° ergab.

Aus der alkalischen Lösung jedoch kristallisierten nach Zugabe von überschüssiger 20-proc. Überchlorsäure 0,12 g eines Perchlorats, das aus Alkohol umkristallisiert bei 194—197° u. Z. schmolz. Eine Mischprobe mit (β -Benzoyl-äthyl)-trimethylammonium-perchlorat (Schmp. 195—198°) ergab keine Depression

Aus der Fraktion 2 konnte mit HCl, HBr und HJ, sowie mit Pikrinsäure kein kristallisiertes Salz erhalten werden. Ebenso führte die Behandlung mit Jodmethyl bei gew. Temperatur und bei 100° zu keinem kristallisierten Derivat. Mit Acetylenchlorid und Essigsäureanhydrid trat ebenfalls keine Reaktion ein.

Untersuchung der alkalischen Lösung: Die alkalische Lösung, die beim Ausschütteln der mit Natronlauge behandelten Reaktionsmasse mit Benzol erhalten worden war, wurde destilliert und die flüchtigen Basen in einer mit 20 cem konz. Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen. Die salzsaure Lösung der Basen wurde im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 30 cem abs. Alkohol versetzt und der Alkohol abdestilliert. Die so erhaltene Kristallmasse (6,0 g) wurde mit Chloroform extrahiert, der Rückstand getrocknet und mit abs. Alkohol behandelt. Hierbei ging bis auf 0,2 g Ammoniumchlorid alles in Lösung, beim Einengen der alkoholischen Lösung fielen noch weitere 0,2 g Ammoniumchlorid aus.

Die filtrierte alkoholische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Isobutylalkohol umkristallisiert, wobei 2,0 g fast reines *Methylamin-chlorhydrat* erhalten wurden. Die Mutterlauge wurde durch Eindampfen i. V. wieder vom Isobutylalkohol befreit, der Rückstand unter Äther mit gepulvertem Kaliumhydroxyd zersetzt und aus der Ätherlösung die Basen durch eine ätherische Lösung von wasserfreier Oxalsäure als Oxalato gefällt. Durch fraktionierte Kristallisation aus abs. Alkohol konnten 1,2 g schwerer lösliches Methylamin-oxalat (Schmp. 175°) und 0,6 g leichter lösliches as. Dimethylhydrazin-oxalat (Schmp. 144—145°) isoliert werden.

Umlagerung von Acetophenon-dimethylhydrazon in der Zinkchloridschmelze.

1,85 g Acetophenon-dimethylhydrazon wurden mit 4,2 g Zinkchlorid (3 Mol.) 1 Std. auf 200—220° gehalten, die Schmelze nach dem Abkühlen in Methanol

²⁰⁾ K. v. Auwers und W. Schmidt, B. 58, 539 (1925).

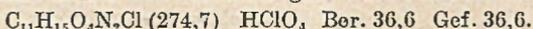
aufgenommen und die Lösung von einer kleinen Menge ungelöster Substanz abfiltriert. Durch Eingießen in Wasser unter Umrühren entstand ein feiner Niederschlag (1,9 g), der noch beträchtliche Mengen Zink aber kein V enthält.

Das Filtrat wurde nun mit Überchlorsäure versetzt, wobei sich nach einiger Zeit V. vollständig abschied. Ausbeute 0,55 g = 18,5% d. Th.

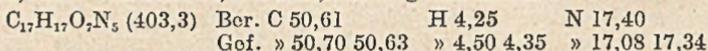
Analoge Versuche unter Zusatz von 1 Mol. *as.* Dimethylhydrazin bzw. *as.* Dimethylhydrazin-chlorhydrat und 4 Mol. Zinkchlorid ergaben in beiden Fällen 23% d. Th. an V.

Salze des 1,1-Dimethyl-3-phenyl-pyrazolinium-hydroxyds. □

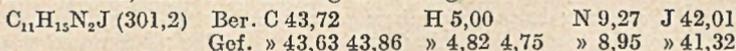
Perchlorat (V). Aus abs. Alkohol feine Nadeln vom Schmp. 213—214°, sehr schwerlöslich in Wasser, Dioxan und Eisessig, leichter in Aceton und Alkohol. Bei längerem Kochen des Salzes mit Kalilauge tritt quantitative Spaltung in flüchtige Basen und einen festen Rückstand ein. Durch Zurüchtrieren des Laugenüberschusses ließ sich der Überchlorsäuregehalt des Perchlorats bestimmen.



Pikrat. 1,0 g Perchlorat wird in heißem Wasser gelöst und dazu etwa 100 ccm kalt gesättigter wäßriger Pikrinsäure-Lösung gegeben. Beim Erkalten kristallisiert das Pikrat der quartären Base aus. Ausbeute 1,3 g (90% d. Th.). Aus Alkohol und Dioxan gelbe Nadeln vom Schmp. 142—143°, sehr schwer löslich in Wasser, schwer in Dioxan, Alkohol, Eisessig und Benzol.



Jodid (VI). 1,0 g Perchlorat wird in der nötigen Menge Methanol gelöst und hierzu eine Lösung von 1,5 g Kaliumjodid in 11 ccm Methanol gegeben. Man filtriert vom ausgefallenen Kaliumperchlorat ab und engt die Methanol-Lösung auf dem Wasserbad ein, beim Erkalten kristallisiert das Jodid aus. Aus Alkohol-Essigester farblose Blättchen vom Schmp. 220—221°, ziemlich leicht löslich in Alkohol und Wasser, schwer in Eisessig und Essigester.



Dieselbe Substanz entsteht aus 1-Methyl-3-phenyl-pyrazolin mit Metyljodid bei gew. Temperatur in 60-proc. Ausboute.

Spaltung des Perchlorats mit Kalilauge.

3,0 g Perchlorat wurden mit 30 ccm 15-proc. Kalilauge im Destillierkolben 3 Std. gekocht und die flüchtigen Produkte in einer mit verd. Salzsäure gefüllten, gekühlten Vorlage aufgefangen. Das in Salzsäure unlösliche ölige Destillat ließ sich durch Ausschütteln mit Chloroform abtrennen, es erstarrte in einer Kältemischung und gab mit kristallisiertem *Acetophenon* keine Schmelzpunktdepression, es wurde noch weiter über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert.

Die salzsaure Lösung der Basen wurde i. V. vorsichtig zur Trockene eingedampft und ergab so 0,5 g feste Chloride, die durch Umkristallisieren aus Alkohol-Äther in 3 Fraktionen zerlegt werden konnten: I: Schmp. 115—118°, II: Schmp. gegen 110°, III: Schmp. gegen 100°. Die Hauptmenge von etwa 0,4 g umfaßte die III. Fraktion. Aus dieser wurde die Base mit etwa der zehnfachen Menge gepulvertem Kaliumhydroxyd und einer Spur Wasser in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und mit einer ätherischen Lösung von wasserfreier Oxalsäure als Oxalat gefällt. Aus abs. Alkohol umkristallisiert schmolz dieses bei 142—145° und gab mit einem Vergleichspräparat von *as.*-Dimethylhydrazin-oxalat (Schmp. 145°) einen Mischschmp. von 144—145°, während eine Mischung mit sym.-Dimethylhydrazin-oxalat (Schmp. 132°) eine erhebliche Schmp.-Depression zeigte.

1-Methyl-3-phenylpyrazolin durch thermische Spaltung
des Jodids VI.

0,85 g reines VI wurden im Söbelkolben bei 14 mm im Metallbad vorsichtig auf 220—240° erhitzt. Unter lebhafter Gasentwicklung destillierte ein Öl über, das nach einiger Zeit erstarrte. Ausbeute 0,35 g = 78% d. Th. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 35—36°³¹⁾.

Das Pikrat, mit Pikrinsäure in Benzollösung ausgefällt und durch Umkristallisieren aus Benzol und Eisessig gereinigt³²⁾, schmolz bei 132° und gab mit einem Vergleichspräparat keine Schmp.-Depression.

Darstellung von V aus Phenylvinylketon und as.-Dimethyl-
hydrazin-hydrochlorid.

Ein Gemisch aus 0,7 g Phenylvinylketon und 0,5 g as.-Dimethylhydrazin-hydrochlorid wurde unter stetem Rühren 30 Min. auf 100° erhitzt, nach dem Abkühlen mit Äther ausgezogen und in wenig Alkohol aufgenommen. Durch Zusatz von 4 cem 20-proc. Überchlorsäure zu der alkoholischen Lösung bildete sich ein dicker Niederschlag, der nach kurzem Stehen abgesaugt und mit etwas Alkohol ausgewaschen wurde. Nach einmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol war das Perchlorat rein, Schmp. 213—214°.

V aus X und as.-Dimethyl-hydrazin-hydrochlorid.

0,3 g X und 0,1 g as.-Dimethylhydrazin-hydrochlorid wurden im Reagenzglas unter Umrühren etwa 15 Min. im Ölbad auf 160—170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit wenig Wasser ausgekocht und filtriert, aus der wäßrigen Lösung kristallisierte beim Erkalten ein Perchlorat vom Schmp. 210° aus, das keine Schmp.-Depression mit reinem V gab.

Acetophenon-trimethylhydrazonium-jodid. 1,8 g Acetophenon-dimethylhydrazon und 1,7 g Methyljodid (1,1 Mol.) werden bei gew. Temperatur vermischt, nach 24 Std. wird das auskristallisierte Jodmethylat abgesaugt und aus Alkohol-Essigester umkristallisiert. Schmp. 147° u. Z.]

$C_{11}H_{17}N_2J$ (304,2) N Ber. 9,21 Gef. 9,38

Pikrat (aus Alkohol), Schmp. 121°.

Perchlorat, Schmp. 145°. Wird durch Lauge schnell gespalten, während es in saurer Lösung beständiger ist.

Dihydro-dyponn-semicarbazon. 0,2 g Dihydro-dyponn werden mit 0,1 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0,13 g Kaliumacetat in wäßrigem Alkohol gelöst, nach 24 Std. Semicarbazon (0,3 g vom Schmp. 158—161°) abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 165—166°.

$C_{17}H_{19}ON_3$ (281,3) Ber. C 72,58 H 6,81
Gef. » 72,62 » 6,54

(β -Benzoyläthyl)-trimethylammonium-perchlorat. Eine Probe von ω -Dimethylamino-propiofenon³³⁾ wird in wenig Äther gelöst und vorsichtig mit Jodmethyl versetzt, wobei sich in heftiger Reaktion das Jodmethylat abscheidet. Mit Alkohol gewaschen, weißes Pulver vom Schmp. 211—212°, das in Alkohol und Wasser sehr schwer löslich ist und beim Erhitzen mit Wasser in Phenylvinylketon und Trimethylamin-hydrojodid gespalten wird. Mit Natronlauge tritt schon in der Kälte der Spaltung unter Bildung von Phenylvinylketon ein³⁴⁾.

³¹⁾ C. Mannich und G. Heilner, B. 55, 368 (1921), geben hierfür 37° an.

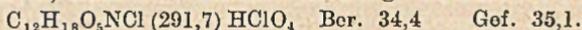
³²⁾ K. v. Auwers, A. 458, 177 (1927).

³³⁾ Nach C. Mannich und G. Heilner, B. 55, 359 (1922).

³⁴⁾ A. Jacob und J. Madinaveitia, Chem. Soc. 1937, 1930.

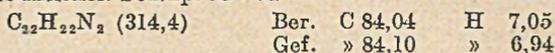
Für die Darstellung des Perchlorats wird zunächst durch Schütteln des Jodids mit überschüssiger Silbernitratlösung das Nitrat hergestellt. Man filtriert und versetzt die klare Lösung mit einer gesättigten Lösung von Natriumperchlorat, wobei sich das Perchlorat der quartären Base bald in dünnen Blättchen abscheidet. Aus Nitrobenzol umkristallisiert, Schmp. 196—199° u. Z.

Zur Bestimmung der Überchlorsäure wird das Salz mit einem geringen Überschuß von n/10-Natronlauge gekocht, bis der Geruch nach Trimethylamin verschwunden ist, dann der Überschuß an Lauge zurücktitriert.

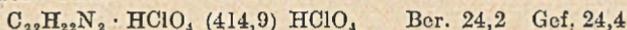


Acetophenon-dibenzylhydrazon

Eine alkoholische Lösung von 36 g Dibenzylhydrazin³⁵⁾ und 18 g Acetophenon wird 2 Std. zum Sieden erhitzt, nach 24-stündigem Stehen in der Kälte werden die entstandenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 38 g (72% d. Th.). Umkristallisiert aus Alkohol. Schmp. 53—54°.



Perchlorat (XIII). Zu einer Lösung von 8,0 g Acetophenon-dibenzylhydrazon in 50 ccm wasserfreiem Äther gibt man bei 0° unter Rühren tropfenweise eine gut gekühlte Lösung von 2,3 g 70-proc. Überchlorsäure in wasserfreiem Äther. Hierbei fällt das Perchlorat als eine bald kristallin erstarrende Masse aus, die abgesaugt und mit etwas alkoholhaltigem Äther gut ausgewaschen wird. Ausbeute 9,5 g (90% d. Th.) vom Schmp. 160—162°. Aus Toluol umkristallisiert, Schmp. 163—165°.



Umlagerung von XIII

36 g XIII wurden in Mengen zu je 2 g 5 Std. auf 160—170° erhitzt, die Reaktionsprodukte in 90 ccm benzolhaltigem Alkohol aufgenommen, wobei 1,35 g *Ammoniumperchlorat* ungelöst blieben. Gewichtsverlust während des Schmelzens 1,2 g, demnach befanden sich in der alkoholischen Lösung noch 33,45 g Substanz.

Diese alkoholische Lösung wurde nun mit 450 ccm 2n-Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, die erhaltene Ätherlösung mehrmals mit Wasser gewaschen und von geringen Mengen abgeschiedenen Harzes befreit. Die so gereinigte Ätherlösung wurde sodann mit 450 ccm 2n-Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung ließen sich 19,8 g eines dickflüssigen braunen Öls erhalten, das nun die neutralen oder sehr schwach basischen Anteile des Reaktionsgemisches enthalten mußte. Der salzsaure Auszug wurde mit Tierkohle erwärmt, filtriert und dann i. V. eingedampft, wobei 4,3 g kristallisierte Hydrochloride zurückblieben.

Die neutralen Reaktionsprodukte

18,5 g Öl aus der Ätherlösung wurden i. V. bei 1,8 mm destilliert.

1. Fraktion 155—210°, 2. Fraktion 210—250°.

Fraktion 1 erstarrte beim Erkalten, aus Petroläther Kristalle vom Schmp. 70°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die Substanz bei 70—71°, sie war identisch mit ω -Benzylacetophenon (XIV)³⁶⁾ (Mischprobe!).

Fraktion 2 war auch in einer Kältemischung nicht zum Kristallisieren zu bringen, erst beim langsamen Eindunsten verd. alkoholischer Lösungen schieden

³⁵⁾ M. Busch und B. Weiss, B. 33, 2702 (1900).

³⁶⁾ Dargestellt nach W. Schneidewind, B. 21, 1325 (1888).

sich feste Substanzen ab, deren Schmelzpunkte wechselnd waren. Sie wurden vereinigt und durch fraktionierte Kristallisation weiter getrennt. Auf diese Weise wurde eine in Alkohol leichter lösliche Substanz erhalten, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol bei 113—114° schmolz und mit *1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol* (XV) identisch war (Mischprobe!). Die in Alkohol schwerer lösliche Substanz zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton und Benzol/Alkohol den Schmp. 174—175°, sie enthielt Stickstoff und Halogen.

$C_{22}H_{19}N_2Cl$ (346,9)	Ber. C 76,17	H 5,52	N 8,08
	Gef. » 77,08	» 5,05	» 7,64; 8,26

Um festzustellen, ob es sich bei dieser Substanz um ein Hydrochlorid des *1-Benzyl-3,5-diphenyl-pyrazols* oder *-pyrazolins* handelt, wurden beide Hydrochloride hergestellt.

Das *1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol-hydrochlorid* wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung des Pyrazols gewonnen. Es spaltet schon etwa bei 160° HCl ab und ergab beim Umkristallisieren aus Alkohol wieder das freie Pyrazol vom Schmp. 112—114°.

Das *1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazolin*, das durch Benzylierung von *3,5-Diphenylpyrazolin* in Natriummethylat und Methanol erhalten wurde, zeigte erhebliche Zersetzlichkeit. Die Base wurde daher, ohne sie weiter zu isolieren, in Äther aufgenommen und mit trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Dieses bildet ein farbloses Pulver, das sich jedoch schon beim Umkristallisieren aus Alkohol unter starker Verfärbung zersetzte.

Bei der Substanz vom Schmp. 174—175° kann es sich also um keines dieser beiden Hydrochloride handeln.

Untersuchung der Basen

Aus 4,3 g des Rückstandes aus dem salzsauren Auszug ließen sich 2,5 g durch ihre Schwerlöslichkeit in Alkohol abscheiden, die aus Alkohol umkristallisiert bei 258—259° schmolzen und mit *Dibenzylamin-hydrochlorid* vom Schmp. 256° keine Schmelzpunktsdepression ergaben.

1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol (XV). 1 g *3,5-Diphenylpyrazol* wird mit 1,5 g Benzylchlorid unter Zusatz von einer Spur Kaliumjodid 15 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Anreiben mit Alkohol kristallisiert XV aus, es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 112—114°.

$C_{22}H_{18}N_2$ (310,4)	Ber. C 85,12	H 5,85
	Gef. » 85,83	» 5,62

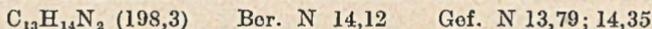
Acetophenon-pentamethylenhydrazon-perchlorat (XVI)

Ein Gemisch von 4,3 g *N-Amino-piperidin* und 5,8 g *Acetophenon* wurde 2 Std. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, dann wird in 50 ccm Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Aus der Ätherlösung wird das Hydrazon bei 0° mit 4 ccm 70-proc. Überchlorsäure in 20 ccm wasserfreiem Äther als Perchlorat ausgefällt. Ausbeute 6,0 g (46% d. Th.). Aus Dioxan farblose Kristalle vom Schmp. 124—125°.

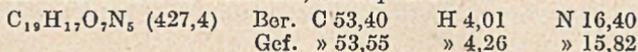
$C_{13}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (302,8)	$HClO_4$	Ber. 33,2	Gef. 33,3.
--	----------	-----------	------------

Umlagerung. 5,0 g XVI wurden in 25 ccm Nitrobenzol 1 Std. gekocht, das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit 100 ccm Salzsäure 1:1 extrahiert. Zur Reinigung wurde der salzsaure Auszug mit Benzol gewaschen und dann filtriert. Durch vorsichtiges Einrühren in 40-proc. Natronlauge wurden die Basen in Freiheit gesetzt und in Benzol aufgenommen. Nach Abdampfen des Benzols hinterblieb ein schwach braun gefärbtes Öl, das, mit einigen Tropfen

konz. Salzsäure und Aceton verrieben, reichliche Kristallisation ergab. Die Kristalle wurden auf Ton getrocknet und aus Aceton umkristallisiert, Ausbeute 0,6 g (15% d. Th.). Durch Verreiben mit konz. Kaliumcarbonatlösung erhielt man eine kristalline Masse, die auf Ton getrocknet und mit Petroläther (40–60°) extrahiert wurde. Bei langsamem Eindunsten der Petrolätherlösung entstanden gut ausgebildete Kristalle vom Schmp. 80–81°, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 81° schmolzen. Die Base destilliert unzersetzt.



Pikrat. Aus der Methanollösung der Base durch Zusatz einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Methanol, Schmp. 177.

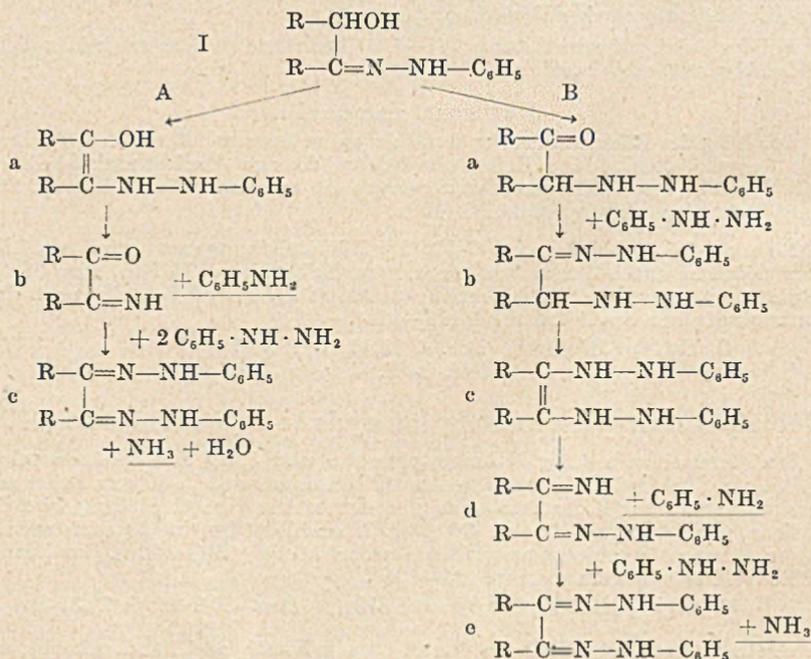


Zur Kenntnis der Osazonbildung

Von *Walter Theilacker* und *Paul Tröster*

(Eingegangen am 26. Januar 1951)

Für die Bildung der Osazone hat F. Weygand¹⁾ ein neues Reaktionsschema aufgestellt und dabei 2 Wege (A u. B) diskutiert:



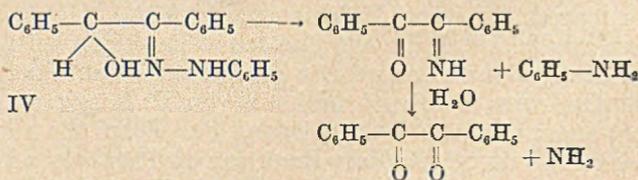
Der Weg B unterscheidet sich von A dadurch, daß ein symmetrisch gebautes Zwischenprodukt (Bc) auftritt, und man sollte da-

¹⁾ B. 73, 1284 (1940).

Zimmertemperatur in Indole umgewandelt⁸⁾. Es war deshalb naheliegend, zur Klärung der Frage nach dem Mechanismus der Osazonbildung das Verhalten der *Mono-arylhydrazone* vom Typ I gegenüber *Essigsäure allein* zu studieren, da auf diese Weise die eingangs erwähnten Komplikationen durch Austausch von Hydrazinresten vermieden werden können. Der leichteren präparativen Aufarbeitung wegen haben wir für unsere Versuche ein aromatisches Acyloin, das *Benzoin* (III) gewählt, unter der Voraussetzung, daß alle Acyloine sich bezüglich der Osazonbildung ähnlich verhalten werden.

Das *Benzoin-phenylhydrazon* (IV) ist in 2 stereoisomeren Formen bekannt⁹⁾, einer *n*-Form vom Schmp. 105°, die durch überschüssiges Phenylhydrazin in siedendem Alkohol in die *h*-Form vom Schmp. 162—163° übergeht. Da beide Formen sich gegenüber Essigsäure gleich verhielten, wurde mit der bequemer zugänglichen und vor allem leichter zu reinigenden *n*-Form gearbeitet, für die eine brauchbare Darstellungsmethode ausgearbeitet wurde.

Die ersten Versuche zur Umlagerung von IV mit Essigsäure verliefen vollkommen negativ, erst sorgfältige Reinigung von III und IV brachte den gewünschten Erfolg. 4-stündiges Erhitzen einer Lösung von IV in 20-proc. Essigsäure auf Siedetemperatur führte zwar nur eine geringe Umlagerung herbei, in Eisessig bei 100° war die Substanz jedoch nach 2 Stunden vollkommen umgewandelt. Als Reaktionsprodukte konnten *Benzil*, *Anilin* und *Ammoniak* nachgewiesen werden, so daß die Umlagerung folgenden Verlauf genommen haben muß:



Das primär entstandene Benzil-monimin konnte als solches nicht isoliert werden, was auch nicht zu erwarten war, da derartige Ketimine allgemein sehr leicht Hydrolyse erleiden. Die Ausbeute an reinem Benzil betrug 74%, die an (wasserdampfdestilliertem) Anilin 52% der theoretisch zu erwartenden Menge¹⁰⁾, so daß unter Berücksichtigung der Aufarbeitungsverluste IV zum größten Teil in obigem Sinne gespalten worden war. Damit gewinnt der Weg A sehr

⁸⁾ P. W. Neber, G. Knöller, K. Herbst und A. Trissler, A. 471, 113 (1929).

⁹⁾ A. Smith und J. H. Ransom, Amer. chem. J. 16, 107 (1894) (zitiert nach B. 28, R. 788 [1896]); M. Pickel, A. 232, 229 (1885).

¹⁰⁾ Ammoniak wurde nur qualitativ nachgewiesen.

an Wahrscheinlichkeit, vor allem ist der Weg B in der von Weygand skizzierten Form unwahrscheinlich, da in diesem Falle die Spaltung erst bei dem Hydrazino-hydrason Bc eintreten soll, wenn man nicht annehmen will, daß verschiedene Wege für die Osazonbildung möglich sind. Das von Weygand aufgestellte Schema ist noch insofern zu korrigieren, als Aa auch das Zwischenprodukt für die Umwandlung von I in Ba ist und man — für den Fall, daß diese Umwandlung stattfindet, wofür allerdings bis jetzt Beweise fehlen¹¹⁾ — analog der Acyloin-Umlagerung ein Gleichgewicht $I \rightleftharpoons Aa \rightleftharpoons Ba$ annehmen muß¹²⁾. I, Aa wie auch Ba müßten die von uns beobachteten Spaltprodukte liefern. Die Bildung von Aa wurde, wie bereits erwähnt, als wesentlich für die Hydrazonspaltung angenommen; diese Annahme ist jedoch, wie in der voranstehenden Arbeit ausgeführt wurde, nicht zwingend notwendig und führt in manchen Fällen zu Schwierigkeiten. Entscheidend für die Leichtigkeit der Spaltung ist vielmehr die Lockerung des Wasserstoffatoms neben der OH-Gruppe, die durch verschiedene Faktoren erreicht werden kann⁸⁾ und andererseits aber auch wesentlich für die tautomere Umlagerung $I \rightleftharpoons Aa$ ist, so daß nicht entschieden werden kann, welche der tautomeren Formen die Hydrazonspaltung erleidet, es vielmehr wahrscheinlicher ist, daß die Spaltung mit der tautomeren Umwandlung gekoppelt ist. Legt man der von uns beobachteten Spaltung das Hydrazon IV zugrunde, dann verläuft die Reaktion so, daß das anilinbildende Spaltstück die CHOH-Gruppe dehydriert. Die gegenüber den Aldosen leichtere und glattere Osazonbildung aus Ketosen würde dann damit zu erklären sein, daß bei der Spaltung des primär gebildeten Arylhydrazons die CH₂OH-Gruppe leichter dehydriert wird als die CHOH-Gruppe¹³⁾.

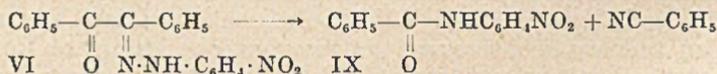
Um die eingangs erwähnte Anomalie bei der Umsetzung von Phenylhydrazin und Essigsäure mit dem p-Nitrophenylhydrazon von II aufzuklären, wurde auch noch das Verhalten des Benzoin-p-nitrophenylhydrazons (V), das analog IV dargestellt und nur in einer Form erhalten werden konnte, gegenüber Essigsäure untersucht. Auch in diesem Falle konnte die Spaltung durch mehrstündiges Erwärmen mit Eisessig auf dem Wasserbad erreicht werden, der Verlauf der Reaktion war allerdings komplizierter, denn es wurden aus 25 g V erhalten: 6,2 g Benzil, 4,9 g p-Nitranilin, 2,6 g Benzil-p-nitrophenylhydrazon (VI), 1,2 g Benzil-p-nitrosoazon (VII) und 0,3 g Lophin (2,4,5-Triphenylimidazol) (VIII), außerdem

¹¹⁾ Aus der Amadori-Umlagerung läßt sich nicht ohne weiteres auf eine analoge Umlagerung bei Hydrazonen schließen.

¹²⁾ Auch für die Amadori-Umlagerung ist ein derartiges Gleichgewicht nicht ausgeschlossen, s. dazu F. Weygand, B. 73, 1266 (1940).

¹³⁾ Wäre das nicht der Fall, dann sollte bei Ketosen auch die 3-ständige CHOH-Gruppe dehydriert werden und ein Gemisch von zwei Osazonen entstehen.

Ammoniak, dessen Menge nicht bestimmt wurde. Die normalen Spaltprodukte sind Benzil, p-Nitranilin und Ammoniak, VI und VII können nur durch eine Austauschreaktion von primär gebildetem Benzil-imin mit noch unverändertem V entstanden sein, eine Reaktion, die bei IV nicht beobachtet wird. Damit ist gezeigt, daß der p-Nitrophenylhydrazin-Rest in der Tat leicht austauschbar ist und dadurch die Bildung von p-Nitrophenylhydrazin bei der Einwirkung von Phenylhydrazin und Essigsäure auf das p-Nitrophenylhydrazon von II bedingt ist. Berücksichtigt man, daß bei der Bildung von VI und VII durch die Austauschreaktion 1 bzw. 2 Moleküle V der Spaltung entzogen werden und rechnet VI und VII der Menge des gebildeten Benzils ein, dann sind bei der Hydrazonspaltung 66% Benzil und 60% p-Nitranilin entstanden. Berücksichtigt man weiter, daß Verluste bei der Trennung des komplizierten Substanzgemisches unvermeidlich sind, dann wird die Hydrazonspaltung in noch größerem Umfange stattgefunden haben. Die Menge an VIII ist dabei wegen ihrer Geringfügigkeit nicht berücksichtigt. VIII muß aus (durch die Austauschreaktion entstandenem) Benzoin-imin neben *Benzoyl-p-nitranilid* (IX) gebildet worden sein, dazu ist jedoch noch Benzonitril erforderlich, das seinerseits wieder durch eine Beckmannsche Umlagerung II. Art aus VI entstanden ist:



Nicht aufgefunden werden konnten Benzoin-imin bzw. daraus durch Hydrolyse entstandenes *Benzoin*, sowie IX, dessen Menge jedoch entsprechend der Menge an VIII nur gering sein konnte. Befremdend ist bei diesem Schema zunächst nur die Beckmannsche Umlagerung, die sonst bei Hydrazonen selten beobachtet wird. In der Tat bleibt auch das *Benzil-phenylhydrazon* bei 40-stündigem Kochen mit Eisessig praktisch unverändert, behandelt man aber VI in gleicher Weise, dann erhält man ein schwer trennbares Gemisch von VI und IX, d. h. es läßt sich auf diese Weise bei VI eine Beckmannsche Umlagerung II. Art erreichen¹⁴⁾, deren Umfang unter den gewählten Bedingungen etwa 20% beträgt und die offenbar durch die NO₂-Gruppe bedingt bzw. gefördert werden muß. Dadurch werden neue Perspektiven für die Möglichkeit der Durchführung der Beckmannschen Umlagerung bei Hydrazonen allgemein eröffnet.

¹⁴⁾ Das bei dieser Reaktion entstandene *Benzonitril* wurde lediglich durch den Geruch nachgewiesen.

Beschreibung der Versuche

Benzoin-phenylhydrazon (IV)

n-Form: 50 g reines, durch Kristallisation aus n-Dibutyläther völlig farblos erhaltenes Benzoin und 29 g Phenylhydrazin werden mit 100 ccm Methanol 1 Stunde zum Sieden erhitzt, wobei das Benzoin in dem Maße, wie die Hydrazonbildung erfolgt, in Lösung geht. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Phenylhydrazon wird abgesaugt, aus der Mutterlauge läßt sich durch Fällen mit Wasser eine weitere Menge Substanz gewinnen. Ausbeute 64 g (90% d. Th.) vom Schmp. 101—107°, aus Isopropanol 47 g farblose Kristalle vom Schmp. 105° (66% d. Th.).

h-Form. Darstellung nach M. Pickel¹⁵⁾ mit überschüssigem Phenylhydrazin in siedendem Alkohol, die Reinigung erfolgt am besten durch Kristallisation aus Ligroin, Schmp. 162—163°.

Spaltung von IV

36 g IV werden mit 450 ccm Eisessig 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei nach etwa 10 Minuten das Hydrazon mit dunkelroter Farbe in Lösung gegangen ist. Nach dem Erkalten versetzt man mit dem doppelten Volumen Wasser, filtriert den dunkelbraunen, harzigen Niederschlag ab, wäscht mit Eisessig und trocknet auf Ton. Aus der Mutterlauge durch stärkeres Verdünnen mit Wasser noch eine kleine Menge Substanz, insgesamt 31 g Rohprodukt.

18 g des Rohprodukts werden aus 200 ccm 70-proc. Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle fraktioniert kristallisiert, auf diese Weise konnten insgesamt 10,7 g (74% d. Th.) *Benzil* vom Schmp. 93—94° erhalten werden.

Das Filtrat von der Fällung des Rohprodukts wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei starker *Ammoniak*geruch auftritt, und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft, wobei fast farbloses *Anilin* (5,8 g = 52% d. Th.) erhalten wird, das durch Siedepunkt und Chlorkalkreaktion als solches identifiziert werden konnte.

Benzoin-p-nitrophenylhydrazon (V)

35 g reines Benzoin und 25 g p-Nitrophenylhydrazin werden mit 300 ccm Methanol 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei nach einer Stunde alles in Lösung gegangen ist. Man läßt die dunkelrote Lösung erkalten, filtriert von der ausgeschiedenen Substanz ab und fällt den Rest mit Wasser. Durch Umkristallisieren aus 80-proc. Methanol erhält man schöne hellgelbe Kristalle vom Schmp. 149 bis 150°, Ausbeute 38 g = 66% d. Th.

$C_{20}H_{17}O_3N_3$ (347,4) Ber. N 12,14 Gef. N 12,08

Spaltung von V

25 g V wurden mit 300 ccm Eisessig 6 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten wurde von dem entstandenen Niederschlag abfiltriert, 1,5 g vom Schmp. 236—240°. Durch Kristallisation aus Dioxan/Wasser (4:1) konnten daraus 1,2 g *Benzil-p-nitrosoazon* (VII) in Form von hellgelben, schwerlöslichen Kristallen erhalten werden, die bei 289—290° schmolzen.

Die Eisessiglösung wurde mit dem 3-fachen Volumen Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag nach mehrtägigem Stehen abgesaugt; 16 g braune Masse vom Schmp. 85—89°. Bei der Kristallisation aus 200 ccm Alkohol blieb ein unlöslicher Rückstand, der mit 50 ccm Methanol ausgekocht wurde; 1,9 g VI vom Schmp. 192°. Aus der alkoholischen Lösung kristallisierten beim Abkühlen

¹⁵⁾ A. 232, 229 (1885).

0,7 g VI vom Schmp. 186—189°. Die alkoholische Mutterlauge wurde mit Aktivkohle gekocht und in 3 Stufen eingengt, dabei konnten 3 Kristallfraktionen erhalten werden, die aus Benzil bestanden:

- I 3 g vom Schmp. 94°, II 2,5 g vom Schmp. 93—95°,
 III 0,7 g vom Schmp. 93—94°.

Die essigsauere wäßrige Mutterlauge wurde mit Natronlauge neutralisiert, wobei intensiver Geruch nach *Ammoniak* auftrat und ein Niederschlag (8 g vom Schmp. 122—143°) entstand. Dieser wurde aus 70 ccm 50-proc. Methanol umkristallisiert, dabei blieb ein unlöslicher Rückstand, aus dem durch Kristallisation aus 94-proc. Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle 0,3 g farbloses Lophin (VIII) vom Schmp. 272—274° erhalten werden konnten. Aus der Methanolösung kristallisierten 4 g *p*-Nitranilin vom Schmp. 144—146°, aus der Mutterlauge beim Einengen noch weitere 0,9 g *p*-Nitranilin vom Schmp. 143 bis 145°.

Benzil, *p*-Nitranilin, VI und VIII wurden durch Mischschmelzpunkte mit Vergleichssubstanzen identifiziert, VII war durch Schmp. und Löslichkeit schon so charakterisiert, daß auf weitere Identifizierung verzichtet wurde.

Benzil-*p*-nitrophenylhydrazon (VI)

H. Biltz und R. Weiss¹⁶⁾ verwenden für die Darstellung von VI Eisessig als Lösungsmittel. Da Eisessig nach unseren Erfahrungen hierfür nicht geeignet ist, wurde folgendermaßen verfahren:

5 g Benzil und 3,7 g *p*-Nitrophenylhydrazin (1 Mol.) werden mit 70 ccm Methanol 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei keine vollständige Lösung eintritt, da das gebildete VI infolge seiner Schwerlöslichkeit ausfällt. Ausbeute quantitativ. Aus Glykol-monoäthyläther ziegelrote Kristalle vom Schmp. 192—193°.

Spaltung von VI

Eine Lösung von 3 g VI in 80 ccm Eisessig wurde 40 Stunden in schwachem Sieden gehalten und nach dem Erkalten mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt. Der orangegelbe Niederschlag (2,5 g vom Schmp. 186—189°) wurde aus Methanol umkristallisiert, es konnten so 1,9 g gelbrote Substanz vom Schmp. 192—199,5° erhalten werden, die sich durch Auskochen mit Isopropanol-Methanol (9:1) in zwei Substanzen zerlegen ließ. Ungelöst blieben 1,1 g VI vom Schmp. 192—193°, aus der Lösung kristallisierten nach dem Erkalten 0,2 g einer blaßgelben Substanz vom Schmp. 197—198°, die mit IX (Schmp. 198°) keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Die essigsauere wäßrige Mutterlauge wurde mit Natronlauge neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat besaß einen deutlichen Geruch nach *Benzonitril*, das jedoch wegen der geringen Menge nicht isoliert werden konnte, und enthielt etwas weiße Kristalle, die sich als *Benzoesäure* identifizieren ließen.

Das *Benzil-phenylhydrazon* blieb unter denselben Bedingungen praktisch unverändert.

¹⁶⁾ B. 35, 3521 (1902).

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XIX¹⁾Totalsynthese des 1,1'-Dihydro- β -carotins²⁾

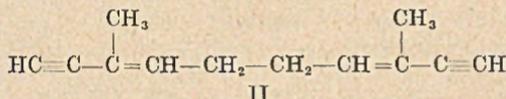
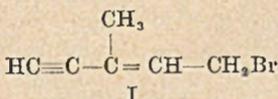
Von Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Eva-Gisela Meth

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

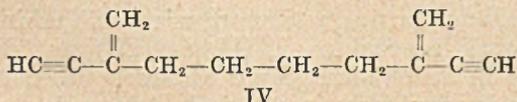
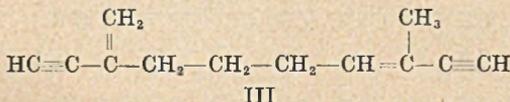
(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 12. Februar 1951)

Vor einiger Zeit konnte von uns ein Kohlenwasserstoff C₁₂H₁₄ (II) beschrieben werden, der zwei endständige Acetylengruppen besitzt und hinsichtlich seines Kohlenstoffgerüsts den Mittelteil der natürlichen Carotine darstellt³⁾. Der Aufbau von II wurde durch Verknüpfung von zwei Molekülen 1-Brom-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (I) erreicht.



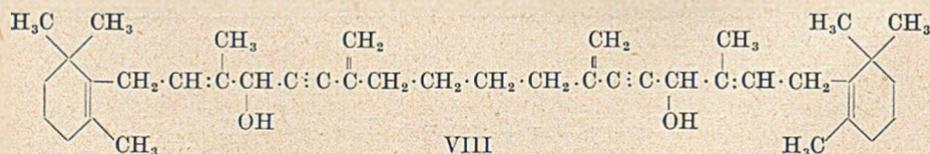
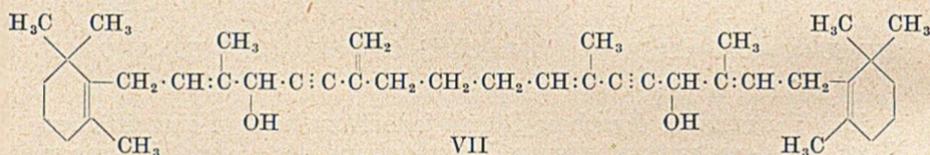
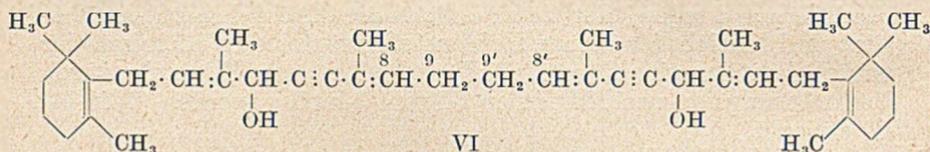
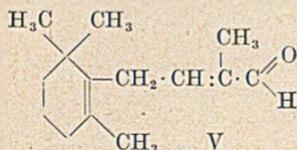
Die Wurtzsche Synthese führte jedoch zu keinem einheitlichen Produkt, denn es trat teilweise Verschiebung der Doppelbindungen ein und wir erhielten das Gemisch der drei isomeren Kohlenwasserstoffe II, III und IV³⁾.



Durch Verwendung von Zink-Kupfer-Paar an Stelle von jodaktiviertem Zink ließ sich das Mischungsverhältnis der drei Isomeren wesentlich zugunsten von II verschieben. Nach fraktionierter Destillation erhielten wir schließlich ein Produkt mit einem Siedepunkt von 35 bis 55⁰/0,005 mm, das, wie durch Ozonabbau³⁾ festgestellt werden konnte, etwa 50% des Isomeren II enthielt.

¹⁾ XVIII. Mitteil., A. 571, 75 (1951).²⁾ Vgl. auch unsere vorläufige Mitteilung vom 1. 4. 1950, Chem. Ztg. 74, 211 (1950).³⁾ H. H. Inhoffen, H. Pommer und K. Winkelmann, A. 568, 174 (1950).

Mit Hilfe der beiden reaktionsfähigen Acetylen-wasserstoffatome versuchten wir nach dem Schema $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$ eine Kondensation mit β - C_{14} -Aldehyd⁴⁾ (V) durchzuführen. Als Reaktionsprodukt war ein Gemisch von drei isomeren Diolen mit 40 C-Atomen und dem Kohlenstoffgerüst des natürlichen Carotins zu erwarten, (VI, VII und VIII).



Bei Verwendung der magnesiumorganischen Verbindung des C_{12} -Kohlenwasserstoff-gemisches (II, III und IV) trat die halbseitige Kondensation in den Vordergrund. Mehrere Versuche, die Reaktionsprodukte durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd aufzuteilen, ließen erkennen, daß hierbei ein Teil der hochmolekularen Kondensationsprodukte in niedermolekulare Bestandteile rückgespalten wurde. Wir gingen infolgedessen dazu über, die lithium-organische Verbindung darzustellen und zur Kondensation zu verwenden.

Die Reaktion zwischen den C_{12} -Kohlenwasserstoff-isomeren und Lithium-phenyl verlief sehr rasch und praktisch in der Kälte.

⁴⁾ S. Ishikawa und Z. Matsuura, *C.* **108**, II, 3452 (1937); I. M. Heilbron, *Soc.* **1942**, 727; **1946**, 502; O. Isler, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, *Helv.* **30**, 1922 (1947).

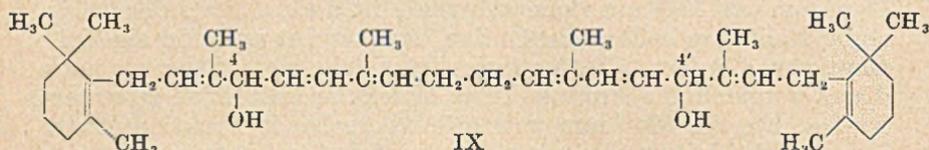
Durch Umsatz der so gewonnenen lithium-organischen Verbindung mit drei Molen β -C₁₄-Aldehyd (V) in ätherischer Lösung erhielten wir ein helles zähes Öl. Da die chromatographische Reinigungsmethode so schlechte Ergebnisse gezeitigt hatte, versuchten wir durch Molekulardestillation zu einem reinen Produkt zu gelangen. Es wurden daher die niedermolekularen Reaktionsprodukte bei 10⁻⁶ mm und 110° aus einem dünnen Film abdestilliert. Der Rückstand stellte ein hellbraunes Öl dar, das fast fest war und ein Mol.-Gew. von 578 (ber. 570,8) aufwies. Nunmehr versuchten wir noch dieses vorgereinigte Produkt einer Molekulardestillation zu unterwerfen. Die bei 10⁻⁶ mm und 135° übergehende Fraktion erwies sich jedoch als teilweise zersetzt, ihr Mol.-Gew. betrug nur noch 450 und das des nicht destillierten Rückstandes 540. Aus diesem Grunde mußten wir uns auf das Abdestillieren der niedermolekularen Bestandteile beschränken und die Anwesenheit von geringen Mengen Harzen in unserem Reaktionsprodukt in Kauf nehmen. Kristallisationsversuche schlugen fehl, und es gelang somit auch nicht, eine einwandfreie Analyse der isomeren β -C₄₀-Diin-diole (VI, VII und VIII) zu erhalten. Nach längerem Bemühen konnte jedoch ein Diacetat des Gemisches (nicht kristallisiert) hergestellt werden, das sich chromatographisch reinigen ließ und zufriedenstellende analytische Werte ergab.

Wir haben nun die angenommene Konstitution der β -C₄₀-Diin-diole (VI, VII und VIII) durch analytische Befunde zu erhärten gesucht. Die Feststellung des Molekulargewichtes lieferte Werte, die zwischen 570 und 580 (ber. 570,8) lagen, und die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerewitinoff ergab 2,05 Mole Methan. Das Maximum der UV-Absorption lag bei 233 m μ und zeigte eine Extinktion $\epsilon = 21000$. Das gleiche Maximum fand sich auch beim Diacetat wieder, aber hier war die Extinktion auf 31000 erhöht. Bei der Perhydrierung beobachteten wir eine Wasserstoffaufnahme von 9,4 Molen (ber. 10 Mole). Das perhydrierte Produkt besaß noch 1,8 aktive Wasserstoffatome.

Diese Daten machten die angenommene Konstitution wahrscheinlich. Endlich wurde durch Ozonabbau Bernsteinsäure erhalten (C-Atome 8,9,9',8'), so daß hiernach ein Teil der β -C₄₀-Diin-diol-isomeren in der gewünschten Form VI vorliegend angenommen werden konnte.

Mit dem vorstehend beschriebenen β -C₄₀-Diin-diol-isomerengemisch (VI, VII und VIII) führten wir zunächst die partielle Hydrierung der beiden Acetylenbindungen zu Doppelbindungen durch. Dies gelang durch katalytische Anlagerung des Wasserstoffs mit Hilfe eines Palladium-Kohle-Katalysators, der durch Adsorption von Chinolin so weit vergiftet worden war, daß nach

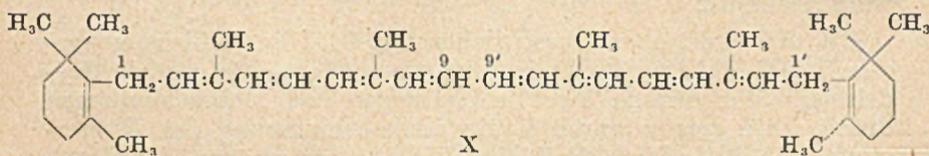
Absättigung der Acetylenbindungen zu Doppelbindungen keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr erfolgte. Im allgemeinen wurden 90 bis 95% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Un-erlässlich war es, das β -C₄₀-Diin-diol vor der partiellen Hydrierung sorgfältig von Katalysatorgiften zu befreien, was durch Behand- lung mit Platin-Kohle in alkoholischer Lösung gelang.



Neben dem β -C₄₀-Diol IX dürften noch die beiden von VII und VIII abgeleiteten Formen vorliegen.

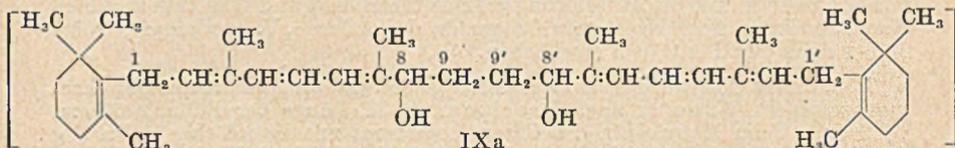
Das fast feste, hellgelbe, ölige Gemisch der β -C₄₀-Diol-isomeren, IX enthaltend, unterwarfen wir einer doppelten Allylumlagerung und anschließenden Wasserabspaltung durch Erhitzen in Toluol mit p-Toluol-sulfosäure. Durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd verschiedener Aktivitätsstufen nach Brockmann⁵⁾ wurde die Mischung der erhaltenen Kohlenwasserstoffe aufgetrennt. Beim Entwickeln des Chromatogramms mit Petrol- äther konnten wir in beträchtlichen Mengen ein öliges Kohlenwasser- stoffgemisch der Zusammensetzung C₄₀H₅₈ isolieren, das man auf Grund der Konstitution des Ausgangsmaterials und der zahl- reichen Möglichkeiten für die Allylumlagerung als Gemenge ver- schiedener Iso-dihydro- β -carotine auffassen kann; es wurde nicht näher untersucht.

Im Anschluß an das Entwickeln mit Petroläther verblieben im Chromatogramm mehrere orange bis rote Zonen. Aus einer dieser Zonen gelang es einen kristallisierten Kohlenwasserstoff zu iso- lieren, dessen Analyse ebenfalls auf die Zusammensetzung C₄₀H₅₈ stimmte. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther/Alkohol fiel er in glitzernden, orangefarbenen Blättchen an und zeigte im eva- kuierten Röhrchen einen Schmelzpunkt von 181—182°. Auf Grund der Synthese, der analytischen und spektralen Daten glauben wir diesem Kohlenwasserstoff die Konstitution des 1,1'-Dihydro- β - carotins (X) zuerteilen zu sollen.



⁵⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

Was die Bildung dieses speziellen Dihydro- β -carotins anbelangt, so müssen wir uns vorstellen, daß die Allylumlagerung des β -C₄₀-Diols IX z. T. folgenden Verlauf genommen hat: IX \rightarrow IXa, und daß anschließend die Wasserabspaltung zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie 8' und 9' vor sich gegangen ist.



P. Karrer und A. Ruegger⁶⁾ gelang es vor zehn Jahren, ein kristallisiertes β -Dihydro-carotin durch Reduktion des β -Carotins mit Aluminiumamalgam zu gewinnen. Für dieses Produkt, das einen Schmelzpunkt von 182° zeigte, nehmen die genannten Autoren ebenfalls die Konstitution X an.

Herr Professor P. Karrer hat freundlicherweise sein β -Dihydro-carotin-Präparat aus β -Carotin mit unserer totalsynthetischen Verbindung verglichen. Er fand, daß beide Präparate und die Mischung bei 181 bis 182° schmolzen, somit im Mischschmelzpunkt keine Depression zeigten.

Die Messung der Lichtabsorption unseres 1,1'-Dihydro- β -carotin-Präparates erfolgte in Äther und Cyclohexan mit einem Beckman-Spektrophotometer DU. Die Lage der Maxima in ätherischer Lösung ist in Fig. 1 wiedergegeben.

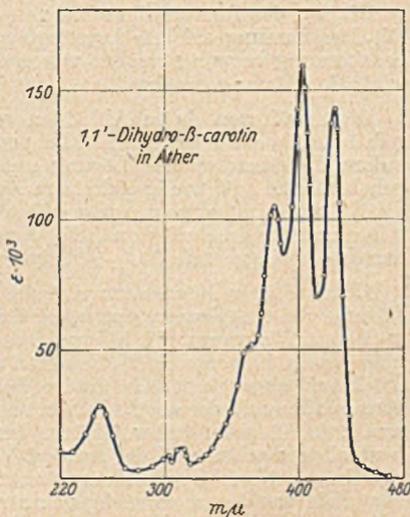
Die Anzahl der Doppelbindungen in X bestimmten wir durch katalytische Mikrohydrierung mit 17-proc. Platin-Kieselgel in Cyclohexan/Eisessig. Hierbei stellten wir eine Wasserstoffaufnahme von 9,5 Molen fest, während 10 Mole berechnet sind.

Beschreibung der Versuche

Umsatz zwischen den C₁₂-Kohlenwasserstoff-isomeren (II, III und IV) und β -C₁₄-Aldehyd (V).

A. Ersatz der Acetylen-wasserstoffatome gegen den Rest-MgBr.

1. Zu einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid, dargestellt aus 0,96 g Magnesium und 4,3 g Äthylbromid in abs. Äther wurden unter Kühlung 2,8 g C₁₂-



⁶⁾ Helv. 23, 955 (1940).

Kohlenwasserstoff-isomere³) (Sdp. 25—45°/0,005), in abs. Äther gelöst, zuge-
tropft und 3 Std. auf 60° (Bad) erwärmt. Gesamtvolumen 70 ccm. Beim Abkühlen
kristallisierte ein geringer Teil der Grignardverbindung in großen sechseckigen
Kristallen aus. Nun wurden 7,2 g (2 Mole) β -C₁₁-Aldehyd (V), in 40 ccm abs. Äther
gelöst, langsam zuge tropft und nach Stehen über Nacht noch 2 Std. auf 60° er-
wärmt. Die Grignardlösung haben wir darauf mit Eis und 10-proc. Schwefel-
säure zersetzt und die Ätherlösung gut mit Bicarbonat und Wasser gewaschen.
Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther i. V. verdampft, wobei
10,5 g eines dunklen Öles hinterblieben.

7,5 g dieses Öles wurden in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd chro-
matographiert (Aktivität nach Brockmann⁵) II, Länge der Füllung 60 cm,
Ø 2 cm). Beim Entwickeln des Chromatogramms mit Petroläther liefen 3 g
durch die Säule, sie bestanden weitgehend aus β -C₁₄-Aldehyd (V). Beim Eluieren
mit einem Gemisch von Cyclohexan/Äther (1:1) wurden 1,9 g erhalten, 2 g ließen
sich mit Aceton gewinnen und mit Methanol wurden noch 400 mg eluiert.

Die 2 g des Aceton-eluates zeigten ein Molekulargewicht von 407; ber. 570 g.
Die Bestimmung erfolgte kryoskopisch in Benzol. Alle zur Molekulargewichts-
bestimmung verwendeten Öle waren 6 Std. bei 50° im Hochvakuum bis zur Ge-
wichtskonstanz getrocknet.

Die erwähnten, beim Abkühlen aus der ätherischen Reaktionslösung aus-
gefallenen sechseckigen Kristalle wurden aus mehreren Ansätzen gesammelt,
indem die überstehende Lösung unter Einleiten von trockenem Stickstoff ab-
gehebert und mit wenig eiskaltem Äther nachgewaschen wurde. Dann wurden
die Kristalle in warmem Äther gelöst und analog der oben gegebenen Vorschrift
mit einem Überschuß von β -C₁₁-Aldehyd (V) versetzt. Bei der Aufarbeitung
wurde der eingesetzte β -C₁₄-Aldehyd unverändert zurückgewonnen.

2. Aus 1,83 g Magnesium und 8,2 g Äthylbromid wurde in abs. Äther eine
Lösung von Äthylmagnesiumbromid hergestellt und diese mit 5 g C₁₂-Kohlen-
wasserstoff-isomeren (II, III und IV) 2,5 Std. auf 40—50° erhitzt. Nach Stehen
über Nacht hatten sich 2 Schichten abgesetzt. Die obere Schicht wurde unter
Stickstoff abgehebert, die untere Schicht mit abs. Äther gewaschen und der
Wäschäther mit der abgeheberten oberen Schicht vereinigt. Diese Lösung wurde
nun mit 10-proc. Schwefelsäure vorsichtig zersetzt, die ätherische Lösung
neutral gewaschen und der Äther i. V. verdampft. Der Rückstand betrug 2,5 g
und bestand aus C₁₂-Kohlenwasserstoff-isomeren, d. h. 50% des eingesetzten
Materials wurden so zurückgewonnen.

Die untere Schicht, die noch 2,5 g C₁₂-Kohlenwasserstoff-isomere enthalten
mußte, wurde mit 6,5 g (2 Mol.) β -C₁₄-Aldehyd, gelöst in abs. Äther, versetzt
und 2 Std. auf 40—50° erwärmt. Die Prüfung mit Michlers Keton verlief noch
positiv. Es wurden daher nochmals 3,2 g (1 Mol) β -C₁₄-Aldehyd (V) zugesetzt
und weitere 2 Std. auf 40—50° erwärmt. Die Prüfung mit Michlers Keton
verlief jetzt negativ. Aufgearbeitet wurde wie schon oben angegeben. Wir er-
hielten 12,5 g eines dunklen Öles von dem im Kugelrohr bei 0,01 mm alles bis
110° Übergende abdestilliert wurde. Als Rückstand blieben 9,5 g, die in Pe-
troläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität II, Länge der Füllung 50 cm,
Ø 5 cm) chromatographiert wurden. Im Durchlaufchromatogramm ließ sich mit
Petroläther nichts eluieren, mit Petroläther/Äther (1:1) erhielten wir 1,2 g und
mit Aceton 7,5 g Eluat. Der Rest, 500 mg, folgte mit Methanol. Das Mol.-Gew.
des Aceton-eluates betrug 462 (Ber. 570,9).

Aktive H: Ber. 2, Gef. 1,7

Diese 7,5 g wurden in Petroläther gelöst und erneut chromatographiert.
(Aluminiumoxyd der Aktivität III, Länge der Füllung 40 cm, Ø 2 cm)

1. Eluat entwickelt mit Petroläther	0,0 g Eluat
2. » » » Petroläther/Äther 1:1	3,0 g »
3. » » » » » 4:6	1,2 g »
4. » » » » » 3:7	0,4 g »
5. » » » » » 2:8	0,6 g »
6. » » » Äther	0,5 g »
7. » » » Aceton	0,6 g »
8. » » » Methanol	0,8 g »

Die einzelnen Eluate zeigten folgende Molekulargewichte: Eluat 2, 412; Eluat 3, 495; Eluat 4, 5 und 6 (vereinigt), 528; Eluat 7, 377 (Ber. 570,9).

Aus den Eluaten 3 bis 6 erhielten wir fast farblose, sehr zähe Öle, während die Eluate 2 und 7 dunkelgefärbte, weniger zähe Öle darstellten.

Die Ausboute an β -C₄₀-Diin-diol-isomeren (VI, VII und VIII) mit einem Molegewicht von 495 und 528 betrug 2,7 g.

3. Aus 2,5 g Magnesium und 10,3 g Äthylbromid wurde in abs. Äther eine Grignardlösung hergestellt und nach Zugabe von 50 ccm abs. Toluol der Äther i. V. verdampft. Diese Grignardlösung haben wir nun mit 5 g der C₁₂-Kohlenwasserstoff-isomeren versetzt und 30 Min. auf 80° erhitzt. Nach Stehen über Nacht war ein flockiger Niederschlag ausgefallen, der sich auf Zusatz von etwas Äther wieder löste. Nach Zugabe von 28 g (4 Mol) β -C₁₄-Aldehyd wurde über Nacht stehengelassen und schließlich noch 1 Std. auf 50° erwärmt. Aufgearbeitet wurde wie schon oben angegeben, das Toluol i. V. abdestilliert. Als Reaktionsprodukt erhielten wir 33 g eines dunklen Öles. Der überschüssige β -C₁₄-Aldehyd und niedermolekulare Nebenprodukte wurden bei 0,001 mm und 90° Luftbadtemperatur (Kugelrohr) abdestilliert. Der Rückstand betrug 14 g und wurde chromatographisch, wie oben angegeben, in einem Durchlaufchromatogramm gereinigt. Es konnten so 6,5 g mit einem Molegewicht von 481 (Ber. 570,9) erhalten werden.

B. Ersatz der Acetylen-wasserstoffatome gegen Lithium.

3 g C₁₂-Kohlenwasserstoff-isomere (Sdp. 35—55°/0,005³) wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und mit 10 ccm einer ätherischen Lösung von Lithiumphenyl (290 mg, 2,1 At. Lithium enthaltend) versetzt. Die Lösung wurde milchig trübe und wurde 45 Min. am Rückfluß gekocht. Dann wurden 12 g (3 Mole) β -C₁₄-Aldehyd (V), in 50 ccm Äther gelöst, zugesetzt und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung orange und wurde klar. Nach Abkühlen haben wir auf Eis und 10-proc. Phosphorsäure gegossen und die fast farblos gewordene Ätherschicht neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verdampft. Der Rückstand war ein fast farbloses zähes Öl, das als dünner Film auf 110° bei 10⁻⁶ mm erhitzt wurde. Der Rückstand betrug 10 g und hatte ein Mol.-Gew. von 578 (Ber. 570,9). Wurde bei 10⁻⁴ mm abdestilliert, dann betrug die Erhitzungstemperatur 135 bis 140°.

1 g β -C₁₀-Diin-diol-isomere (M = 578) wurde bei 10⁻⁶ mm aus einem dünnen Film molekular destilliert. Dabei trat teilweise Zersetzung ein. Es destillierte bei 135° ein farbloses Öl, dessen Mol.-Gew. nur noch 450 betrug, während der Rückstand ein solches von 540 aufwies. Das Destillat roch stark nach β -C₁₄-Aldehyd.

Zur Analyse wurden Präparate benutzt, die nach Methode B dargestellt worden waren.

C ₁₀ H ₅₈ O ₂ (570,9)	Ber. C 84,15	H 10,24
	Gef. » 82,42	» 9,80

Perhydrierung. 554,6 mg wurden mit 200 mg Platinoxyd in Eisessig hydriert. Vorbr. 202 ccm H₂ (korr.), Ber. 218 ccm für 10 Mole H₂. Das perhydrierte Öl zeigte 1,8 aktive H, ber. 2.

Das β -C₄₀-Diin-diol-isomeren-gemisch (VI, VII und VIII) absorbierte im UV bei 233 m μ , $\epsilon = 21000^7$); aktive H.: Ber. 2, Gef. 2,05.

Ozonisierung. 2,5 g wurden in 10 ccm Eisessig 8 Std. bei 0° ozonisiert. Dann wurde das Ozonid mit Wasser zersetzt und die wäßrige Lösung, die trübe war, gekocht. Dabei ging der größte Teil der Trübung in Lösung. Die gesamte Lösung wurde nun 4 Std. mit einem lebhaften N₂O₂-Strom oxydiert. Nach Stehen der grün gefärbten Lösung über Nacht wurde sie i. V. eingeeengt und der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Der Destillationsrückstand wurde erneut bis fast zur Trockne eingeeengt, wobei Kristalle ausfielen; diese wurden mehrfach aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 183°, der Mischschmp. mit Bernsteinsäure lag bei 183°.

Darstellung eines Diacetates. 11,2 g wurden in 50 ccm abs. Benzol gelöst und mit 40 ccm trockenem Pyridin versetzt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren bei 0° innerhalb von 20 Min. 3,8 g (2,5 Mole) Acetylchlorid zugetropft. Nach 90 Min. Rühren bei 60° und Stehen bei Zimmertemp. über Nacht wurde das rot gefärbte Reaktionsprodukt in 5-proc. Schwefelsäure bei 0° eingerührt und die Benzolschicht abgetrennt. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt zeigte nach Trocknen i. Hochv. bei 50° noch 0,4 aktive Wasserstoffatome (Ber. 0). Es wurde chromatographisch gereinigt. (Rohrfüllung Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe IV, Länge der Füllung 80 cm, \varnothing 2 cm). Beim Entwickeln des Chromatogramms mit Petroläther trennten sich zwei gelbe Zonen ab. Beim Eluieren mit Benzol konnten 4 g eines fast festen farblosen Öles erhalten werden, während sich mit Aceton nochmals 0,5 g eines dunklen Öles isolieren ließen.

Die 4 g aus dem Benzol-eluat zeigten 0,1 aktive H (Ber. 0). Die 0,5 g aus dem Aceton-eluat degegen 1,4 aktive H.

Zur Analyse wurde nochmals chromatographisch gereinigt.

Farbloses, fast festes Öl.

C ₄₁ H ₈₂ O ₄ (654,9)	Ber. C 80,68	H 9,54
	Gef. » 80,13	» 9,28
Mol.-Gew.	Ber. 654,9	Gef. 650
Aktive H.	Ber. 0	Gef. 0

Das UV-Spektrum⁷⁾ zeigte ein Maximum bei 230 m μ mit einer Extinktion $\epsilon = 31000$.

Partielle Hydrierung der β -C₄₀-Diin-diol-isomeren

10 g des β -C₄₀-Diin-diol-isomeren-Gemisches (dargestellt nach B) wurden in 80 ccm abs. Alkohol gelöst und 6 g 4-proc. Platinkohle eingetragen. Dieses Gemisch wurde unter gelegentlichem Umschütteln 5 bis 10 Std. stehen gelassen und dann von der Platinkohle abfiltriert. In kleinen Portionen wurde mit insgesamt 80 ccm abs. Alkohol nachgewaschen und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Es blieben 8,7 g Rückstand, die erneut in 60 ccm abs. Alkohol gelöst wurden. Nach Zugabe von 1 g 4-proc. Palladium-Kohle-Katalysator, an den Chinolin adsorbiert war, wurde in üblicher Weise hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme fast ganz zum Stillstand kam. Die partielle Hydrierung war nach etwa 4 Std. beendet, die Wasserstoffaufnahme betrug 626 ccm (korr.), berechnet waren 682 ccm; demnach waren 92%₀ der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und die hellgelbe alkoholische Lösung i. V. auf etwa 30 ccm eingeeengt. Nach Zugabe von Äther wurde mit 10-proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mehrfach mit Bicarbonatlösung und Wasser

⁷⁾ Alle Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer DU in ätherischer Lösung gemessen.

gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat haben wir den Äther i. V. verdampft und erhielten 8,1 g eines hellgelben, zähen Öles.

Aktive H Ber. 2 Gef. 2,05

Das Maximum der UV-Absorption lag bei 230 m μ , ϵ = 25000.

Darstellung des 1,1'-Dihydro- β -carotins (X)

8 g der eben beschriebenen β -C₄₀-Diol-isomeren, IX enthaltend, wurden in 250 ccm abs. Toluol gelöst und am Steigrohr unter Durchleiten von reinem Stickstoff zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurde nun eine heiße Lösung von 8 mg p-Toluolsulfosäure in 4 ccm Toluol möglichst schnell zugegeben. Bei der Zugabe trat starkes Aufsieden ein und die hellgelbe Toluollösung färbte sich schlagartig ziegelrot. Wir hielten noch 25 Minuten im Sieden, wobei sich die Farbe etwas vertiefte. Dann wurde schnell abgekühlt und die rote Toluollösung mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat haben wir alles Toluol i. V. (~ 1 mm) verdampft. Der Rückstand war ein zähes, tiefdunkelrotes Öl, das in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Wir benutzten dazu ein Chromatogramm, das aus einer Schicht desaktivierten und einer Schicht aktivierten Aluminiumoxyds bestand. (Länge der Füllung oben 40 cm, Aktivität IV, unten 30 cm, Aktivität I, \varnothing 3,5 cm).

A. Abtrennung der Iso-dihydro- β -carotinc. Beim Entwickeln des Chromatogramms mit Petroläther erhielten wir ein braungelbes Eluat. Es wurde so lange mit Petroläther nachgewaschen, bis sich praktisch keine Substanz mehr aus dem Chromatogramm eluieren ließ. Zur Analyse wurde dieses Eluat eingengt und nochmals an Aluminiumoxyd (Länge der Füllung 100 cm, Aktivität I, \varnothing 2,5 cm) chromatographiert. Nach einem geringen Vorlauf, der mit Antimontrichlorid in Chloroform schmutzig violette Farbtöne zeigte, wurde alles aufgefangen, was mit Petroläther eluierbar war und mit Antimontrichlorid in Chloroform eine blaue, sehr schnell in reines Violett übergehende Färbung aufwies. Eine Zonenbildung konnte im Chromatogramm nicht beobachtet werden. Die hellgelbe Petrolätherlösung wurde i. V. eingedunstet, wobei 4,2 g eines zähen, hellgelben Öles erhalten wurden.

C₄₀H₅₈ (538,87) Ber. C 89,15 H 10,85
Gef. » 88,99 » 10,84

Perhydrierung. 315 mg wurden mit 800 mg Platinoxyd in Cyclohexan/Eisessig hydriert, Verbr. 138,4 ccm H₂ (korr.), Ber. 132 ccm für 10 Mole H₂. Mol.-Gew. Ber. 538,87, Gef. 527.

Die Messung der Lichtabsorption im UV ergab folgende Maxima:

295 m μ , ϵ = 36000
310 m μ , ϵ = 33000
324 m μ , ϵ = 27000

B. Isolierung des 1,1'-Dihydro- β -carotins. Nach der oben beschriebenen Abtrennung aller Bestandteile, die aus dem Chromatogramm mit Petroläther eluierbar waren, verblieben im desaktivierten Aluminiumoxyd eine dunkle Harzzone und eine 1 cm breite rote Zone (300 mg Substanz); im aktivierten Aluminiumoxyd zeigte sich eine hellrote 3 cm lange Zone und unmittelbar darunter eine bräunlich orange Zone von 10 cm Länge. Diese beiden Zonen wurden mechanisch entfernt und mit Äther, dem 10% Methanol zugesetzt war, eluiert. Nach Ausschütteln mit Wasser und Trocknen der ätherischen orangefarbenen Lösung haben wir das Lösungsmittel i. V. bei 20° abgedunstet und erhielten 1,6 g eines ziegelroten, fast festen Öles. Diese 1,6 g wurden in Petroläther gelöst und erneut an Aluminiumoxyd (Länge der Füllung 60 cm, Aktivität I, Durchm. 2,5 cm) chromatographiert. Das Chromatogramm wurde mit einem Gemisch von Petroläther/Benzol (9:1) entwickelt. Es bildeten sich drei Zonen aus. Oben

eine dunkle Harzzone und dann ein oranger Ring, dem ohne Übergang eine breite orange Zone folgte. Letztere wurde herausgeschnitten und mit Äther, dem 10% Methanol zugesetzt worden war, eluiert. Nach Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde sie i. V. bei 20° eingedunstet. Als Rückstand blieben 1,1 g eines ziegelroten Öles. Dieses wurde in 20 cem trockenem Schwefelkohlenstoff gelöst und 30 cem abs. Alkohol zugesetzt. Beim vorsichtigen Abdunsten des Schwefelkohlenstoffs i. V. fielen orangerote Kristalle aus. Durch mehrstündiges Stehen im Eisschrank bei -8° wurde die Kristallisation beendet und so 65 mg Kristalle erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther/Alkohol zeigten die orangeroten, glitzernden Blättchen einen Schmp. von 181—182° (im evak. Röhrchen). Mit Antimontrichlorid in Chloroform gaben sie eine grüne, schnell in ein beständiges Blau übergehende Färbung.

$C_{40}H_{58}$ (538,87) Ber. C 89,15 H 10,85
Gef. » 89,34 » 10,64

Mikro-perhydrierung. 6,8 mg wurden mit 150 mg 17-proc. Platin-kieselgel-Katalysator in Cyclohexan/Eisessig hydriert.

Verbr. 2,68 cem H_2 (korr.), Ber. 2,83 cem für 10 Mole H_2 . Bei der Messung der Lichtabsorption zeigten sich nachstehende Maxima und Extinktionen:

in Äther		in Cyclohexan	
λ max.	Extinktion ϵ	λ max.	Extinktion ϵ
254 $m\mu$	28 000		
302 $m\mu$	9 000	304 $m\mu$	9 000
312 $m\mu$	12 000	314 $m\mu$	11 000
364 $m\mu$	52 000	366 $m\mu$	50 500
383 $m\mu$	105 000	386 $m\mu$	103 000
405 $m\mu$	160 000	407 $m\mu$	159 000
429 $m\mu$	143 000	433 $m\mu$	147 000

P. Karrer und A. Ruegger⁶⁾ geben für ihr β -Dihydro-carotin folgende Maxima der Lichtabsorption in Hexan an (einer graphischen Aufführung entnommen):

um 257, 307, 328, 387, 410, 436 $m\mu$.

Das Auffinden eines neuen Nebenmaximums in unserem Präparat bei 364 bzw. 366 $m\mu$ ist wohl durch die größere Anzahl von Meßpunkten zu erklären. Die um etwa 14 $m\mu$ verschobene Lage des 3. Nebenmaximums kann erst diskutiert werden, wenn beide Präparate mit einem gleichen Spektrographen im gleichen Lösungsmittel gemessen worden sind, was bisher noch nicht möglich war.

Der Mischschmp. mit einem Präparat⁶⁾ von 1,1'-Dihydro- β -carotin aus natürlichem β -Carotin lag bei 181—182°.

Herrn Professor Dr. P. Karrer danken wir an dieser Stelle für die Durchführung des Mischschmp.

Der Firma Hoffmann-La Roche haben wir für die Überlassung von β - C_{11} -Aldehyd, von C_6 -Carbinol und des chinolinvergifteten Palladium-Kohle-Katalysators zu danken.

(Abgeschlossen am 30. März 1951)

ANGEWANDTE CHEMIE

Herausgegeben von der Gesellschaft Deutscher Chemiker

Kuratorium: R. PUMMERER, O. BAYER, P. HARTECK,
W. KLEMM, R. KUHN, K. WINNACKER

Hauptschriftleiter: W. FOERST

*63. Jahrgang 1951. Erscheint zweimal im Monat. Bezugspreis
jährlich DM 58.— (einschl. Jahresregister), Einzelheft DM 2.65.*

Aus dem Inhalt der letzten Jahrgänge:

- BOHLMANN, F.: Konstitution und Vitamin A-Wirksamkeit
BREUSCH, F. L.: Verbrennung der Fettsäuren im tierischen Organismus
FELIX, K.: Über den Abbau der Aminosäuren im Tierkörper
GIBIAN, H.: Chemie, biologische Bedeutung und klinische Anwendung der Hyaluronidase
IGLAUER, H.: Morphin-Bestimmung im Harn
INHOFFEN, H. H.: Der Weg vom Cholesterin zum Follikelhormon Oestradiol
KARRER, P.: Neuere Untersuchungen auf dem Vitamingebiet
KONIG, H. B.: Zur Chemie des Streptomycins
KUHNAU, J.: Biochemie des Nahrungseiweißes
LETTRE, H.: Zur Konstitution des Colchicins
MICHEEL, F.: Kohlenhydrat-Eiweißverbindungen
OHLMEYER, P.: Probleme des Zwischenstoffwechsels
POHLS, P.: Die chemotherapeutische Wirksamkeit des 4,4-Diaminodiphenylsulfons und seiner Derivate
POMMER, H.: Über den derzeitigen Stand der Forschung auf dem Gebiet der Azulene
SCHMIDT, HANS: Weiterentwicklung chemotherapeutisch wirksamer Antimon-Verbindungen (Solustibosan)
SCHOLLER, C.: Über die Regelung der Wasser- und Lipoidlöslichkeit pharmazeutisch wirksamer Verbindungen
TSCHESCHE, R.: Über den biochemischen Wirkungsmechanismus einiger Chemotherapeutika und Antiseptika
WEITZEL, G.: Verzweigte Fettsäuren und Tuberkulose
WEYGAND, Fr.: Anwendungen der stabilen und radioaktiven Isotope in der Biochemie
WIELAND, Th.: Peptidsynthesen
WILLEKE, H. und NIGMANN, G.: Kritische Betrachtung zur Blutalkoholbestimmung
WINGLER, A.: Malaria und synthetische Malariamittel

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Preisherabsetzung

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abb. und zahlreichen Tabellen · Halbleinen

Statt DM 14.- jetzt nur noch DM 3.-

Bedingt durch die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse bestehen zwei Ausgaben des Buches nebeneinander, die Auflage 1945 beim Verlag Chemie und die Auflage 1948 beim Universitätsverlag Wagner, Innsbruck. Sie stimmen inhaltlich weitgehend überein.

Um das Nebeneinander der zwei Auflagen zu beenden, wird die Auflage 1945, obwohl sie auch in der Ausstattung durchaus einwandfrei ist, jetzt zu dem oben genannten stark herabgesetzten Preis ausgeliefert. Sobald der Restbestand dieser Auflage aufgebraucht ist, wird nur noch die Auflage 1948 vertrieben werden.

Aus Besprechungen:

„... Das Schmelzpunktmikroskop nach Kofler ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel des Chemikers geworden und sollte in keinem modernen Laboratorium fehlen... In den einzelnen Kapiteln des Buches finden wir genaue Angaben mit Beispielen über: Schmelzpunkt-Mikrobestimmung, Charakterisierung einer Substanz mit Hilfe der Lichtbrechung der Schmelze, Untersuchung von Gemischen, thermische Analyse, Polymorphie, Isomorphie u. a. ... Vervollständigt wird das Buch durch eine Tabelle von etwa 800 Substanzen, die charakterisiert sind durch Schmelzpunkt, eutektische Temperatur mit Benzil und Acetanilid, Brechungsexponenten der Schmelze bei einer bestimmten Temperatur, besondere Kennzeichen.“ (Chemiker-Zeitung 74, 12 [1950])

„... Das Buch ist in jeder Hinsicht sehr gut gelungen. Da es weder besondere experimentelle Fähigkeiten, noch erhebliche theoretische Kenntnisse voraussetzt — es ist vielmehr, namentlich im Kapitel Thermoanalyse, als Lehrbuch zu bezeichnen — stellt es für alle, die sich mit der Kennzeichnung fester organischer Stoffe oder Gemischen solcher zu beschäftigen haben, ein unentbehrliches Hilfsmittel dar.“ (Österr. Chem. Zeitg. 49, 232 [1948])

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

DIE MAKROMOLEKULARE CHEMIE

Herausgeber:

Prof. Dr. HERMANN STAUDINGER

Erscheinen unregelmäßig, jährlich etwa 2 Bände

Preis des Bandes (3 Hefte) z. Z. DM 24.—

Die makromolekulare Chemie entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zu einem der wichtigsten Gebiete der Chemie und physikalischen Chemie mit vielseitigen Anwendungen in Biologie und Technik. Die in der Industrie erzeugten und umgesetzten makromolekularen Stoffe, wie die Kunststoffe, Faserstoffe, der Kautschuk und das Leder, stellen bedeutende wirtschaftliche Werte dar, für eine zweckmäßige Herstellung, Verarbeitung und Verwendung dieser Produkte ist die Kenntnis ihres makromolekularen Aufbaues von grundlegender Bedeutung.

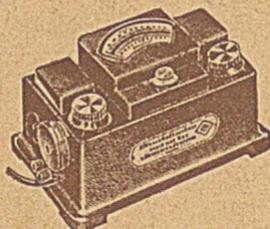
Die vom „Vater der makromolekularen Chemie“ begründete Zeitschrift — Nachfolgerin des „Journal für makromolekulare Chemie“ — sieht ihre Aufgabe darin, einen Überblick über das gesamte Gebiet der makromolekularen Chemie zu vermitteln. Sie bringt daher Arbeiten aus der organischen, analytischen, physikalischen, physiologischen und technischen Chemie sowie aus der Physik, soweit sie zur Fortentwicklung der Kenntnisse über den Aufbau und die Eigenschaften der makromolekularen Stoffe und Stoffsysteme von Bedeutung sind. Mitarbeiter aus allen Erdteilen veröffentlichen ihre Forschungsergebnisse.

Durch alle Buchhandlungen zu beziehen.

VERLAG KARL ALBER · FREIBURG / MÜNCHEN

VERLAG WEPF & CO · BASEL

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



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

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE



BERLIN - ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse



RIEDEL - DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

PAUL WALDEN

Drei Jahrtausende Chemie

Mit 24 Porträts. Berlin 1944. Ohlwd. DM 8.—

Inhaltsübersicht: Aus den Anfängen der chemischen Technik und Alchemie. — Chemisch-technische Kenntnisse des Abendlandes vom 1. bis zum 16. Jahrh. — Paracelsus. — Deutsche Chemiker und Denker legen im 17. Jahrh. neue Fundamente zu einer wissenschaftlichen Chemie. — Anfänge der analytischen und organischen Chemie. — Alchemie vom 16. bis zum 18. Jahrh. — Die Grundlegung der messenden wissenschaftlichen Chemie um die Wende des 18. Jahrh. — Das 19. und 20. Jahrh. — Die chemische Forscherschule Liebig's.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.
ABT. SORTIMENT UND ANTIQUARIAT

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.