



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 571 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 571 · Heft 3 · Seiten 167—238

Inhalt

Georg Wittig, Friedrich J. Moyer und Günter Lango, Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner. (Mit 10 Figuren im Text)	167
Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe VI. Über eine Bildungsweise des Benzyl-penicillins (Penicillin G) aus Benzyl-penicilloinsäure. (Mit 5 Figuren im Text)	201
Leopold Horner und C. Betzel, Die Hemmung der Katalase durch merichinogene Amine. (Mit 3 Figuren im Text)	225
Otto Th.-Schmidt und Rudolf Lademann, Corilagin, ein weiterer kristallisierter Gerbstoff aus Dividivi. X. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe	232
Alfred Treibs und Alfred Reichardt, Über das angebliche 1,2-Diäthoxyäthen von H. Scheibler	237

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 Trennungstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

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

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der 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.

POLYTECHNICKÁ ŠKOLA
BIBLIOTEKA
STŘANA
1912

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

571. Band

Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner

Von Georg Wittig, Friedrich J. Meyer und Günter Lange

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

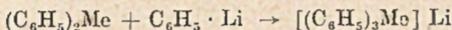
(Mit 10 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 4. November 1950)

Die überraschend große Komplexbeständigkeit von Tetraphenylborlithium¹⁾ und Tetraphenylaluminiumlithium²⁾ lud zu Versuchen ein, auch Diphenylderivate, insbesondere der Metalle aus der zweiten Gruppe des Periodensystems, auf ihre komplexbildenden Eigenschaften hin zu studieren³⁾.

Darstellung der metallorganischen Komplex- verbindungen

Es zeigte sich, daß, ähnlich dem Triphenylbor und Triphenylaluminium, auch Diphenylmetalle, soweit sie uns zugänglich sind⁴⁾, mit Phenyllithium Komplexe nach dem Schema:



eingehen. Dabei wird also — zum Unterschied gegenüber Tetraphenylborlithium und Tetraphenylaluminiumlithium — das Zentralatom jeweils mit drei Phenylgruppen liiert.

¹⁾ G. Wittig und Mitarbeiter, A. 563, 114 (1949).

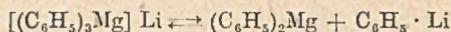
²⁾ G. Wittig und O. Bub, A. 566, 113 (1950).

³⁾ Vorbereitende Versuche über die komplexbildenden Eigenschaften des Diphenylberylliums, -zinks und -zinns sind bereits von G. Keicher [Dissertation Tübingen (1948)] angestellt worden. Über erfolgreiche Versuche, Diphenylcalcium und -baryum rein zu gewinnen, s. Dissertation von F. J. Meyer, Tübingen (1950).

⁴⁾ Kristallisiertes Triphenylberylliumlithium erhält man nur, wenn man aus Diphenylquecksilber und Lithium bereitetes Phenyllithium [nach M. Rieber, Dissertation Tübingen (1948)] auf Diphenylberyllium einwirken läßt. In Äther gleichzeitig vorhandene Lithiumsalze verhindern die Kristallisation, wie auch das unmittelbar aus Berylliumchlorid und Phenyllithium in Äther erhaltliche Triphenylberylliumlithium zeigt, obwohl es in Lösung die erwarteten Eigenschaften besitzt.

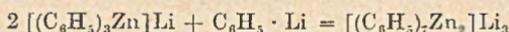
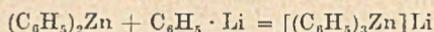
Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Diphenyl-beryllium entsteht unter Erwärmung des ätherischen Lösungsmittels das Triphenyl-beryllium-lithium, das aus Dioxan mit vier Molekeln des Lösungsmittels und aus Xylol solvensfrei auskristallisiert⁴). Der lösungsmittelfreie Komplex zeigt eine bemerkenswerte Thermostabilität; die farblosen Kristalle bleiben bis 200° unverändert, während sich das Diphenyl-beryllium bei 160° unter Verfärbung zu zersetzen beginnt. Wie bei der Bildung der metallorganischen Komplexverbindungen des Bors und Aluminiums kann man die Entstehung des Triphenyl-beryllium-lithiums mit Hilfe des Gilman-Testes⁵) geradezu titrimetrisch verfolgen. Beim Zutropfen einer ätherischen Phenyl-lithium-Lösung zu der des Diphenyl-berylliums fällt hier der Test zunächst schwach positiv aus, da sich Diphenyl-beryllium an das als Tüpfelreagenz verwendete Michlersehe Keton, wenn auch langsam, zu addieren vermag. Beim Molverhältnis der metallorganischen Addenden 1:1 ist er negativ, während ein überschüssiger Tropfen der lithiumorganischen Lösung ihm stark positiv werden läßt.

Beim Zutropfen von Phenyl-lithium-Lösung zu Diphenyl-magnesium in Äther blieb der Gilman-Test vom Anfang an bis über den Äquivalenzpunkt hinaus stark positiv. Bei der Vereinigung der Komponenten im Molverhältnis 1:1, bei der keine Erwärmung zu beobachten war, erhielt man das Triphenyl-magnesium-lithium, das aus Xylol in farblosen Blättchen vom Zersetzungspunkt 212° kristallisiert, während Diphenyl-magnesium noch bei 250° unverändert bleibt. Mit Dioxan ließ sich das Addukt aus ätherischer Lösung in honiggelben Kristallen abscheiden, die bei 140° unter Abgabe seiner beiden kristallgebundenen Dioxanmolekeln zu einem farblosen Pulver verwittern. Alle Anzeichen und die noch zu besprechenden Versuche weisen darauf hin, daß das Triphenyl-magnesium-lithium zum Unterschied von dem stabileren Triphenyl-beryllium-lithium in ätherischer Lösung ein Gleichgewicht:



mit seinen metallorganischen Komponenten bildet.

Bei der Vereinigung von Diphenyl-zink mit Phenyl-lithium in Äther bleibt der Gilman-Test auch bei Überschreitung des Molverhältnisses 1:1 negativ und wird erst nach Zugabe von 1,5 Mol Phenyl-lithium auf 1 Mol Diphenyl-zink stark positiv. Außer dem hiernach entstehenden Heptaphenyl-dizink-trilithium läßt sich aber auch das nach den Gleichungen:



⁵) H. Gilman und F. Schulze, Am. Soc. 47, 2002 (1925).

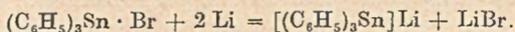
intermediär sich bildende Triphenyl-zink-lithium in kristallisierter Form isolieren. Beide kristallisieren nach dem Abdestillieren des Äthers, der sich bei der Vereinigung der metallorganischen Addenden in den genannten stöchiometrischen Verhältnissen schwach erwärmt, aus Xylol lösungsmittelfrei aus. Bemerkenswert sind hierbei die Löslichkeitsminima der beiden Komplexverbindungen bei 20°, bzw. 60°. Heptaphenyl-dizink-trilithium verändert sich erst bei 215° und Triphenyl-zink-lithium zersetzt sich bereits bei 164 bis 166°, während Diphenyl-zink sich bei dieser Temperatur im Hochvakuum unzersetzt destillieren läßt. Aus Dioxan kristallisiert Triphenyl-zink-lithium wie der analoge Berylliumkomplex mit vier Molekeln des Lösungsmittels, während Heptaphenyl-dizink-trilithium, das in Lösung (s. S. 181) zersetzlicher ist, bei vorsichtigem Arbeiten als hellocker gefärbtes Pulver mit 5 Molekeln Kristallsolvens zu isolieren ist.

Beim Zusammengeben äquimolekularer Mengen an Diphenylcadmium und Phenyl-lithium in Äther erwärmt sich die Lösung nicht; der Gilman-Test fiel bereits bei den ersten Tropfen des lithiumorganischen Reagenzes stark positiv aus. Mit Dioxan schied sich aus der ätherischen Lösung das Triphenylcadmium-lithium in kleinen Nadeln ab, die vier Molekeln Dioxan binden. Dieses Addukt schwärzt sich schon bei gewöhnlicher Temperatur — langsam im Dunkeln, schneller im Licht — unter Abscheidung metallischen Cadmiums, während das Diphenylcadmium unter diesen Bedingungen beständig ist.

Diphenyl-quecksilber und Phenyl-lithium schließlich zeigen keinerlei Anzeichen einer Komplexbildung, worauf außer dem Gilman-Test das reaktive Verhalten der Mischung beider Komponenten und die Molekulargewichtsbestimmungen hinweisen, auf die wir noch zurückkommen.

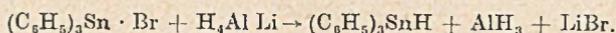
Triphenyl-zinn-lithium und Triphenyl-zinn-wasserstoff

In diesem Zusammenhang interessierte das komplexbildende Verhalten des Diphenyl-zinns, also des Abkömmlings eines Metalles aus der vierten Gruppe des Perioden-systems. Seine rote benzolische Lösung wird bei Zugabe der äquimolekularen Lösung von Phenyl-lithium in Äther unter schwacher Erwärmung braun (Gilman-Test im Äquivalenzpunkt negativ) und scheidet das Triphenyl-zinn-lithium in Kristallen ab, die nach dem Reinigen hellgelb waren. Zur gleichen Komplexverbindung gelangt man, wenn man auf Triphenyl-zinn-bromid in flüssigem Ammoniak metallisches Lithium einwirken läßt:



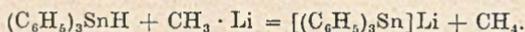
Den zweiten Weg waren bereits R. F. Chambers und P. C. Scherer⁶⁾ gegangen, um bei Anwendung von Natrium das Triphenyl-zinn-natrium zu gewinnen.

Die gleichen Autoren haben aus dieser Verbindung durch nachfolgende Behandlung mit Ammoniumbromid in flüssigem Ammoniak den Triphenyl-zinnwasserstoff hergestellt, der entsprechend auch aus unsrem nach beiden Verfahren präparierten Triphenyl-zinn-lithium erhalten wird. Die Ausbeuten an dem öligen Stannanderivat ließen sich von wenigen Proc. auf 33% erhöhen, als man bei seiner zur Reinigung erfolgten Destillation eine Spur Hydrochinon zusetzte. Am einfachsten gelangt man zum Triphenyl-zinnwasserstoff, wenn man Triphenyl-zinn-bromid mit Lithium-aluminiumhydrid in Äther umsetzt:

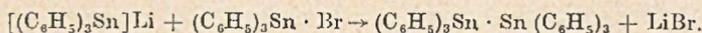


Die Ausbeuten lassen sich hierbei leicht auf 43% steigern.

Daß der an Zinn gebundene Wasserstoff im Sinne einer Protonenbeweglichkeit gelockert ist, folgt aus der Reaktion mit Methyl-lithium, wobei unter Methanentwicklung glatt das Triphenyl-zinn-lithium zurückgebildet wird⁷⁾:

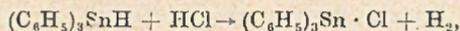


Präparate, die auf diese oder in der oben beschriebenen Weise hergestellt waren, lieferten bei ihrer Umsetzung mit Triphenyl-zinnbromid Hexaphenyl-distannan neben geringen Mengen Tetraphenyl-zinn und Diphenyl-zinn, von denen das letztere bei der Umkristallisation an der Luft als Diphenyl-zinnnoxid gefaßt wurde. Der Hauptprozeß verläuft also nach folgendem Schema:



Tetraphenyl- und Diphenyl-zinn sind offenbar Disproportionierungsprodukte des intermediär entstehenden Triphenyl-zinns.

Auffallend war das Verhalten des Triphenyl-zinn-lithiums gegenüber Wasser. Während Triphenyl-zinnwasserstoff gegenüber Wasser und Natronlauge beständig ist und erst in verd. Salzsäure in einer über Stunden sich hinziehenden Wasserstoffentwicklung Triphenyl-zinn-chlorid liefert:



zersetzt sich Triphenyl-zinn-lithium in Wasser rasch unter Wasserstoffentwicklung zu Hexaphenyl-distannan als Hauptprodukt und wenig Diphenyl-zinn (als Oxid isoliert). Die naheliegende Annahme,

⁶⁾ Am. Soc. 48, 1054 (1926).

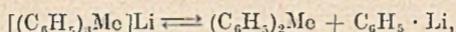
⁷⁾ Mit Phenyl-lithium liefert Triphenyl-zinnwasserstoff merkwürdigerweise Tetraphenyl-zinn; H. Gilman und H. W. Melvin jr., Am. Soc. 71, 4050 (1949).

daß die Komplexverbindung zunächst zum Triphenyl-zinnwasserstoff hydrolysiert wird, kann nicht zutreffen, da ja dieser gegen Wasser und Alkali beständig ist. Die rasch erfolgende Zersetzung läßt sich vielleicht so deuten, daß das Lithium hier nicht kationisch der Komplexhülle genähert wird, wie das S. 189 bei anderen Komplexverbindungen diskutiert wird, sondern unmittelbar (intermetallisch?) mit dem als Zentralatom fungierenden Zinn verknüpft ist. Danach würde es metallische Eigenschaften gewinnen und Wasser wie ein Alkalimetall zersetzen, während das mit dem Lithium verknüpfte Triphenylzinn-Radikal sich zum Hexaphenyl-distannan dimerisiert.

Triphenyl-zinn-lithium nimmt also gegenüber den anderen beschriebenen metallorganischen Komplexverbindungen insofern eine Sonderstellung ein, als diese in Wasser normal zu Metallhydroxyden und Benzol hydrolysiert werden.

Verhalten der Komplexe gegenüber Fluoren

Um ein Bild von der Komplexbeständigkeit der beschriebenen Addukte zu gewinnen, wurde ihr Verhalten gegenüber Fluoren untersucht. Phenyl-lithium verwandelt Fluoren in Äther in wenigen Minuten in das 9-Lithium-fluoren, während die erwähnten Diphenylmetalle den Kohlenwasserstoff unverändert lassen. Wenn nun die metallorganischen Komplexverbindungen mit ihren Addenden im Gleichgewicht in Äther stehen:



dann muß je nach der Lage des Gleichgewichts, also der Konzentration des Phenyl-lithiums, Fluoren mehr oder weniger schnell metalliert werden. Da das entstehende Fluorenyl-lithium orangefarbene Lösungen bildet und diese Farbe auch nicht in Gegenwart der Diphenylmetalle einbüßt, lassen sich aus den Verfärbungsgeschwindigkeiten Schlüsse auf die Komplexbeständigkeit ziehen. Da weiterhin Fluorenyl-lithium auch in komplexer Bindung an Diphenylmetalle (s. S. 196) mit Kohlendioxyd Diphenylen-essigsäure liefert, die sich mit Petroläther leicht von der außerdem zu erwartenden Benzoessäure abtrennen läßt, kann man mit dieser ergänzenden Methode ebenfalls die Reaktionsbereitschaft der Komplexe mit Fluoren und damit die Komplexbeständigkeit überprüfen.

Hierzu wurden die ätherischen Lösungen der Komplexverbindungen mit soviel Fluoren umgesetzt, daß für jedes Mol Phenyl-lithium, das im Addukt enthalten ist, ein Mol des Kohlenwasserstoffs zur Verfügung stand. Die Ausbeuten an Diphenylen-essigsäure (Tab. I) wurden für die gleiche Molzahl berechnet.

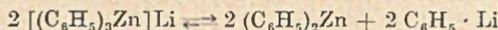
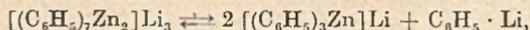
Tab. I

$[(C_6H_5)_3Mc] Li$	nach Tagen	% Diphenyl- essigsäure
Zentralatom Be	14	0
„ Mg	3	47
„ Zn	10	16
„ Cd	3	64
„ Hg	3	84
$[(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3$	10	44

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, dissoziiert das Triphenylberyllium-lithium überhaupt nicht. Es wurde 14 Tage der Einwirkung von Fluoren überlassen, auch 24 Stunden auf 100° erhitzt, ohne daß die Farbe des Fluorenyl-lithiums zu beobachten und bei der nachfolgenden Carboxylierung Diphenylen-essigsäure nachzuweisen war.

Hingegen das Triphenyl-magnesium-lithium färbte ätherisches Fluoren bereits nach 2 Stunden gelb, im Laufe von drei Tagen orange-gelb, das aber an Intensität hinter der eines Vergleichsansatzes mit Phenyl-lithium allein zurückblieb. Hier wurden 47% Diphenylen-essigsäure erhalten, obwohl die Carboxylierung schon nach drei Tagen vorgenommen wurde.

Bei dem Ansatz mit Triphenyl-zink-lithium beobachtete man nach einer Stunde eine hellgelbe Farbtönung, die sich im Laufe von zehn Tagen zu einem tiefen Gelb verstärkte. Beim Heptaphenyl-dizink-trilithium hingegen trat sofort eine Gelbfärbung und nach einer Stunde bereits die intensiv orange-gelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums auf. Die Carboxylierung der beiden Ansätze nach zehn Tagen lieferte 16 bzw. 44% an Diphenylen-essigsäure. Wenn man annimmt, daß im Gleichgewicht des Heptaphenyl-dizink-trilithiums:



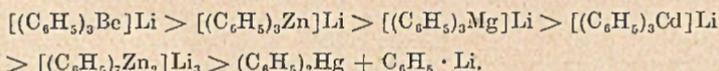
die erste Dissoziationsstufe verhältnismäßig rasch und unter quantitativer Umsetzung des abgespaltenen Phenyl-lithiums durchschritten wird, errechnet man für die Reaktion der zweiten Stufe mit Fluoren die Diphenylen-essigsäure in fast derselben procentualen Ausbeute (17%) wie mit Triphenyl-zink-lithium unmittelbar. Da weiterhin die orange-gelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums beim Heptaphenyl-dizink-trilithium erst nach einer Stunde, mit Phenyl-lithium allein hingegen sofort zu beobachten ist, muß angenommen

werden, daß die Dissoziation auch in der ersten Stufe erheblich langsamer als die nachfolgende Metallierung des Fluorens erfolgt.

Bei der Umsetzung des Triphenyl-cadmium-lithiums mit Fluoren trat rasch die orangegelbe Farbe auf, die sich nach einigen Tagen zur vollen Intensität verstärkte. Wenn bei der Carboxylierung nach drei Tagen keine Benzoesäure gefunden wurde, obwohl nur 64% Diphenylen-essigsäure isoliert werden konnten, so ist das auf eine noch zu beschreibende intrakomplexe Zersetzung des entstandenen Diphenyl-fluorenyl-cadmium-lithiums zurückzuführen.

Mit Phenyl-lithium allein und in Gegenwart von Diphenyl-quecksilber wurde die Lösung nach Zugabe von Fluoren innerhalb von wenigen Minuten intensiv orangegelb. Bei der nachfolgenden Einwirkung von Kohlendioxyd gewann man 89 bzw. 84% Diphenylen-essigsäure, aber keine Benzoesäure. Die beiden metallorganischen Verbindungen zeigen also das Verhalten einer bloßen Mischung der Komponenten.

Aus der zunehmenden Metallierungsgeschwindigkeit des Fluorens ist zu entnehmen, daß die Komplexbeständigkeit der Addukte von Phenyl-lithium an die Diphenylmetalle in folgender Reihe abnimmt



Vergleicht man in dieser Reihe die Stabilitäten der Komplexverbindungen, die sich einerseits von Metallen der zweiten Hauptgruppe (Be, Mg) und andererseits von den Metallen der zweiten Nebengruppe des Perioden-systems (Zn, Cd, Hg) ableiten, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die Komplexbeständigkeit mit wachsendem Volum des Zentralatoms abnimmt. Dieser Befund stimmt mit den Erfahrungen überein, die man ganz allgemein bei den anorganischen Komplexen gemacht hat⁸⁾.

Verhalten der Komplexe gegenüber Benzophenon

Da die beschriebenen Komplexverbindungen mit Ausnahme des Triphenyl-beryllium-lithiums in ätherischer Lösung mit ihren metallorganischen Komponenten Dissoziationsgleichgewichte ausbilden, steht zu erwarten, daß Benzophenon über diese Addenden hinweg zu Tritanol umgesetzt wird. Die Carbinolbildung unter gleichen Versuchsbedingungen wird daher weitere Einblicke in die Komplexbeständigkeit gewähren können. Praktisch ging man so vor, daß man die Komplexe in Äther mit soviel Keton umsetzte, daß jedem metallorganisch gebundenen Phenyl ein Mol zur Verfügung

⁸⁾ Vgl. F. Hein, „Chemische Koordinationslehre“, S. 235 (Leipzig 1950).

stand. Nach einer Stunde zersetzte man alle Ansätze mit Wasser und trennte das in Petroläther schwerlösliche Tritanol von dem noch vorhandenen Benzophenon ab.

Vorweg wurde die Reaktionsfähigkeit der in Frage kommenden Diphenylmetalle allein gegenüber Benzophenon untersucht; die Tritanol-Ausbeuten findet man in der folgenden Tab. II.

Tab. II

$(C_6H_5)_2Me$	Be	Mg	Zn	Cd	$C_6H_5 \cdot Li$
Tritanol in Proc.	55	67	0	0	99

Nun setzte man die Komplexverbindungen mit Benzophenon unter den gleichen Bedingungen um. Die procentualen Ausbeuten an Tritanol sind in der ersten Reihe der Tab. III zusammengestellt. Weiterhin wurde unter Berücksichtigung der in Tab. II aufgeführten Ergebnisse abgeschätzt, welche procentualen Ausbeuten an Tritanol nach Abzug der Ausbeuten, die den Diphenylmetallen zuzuschreiben sind, dem Phenyl-lithium in den Komplexen zugeordnet werden müssen. Die auf ein Mol der Komplexe bezogenen Werte findet man in der zweiten Reihe der Tab. III⁹⁾.

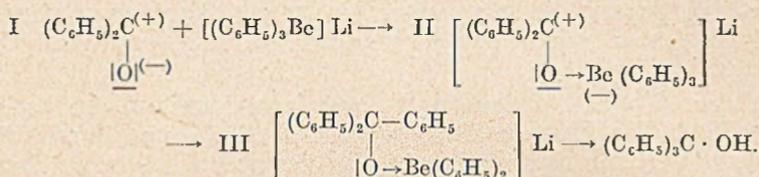
Tab. III

$[(C_6H_5)_3Me] Li$	Be	Mg	Zn	Cd	$[(C_6H_5)_2Zn_2] Li_3$
Tritanol in Proc. auf alle 3 (bzw. 7) Phenyl- gruppen bezogen	31	81	18	32	32
Tritanol in Proc. durch Schätzung einem Mol Komplex zugeordnet	45	100	54	96	100

Den abgeschätzten Tritanol-Ausbeuten kommt zwar nur eine grob qualitative Bedeutung zu, aber sie gestatten einen Vergleich mit den bei der Metallierung des Fluorens erhaltenen Ausbeutezahlen, der zu sicheren Konsequenzen führt.

⁹⁾ Die Abschätzung sei am Beispiel des Triphenyl-beryllium-lithiums verdeutlicht: Wenn von 33 Molekeln des Komplexes (entsprechend rund 100 Phenylgruppen) 15 mit Benzophenon unter Bildung von Tritanolat reagiert haben, sind 15 Molekeln Diphenyl-beryllium freigeworden. Diese können nun ihrerseits bei einer Ausbeute von 55% (Tab. II) 16 Molekeln Tritanol liefern. Die gefundenen 31% (1. Reihe der Tab. III) setzen sich also aus 15% vom Phenyl-lithium des Komplexes und 16% vom Diphenyl-beryllium her zusammen. Da sich weiterhin der so errechnete Wert von 15% auf alle drei im Komplex gebundenen Phenyle verteilt, ist er für das eine dem Phenyl-lithium zugehörige Phenyl mit jeweils 3 zu multiplizieren. Man erhält so den in Tab. III für Triphenyl-beryllium-lithium aufgeführten Wert 45%.

Aus dem Befund, daß Triphenyl-beryllium-lithium mit Benzophenon Tritanol liefert, obwohl es sich Fluoren gegenüber indifferent verhält, also keine Neigung zur Dissoziation zeigt, folgt zwangsläufig, daß dieser Komplex als Ganzes mit dem Keton in Reaktion tritt. Dazu ist er im Gegensatz zum Tetraphenyl-bor-lithium¹⁾ und Tetraphenyl-aluminium-lithium²⁾ befähigt, da er zum Unterschied von diesen am Zentralatom eine Oktettlücke hat, die z. B. durch Bindung einer Äthermolekel an das Beryllium zu einer Achterschale aufgefüllt werden kann. Bei der Einwirkung von Benzophenon wird sich der Komplex mit der mesomeren Grenzform des Ketons (I) zu dem Addukt II vereinigen, in dessen Bereich eine Phenylgruppe vom Beryllium zum Kohlenstoff mitsamt seinem bindenden Elektronendublett abwandert (II → III):



Für die intermediäre Bildung der Anlagerungsverbindung II spricht auch das vorübergehende Auftreten einer gelben Farbe bei der Umsetzung, die auf das Carbeniumion im Addukt II (Halochromie) zurückzuführen ist. Der Chemismus der Carbinolbildung ist also derselbe wie bei der Umsetzung von Triphenyl-aluminium mit Benzophenon, die nach G. Wittig und O. Bub²⁾ über die Molekülverbindung zwischen metallorganischer Komponente und Keton erfolgt.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Triphenyl-magnesium-lithium. Seine Reaktionsfreudigkeit gegenüber Benzophenon (Tab. III) ist darauf zurückzuführen, daß die komplexbildende Tendenz beim Magnesium als Zentralatom mit seinem gegenüber Beryllium größeren Volumen weniger als bei diesem ausgeprägt ist, und daß daher der metallorganische Komplex über seine Komponenten mit dem Keton Tritanol liefert. Auf eine Dissoziation weist ja das Verhalten der Komplexverbindung gegenüber Fluoren hin. Daher wird auch das Triphenyl-magnesium-lithium weniger geneigt sein, mit Benzophenon eine Anlagerungsverbindung zu bilden und — wenn überhaupt — nur zu einem geringen Bruchteil mit seinem Komplex als Ganzem an der Tritanol-Bildung beteiligt sein. Dafür, daß der Komplex sich in seinem reaktiven Verhalten wie eine Mischung seiner Komponenten verhält, sprechen die Ausbeuten an Tritanol bei der Umsetzung des Komplexes mit drei, des Diphenyl-magnesiums mit zwei und des Phenyl-lithiums mit einem Mol Benzophenon unter sonst gleichen Bedingungen.

Tab. IV

Hydrolyse nach	$(C_6H_5)_2Mg$	$[(C_6H_5)_2Mg]Li$	$C_6H_5 \cdot Li$
5 min	44	60	78
1 Std.	67	81	99

Wie aus der Tab. IV zu entnehmen ist, sind die Tritanol-Ausbeuten des Komplexes nahezu gleich den Prozentzahlen, die durch Mittelung der aus den Komponenten erhalten werden.

Sowohl bei der Metallierung des Fluorens wie bei der Addition an Benzophenon stellte sich heraus, daß nächst dem Triphenylberyllium-lithium das Triphenyl-zink-lithium die größte Stabilität besitzt. Während dieser Komplex nach einstündiger Reaktion 54% Tritanol lieferte, hatte sich das Heptaphenyl-dizinktrilithium in seiner ersten Dissoziationsstufe quantitativ umgesetzt.

Wieder ist das Triphenyl-cadmium-lithium mit seinem gegenüber dem Zinkkomplex größeren Zentralatom die reaktionsfähigere Verbindung. Wie bereits die hier ausbleibende Verfärbung bei der Umsetzung mit Benzophenon andeutet und die hohe Tritanol-Ausbeute (96%) bestätigt, reagiert der Komplex nicht in seiner geschlossenen Einheit, sondern über seine Komponenten hinweg.

Aus der Gegenüberstellung der Resultate bei der Fluoren-Metallierung und der Tritanol-Bildung folgt, daß die Entwicklung einer Reihe der Komplexbeständigkeit bei Anwendung der zweiten Methode auf Schwierigkeiten stößt, da die Verbindungen bei ihrer Anlagerung an Benzophenon auch mit ihrem undissoziierten Komplex reagieren können, was bei der Metallierung des Fluorens ausgeschlossen erscheint.

Verhalten der Komplexe gegenüber Benzal-acetophenon

Es wurde nun das Verhalten der Komplexverbindungen gegenüber Benzal-acetophenon geprüft, da dieses ungesättigte Keton metallorganische Reagenzien je nach deren Natur verschiedenartig addiert. Untersuchungen von E. P. Kohler¹⁰⁾, H. Gilman und R. H. Kirby¹¹⁾, ferner von A. Lüttringhaus und K. Scholtis¹²⁾ zusammen mit den von G. Wittig und O. Bub²⁾ hierzu entwickelten theoretischen Vorstellungen ergeben das folgende Bild. Verbindungen wie Phenyl-kalium und Phenyl-calcium-jodid mit stark

¹⁰⁾ Am. Soc. 55, 1073 (1933).

¹¹⁾ Am. Soc. 63, 2048 (1941).

¹²⁾ A. 557, 70 (1947). Das andersartige Verhalten von Grignard-Verbindungen in Gegenwart von Schwermetallsalzen nach M. S. Kharasch und D. C. Sayles (Am. Soc. 64, 2972 (1942)) ist auf das intermediäre Auftreten von Radikalen zurückzuführen.

Diphenyl-styryl-carbinol liefern, dessen Nachweis also ein Indicium für den Komplexzerfall wäre.

Zunächst wurden die Diphenylmetalle auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber dem ungesättigten Keton geprüft. Nach Vereinigung der Partner in ätherischer Lösung, bei der schon die goldgelben bis orangeroten Farbtönungen auf eine 1,4-Addition hingen, wurden die Ansätze sofort mit Wasser zersetzt. In keinem Falle ließ sich Diphenyl-styryl-carbinol isolieren; man erhielt ausschließlich das Diphenyl-propiofenon (VII) und gegebenenfalls das Diketon VIII. Die gefundenen Ausbeuten sind in der folgenden Tab. V zusammengestellt.

Tab. V

$(C_6H_5)_2Mo$	Be	Mg	Zn	Cd ¹³⁾
Keton VII in Proc.	58	94	12	0
Diketon in Proc.	0	0	16	0
Summe in Proc.	58	94	28	0

Anschließend wurden die Komplexverbindungen mit Benzalacetophenon umgesetzt und die Reaktionsmischungen wieder sofort hydrolysiert. Die erhaltenen Ausbeuten findet man in der ersten Rubrik der Tab. VI. Wie das bereits bei den Ansätzen mit Benzophenon beschrieben ist, schätzte man die Ausbeuten, die auf die Reaktion der Komplexe selbst bzw. des abdissoziierten Phenylolithiums zurückgehen, so ab, daß man die aus Tab. V zu entnehmenden Ausbeutezahlen, die den sekundär entstehenden Diphenylmetallen zuzuschreiben sind, abzog. Die Differenzbeträge wurden auch hier wieder in Prozent auf ein Mol Komplex umgerechnet und sind in der zweiten Rubrik der Tab. VI zusammengestellt.

Bei einem Vergleich der in der zweiten Rubrik der Tab. VI zusammengestellten Gesamtausbeuten mit den in der zweiten Rubrik der Tab. III aufgeführten Tritanol-Ausbeuten fällt auf, daß sich die Komplexverbindungen hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber Benzophenon und Benzalacetophenon in die gleiche Reihe abgestufter Reaktionsfähigkeiten: $Be < Zn < Cd$ und Mg ordnen. Ob dabei der Cadmiumkomplex vor oder hinter den Magnesiumkomplex tritt, muß im Hinblick auf die Versuchsgenauigkeit dahingestellt bleiben.

Daß bei der Umsetzung mit Benzalacetophenon trotz der sehr kurzen Reaktionszeit von einer Minute hohe Ausbeuten erzielt

¹³⁾ Diphenyl-cadmium bildet erst nach mehrtägigem Stehenlassen mit Benzalacetophenon und nach anschließendem 8-stündigen Erhitzen auf 100° Diphenyl-propiofenon; unter diesen Bedingungen nahezu quantitativ, wie eigene Versuche lehrten.

Tab. VI

$[(C_6H_5)_3Me] Li$	Be	Mg	Zn	Cd	$[(C_6H_5)_2Zn_2]Li_3$
Carbinol V in Proc.	0	0,4	10	7	12
Keton VII in Proc.	41	95	0	22	0
Diketon VIII in Proc.	0	0	24	1,8	32
Gesamtausbeute in Proc. auf alle vorhandenen Phene- nyle bezogen	41	95	34	31	51
Carbinol V in Proc.	0	1	30	21	42
Keton VII in Proc.	60	95	0	66	0
Diketon VIII in Proc.	0	0	39	6	58
Gesamtausbeute in Proc. durch Schätzung einem Mol Komplex zu- geordnet	60	96	69	93	100

wurden, hängt damit zusammen, daß die zunächst augenblicklich entstehenden Anlagerungsverbindungen der Komplexe bzw. Diphenylmetalle vom Typus VI eine Phenylgruppe hier rasch zum positiv geladenen 4-Kohlenstoffatom hinüberwechseln lassen, da dieses im Gegensatz zu dem Carbeniumion des Adduktes II über eine Fünfring-Konstellation in die Nachbarschaft des Phenyls gelangt. Dafür spricht außer den wieder zu beobachtenden Farbtonungen die Feststellung, daß bei der Addition an das ungesättigte Keton überwiegend die Produkte der 1,4-Anlagerung gefaßt werden. Aus der sehr großen Ausbeute an Diphenyl-propiofenon (95%) beim Triphenyl-magnesium-lithium ist zu schließen, daß hier der Komplex überwiegend als Ganzes reagiert; die Anlagerung vollzieht sich so schnell, daß ihm kaum Zeit gelassen wird, Phenyl-lithium abzuspalten, das bei seiner 1,2-Addition nur 1% Diphenyl-styryl-carbinol entstehen läßt. Mit Triphenyl-beryllium-lithium, das nach den oben besprochenen Versuchen keine Neigung zur Dissoziation zeigt, wurde daher auch kein Carbinol (V) erhalten¹⁴⁾.

Daß auch die anderen Komplexverbindungen überwiegend in ihrem geschlossenen Verband reagieren, zeigt sich besonders eindrucksvoll beim Triphenyl-cadmium-lithium, das Diphenyl-

¹⁴⁾ Auffällig bleibt das Verhalten des Triphenyl-zink-lithiums, das neben einer verhältnismäßig hohen Ausbeute an Carbinol V (30%) sonst ausschließlich das Diketon VIII mit 39% liefert.

propiophenon in einer Ausbeute von 66% neben 6% Diketon VIII liefert; denn Diphenyl-cadmium bleibt unter diesen Bedingungen (Tab. V) ohne Einwirkung auf das ungesättigte Keton. Da gleichzeitig bei der Umsetzung des Komplexes Diphenyl-styryl-carbinol zu 21% isoliert wurde, das nur der Reaktion des freien Phenyl-lithiums entstammen kann, und da fernerhin die Umsetzung in der sehr kurzen Zeit einer Minute vollzogen wurde, läßt sich abschätzen, daß die ätherische Lösung des Cadmiumkomplexes zu einem erheblichen Teil (etwa 20%) in seine metallorganischen Komponenten dissoziiert ist¹⁴).

Der bemerkenswerte Befund, daß sich Triphenyl-cadmium-lithium rasch an Benzal-acetophenon zu addieren vermag, während Diphenyl-cadmium unter diesen Bedingungen dazu nicht befähigt ist, kann wohl so erklärt werden, daß dem als Zentralatom fungierenden Cadmium durch Bindung des dritten (dem außerordentlich reaktiven Phenyl-lithium entstammenden) Phenyls förmlich ein Elektronen-sextett aufgezwungen wird, das nun bestrebt ist, sich durch Anlagerung von Benzal-acetophenon über den negativ geladenen Sauerstoff an das Cadmium zu einem Oktett zu ergänzen. Für derartige Zwangszustände sprechen neben der erhöhten Reaktionsfähigkeit von Komplexverbindungen auch Erscheinungen der Selbstzersetzung, auf die noch zurückzukommen ist.

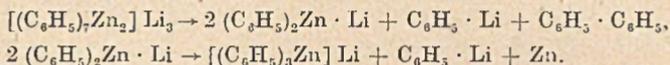
Abschließend sei hervorgehoben, daß sich Diphenyl-styryl-carbinol ausschließlich mit den Komplexen gebildet hat, bei denen bereits aus der Metallierung des Fluorens auf eine Dissoziation in die Komponenten geschlossen wurde. Beide Methoden — Addition an Benzal-acetophenon und Metallierung des Fluorens führen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß Triphenyl-beryllium-lithium als Anfangsglied in der Stabilitätsreihe der Komplexe zu den nicht zerfallenden Komplexverbindungen wie das Tetraphenylbor-lithium und das Tetraphenyl-aluminium-lithium gehört.

Erscheinungen der Selbstzersetzung bei Komplexverbindungen

Während, wie eingangs schon erwähnt, Triphenyl-beryllium-lithium noch beim Erhitzen auf 200° unverändert bleibt, beginnt sich das Diphenyl-beryllium schon bei 160° unter Verfärbung zu zersetzen. Die Komplexbildung erhöht also hier die Stabilität der metallorganischen Verbindung. Auch mit diesem Verhalten nimmt der Berylliumkomplex eine Sonderstellung unter den aufgeführten Addukten ein. Alle übrigen Komplexverbindungen, bei denen in Lösung eine Dissoziation in ihre metallorganischen Komponenten nachgewiesen wurde, sind zersetzlicher als die zugehörigen Diphenylmetalle. Während das Triphenyl-magnesium-lithium sich bei

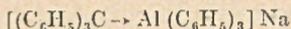
212° zersetzt, bleibt das Diphenyl-magnesium noch bei 250° unverändert. Triphenyl-zink-lithium zersetzt sich bei 164—166°, also bei einer Temperatur, bei der das Diphenyl-zink sich unverändert destillieren läßt. Triphenyl-cadmium-lithium schwärzt sich schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Bildung metallischen Cadmiums, während Diphenyl-cadmium beständig ist.

Einen Einblick in den Chemismus der Zersetzungsvorgänge erhielt man, als man das Verhalten der Komplexverbindungen in Lösung verfolgte. Beim Lösen von Heptaphenyl-dizink-trilithium in 80° warmem Xylol färben sich die Kristalle vorübergehend intensiv rot und allmählich scheidet sich metallisches Zink ab. Bei Zugabe von Dioxan oder Tetrahydrofuran zu dem Zinkkomplex tritt die rote Farbe schon in der Kälte auf; aus der Dioxanlösung ließ sich neben Triphenyl-zink-lithium Diphenyl und aus der Tetrahydrofuranlösung neben Diphenyl metallisches Zink isolieren. Unter den möglichen Reaktionen erscheint uns die nach folgendem Schema verlaufende Zersetzung nicht ausgeschlossen:

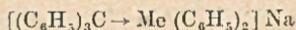


Ob das freiwerdende Phenyl-lithium im Sinne einer Ätherspaltung des Dioxans bzw. Tetrahydrofurans verbraucht wird, ließ sich nicht feststellen. Die intensiv rote Farbe, die vorübergehend zu beobachten ist, wäre danach auf die kurzlebige Verbindung $(C_6H_5)_2Zn \cdot Li$ zurückzuführen, die einem Addukt von metallischem Lithium an Diphenyl-zink entspricht. Derartige tieffarbige Komplexe sind bekannt und isoliert worden; z. B. das orange-gelbe Triphenyl-bor-natrium¹⁵), das rote Diphenyl-zinn-dinatrium¹⁶) und das dunkelrote Diphenyl-wismut-natrium¹⁷).

Auch bei der Umsetzung der Diphenylmetalle mit Trityl-natrium erhielt man Addukte, die eine in der zu erwartenden Reihenfolge zunehmende Zersetzlichkeit zeigten. Während die rote Lösung des Trityl-natriums in Äther bei der Einwirkung von Triphenyl-aluminium zu einer hellorange Farbe verblaßt, wobei sich die Einlagerungsverbindung



in gelblichen Nadeln abscheidet²), bleiben die Lösungen bei der Umsetzung mit den Diphenylmetallen unverändert rot. Aber auch hierbei bilden sich wohl definierte Addukte, die als tiefrote Kristalle der Zusammensetzung



¹⁵) E. Krause und H. Polack, B. 59, 780 (1926).

¹⁶) R. F. Chambers und P. C. Scherer, Am. Soc. 48, 1061 (1926).

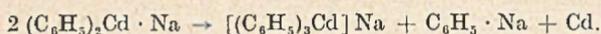
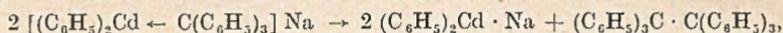
¹⁷) H. Gilman und H. L. Yablunky, Am. Soc. 63, 212 (1941).

zu isolieren sind. Das Diphenyl-trityl-beryllium-natrium und das Diphenyl-trityl-zink-natrium kristallisieren mit zwei Molekeln Äther aus, das Diphenyl-trityl-zinn-natrium mit einer Molekel¹⁸⁾.

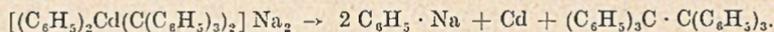
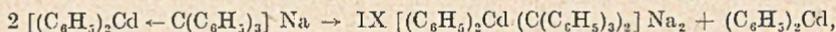
Der Zinkkomplex schied beim Erwärmen seiner ätherischen Lösung auf 50° metallisches Zink als Spiegel an der Gefäßwand ab. Auch schmilzt er im Gegensatz zum Beryllium-komplex unter Zersetzung.

Das Diphenyl-trityl-cadmium-natrium ist so zersetzlich, daß es nicht in substantia zu isolieren war. Wenn man die für sich allein beständigen Lösungen des Trityl-natriums und Diphenyl-cadmiums in Äther vereinigt, scheidet sich schon bei gewöhnlicher Temperatur sofort metallisches Cadmium als schwarzer Niederschlag ab. Außerdem bildete sich Hexaphenyl-äthan, das bei der Aufarbeitung des Ansatzes an der Luft in 95-proc. Ausbeute als Ditrityl-peroxyd zu fassen war.

Schematisch kann der Zersetzungs Vorgang so formuliert werden:



Wenn man bedenkt, daß nur die ein Dissoziationsgleichgewicht bildenden Komplexe zersetzlich sind, wäre auch zu erwägen, ob das Hexaphenyl-äthan nicht über das wenn auch kurzlebige Addukt IX entsteht:



Welche von beiden Auffassungen zutrifft, ließe sich erst durch weitere Versuche klären. Die Befunde, daß derartige Trityl-komplexe zersetzlicher als die entsprechenden Triphenyl-metall-lithium-Verbindungen sind, und daß sich bei jenen nicht Diphenyl, sondern Hexaphenyl-äthan bildet, weisen darauf hin — unabhängig davon, welche der beiden Interpretationen für den Zersetzungsprozeß die richtige ist —, daß hier Radikale im Spiele sind. Das Zentralatom Cadmium und, wenn auch schwieriger, Zink können durch Elektronenaufnahme in den metallischen Zustand übergehen, da das Trityl-anion besonders dazu befähigt ist, durch Abgabe eines Elektrons in das Trityl-radikal überzugehen.

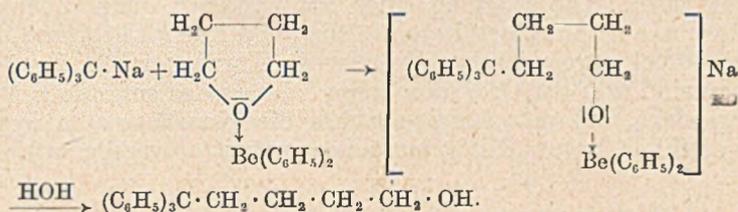
Aus einer Mischung von Diphenyl-quecksilber und Trityl-natrium in Äther ließ sich auch nach längerem Erhitzen kein metallisches Quecksilber in Freiheit setzen, obwohl es bekanntlich edler als

¹⁸⁾ Bei der Umsetzung von Diphenyl-magnesium mit Trityl-natrium kristallisierte lediglich dieses, durch Diphenyl-magnesium verunreinigt, wieder aus.

das Cadmium ist. Dieses Ergebnis ist wichtig, da es die hier vertretene Auffassung stützt, daß die beschriebenen Zersetzungen unter Metallabscheidung nur über Komplexverbindungen erfolgen. Diphenyl-quecksilber ist kein Komplexbildner¹⁹⁾.

Dieselben Zersetzungserscheinungen wie in Äther zeigten das Diphenyl-trityl-zink-natrium und Diphenyl-trityl-cadmium-natrium in einer Lösung von Tetrahydrofuran. Unter gleichen Versuchsbedingungen lieferte der Zinkkomplex neben der unveränderten Ausgangsverbindung 11% Ditrityl-peroxyd, der Cadmiumkomplex dagegen 86% — entsprechend der allgemein zu beobachtenden größeren Zersetzlichkeit der Cadmiumderivate.

Ganz anders verhielt sich das Diphenyl-trityl-beryllium-natrium. Eine äquimolekulare Mischung von Diphenyl-beryllium und Trityl-natrium in Tetrahydrofuran lieferte nach dreistündigem Erhitzen auf 100° in 57-proc. Ausbeute 5,5,5-Triphenyl-pentanol. Daneben wurde Tritan isoliert, das bei der Hydrolyse des noch unangegriffenen Trityl-natriums entstanden ist. Diphenyl-beryllium zeigt also das gleiche Verhalten wie Triphenylbor und Triphenyl-aluminium²⁾, die allerdings schon bei gewöhnlicher Temperatur das Tetrahydrofuran in Gegenwart von Trityl-natrium aufspalten. Der Vorgang ist daher entsprechend zu formulieren:



Das Diphenyl-magnesium schließlich zersetzt in Gegenwart von Trityl-natrium weder Tetrahydrofuran noch bildet es einen thermisch instabilen Komplex wie das Diphenyl-zink und -cadmium.

Molekulargewichte lithiumorganischer Verbindungen und Komplexe

Die S. 173 aufgestellte Stabilitätsreihe metallorganischer Komplexverbindungen kann man durch Hinzufügen des Tetraphenylbor-lithiums¹⁾ und Tetraphenyl-aluminium-lithiums²⁾ ergänzen. Sie gehören an den Kopf der Folge, da sie noch beständiger als das Triphenyl-beryllium-lithium sind. Wenn auch auf chemischem Wege bewiesen werden konnte, daß die genannten drei Komplexe keine Tendenz zur Aufspaltung in ihre metallorganischen

¹⁹⁾ Vgl. dazu M. S. Kharasch und W. H. Urry, J. org. Chem. **13**, 111 (1948).

Komponenten zeigen, so erschien es doch wünschenswert, die Molekülgröße derartiger Komplexverbindungen physikalisch zu kontrollieren. Denn es ist damit zu rechnen, daß sie sich in Lösung assoziieren oder umgekehrt zum Teil in ihre Ionen zerfallen.

Zur Messung der Molekulargewichte wurde die ebullioskopische Methode angewandt, da für die Mehrzahl der untersuchten Verbindungen nur Äther als Lösungsmittel in Frage kam, in dem die Präparate beim Gefrierpunkt zu geringe Löslichkeit zeigen. Das Arbeiten unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit erforderte die Konstruktion eines Apparates, der im experimentellen Teil näher beschrieben ist. Molekulargewichtsbestimmungen mit Testsubstanzen (Benzoesäure, Brombenzol, Fluoren und Phenanthren) unter diesen Arbeitsbedingungen zeigten, daß die gefundenen Molekulargewichte um maximal $\pm 6\%$ von den berechneten abwichen. Diese Meßgenauigkeit unter Einkalkulierung stets unter Kontrolle gehaltener geringfügiger Zersetzung des Äthers durch die metallorganischen Verbindungen genügte, um die gewonnenen Resultate für unsere Zwecke auszuwerten.

Zunächst wurde das Molekulargewicht des Phenyl-lithiums in siedendem Äther bestimmt, da diese metallorganische Verbindung zur Herstellung der oben besprochenen Komplexverbindungen verwendet wurde. Die Messung einer aus Diphenyl-quecksilber und metallischem Lithium bereiteten Lösung von Phenyl-lithium führte zu den Molekulargewichten, die aus der Kurve der Fig. 1 zu entnehmen sind (auf der Ordinatenachse ist stets das gefundene Molekulargewicht, auf der Abszissenachse die Konzentration in Mol gelöster Substanz pro Kilogramm Lösungsmittel angegeben).

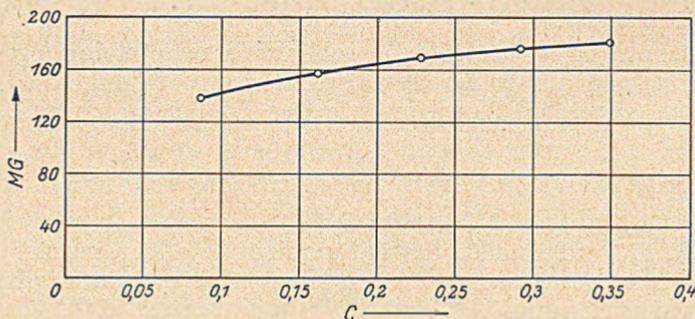
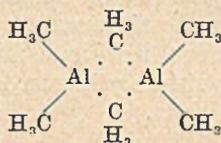


Fig. 1

Das Phenyl-lithium ($M_{\text{ber.}} 84$) ist also stark assoziiert, und zwar in dem gemessenen Konzentrationsbereich angenähert dimer. Es liegt nahe, ihm die Formel $[\text{Li}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]\text{Li}$ zuzuerteilen. Eine derartige

Autokomplexbildung ist verständlich, da das Lithium im Periodensystem dem Beryllium und Bor nahesteht, deren komplexbildende Tendenzen in der genannten Reihenfolge zunehmen. Wie bei dem Beryllium- und Borkomplex noch ausgeführt werden soll, ist das Lithium-kation durch Ionen-Dipol-Kräfte in die Komplexhülle hineingezogen. Daher seine große Löslichkeit in Äther, und daher dürfte das elektrische Leitvermögen sehr gering sein. Daß dabei die beiden Phenylgruppen die beiden Metallatome gleichwertig verbrücken, ist unwahrscheinlich. Denn das ebenfalls dimere Trimethyl-aluminium²⁰⁾, bei dem eine derartige Brückenbindung im Sinne des Formelbildes:



angenommen wird, ist eine ausgesprochen homöopolare Verbindung, während sich Phenyl-lithium, das in unpolaren Solventien wie Benzol unlöslich ist und verhältnismäßig hoch unter Zersetzung schmilzt, den heteropolaren Verbindungen nähert. Anscheinend vermittelt das Phenyl-lithium zwischen den Grenzfällen des Komplexsalzes und des homöopolaren Autokomplexes den Übergang, bei dem auch dem Lösungsmittel eine wichtige Rolle zufällt.

Auch für das Benzyl-lithium ($M_{\text{ber.}} 98$) fand man Molekulargewichte, die in guter Näherung der dimeren Form entsprechen (Fig. 2).

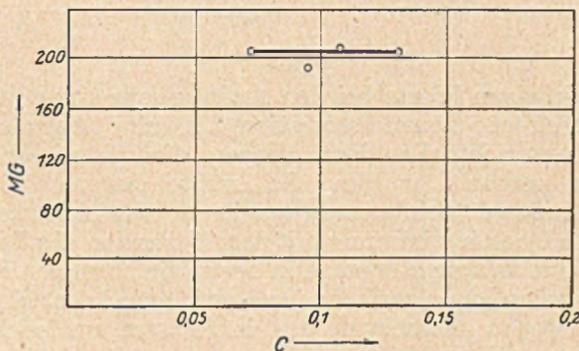


Fig. 2

²⁰⁾ W. Hückel, „Anorg. Strukturchemie“, S. 518 (Stuttgart 1948).

Rein aliphatische Lithiumverbindungen sind den Molekulargewichtsbestimmungen nach stärker assoziiert²¹⁾. Methyl-lithium bildet in siedendem Äther Aggregate von drei, Butyl-lithium von etwa 5 Molekeln. In siedendem Benzol erreicht diese letztere Verbindung das siebenfache des theoretischen Molekulargewichts; eine Assoziation, die der des Äthyl-lithiums²²⁾ in gefrierendem Benzol entspricht.

Die Molekulargewichtsbestimmungen einiger metallorganischer Komplexverbindungen führten zu den jetzt zu behandelnden Ergebnissen. Die Bestimmung des Tetraphenyl-bor-lithiums ($M_{\text{ber.}} 326$) mußte wegen seiner zu geringen Ätherlöslichkeit in siedendem Aceton durchgeführt werden. Der Meßfehler beträgt hier allerdings, wie sich aus Testbestimmungen ergab, maximal $\pm 20\%$. Doch läßt sich aus der Kurve der Fig. 3 mit Sicherheit entnehmen, daß dieser Komplex über einen größeren Konzentrationsbereich in der monomeren Form vorliegt.

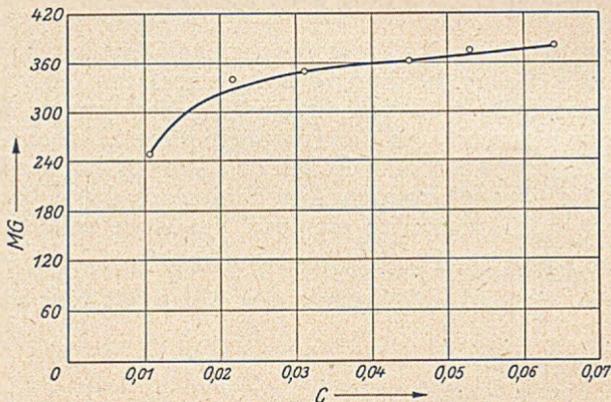


Fig. 3

Die zu niedrigen Werte bei den Anfangskonzentrationen deuten auf eine merkliche Ionendissoziation hin (eine thermische Dissoziation widerspricht allen Erfahrungen, die mit dieser Komplexverbindung gemacht wurden. So müßte das sich abspaltende Phenyl-lithium mit dem Aceton reagieren, was nicht der Fall ist). Das steht in Übereinstimmung mit dem Verhalten des Tetraphenylbor-lithiums in wäßriger Lösung, in der es die normalen Eigenschaften eines in seine Ionen zerfallenden Komplexsalzes zeigt, das z. B. mit Kaliumionen momentan das in Wasser unlösliche Tetraphenylbor-kalium bildet.

²¹⁾ Die experimentellen Unterlagen finden sich in der Dissertation von G. Lange (Tübingen 1950).

²²⁾ F. Hein und H. Schramm, *Ztschr. f. physik. Chem.* **151**, 234 (1930).

Aus Xylol umkristallisiertes, lösungsmittelfreies Triphenylberyllium-lithium ($M_{\text{ber.}} 247$) ergab, wie aus Fig. 4 hervorgeht, ein über einen größeren Konzentrationsbereich fast konstantes Molekulargewicht von 320 in siedendem Äther. Anscheinend assoziiert sich dieser Komplex zum Teil, was durch Messungen bei höheren Konzentrationen noch zu bestätigen wäre.

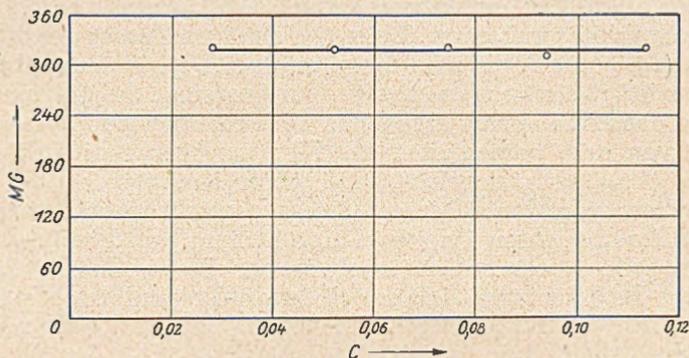


Fig. 4

Besonderes Interesse bot die Molekulargewichtsbestimmung der aus Diphenyl-zink und Phenyl-lithium hergestellten Komplexe Triphenyl-zink-lithium und Heptaphenyl-dizink-trilythium. Die Messungen in siedendem Äther wurden so vorgenommen, daß zunächst nach Zugabe von 4,37 mMOL Diphenyl-zink dessen Molekulargewicht ermittelt wurde, das mit $M_{\text{gef.}} 265$ um 20% über dem $M_{\text{ber.}} 220$ liegt (Fig. 5, in der auf der Ordinatenachse

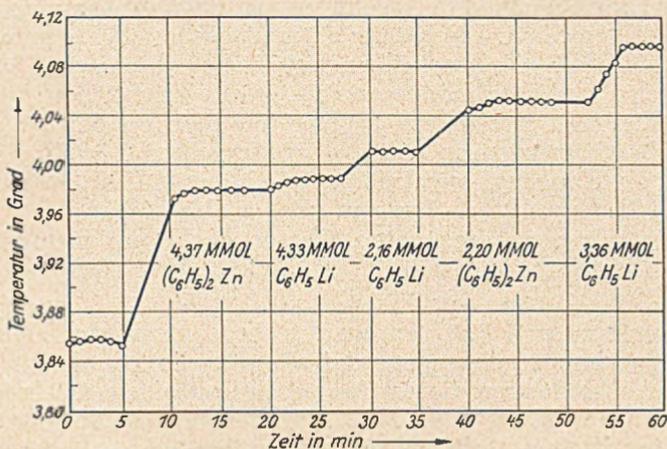


Fig. 5

die beobachteten Temperaturdifferenzen und auf der Abszissenachse die Versuchszeiten aufgetragen sind).

Bei weiterer Zugabe einer äquimolekularen Menge an Phenyl-lithium (4,33 mMol) wurde nur eine schwache Siedepunktserhöhung beobachtet. Aus der Gesamtdifferenz des Temperaturanstieges errechnet sich das Molgewicht des Triphenyl-zink-lithiums ($M_{\text{ber.}} 304$) mit 320; ein Beweis dafür, daß diesem Komplex eine größere Stabilität zukommt. Beim nochmaligen Zusatz von Phenyl-lithium (2,16 mMol) bis zum Molverhältnis Diphenyl-zink/Phenyl-lithium wie 2:3 stellte man ein erneutes Ansteigen des Siedepunktes fest. Da das hieraus sich ergebende Molekulargewicht 314 sehr erheblich von dem berechneten des Heptaphenyl-dizink-trilithiums ($M_{\text{ber.}} 691$) abweicht, muß dieser Komplex bei der Temperatur des siedenden Äthers zu einem beträchtlichen Prozentsatz in seine Komponenten Triphenyl-zink-lithium und Phenyl-lithium zerfallen sein. Dafür spricht auch die in diesem Zusammenhang gemachte Beobachtung, daß der Gilman-Test mit Heptaphenyl-dizink-trilithium nur in der Kälte negativ ausfällt, aber nicht in siedendem Äther:

Es wurde nun soviel Diphenyl-zink (2,20 mMol) zugegeben, daß das Verhältnis Diphenyl-zink/Phenyl-lithium wieder 1:1 betrug. Aus der Siedepunktserhöhung ergibt sich das Molgewicht 306, das dem des Triphenyl-zink-lithiums sehr nahekommt. Eine erneute Zugabe von Phenyl-lithium (3,36 mMol) zur Bildung des Heptaphenyl-dizink-trilithiums führte wieder zu einem Temperaturanstieg, der auf den Zerfall des Komplexes hinweist.

Schließlich wurden die Molekulargewichte von Diphenyl-quecksilber allein und in Gegenwart von Phenyl-lithium in siedendem Äther gemessen. Die bereits auf chemischem Wege gewonnene Erkenntnis, daß die quecksilber-organische Verbindung keinerlei Neigung zur Komplexbildung besitzt, wurde hierbei bestätigt. Wie aus der Fig. 6 zu ersehen ist, beobachtete man bei den Molekulargewichtsbestimmungen in Äther, dem abwechselnd äquimolekulare Mengen an Diphenyl-quecksilber und Phenyl-lithium zugesetzt wurden, Siedepunktserhöhungen, die zu hinreichender Übereinstimmung mit den berechneten Werten der Komponenten allein führten (Diphenyl-quecksilber: $M_{\text{ber.}} 355$ und $M_{\text{gef.}} 343, 397$; Phenyl-lithium: $M_{\text{ber.}} 168$ und $M_{\text{gef.}} 179, 164$).

Zusammenfassend läßt sich zu den Ergebnissen der Molekulargewichtsbestimmungen sagen, daß sie für die metallorganischen Komplexverbindungen die Auffassungen bestätigen, die bereits ihr chemisches Verhalten aufdrängte. Darüber hinausgehend aber muß aus den ermittelten Molekülgrößen der untersuchten Komplexe geschlossen werden, wie das bereits beim Tetraphenyl-bor-lithium an-

gedeutet wurde, daß sie in siedendem Äther nur wenig oder gar nicht zur Ionendissoziation neigen. Die gleichen Verhältnisse der Ionenassoziation konnten H. v. Halban und B. Szigeti²³⁾ bei substituierten Ammonium-pikraten nachweisen, wenn sie diese in

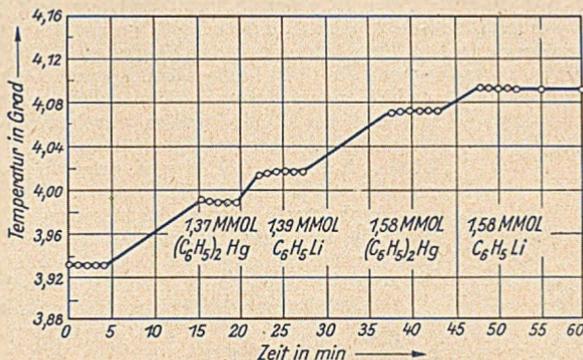


Fig. 6

Solventien mit verhältnismäßig kleinen Dielektrizitätskonstanten lösen. Nach ihrer experimentell begründeten Auffassung reicht unter diesen Umständen die Solvataion nicht aus, um die Ionen frei beweglich zu machen. Bei unsren metallorganischen Komplexverbindungen werden offenbar die Lithium-kationen in den Komplexbereich hineingezogen und erst unter dem solvatisierenden Einfluß des Wassers frei beweglich, wie das Verhalten des in Wasser unzerstet löslichen Tetraphenyl-bor-lithiums beweist. Noch drastischer sind die Eigenschaftsänderungen bei der Vereinigung gewisser Metallalkoholate, wie H. Meerwein und Th. Bersin²⁴⁾ nachweisen konnten. Das Alkoxosalz $[Al(i-OC_3H_7)_4]_2Ca$ läßt sich i. V. unzerstet destillieren, während die Calcium-alkoholate selbst unerschmelzbar und nicht destillierbar sind. Kupfer-aluminium-äthylat $[Al(OC_2H_5)_4]_2Cu$ löst sich in Benzol mit dunkelblauer Farbe. Molekulargewichtsbestimmungen weisen darauf hin, daß Alkoxosalze, soweit sie untersucht wurden, monomer in Lösung gehen. Aus diesem Verhalten folgt, daß hier die Dissoziationsneigung bei Komplexbildung nicht verstärkt, sondern vielmehr unterdrückt wird. Bei diesen und den metallorganischen Komplexverbindungen wäre es sehr erwünscht, die Bindungsverhältnisse im Komplexbereich physikalisch zu untersuchen.

²³⁾ Helv. 20, 746 (1937).

²⁴⁾ A. 476, 118 (1929).

Beschreibung der Versuche

A. Darstellung der metallorganischen Komplexverbindungen

Triphenyl-beryllium-lithium

Diphenyl-beryllium²⁵⁾. 9 g Diphenyl-quecksilber vom Schmp. 124° bis 125°, 0,8 g Beryllium und 25 cem trocknes Xylol wurden im verschlossenen Rohr (alle metallorganischen Umsetzungen unter Stickstoff!) 72 Stunden lang auf 150° erhitzt²⁶⁾. Danach wurde die noch heiße Lösung in ein Doppel-Schlenkrohr übergeführt, in dessen verbindendem Rohr eine 15a Gl-Fritte eingeschmolzen ist, und der Rückstand mit weiteren 25 cem Xylol ausgezogen. Die vereinigten Lösungen waren frei von Diphenyl-quecksilber²⁷⁾ und zeigten positiven Gilman-Test. Beim Abkühlen auf -10° kristallisierte das Diphenyl-beryllium in sechseckigen Prismen aus, die noch zweimal umgelöst und i. V. bei 100° (der zweite Schenkel des Doppelrohres wurde dabei auf -70° gekühlt) 5 Stunden lang getrocknet wurden. Nach Abtronnung des zweiten Schenkels wurde das Präparat mittels der in Fig. 7 gezeigten Vorrichtung in Ampullen gefüllt.

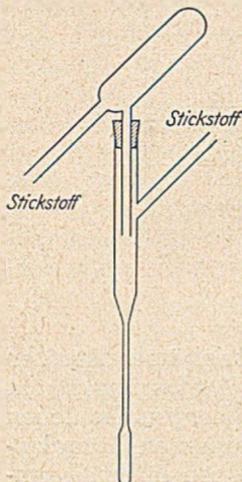


Fig. 7

Das Diphenyl-beryllium zersetzt sich unter Stickstoff bei 160° unter Braunfärbung, ohne zu schmelzen. An der Luft reagiert es unter Glüherscheinung. Es ist merklich löslich in Benzol und Xylol, leicht in Äther und Tetrahydrofuran unter Erwärmung.

Zur Analyse wurde der Inhalt einer Ampulle im Porzellantiegel 1 Stunde lang zur Bildung von Berylliumoxyd geglüht.

$C_{12}H_{16}Be$ (163,2) Ber. Be 5,53 Gef. Be 5,24

Triphenyl-beryllium-lithium. Im Doppel-Schlenkrohr wurden zu 1,28 g (7,87 mMol) Diphenyl-beryllium 7,9 cem 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (7,9 mMol) gegeben, die aus Diphenyl-quecksilber und Lithium in absol. Äther unter Zusatz von Glasscherben durch 2-tägig. Schütteln bereitet war. Das Diphenyl-beryllium ging unter Aufsieden des Äthers in Lösung (Gilman-Test negativ). Nach Verjagen des Äthers, zum Schluß i. V. bei 100° wurden zum Rückstand 20 cem Xylol gefügt, aus dem man das Triphenyl-beryllium-lithium zweimal unkristallisierte. Nach Waschen mit Xylol und trockenem Benzin vom Sdp. 60–80° wurden die anscheinend rhombischen Prismen i. V. bei 100° getrocknet und in Ampullen eingeschmolzen.

Der Komplex löst sich in Äther unter Erwärmung und ist in Cyclohexan merklich, besser in Benzol oder Xylol löslich. Unter Stickstoff zersetzt er sich bei

²⁵⁾ Kristallisiertes Diphenyl-beryllium konnte nicht aus seiner ätherischen Lösung isoliert werden, die nach H. Gilman und R. H. Kirby [Am. Soc. 63, 2046 (1941)] aus Berylliumchlorid und Phenyl-lithium hergestellt war.

²⁶⁾ Bei einem zweiten Ansatz konnte die Reaktion erst durch 24-stünd. Erhitzen auf 190° in Gang gebracht werden, wobei jedoch ein unreineres Präparat erhalten wurde. Der dabei verbleibende Rückstand diente als Katalysator für die neuen Ansätze bei 150°, die wieder zu reinen Produkten führten. Wahrscheinlich begünstigen geringe Mengen von zurückgebliebenem Diphenyl-beryllium seine Neubildung. Orientierende Versuche, die Umsetzung mit Quecksilber, Sublimat und Phenyl-quecksilberchlorid in Gang zu bringen, verliefen erfolglos.

²⁷⁾ Probe nach H. Gilman und K. E. Marple, Rec. 55, 135 (1936).

198° unter Bildung von Diphenyl; beim langsamen Erhitzen löst er sich in dem gebildeten Diphenyl auf, eine rötliche, dann fast schwarze Schmelze bildend.

Zur Analyse wurde das abgewogene Präparat in heißem Wasser zersetzt, das entstandene Lithiumhydroxyd mit 0,1-n-Schwefelsäure gegen Phenolphthalein titriert und die Lösung mit conc. Schwefelsäure zur Trockne eingedampft. Nach Abrauchen mit Salpetersäure und dann wieder Schwefelsäure und nach Zugabe von Ammonium-carbonat erhitzte man das ganze 2 Stunden lang auf 400°, wobei Beryllium- und Lithiumsulfat verbleiben. Das Beryllium-sulfat wurde nun nach Lösen in Wasser mit 0,1-n-Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert.

$C_{18}H_{15}BeLi$ (247,3)	Ber. Be 3,65	Li 2,81
	Gef. » 3,60	» 2,79

0,3 g Triphenyl-beryllium-lithium wurden in 10 cem heißem gereinigtem Dioxan gelöst, woraus der Komplex mit vier Molekeln Dioxan in farblosen Nadeln auskristallisiert.

$C_{34}H_{47}O_8BeLi$ (599,7)	Ber. Be 1,50	Li 1,16
	Gef. » 1,51	» 1,22

Triphenyl-magnesium-lithium

Im Doppel-Schlenkrohr wurden 0,93 g (5,2 mMol) Diphenyl-magnesium²⁸⁾ in 15 cem Äther mit 6,2 cem lithiumbromid-freier 0,84-n-Phenyl-lithium-Lösung (5,2 mMol) vereinigt. Das nach dem Verjagen des Äthers kristallin verbleibende Triphenyl-magnesium-lithium wurde i. V. bei 80° getrocknet und aus 20 cem Xylol umkristallisiert. Man erhielt es in farblosen Blättchen, die nach 3-stünd. Trocknen bei 100° i. V. (der zweite Schenkel wurde auf -70° gekühlt) zu einem farblosen Pulver verwitterten. Es zeigt positiven Gilman-Test, ist merklich in Xylol und gut in Äther löslich, der sich dabei leicht erwärmt. Im geschlossenen Röhrchen unter Stickstoff zersetzt es sich bei 209—212° zu einem braunen Öl.

Zur Analyse wurde eine abgewogene Probe mit Wasser zersetzt, warm mit 0,1-n-Salzsäure gegen Methylorange titriert und nach Zusatz von überschüssiger 0,1-n-Natronlauge zurücktitriert. Aus der eingeengten Lösung fällte man nach Zusatz von Alkohol das Magnesium-carbonat, das nach zweimaligem Umfällen zum Oxyd verglüht wurde. Der Lithiumgehalt ergibt sich aus der Differenz.

$C_{18}H_{15}MgLi$ (262,6)	Ber. Li 2,64	Mg 9,26
	Gef. » 2,61	» 9,28

Zu einer Lösung von 5,2 mMol Triphenyl-magnesium-lithium in 25 cem Äther fügte man 10 cem Dioxan. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte der Komplex mit zwei Molekeln Dioxan in honiggelben Prismen aus. Nach Abgießen der Mutterlauge in den anderen Schenkel des Doppel-Schlenkrohres wurden die Kristalle mit zurückdestilliertem Lösungsmittel gewaschen, 5 Stunden bei 25° i. V. getrocknet, wobei der andere Schenkel auf -70° gekühlt wurde. Bei 140° verliert die Verbindung ihr Dioxan und wird farblos.

$C_{26}H_{31}O_2MgLi$ (438,8)	Ber. Li 1,58	Mg 5,54
	Gef. » 1,55	» 5,55

Triphenyl-zink-lithium und Heptaphenyl-dizink-trilithium

Triphenyl-zink-lithium

Diphenyl-zink²⁹⁾ 20 g feingepulvertes, wasserfreies Zinkchlorid³⁰⁾ wurden unter Kühlung mit 50 cem Äther übergossen und hierzu wurde unter Rühren

²⁸⁾ W. Schlenk jun., B. 64, 736 (1931).

²⁹⁾ Neue Darstellungsmethode unter Vermeidung von Diphenyl-quecksilber (vgl. K. A. Kozeschkow, A. N. Nesmejanow und W. J. Potrosow, B. 67, 1138 (1934)).

³⁰⁾ Entwässerung nach H. S. Schultze, Ztschr. anorg. Chem. 20, 331 (1899).

soviel 1-n-Phenyl-lithium-Lösung hinzugetropft, bis eine hydrolysierte Probe Phenolphthalein rötete. Verbraucht wurden 280 ccm Lösung, also 95% d. Th. Nach Verjagen des Äthers wurde das Diphenyl-zink in einen Säbel hineindestilliert (Sdp._{0,01} 160°), der einen Füllstutzen für Ampullen³¹⁾ trägt. Das geschmolzene Präparat wurde unter Stickstoff in Ampullen gedrückt (Schmp. 104 bis 105°) und eine Probe aus Xylol umkristallisiert (Schmp. 106–107°). Ausbeute 20 g (65% d. Th.).

Triphenyl-zink-lithium. Zu einer Lösung von 1,6 g (7,3 mMol) Diphenyl-zink in 5 ccm Äther gab man 9 ccm einer 0,8-n-lithiumbromid-freien Phenyl-lithium-Lösung (7,2 mMol), verjagte das Lösungsmittel und trocknete i. V. bei 100°. Das braune Öl wurde in 10 ccm Xylol bei 100° gelöst und das bei 60° flockig ausfallende Triphenyl-zink-lithium zweimal umkristallisiert. Nach 3-stünd. Trocknen i. V. bei 100° bildete es ein hellgraues Pulver, das sich bei 164–166° unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung zersetzte. In Äther löst es sich unter Aufsieden, in Dioxan bildet sich unter Aufblähen und Erwärmung ein schwerlösliches Addukt.

Zur Analyse wurde der Inhalt einer Ampulle in heißem Wasser zersetzt und das Lithiumhydroxyd mit 0,1-n-Salzsäure gegen Phenolphthalein titriert. Dann wurde das Zinkhydroxyd mit conc. Salzsäure bis zum Farbumschlag von Methylorange aufgelöst und das Zink als Zink-mercuri-rhodanid bestimmt.

$C_{18}H_{15}ZnLi$ (303,6)	Ber. Li 2,29	Zn 21,53
	Gef. » 2,21	» 21,33

Aus seiner ätherischen Lösung fällt das Triphenyl-zink-lithium mit Dioxan in farblosen Kristallen aus, die 4 Molekeln Dioxan auf eine Komplexmolekel enthalten. Das bei 30° i. V. getrocknete Präparat (bei 100° gibt es Dioxan ab) schmilzt im verschlossenen Röhrchen unter Stickstoff bei 112–113°.

$C_{34}H_{47}O_8ZnLi$ (656,0)	Ber. Li 1,06	Zn 9,97
	Gef. » 1,065	» 9,98

Heptaphenyl-dizink-trilithium

Zu einer Lösung von 3 g (13,5 mMol) Diphenyl-zink in wenig Äther ließ man 20 ccm 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (20 mMol) zutropfen, wobei erst jetzt der Gilman-Test positiv ausfiel. Die orangegelbe Lösung wurde i. V. bei 20° zu einem zähen rotbraunen Öl eingedampft, das in 30 ccm Xylol aufgenommen wurde. Bei längerem Stehenlassen bei 20° setzte sich das Heptaphenyl-dizink-trilithium in einem wie Grieß aussehenden Kristallbrei ab, der nach einmaligem Waschen mit Xylol bei 20° im Hochvakuum bei 0,02 Torr. getrocknet wurde.

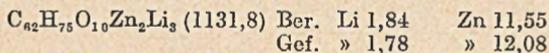
Die farblose und nur an einzelnen Stellen rötlich verfärbte Substanz wird beim Erhitzen unter Stickstoff bei 215° schwarz.

$C_{42}H_{35}Zn_2Li_3$ (691,3)	Ber. Li 3,01	Zn 18,91
	Gef. » 3,11	» 18,93

Eine Lösung von 17,8 mMol Heptaphenyl-dizink-trilithium in 25 ccm Äther wurde mit 5 ccm Dioxan (wie stets durch Destillation über Benzophenonkalium gereinigt) versetzt. Dabei fiel eine uneinheitliche Substanz aus, die in den oberen Teilen (Präparat 1) hellrot und am Boden (Präparat 2) hellockerfarben war. Nach dem Abgießen des Lösungsmittels in den anderen Schenkel des Doppelschlenkrohres und nach dem zweimaligen Waschen mit zurückdestilliertem Lösungsmittel schieden sich aus der Waschflüssigkeit im anderen Schenkel rote Kristalle (Präparat 3) ab.

³¹⁾ Zur Apparatur s. G. Wittig und Mitarbeiter, A. 563, 118 (1949).

Nach dem Entfernen der überstehenden Mutterlauge, aus der 180 mg Diphenyl gewonnen wurden, trocknete man den Inhalt beider Röhre i. V. bei 25° 3 Stunden lang. Präparat 3 war der Analyse nach fast reines Triphenyl-zink-lithium·4 Dioxan (Gef. Li 1,09 Zn 9,85). Schmp. 97—103°. Das hellrote Präparat 1 war der Analyse nach eine Mischung der beiden Zinkkomplexe, und Präparat 2, das mechanisch unter Stickstoff abgetrennt wurde und bei 158—162° schmolz, hatte die Zusammensetzung von Heptaphenyl-dizink-trilithium · 5 Dioxan.



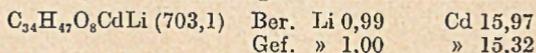
1 g davon in Dioxan färbte sich in der Kälte, stärker in der Hitze wieder rot. Nach der Zersetzung in Wasser ließen sich 100 mg Diphenyl isolieren.

Triphenyl-cadmium-lithium

Diphenyl-cadmium³²). Zu einer Suspension von 17 g (62,5 mMol) fein gepulvertem wasserfreien Cadmiumbromid in 50 ccm Äther ließ man unter Rühren 125 ccm einer 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (125 mMol) zutropfen. Hierauf wurde weiteres Cadmiumbromid (0,4 g) eingetragen, bis der positiv gewordene Gilman-Test wieder negativ ausfiel. Nach dem Verjagen des Äthers zuletzt i. V. bei 50° wurde der Rückstand in einem Doppel-Schlenkrohr über einer Jena-G 4-Fritte mit 100 ccm Benzol mehrmals ausgezogen. Nach Waschen mit zurückdestilliertem Benzol und Trocknen i. V. bei 50° (der andere Schenkel war auf -70° abgekühlt) schmolz das Diphenyl-cadmium bei 168—170° unter leichter Zersetzung. Ausbeute 7,2 g, 43% d. Th.

Triphenyl-cadmium-lithium. 0,78 g (2,9 mMol) Diphenyl-cadmium wurden in 3,2 ccm 0,93-n-lithiumbromid-freier Phenyl-lithium-Lösung (3 mMol) gelöst und mit 10 ccm Dioxan versetzt. Das Triphenyl-cadmium-lithium · 4 Dioxan schied sich in farblosen Nadelchen ab, die sich allmählich schwarz färbten. Sie wurden mit zurückdestilliertem Lösungsmittel gewaschen und i. V. bei 25° getrocknet. Schmp. unter Stickstoff 82—84°.

Zur Analyse wurde der Komplex in überschüssiger 0,1-n-Salzsäure zersetzt und die Lösung mit 0,1-n-Kalilauge gegen Methylorange zurücktitriert. Der Cadmiumgehalt wurde durch Fällen des Cadmiumchlorids mit Pyridin gravimetrisch ermittelt, das Lithium ergab sich aus der Differenz.



B. Darstellung und Reaktionen des Triphenyl-zinn-lithiums

Diphenyl-zinn³³). 57 g kristallisiertes Zinn-II-chlorid wurden zur Entwässerung mit 120 ccm Acetylchlorid und 150 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Absaugen und Trocknen i. V. bei 140° wurden 40 g (0,21 Mol) davon in wenig Äther suspendiert und unter Kühlung und Rühren innerhalb 4 Stunden mit 400 ccm einer 1,05-n-Phenyl-lithium-Lösung (0,42 Mol) umgesetzt. Die tiefrote Lösung reagierte jetzt gegen Phenolphthalein alkalisch. Nun wurde das Reaktionsgut unter äußerer Kühlung mit Wasser zersetzt und durch Zugabe von warmem Benzol das teilweise ausgefallene Diphenyl-

³²) Die Synthese nach A. N. Nesmejanow und L. G. Makarowa (C. 1938, II, 2924) wurde wegen der Unzugänglichkeit der Originalliteratur auf unsere Methodik umgearbeitet.

³³) Die Darstellung nach E. Krause und R. Becker [B. 53, 176 (1920)] wurde modifiziert.

zinn wieder gelöst. Die abgehobene Lösung wurde nach dem Einengen auf etwa 150 ccm bei 40° i. V. in 700 ccm Alkohol eingerührt, wobei sich das Diphenyl-zinn als feiner goldgelber Niederschlag abschied. Ausbeute 42 g entspr. 73% d. Th.

Triphenyl-zinn-lithium. Zu einer Lösung von 2,7 g (10 mMol) Diphenyl-zinn in 5 ccm Benzol fügte man 12,2 ccm einer 0,82-n-lithiumbromid-freien Phenyl-lithium-Lösung (10 mMol); Gilman-Test jetzt positiv. Unter geringer Erwärmung schlug dabei die tiefrote Farbe der Lösung in eine braune um. Nach 4-tägig. Stehenlassen dekantierte man die Lösung von den Kristallen des Triphenyl-zinn-lithiums in den anderen Schenkel des Doppel-Schlenkrohres ab und wusch die Kristalle fünfmal mit zurückdestilliertem Äther-Benzol. Die jetzt fast farblosen Kristalle wurden i. V. bei 60° 2 Stunden lang getrocknet, wobei sie zu einem blaßgelben Pulver zerfielen, das aus dem Komplex mit einer Molekel Äther besteht.

Zur Analyse wurde eine Probe mit Wasser zersetzt, das Lithium-hydroxyd mit 0,1-n-Schwefelsäure titriert, die Lösung mit Salpetersäure mehrfach zur Trockene eingedampft und das abgeschiedene Zinnoxidhydrat nach dem Auswaschen zum Zinndioxyd verglüht.

$C_{22}H_{26}O$ SnLi (431,1)	Ber. Li 1,61	Sn 27,53
	Gef. » 1,62	» 27,04

Umsetzung mit Triphenyl-zinn-bromid. Zu einer ätherischen Lösung von 10 mMol Triphenyl-zinn-lithium fügte man 4,3 g (10 mMol) Triphenyl-zinn-bromid³⁴⁾ vom Schmp. 119–120°, wobei sich ein dunkelgelbes Kristallisat abschied. Nach 24-stünd. Schütteln zersetzte man den Rohrinhalt mit Wasser und extrahierte den nach dem Verjagen des Äthers verbleibenden Rückstand (4,2 g) mit Chloroform, wobei 0,1 g Diphenyl-zinnoxid ungelöst blieben. Nach Vertreiben des Chloroforms erhielt man durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol 3,2 g Hexaphenyl-distannan vom Schmp. 229,5–231°, das mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 231–232° keine Schmelzpunktsdepression zeigte; ferner 0,2 g Tetraphenyl-zinn vom Schmp. 224–225° (Mischprobe mit Vergleichspräparat).

Zersetzung mit Wasser: Eine Lösung von 11,6 mMol Triphenyl-zinn-lithium (aus Diphenyl-zinn und Phenyl-lithium oder aus Triphenyl-zinn-bromid und Lithium in der unten beschriebenen Weise hergestellt) in 50 ccm Äther versetzte man mit 5 ccm luftfreiem Wasser. Hierbei wurde eine sich über etwa 30 min hinziehende Gasentwicklung beobachtet. Gleichzeitig schied sich etwas metallisches Zinn als graues Pulver ab. Das in Äther gelöste Hexaphenyl-distannan wurde von dem an der Luft sich abscheidenden Diphenyl-zinnoxid (0,8 g) befreit. Nach dem Umlösen aus Pyridin schmolz das Hexaphenyl-distannan bei 228–229° (Mischprobe). Ausbeute 2,5 g.

Triphenyl-zinnwasserstoff

a) In dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres wurden auf 10 g feingepulvertes Triphenyl-zinn-bromid (23 mMol) unter Stickstoff 100 ccm trocknes Ammoniak kondensiert. Hierauf fügte man unter Rühren 0,33 g (0,47 mAtom) Lithium in kleinen Anteilen hinzu, wobei die blaue Farbe des gelösten Metalls immer wieder verschwand und erst zum Schluß bestehen blieb. Nach Zusatz von 3,0 g (30 mMol) Ammoniumbromid und anschließend einer Spur Hydrochinon verdrängte man das flüssige Ammoniak mit 50 ccm Äther, führte die Lösung über eine 15a G3-Fritte in den anderen Schenkel über und zog den im anderen Schenkel verbliebenen Rückstand zweimal mit zurückdestilliertem Äther aus. Das ölige Extraktgut wurde durch Filtration über einer 15a G2-Fritte,

³⁴⁾ R. F. Chambers und P. C. Scherer, Am. Soc. 48, 1054 (1926).

die an diesen Schenkel angeschmolzen war, von den ungelöst gebliebenen Nadeln des Hexaphenyl-distannans (Schmp. 231—232°) befreit und in einem an diese Fritte angeschlossenen 8 mm weiten, kapillar ausgezogenen Glasrohr aufgenommen. Von hier aus führte man das Öl in einen Destillierkolben, aus dem unter Stickstoff der Triphenyl-zinnwasserstoff bei 155—157° (0,1 Torr.) überging. Ausbeute der wasserhellen Flüssigkeit 2,7 g (33,5% d. Th.).

Triphenyl-zinn-lithium, das aus Diphenyl-zinn und Phenyl-lithium hergestellt war, lieferte nach dem Zersetzen mit Ammoniumbromid in flüssigem Ammoniak in gleicher Weise Triphenyl-zinnwasserstoff.

b) Zu 4,3 g (10 mMol) Triphenyl-zinnbromid in wenig Äther gab man 12 cc einer 0,93-n-ätherischen Lösung von Lithium-aluminium-hydrid (11,2 mMol). Bei der lebhaften Reaktion ging das Triphenyl-zinnbromid in Lösung. Nach Zugabe von etwa 50 mg Hydrochinon zersetzte man das Reaktionsgut mit 5 cc Methanol und schüttelte es mit Natronlauge durch. Nach der Aufarbeitung wie unter a) erhielt man 1,5 g Triphenyl-zinnwasserstoff vom Sdp._{0,1} 155—157° (43% d. Th.).

Umsetzung mit Salzsäure. Eine Lösung von 0,2 g Triphenyl-zinnwasserstoff in Äther veränderte sich bei Zugabe von Wasser oder Natronlauge nicht; erst nach Zusatz von starker Salzsäure entwickelte sich über 3 Stunden hin Wasserstoff. Aus dem Äther isolierte man 0,2 g farblose Kristalle, die bei 104 bis 105° schmolzen. Nach dem Umlösen aus Äther zeigte das Triphenyl-zinnchlorid den Schmp. 105—106° (Mischprobe).

Umsetzung mit Methyl-lithium. Zu einer Lösung von 2,35 g (7,6 mMol) Triphenyl-zinnwasserstoff in 5 cc Äther ließ man eine 0,42-n-ätherische Methyl-lithium-Lösung zutropfen, wobei unter lebhafter Methan-Entwicklung und Erwärmung ein Niederschlag ausfiel. Der Gilman-Test wurde erst positiv, nachdem 19,9 cc (6,7 mMol) der Lösung hinzugefügt waren.

Nach 30 Minuten wurde das gebildete Triphenyl-zinn-lithium mit 2,9 g (6,7 mMol) Triphenyl-zinn-bromid umgesetzt. Nach der Zersetzung mit Wasser und der fraktionierten Kristallisation aus Benzol gewann man 2,2 g Hexaphenyl-distannan vom Schmp. 229—231° und 0,2 g Tetraphenyl-zinn vom Schmp. 222—225°.

C. Verhalten der Komplexe gegenüber Fluoren

Die Reaktionszeiten und Ausbeuten an Diphenylen-essigsäure bei der Umsetzung der metallorganischen Komplexverbindungen und bei der nachfolgenden Carboxylierung sind in der Tab. I S. 172 zusammengestellt. Es sei daher nur am Beispiel des Triphenyl-magnesium-lithiums der Arbeitsgang beschrieben.

Triphenyl-magnesium-lithium und Fluoren

In zwei Schlenkrohren wurden je 3,5 cc einer 0,86-n-Phenyl-lithium-Lösung (3 mMol) mit 11 cc einer 0,275-n-ätherischen Lösung von Diphenyl-magnesium (3 mMol) und im Vergleichsansatz mit 11 cc Äther allein vermischt. Zu beiden Lösungen wurden gleichzeitig je 0,5 g (3 mMol) Fluoren in 5 cc Äther gegeben. Während der Vergleichsansatz sofort die orangegelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums zeigte, färbte sich die Triphenyl-magnesium-lithium enthaltende Lösung erst nach 2 Stunden gelb, und auch nach 3 Tagen blieb die orangegelbe Farbe in ihrer Intensität deutlich hinter der des Vergleichsansatzes zurück.

Nun wurde der Rohrinhalt durch Einwerfen von festem Kohlendioxyd carboxyliert. Nach Zersetzen mit verd. Salzsäure, Ausäthern und Durchschütteln des

ätherischen Extraktes mit Natronlauge wurden aus der ätherischen Lösung 0,3 g Fluoren vom Schmp. 114—115° aus Methanol zurückgewonnen (aus der Mutterlauge isolierte man 15 mg Diphenyl). Aus der Natronlauge fällte man mit conc. Salzsäure die Carbonsäuren aus und trennte mit Petroläther die darin lösliche Benzoesäure (0,29 g oder 1,4 mMol) von der Diphenylen-essigsäure (47%) vom Schmp. 223—225°.

Der Vergleichsansatz lieferte 0,56 g Diphenylen-essigsäure (89%) vom Schmp. 219—222° und 0,05 g Fluoren.

Diphenyl-magnesium blieb unter den gleichen Bedingungen auf Fluoren ohne Einwirkung, da bei der Aufarbeitung neben 0,45 g Benzoesäure vom Schmp. 120—121° 1 g Fluoren zurückgewonnen wurde.

Diphenyl-fluorenyl-beryllium-lithium

Eine aus 4,1 g Fluoren und 2,7 ccm 0,93-n-Phenyl-lithium-Lösung bereitete Lösung von 2,5 mMol Fluorenyl-lithium wurde mit 0,4 g (2,45 mMol) Diphenyl-beryllium in 5 ccm Äther vereinigt. Aus der orangefelben Lösung fiel mit 5 ccm Dioxan ein gleichfarbiges Pulver aus, das nach Abgießen der Lösung und nach Waschen mit zurückdestilliertem Lösungsmittel 5 Stunden lang i. V. getrocknet wurde (−70° im anderen Schenkel). Das Diphenyl-fluorenyl-beryllium-lithium · 4 Dioxan zersetzt sich im verschlossenen Röhrchen unter Stickstoff oberhalb 160° unter Schwärzung. Analyse wie S. 191 beschrieben.

$C_{41}H_{51}O_8BeLi$ (687,8)	Ber. Li 1,01	Be 1,31
	Gef. » 1,01	» 1,28

Carboxylierung. Eine Lösung davon lieferte bei der Zugabe von festem Kohlendioxid bis zur Entfärbung die Diphenylen-essigsäure in nahezu theoretischer Ausbeute.

D. Verhalten der Komplexe gegenüber Benzophenon

Da die Ausbeuten an Tritanol bei der Umsetzung der Diphenylmetalle und ihrer Komplexverbindungen in Tab. II und III zusammengestellt sind, genügt es, am Beispiel des Diphenylberylliums und Triphenylberyllium-lithiums den Arbeitsgang zu beschreiben.

Diphenyl-beryllium und Benzophenon

Zu einer Lösung von 5,25 mMol Diphenyl-beryllium in 10 ccm Äther fügte man 2 g (11 mMol) Benzophenon in 5 ccm Äther, wobei sich die Lösung vorübergehend intensiv zitronengelb färbte. Nach einstündigem Stehenlassen zersetzte man die Mischung mit Wasser, verjagte den Äther nach dem Trocknen und zerlegte den Rückstand mit Petroläther in das darin lösliche Benzophenon (0,7 g) und Tritanol (1,8 g) vom Schmp. 159—161°.

Triphenyl-beryllium-lithium und Benzophenon

Zu 6 mMol Triphenyl-beryllium-lithium in 20 ccm Äther gab man 3,3 g (18 mMol) Benzophenon, wobei die Lösung gelb wurde. Nach einer Stunde zersetzte man mit Wasser und erhielt neben etwas Benzophenon 31% Tritanol vom Schmp. 159—161°.

E. Verhalten der Komplexe gegenüber Benzalacetophenon

Am Beispiel des Triphenyl-cadmium-lithiums, dessen Umsetzung mit Benzalacetophenon ein Gemisch aller drei zu erwartenden Verbindungen (Diphenyl-styryl-carbinol, Diphenyl-propioiphenon und β -Phenyl-

γ -benzoyl- γ -benzhydril-butyrophenon) liefert, sei der Arbeitsgang beschrieben. Die Ausbeuten bei der Umsetzung der Diphenylmetalle und ihrer Komplexe mit Benzal-acetophenon unter sonst gleichen Bedingungen sind in den Tab. V und VI zusammengestellt.

Triphenyl-cadmium-lithium und Benzal-acetophenon

Zu der aus 0,98 g (3,7 mMol) Diphenyl-cadmium in 10 ccm Äther und 2,8 ccm einer 1,3-n-Phenyl-lithium-Lösung (3,7 mMol) erhaltenen Mischung wurden 2,3 g (11 mMol) Benzal-acetophenon³⁵ in 20 ccm Äther gegeben. Unter Trübung und schwacher Erwärmung färbte sich die Lösung gelb. Sie wurde sofort hydrolysiert. Aus der ätherischen Schicht fielen 0,1 g β -Phenyl- γ -benzoyl- γ -benzhydril-butyrophenon³⁶) (1,8%) aus, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 179–180° schmolz (Mischprobe). Nach dem Verjagen des Äthers ließen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol 21% Diphenyl-propiofenon vom Schmp. 92–93° und dann aus Essigsäure-butylester 6% Diphenyl-styryl-carbinol vom Schmp. 108–111° gewinnen (Mischprobe mit den reinen Vergleichspräparaten ergaben keine Depressionen).

F. Selbstzersetzung bei metallorganischen Komplexverbindungen

Diphenyl-trityl-beryllium-natrium

In Äther. Zu einer Lösung von 0,59 g (3,6 mMol) Diphenyl-beryllium in wenig Äther fügte man 40 ccm einer 0,09-n-ätherischen Lösung von Trityl-natrium³⁷) (3,6 mMol), wobei keine Farbaufhellung zu beobachten war. Beim Einengen auf etwa ein Drittel kristallisierten rote Prismen aus, die nach dem Trocknen i. V. bei 30° den Schmp. 84–85° zeigten.

Analyse wie beim Triphenyl-beryllium-lithium S. 191 beschrieben. Das abgeschiedene Tritan wurde ebenfalls zur Wägung gebracht. Diphenyl-trityl-beryllium-natrium · 2 Äther.

$C_{39}H_{45}O_2BeNa$ (577,8)	Ber. Na 3,98	Be 1,56	$(C_6H_5)_3CH$ 42,28
	Gef. » 3,78	» 1,50	$(C_6H_5)_3CH$ 42,02

In Tetrahydrofuran. 0,22 g (1,33 mMol) Diphenyl-beryllium wurden in 5 ccm Tetrahydrofuran gelöst, das nach dem Trocknen über Natrium anschließend durch Destillation über Benzophenon-kalium unter Stickstoff gereinigt war. Hierzu wurden 1,33 mMol Trityl-natrium gegeben, das durch Eindampfen aus 10,5 ccm einer 0,126-n-Lösung erhalten war. Die tiefrote Lösung zeigte nach 2 Tagen und anschließendem 3-stünd. Erhitzen auf 100° äußerlich keine Veränderung. Nach Zusatz von 2,5 ccm 1-n-ätherischem Methanol bis zur Entfärbung destillierte man das Lösungsmittel i. V. ab, ätherte den Rückstand aus und nahm das Reaktionsprodukt nach dem Vertreiben des Äthers in Äthanol auf. Hierbei blieben etwa 10 mg p-Benzhydril-tetraphenyl-methan, das der Trityl-natrium-Lösung entstammte, und 20 mg Tritan ungelöst. Den Rückstand der Mutterlauge behandelte man mit Petroläther, wobei 0,24 g 5,5,5-Triphenyl-pentanol vom Schmp. 102–108° verblieben (57% d. Th.). Es schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 115–116° (Mischprobe mit Vergleichspräparat)³⁸). Aus der Mutterlauge ließen sich noch 42 mg Tritan vom Schmp. 78–81° isolieren (Gesamtausbeute daran 19% d. Th.).

³⁵) Das nach Org. Synth. I, 78 (1948) hergestellte Präparat wurde i. V. destilliert; Schmp. 55–57°.

³⁶) E. P. Kohler und W. D. Petersen, Am. Soc. 55, 1073 (1933).

³⁷) Dargestellt nach W. R. Ronfrow jr. und C. R. Hauser, Org. Synth. II, 607 (1948).

³⁸) G. Wittig und O. Bub, A. 566, 127 (1950).

Diphenyl-trityl-zink-natrium

In Äther. Nach Vereinigung von 1,53 g (7 mMol) Diphenyl-zink in wenig Äther und 53 cem einer 0,13-n-ätherischen Lösung von Trityl-natrium (7 mMol) fielen aus der roten Lösung große kubische Kristalle von dunkelroter Farbe aus. Auf das Umkristallisieren mußte verzichtet werden, da die Lösung bei 50° an der Wand einen Spiegel von metallischem Zink abscheidet. Das Diphenyl-trityl-zink-natrium · 2 Äther schmolz im verschlossenen Rohr unter Stickstoff bei 77–80° u. Zers.

Analyse wie beim Triphenyl-zink-lithium S. 192 beschrieben; doch wurde vor der Fällung des Zinks vom ausgeschiedenen Tritan abfiltriert, das ebenfalls ausgewogen wurde.

$C_{39}H_{45}O_2ZnNa$ (634,1)	Ber. Na 3,63	Zn 10,31	$(C_6H_5)_3CH$ 38,51
	Gef. » 3,50	» 10,65	$(C_6H_5)_3CH$ 38,54

In Tetrahydrofuran. Bei der Vereinigung von 4,4 mMol Diphenyl-zink und 4,3 mMol Trityl-natrium in 10 cem gereinigtem Tetrahydrofuran erwärzte sich die Mischung schwach. Nach 3-stünd. Erhitzen auf 100° war die dunkelrote Farbe der Lösung unverändert geblieben. Nach dem Verdrängen des Lösungsmittels durch Äther hydrolysierte man, wobei das zwischen den Schichten sich ansammelnde metallische Zink wieder in Lösung ging. Aus der gelben ätherischen Lösung (Triphenylmethyl!) schieden sich beim Stehenlassen an der Luft 0,12 g Ditrityl-peroxyd (11%) ab, die nach dem Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff bei 181–183° schmolzen (Mischprobe). Den nach dem Verjagen des Äthers erhaltenen Rückstand nahm man in Petroläther auf, wobei 3,7% Tritanol ungelöst blieben. Das hierin lösliche Tritan (0,44 g, 42% d. Th.) schmolz nach dem Umlösen aus Äthanol bei 85–87°.

Diphenyl-trityl-cadmium-natrium

Nach der Vereinigung von 0,4 g (1,5 mMol) Diphenyl-cadmium und 13,5 cem einer 0,11-n-ätherischen Trityl-natrium-Lösung (1,5 mMol) schieden sich aus der dunkelroten Lösung schwarze Flocken von metallischem Cadmium ab, das nach 5 Tagen in Quecksilber aufgenommen und qualitativ nachgewiesen wurde. Aus der hellrot gewordenen Lösung fielen nach der Zersetzung mit Wasser und eintägigem Stehenlassen an der Luft aus der ätherischen Schicht 0,36 g Ditrityl-peroxyd vom Schmp. 179–181° aus. Ausbeute 93% d. Th.

Zum gleichen Resultat führte die Umsetzung in Tetrahydrofuran statt in Äther.

Diphenyl-trityl-zinn-natrium

1,6 g (5,9 mMol) Diphenyl-zinn wurden in 53 cem einer 0,11-n-ätherischen Trityl-natrium-Lösung (5,8 mMol) gelöst. Nach dem Einengen auf etwa 10 cem schieden sich bei –70° die tiefroten Kristalle des Diphenyl-trityl-zinn-natriums ab, die nach dem Umlösen und Trocknen bei 60° i. V. 1 Mol. Äther pro Mol. Komplex behielten.

Analyse wie beim Triphenyl-zinn-lithium S. 194 beschrieben.

$C_{35}H_{35}O SnNa$ (613,3)	Ber. Na 3,75	Sn 19,4
	Gef. » 3,77	» 18,8

G. Molekulargewichtsbestimmungen metallorganischer Verbindungen

Apparatives

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden ebullioskopisch in einem von A. Rieche³⁹⁾ beschriebenen Apparat durchgeführt, der für das Arbeiten unter Stickstoff in der aus Fig. 8 ersichtlichen Weise abgeändert war.

³⁹⁾ B. 59, 2181 (1926).

Die Lösung der zu messenden Verbindung, sofern sie nicht in Pastillen dem siedenden Äther zugegeben werden konnte, befand sich in der oben verschlossenen Bürette B und wurde anteilweise zu dem im Kolben K siedenden Lösungsmittel hinzugefügt. Zur Vermeidung von Siedeverzügen diente etwa 2 mm lange

Vakuumsiedesteine von der Firma J. P. Pöllath (Zeil a. Main), die sich besser als Platintetraeder bewährten. Das Lösungsmittel füllte den Kolben K bis zum Hals. Bei richtiger Füllung des Apparates stieg durch das Steigrohr S ein Gemisch von Lösungsmittel und Dampf und blies durch die Düse D gegen das Quecksilbergefäß Q, in dem sich die Kugel eines Beckmann-Thermometers befand. Der Dampf kondensierte sich an den ersten beiden Windungen des eingehängten Kühlers und lief mit dem überblasenen Lösungsmittel durch das Fallrohr F zurück. Druckgleichheit mit der Atmosphäre wurde durch den Hahn H gewährleistet, der während der Messung geöffnet war. An ihm strömte über ein T-Stück ein langsamer Stickstoffstrom vorbei. Konstanter Gasdruck wurde durch einen Gasdruckregler nach J. Marek⁴⁰⁾ erhalten. Bei richtiger Siedegeschwindigkeit, die durch einen Mikrobrenner unter K geregelt wurde, trat sehr bald Temperaturkonstanz auf 0,002° ein. Zur Vermeidung von Luftzug wurde der gesamte rechte Teil der Anlage einschließlich des Brenners und unteren Teils des Thermometers in einen Kasten gebracht, der mit den passenden Schlitzen für Kühler und Thermometer versehen war.

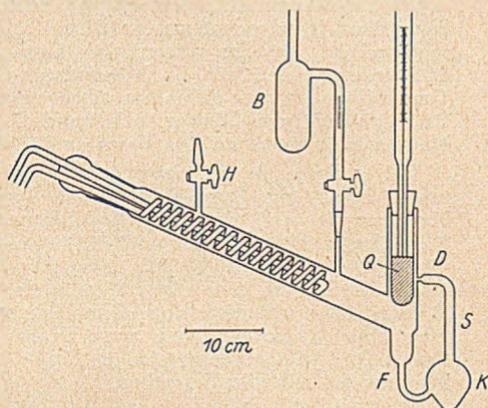


Fig. 8

Vorher wurde der Apparat mit Chromschwefelsäure gereinigt, vorgetrocknet und die Restfeuchtigkeit durch Erwärmung im Hochvakuum beseitigt. Nun wurde auf den noch evakuierten Apparat das in Fig. 9 gezeigte Gefäß über den Hahn H aufgesetzt.

Es war zu etwa ein Drittel mit einer ätherischen Lösung von Benzophenonkalium beschickt. Hiermit wurde nun die ganze Apparatur durchgespült, wobei sich die Lösung nicht entfärben darf. Sie wurde durch den Hahn H mit Schliß zurückgegossen und dann der Äther aus dem Gefäß (Fig. 9) in den Kolben K destilliert. Mit dem Äther wurde wiederum die Anlage durchgespült und nach dem Zurückgießen in das Vorratsgefäß die Reinigungsoperation fünfmal wiederholt. Bei der letzten Destillation füllte der Äther den Kolben K und diente als Lösungsmittel für die Messungen. (Wie Spülungen mit Äther zeigten, der über Dibiphenylketonkalium destilliert war, werden die Meßergebnisse nicht beeinflusst, wenn man statt dessen das Metallketyl des Benzophenons mit dessen höherem Dampfdruck verwendet.)

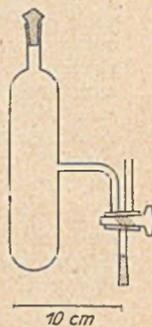


Fig. 9

Die Resultate wurden nach der bekannten Formel: $M = \frac{K \cdot e}{G \cdot T}$

berechnet, worin M das gefundene Molekulargewicht, e die Einwaage der Verbindung in g, T die beobachtete Temperaturdifferenz in Grad Celsius, G die Einwaage

⁴⁰⁾ A. Stähler, Handbuch der Arbeitsmethoden in der anorg. Chemie, I. Bd. S. 514 (1913).

des Lösungsmittels in Gramm und K die ebullioskopische Konstante bedeutet ($K_{\text{Äther}} = 2,15$, $K_{\text{Aceton}} = 1,73$).

Zur Durchführung der Messungen

Phenyl-lithium. In einem Doppel-Schlenkrohr, das mit einem Durchschlagsventil (Fig. 10) versehen war, wurden 18 g Diphenyl-quecksilber und 2 g Lithium-schnitzel in 100 cem Äther, der über Benzophenon-kalium destilliert war, 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Umsetzung wurde vom abgeschiedenen Quecksilber-Lithium-Schlamm über einer 15aG4-Fritte abfiltriert. Das die Phenyl-lithium-Lösung enthaltende Rohr wurde abgetrennt und mit seinem Durchschlagsventil an das Vorratsgefäß der Bürette B (Fig. 9) angeschmolzen.

Bei waagrecht gedrehter Anlage wurde der unter Glas eingeschmolzene Nagel durch eine Magnetspule auf das Durchschlagsventil des Schlenkrohres geschlagen und stellte so die Verbindung der beiden Gefäße her. Anschließend wurde die Lösung in das Vorratsgefäß der Bürette B übergeführt und diese abgeschmolzen, wobei ein schwacher Stickstoffstrom vom Hahn H her durch die Anlage strich. Durch Drehen der ganzen Anlage kippte man nun einen Teil der Lösung in die Bürette, die mit dem Vorratsgefäß verbunden ist.

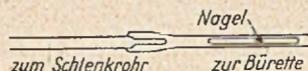


Fig. 10

Nachdem sich Temperaturkonstanz des im Kolben K siedenden Äthers eingestellt hatte, ließ man die ätherische Lösung aus der Bürette zufließen. Die neue Temperaturkonstanz stellte sich rasch wieder ein. Auf diese Weise konnten für eine Meßreihe vier bis fünf Einzelmessungen bei einer Gesamtflüssigkeitsmenge von 15–20 cem ausgeführt werden.

Nach beendeter Ablesung ließ man zur Gehaltsbestimmung der Phenyl-lithium-Lösung erkalten, leitete direkt durch den Hahn H Stickstoff ein und entfernte den eingehängten Kühler. An seiner Stelle wurde mittels eines durchbohrten Gummistopfens eine Pipette eingeführt, die am unteren Ende so gebogen war, daß sie möglichst weit in die Lösung eintauchen konnte. Nachdem sie vom Stickstoff durchspült war, wurde sie in die Lösung geschoben und durch den Überdruck des Stickstoffs mit der Lösung bis zur Marko gefüllt. Hierauf wurde diese in ein Schlenkrohr abgelassen, in dem eine Bestimmung des „freien Alkalis“ nach $K.$ Ziegler und Mitarbeitern⁴¹⁾ vorgenommen wurde. Die gleiche Bestimmung wurde mit einem aliquoten Teil der in der Bürette noch vorhandenen Phenyl-lithium-Lösung durchgeführt. Bei den vergleichenden Gehaltsbestimmungen zeigte sich, daß im Zuge der Messungen etwa 3% des Phenyl-lithiums zersetzt wurden. Da die entstandenen Produkte ebenfalls an der Siedepunkterhöhung beteiligt sind und der mögliche Fehler für die angestellten Überlegungen nur gering sein kann, wurde der zersetzte Anteil nicht in die Berechnung des Molekulargewichtes einbezogen.

Benzyl-lithium. Eine Lösung davon wurde aus 19 g Dibenzyl-quecksilber und 3 g Lithium in 100 cem Äther hergestellt. Nach 36-stünd. Schütteln kristallisierte man das gebildete Benzyl-lithium um, dessen ätherische Lösung in der unter Phenyl-lithium beschriebenen Weise in die Bürette übergeführt und gemessen wurde.

Tetraphenylbor-lithium. Die Bürette B wurde durch einen Normalschliff ersetzt und das Präparat in Pastillen zugegeben. Als Lösungsmittel diente hier reines Aceton.

Triphenylberyllium-lithium. Die abgewogene Komplexverbindung wurde in das Vorratsgefäß B gegeben, das als Meßkolben eingerichtet war. Hierauf konden-

⁴¹⁾ A. 473, 22 (1929).

sierte man von einer ätherischen Benzophenon-kalium-Lösung soviel Äther darauf, bis das Gefäß 25,00 ccm Lösung enthielt. Nachdem durch Titration der Lithiumgehalt eines aliquoten Teiles zur Kontrolle bestimmt war, wurde in der vorher beschriebenen Weise gemessen.

Diphenyl-zink und Phenyl-lithium. Die ätherischen Lösungen beider Verbindungen befanden sich in zwei Büretten, die abwechselnd über einem Normal-schliff aufgesetzt werden konnten. Aus ihnen ließ man die gelösten Präparate in dem gewünschten Molverhältnis 1:1 oder 2:3 zufließen⁴²⁾.

Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe VI¹⁾ Über eine Bildungsweise des Benzyl-penicillins (Penicillin G) aus Benzyl-penicilloinsäure

Von Oskar Süss

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle u. Co.)

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 8. November 1950)

Durch die umfangreichen Arbeiten englischer und amerikanischer Forschergruppen²⁾ über den chemischen Aufbau des Penicillinmoleküls konnte der sichere Nachweis für das Vorhandensein eines β -Lactamringes erbracht werden. Dieser Ring ist Bestandteil einer Dipeptidkette und enthält als Substituent eine Aminogruppe, die ihrerseits im Falle des Penicillins G durch einen Phenacetylrest substituiert ist (s. Formel II, Seite 203).

Neben rein chemischen Befunden, vor allem dem milden reduktiven Abbau des Penicillins G zum Desthiopenicillin und dem Phenacetyl-1-alanyl-d-valin³⁾ sprechen für die β -Lactamstruktur die Ergebnisse der physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden, das spektroskopische Bild im Ultrarot und die durch Fourieranalyse erhaltenen Diagramme aus den Elektronendichte-Bestimmungen.

Unter der Einwirkung hydrolysierender Agenzien wird eine im Penicillinmolekül vorhandene latente Carboxylgruppe unter Aufnahme von 1 Mol Wasser leicht freigelegt, wobei eine Dicarbonsäure, die Penicilloinsäure, entsteht.

Dieser Vorgang, der sich auch unter der Einwirkung des spezifisch wirksamen Enzyms Penicillinase abspielt, erklärt sich zwang-

⁴²⁾ Die tabellarische Zusammenstellung der Meßergebnisse und weitere Einzelheiten findet man in der Dissertation von G. Lange, Tübingen (1950).

¹⁾ V. Mittel., A. 569, 153 (1950).

²⁾ The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press., 1949.

³⁾ Ebenda, S. 256—258.

los mit einer Ringöffnung an der β -Lactambrücke unter Aufnahme von 1 Mol Wasser und kommt dem hydrolytischen Abbau eines Polypeptids gleich.

Der Dipeptid-Charakter des Penicillins manifestiert sich weiterhin in seiner Eigenschaft, gleich einer Reihe anderer natürlicher Antibiotica mit peptidischem Aufbau, bei der Hydrolyse Aminosäuren zu geben, von denen zum mindesten eine sich als die unnatürliche, rechtsdrehende Form erweist⁴⁾. Bei der Säurehydrolyse des Penicillins entsteht die Rechtsform des Penicillamins.

Auf dem Wege der Synthese war es bisher noch nicht gelungen, den endgültigen Nachweis für das Vorhandensein eines β -Lactamringes zu erbringen. Bei der einzigen, bisher bekanntgewordenen Penicillin-Synthese von Du Vigneaud⁵⁾ werden die Komponenten, d-Penicillamin und 4-Methoxymethylen-2-benzyl-5-oxazolol in Reaktion gebracht. Bei glattem Verlauf der Kondensation konnte man zunächst ein synthetisches Produkt mit der für das Penicillin lange diskutierten Azlaktoneformel erwarten. In einer Isomerisierungsreaktion, wobei die Iminogruppe des Thiazolidinringes mit dem Azlaktone ring in Reaktion treten müßte⁶⁾, wäre ein Übergang in die β -Lactamform denkbar, doch fehlt für die Annahme eines derartigen Reaktionsverlaufs die experimentelle Beweisführung.

Die Reaktionsfähigkeit des Imidwasserstoffatoms der basischen Gruppe im Thiazolidinring mit den Carboxylgruppen acylierter Aminosäuren unter Polypeptidbildung haben wir in einer früheren Arbeit⁷⁾, die die Darstellung der 3-Phenacetyl-5,5-thiazolidin-4-carbonsäure zum Gegenstand hatte, bewiesen. In glatter Reaktion gelang es, die Phenacetursäure mit dem Ester der 5,5-Thiazolidin-4-carbonsäure im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart von Phosphorchloriden zur Umsetzung zu bringen.

Es war naheliegend, diese Kondensationsreaktion auf den β -Monomethylester der Penicilloinsäure zu übertragen. Bei dieser Säure sind die Reaktionskomponenten der obigen Umsetzung Bestandteile des Moleküls. Bei positivem Verlauf der Reaktion konnte man in einer intramolekularen Umsetzung der α -ständigen Carboxylgruppe des Phenacetursäurerestes mit dem Imidwasserstoffatom des Thiazolidinringes die Schließung des β -Lactamringes unter Bildung des Esters vom Penicillin G erwarten. In dieser Richtung mit dem β -Methylester der Benzyl-penicilloinsäure unternommene Versuche blieben erfolglos. Es gelang uns nicht, das Entstehen einer antibiotisch wirksamen Substanz in vitro nachzuweisen. Den Angaben

⁴⁾ Vgl. z. B. H. Vonderbank, *Pharmazie*, Jahrg. 5, S. 315.

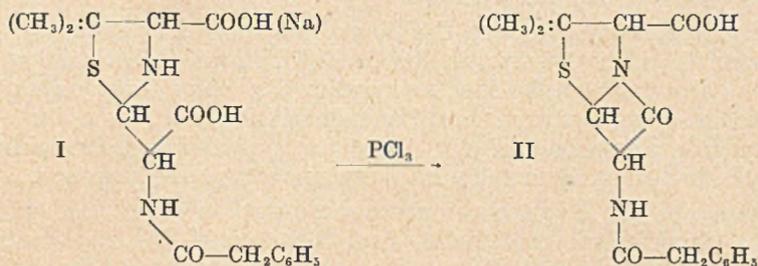
⁵⁾ F. P. 944 395 und ²⁾ Seite 1018—1023.

⁶⁾ Vgl. Erlenmeyer, *Reaktion von Aminen mit Azlaktone* A. 337, 285 (1904) sowie Bergmann, *Peptidbildung aus Azlaktone*, A. 449, 277 (1926).

⁷⁾ A. 564, 5463 (1949).

der Literatur zufolge²⁾ ist die Wirksamkeit der Penicillin-ester im Vergleich mit der des freien Penicillins und seines Natriumsalzes im Vitrotest gering, womit die Nachweismöglichkeit minimaler Mengen an gebildetem Benzyl-penicillin-methylester als fraglich erscheinen mußte. Um zu dem freien Benzyl-penicillin gelangen zu können, verwendeten wir für weitere Versuche die Benzyl-penicilloinsäure selber bzw. ihr β -Natriumsalz. Diese wurden in Benzol suspendiert und das Gemisch in Gegenwart von Phosphortrichlorid erhitzt. Schon beim ersten Versuch konnten wir in dem Butylacetat-Extrakt, der nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges aus der Reaktionslösung erhalten war, mit Hilfe der Flemingschen Lochtestmethode gegen *Staphylococcus aureus* eine deutliche antibiotische Wirkung feststellen. Bei Wiederholungsversuchen traten zeitweise negative Resultate auf. Die Ausfälle konnten völlig ausgeschaltet und gleichzeitig eine beachtliche Verbesserung der Ausbeute an wirksamer Substanz erzielt werden bei Mitverwendung geringer Mengen schwächerer Basen bei der Kondensation. Ihre Wirkung beruht vermutlich auf einer Bindung der bei der Reaktion entstehenden und das gebildete Penicillin zerstörenden Salzsäure.

Die Versuche wurden durchgeführt, sowohl mit dem β -Natriumsalz der auf analytischem Wege aus natürlichem Penicillin G gewonnenen Penicilloinsäure, wie auch mit synthetischem Material. Erwartungsgemäß lagen die Ausbeuten an wirksamer Substanz bei der auf biologischem Wege gewonnenen Säure, die in ihrem sterischen Aufbau dem natürlichen Penicillin nahesteht, günstiger. Der Reaktionsverlauf wird durch folgende Formulierungen wiedergegeben:



Die Umsetzung verläuft am günstigsten beim Erwärmen des Reaktionsgemisches. Dieser Vorgang darf nur von kurzer Dauer sein, da bei längerem Erhitzen das gebildete Benzyl-penicillin infolge seiner Temperaturempfindlichkeit wieder zerstört wird. Die Umsetzung ist von Nebenreaktionen begleitet, die zur Bildung höhermolekularer Verbindungen führen. Zahlreiche Versuche zur Erhöhung der sehr schlechten Ausbeute an wirksamer Substanz brachten bis jetzt keinen durchschlagenden Erfolg. Eine Verbesserung der Ausbeute erzielten wir bei der Verwendung von Dioxan

an Stelle von Benzol als Lösungsmittel. Sie konnte wesentlich gesteigert werden durch Zusatz etwa molarer Mengen Eisessig, eine Feststellung, die durch viele Versuche erhärtet werden konnte und mit der Bildung eines den Ringschluß begünstigenden, gemischten Anhydrids⁶⁾ aus Essigsäure und Penicilloinsäure erklärt werden könnte.

Identitätsnachweis des synthetischen Produktes mit dem natürlichen Penicillin

Nach Feststellung einer antibiotisch wirksamen Substanz in den Phosphatauszügen des Reaktionsgemisches war noch nicht der sichere Nachweis für das Vorliegen von Penicillin G erbracht. Die Ausbeute an wirksamer Substanz erwies sich als äußerst gering. Einen Anhaltspunkt für die jeweils erzielten Ausbeuten erhielten wir durch vergleichende Messung der mit dem synthetischen Produkt erzielten Hemmkreise und einer Standardlösung mit natürlichem Penicillin G. Zwar konnte mit der Rückgewinnung des größten Teils der eingesetzten unwirksamen Benzyl-penicilloinsäure aus dem Phosphatauszug auf einen geringen Umsetzungsgrad geschlossen werden, doch war auch mit der Bildung anderer phosphatlöslicher Nebenprodukte zu rechnen, die wirksam sein konnten.

Den ersten Anhaltspunkt für eine Analogie unserer antibiotisch wirksamen Substanz mit dem natürlichen Penicillin G erhielten wir durch die Beobachtung ihrer Instabilität bei kurzem Aufbewahren in wäßriger Lösung wie auch in organischen Lösungsmitteln bei etwas erhöhter Temperatur.

Die nach dem Ansäuern der Phosphatlösung in organische Lösungsmittel übergeführte antibiotisch wirksame Substanz konnte durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd angereichert werden, in einem Zonenabschnitt, der etwa dem des Chromatogrammes von einem Gemisch aus natürlichem Penicillin G und Benzyl-penicilloinsäure im Vergleichsversuch entsprach.

Auch bei der Papierchromatographie verhielt sich das synthetische Produkt wie natürliches Penicillin G (vgl. Fig. 1). Das Bild ändert sich nicht bei Verwendung eines Gemisches der beiden Penicilline.

In seiner selektiven Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterienarten zeigt das synthetische Produkt das Verhalten von natürlichem Penicillin G. Die höhere Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* und die Unwirksamkeit gegen *Bacterium coli* (vgl. Fig. 3 und 4) steht in völliger Übereinstimmung mit dem Verhalten des

⁶⁾ Vgl. Th. Wieland u. R. Sehring, Peptid-Synthese mit gemischten Anhydriden. A. 569, 122 (1950).

natürlichen Antibioticums. Den endgültigen Nachweis für die Identität des synthetischen mit natürlichem Penicillin G konnten wir mit Hilfe des Penicillinase-testes erbringen. Der Übergang von Benzyl-penicillin in Benzyl-penicilloinsäure unter der Wirkung des Enzyms Penicillinase, wobei die antibiotische Wirkung völlig aufgehoben wird, ist eine spezifische Nachweisreaktion für Penicillin.

Mit dem positiven Ausfall des Penicillinase-testes (vgl. Fig. 2) ist der sichere Nachweis für die Bildung von Penicillin G bei der Einwirkung von Phosphortrichlorid auf Benzyl-penicilloinsäure im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart geringer Mengen von Basen erbracht⁹⁾.

Unsere weiteren Versuche waren auf die Reindarstellung des auf synthetischem Wege erhaltenen Benzyl-penicillins, seine Abtrennung von Nebenprodukten und Ausgangsmaterial, der Penicilloinsäure, gerichtet.

Als Verbindung mit schwach basischen Eigenschaften verbleibt der weitaus größte Teil der Benzyl-penicilloinsäure nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges und Extrahieren mit Lösungsmittel in der wäßrigen Phase, ein kleiner Anteil geht mit dem Penicillin in das Lösungsmittel über. Bei Wiederholung dieser Operation waren große Verluste an wirksamer Substanz aufgetreten, so daß wir es vorzogen, die weitere Reinigung durch chromatographische Adsorption und nachfolgende Gegenstromverteilungen zu versuchen in enger Anlehnung an die von Du Vigneaud²⁾ angewandte Methode bei der Reindarstellung seines auf anderem Wege gewonnenen Penicillins G.

Eine Anreicherung durch Adsorption an Aluminiumoxyd in einer chromatographischen Säule erwies sich als durchführbar. Es gelang, die Begleitsubstanzen zu einem großen Teil, aber nicht völlig abzutrennen. Auch bei mehrmaliger Wiederholung der Chromatographie verblieben phosphatlösliche, vermutlich in ihrem Molekularbau dem Penicillin ähnliche Bestandteile in dem die wirksame Substanz enthaltenden Zonenabschnitt. In Anbetracht der fortgesetzt auftretenden Verluste und der von vornherein schlechten Ausbeute an Penicillin bot jedoch die Adsorptionsmethode keine Aussicht für eine Reingewinnung des in minimaler Menge vorhandenen Penicillins.

Wir versuchten nun durch Verbindung der Chromatographie mit der Gegenstromverteilung zum Ziel zu gelangen. Bei wiederholter

⁹⁾ Über die zahlreichen, von englischen und amerikanischen Forschern durchgeführten Versuche, ausgehend von der Benzyl-penicilloinsäure unter Anwendung verschiedenster Kondensationsmittel den β -Lactamringschluß zu erreichen, wird in dem Compendium „The Chemistry of Penicillin“ Princeton University Press, Seite 861—866 berichtet. Der Nachweis für eine Penicillinbildung konnte in keinem Fall erbracht werden.

Anwendung des letzteren Verfahrens erreichten wir schließlich einen Reinheitsgrad von 104 I. E. pro mg Trockensubstanz. Damit war die Leistungsfähigkeit dieser Methode für die weitere Abtrennung von Beimengungen aus dem Rohprodukt erschöpft.

Als vorteilhaft für die Reinigung des auf biologischem Wege gewonnenen Penicillins hat sich seine Fällbarkeit mit tertiären organischen Basen erwiesen, von denen das N-Äthylpiperidin und das Triäthylamin²⁾ praktische Verwendung gefunden haben. Auch bei der Fällung unseres synthetischen Benzyl-penicillins mit Triäthylamin konnte ein Anreicherungs-effekt erzielt und damit gleichzeitig ein weiterer Nachweis für das völlig gleiche Verhalten mit dem natürlichen Penicillin G erbracht werden.

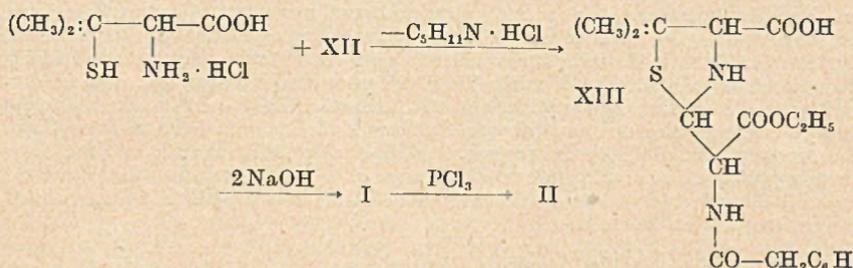
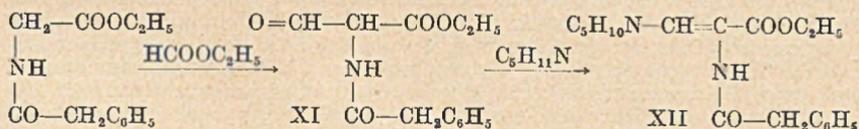
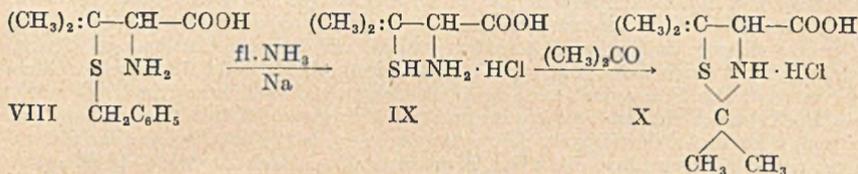
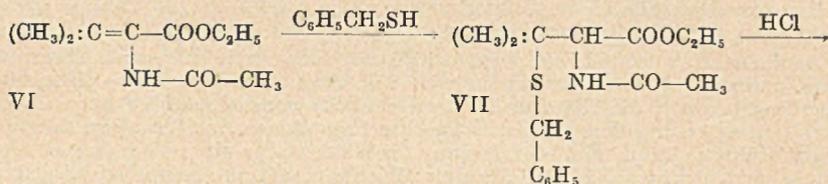
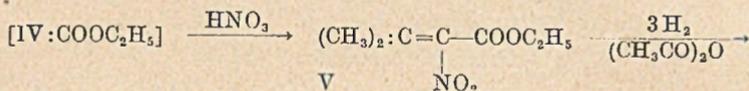
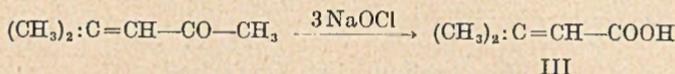
Versuche zur weiteren Erhöhung des Reinheitsgrades scheitern vorläufig an der schlechten Penicillin-Ausbeute, die den Einsatz untragbar großer Materialmengen erforderlich machen würde. In Hunderten von Versuchen, wobei die Bedingungen, insbesondere das Kondensationsmittel, bei der Ringschlußreaktion mannigfach variiert wurden, ist es uns nicht gelungen, die Ausbeute wesentlich zu steigern. Der von uns aufgefundenen Bildungsweise des Penicillins kann demnach vorläufig keine wirtschaftliche Bedeutung beigemessen werden.

Legt man den für das natürliche Penicillin G mit einer bestimmten räumlichen Konfiguration erzielbaren Reinheitsgrad, der in der Literatur mit etwa 1600 I. E./mg angegeben wird, zugrunde, so erscheint es fraglich, ob es prinzipiell möglich ist, den Reinheitsgrad bei einem rein synthetischen Produkt über 200 I. E./mg zu steigern, da bei dem Vorhandensein von 3 asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Penicillin-molekül das gleichzeitige Entstehen von 8 Stereoisomeren möglich ist, von denen nur eine Form wirksam sein dürfte.

Die Penicillinbildung verläuft unter Versuchsbedingungen, die für die Darstellung acylierter Polypeptide aus acylierten Aminocarbonsäuren und Aminocarbonsäuren bzw. deren Estern angewandt wurde. Sie ist als eine Ringschlußreaktion zwischen der in dem Molekül als Bauelement vorhandenen Phenacetursäure und der Thiazolidin-carbonsäure aufzufassen. Von der strukturchemischen Seite gesehen glauben wir damit einen Beitrag für die Konstitution des Penicillins als die eines bicyclischen Dipeptids mit β -Lactamstruktur erbracht zu haben.

Im experimentellen Teil soll nochmals zusammenfassend berichtet werden über die Darstellung der Zwischenprodukte. In Anlehnung an die in früheren Veröffentlichungen beschriebenen Methoden wurde ihre Herstellung vereinfacht und verbessert, so daß sie auch in größerem Maßstab zugänglich sind.

Unter Einbeziehung sämtlicher Zwischenstufen ergibt sich für die Synthese folgendes Formelbild:



Aus rein wirtschaftlichen Erwägungen wurden unsere biologischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet vor etwa 1 1/2 Jahren abgebrochen. In entgegenkommender Weise gestattete mir unsere Werksleitung, die bei der synthetischen Bearbeitung dieses Gebietes erhaltenen Versuchsergebnisse wissenschaftlich weiter zu verfolgen und abzurunden. Diese Arbeiten fallen nunmehr außerhalb des Rahmens unserer Arbeitsgebiete und sollen mit dieser Abhandlung ihren vorläufigen Abschluß finden.

Bei der biologischen Auswertung unserer Versuchsergebnisse erfreute ich mich der Unterstützung von Herrn Dr. W. Klendauer.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. M. Schmitt durchgeführt.

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

(Mitbearbeitet von W. Schäfer und M. Grundkötter)

β,β -Dimethylacrylsäure (III)

Aufbauend auf den Arbeiten von Barbier und Léser¹¹⁾ haben wir die Darstellungsmethode für die β,β -Dimethylacrylsäure vereinfacht, so daß sie auch technisch gut zugänglich geworden ist.

In einem offenen 300 l fassenden, emaillierten Kessel mit Rührwerk, Thermometer und zweiteiligem Holzdeckel werden 150,3 kg einer 20,6 Gew. proc. Natronlauge gegeben und die Flüssigkeit durch ein Kältegemisch auf 10° abgekühlt. Nach Inangangsetzung einer am Kessel angebrachten Abzugsvorrichtung wird unter gutem Rühren (120 U/min.) durch ein in die Natronlauge eintauchendes, an der Bombe angebrachtes Bleirohr flüssiges Chlor einlaufen gelassen. Die Zugabe erfolgt so, daß die Temperatur 25° nicht übersteigt. Die Chloraufnahme wird durch laufende Titration zwischenzeitlich entnommener Proben mit arseniger Säure verfolgt. Nach etwa 2 Stunden ist die erforderliche Chlormenge (20 kg, entsprechend einer Natriumhypochloritkonzentration von 11,7 Gew. proc.) aufgenommen. Die Flüssigkeit muß nach Beendigung der Chlorzugabe noch stark alkalisch reagieren. Unter weiterem guten Kühlen und Rühren werden nun auf einmal 9 kg frisch destilliertes Mesityloxyd zugegeben. Die Oxydationsreaktion setzt unter stetigem Ansteigen der Temperatur ein. Nach etwa 10—15 Minuten ist die für die Umsetzung notwendige Reaktionstemperatur von 65°, die nicht überschritten werden darf, erreicht. Nunmehr setzt unter starkem Schäumen und Chloroformbildung eine stürmische Reaktion ein, die durch Eintragen von etwa 10 kg zerstampftem Eis gemäßig wird. Sobald das Schäumen nachgelassen hat und die Temperatur abzufallen beginnt, wird die Kühlung weggenommen und noch etwa 2 Stunden weitergerührt, wobei die Temperatur allmählich auf 20° abfällt. Der noch vorhandene geringe Überschuß an Hypochlorit wird durch Zugabe von festem Natriumsulfit (etwa 100 g) weggenommen (Kontrolle durch Tüpfelreaktion auf Kaliumjodid-Stärkepapier). Die Reaktionslösung wird nun mittels Kältegemisch erneut auf 10° abgekühlt und mit etwa 35 l conc. Salzsäure angesäuert ($p_{\text{H}} \sim 4$), wobei die gebildete Dimethylacrylsäure in kristallinem Zustand ausfällt. Während des Ansäuerns darf eine Temperatur von 20° nicht überschritten werden. Der Niederschlag wird nun scharf abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt enthält noch reichlich Kochsalz. Zur Abtrennung desselben wird das getrocknete Gut durch Erhitzen auf einem Dampfbad geschmolzen und die klare Schmelze von dem Natriumchlorid abdekantiert. Das zurückgebliebene Salz wird mit wenig Methanol digeriert, wobei nach Absaugen und Eindampfen der Methanollösung der Rest der β,β -Dimethylacrylsäure gewonnen werden kann.

Ausbeute 5250 g entspr. 57% d. Th.

Das erhaltene Produkt läßt sich für die folgende Voresterung ohne weitere Reinigung verwenden.

¹⁰⁾ Bei Verbindungen, deren Analysen bereits in vorangegangenen Abhandlungen angegeben sind und für die nur eine vereinfachte und verbesserte Darstellungsmethode beschrieben ist, haben wir auf die Angabe weiterer Analysenwerte verzichtet.

¹¹⁾ Bl. 33 (3), S. 815.

β,β -Dimethylacrylsäureäthylester (IV). In einem verschlossenen emaillierten Kessel mit 150 l Inhalt mit Rührwerk und aufgesetztem Rückflußkühler, sowie Doppelmantel für Dampfheizung werden 60 l wasserfreier Äthylalkohol vorgelegt und hierin 24 kg β,β -Dimethylacrylsäure (Rohprodukt) gelöst. Unter Röhren werden 12 kg conc. Schwefelsäure zugegeben und die Lösung für etwa 15 Stunden zum Sieden erhitzt. Hiernach wird der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler ersetzt und der größte Teil des Alkohols bis zu einer Dampftemperatur von 90° abdestilliert. Der im Kessel verbliebene Flüssigkeitsrückstand wird in eine mit zerkleinertem Eis versetzte 20-proc. Kochsalzlösung (50 l) eingegossen, wobei der Dimethylacrylsäureäthylester sich als Öl an der Flüssigkeitsoberfläche abscheidet. Nach Ablassen der schwefelsauren Flüssigkeit wird der Rohester erneut mit 40 l einer gesättigten Kochsalzlösung versetzt und das Öl durch Zugabe von 6—8 l einer 10-proc. Sodalösung entsäuert. Es wird nochmals mit 40 l Salzwasser neutral gewaschen und der Rohester abgetrennt. Durch fraktionierte Destillation über eine kurze Kolonne wird das Rohprodukt gereinigt (Sdp. 150—153°/760 mm). Ein weiterer Anteil wird aus dem nach der Voresterung abdestillierten Alkohol durch fraktionierte Destillation gewonnen. Gesamtausbeute 25,3 kg entspr. 82% d. Th.

α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylester (V)

Die Darstellung des α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylesters nach der Methode von Bouveault und Wahl¹²⁾ verläuft mit schlechter Ausbeute, da hierbei viel Dinitroessigsäureäthylester und Furoxan-dicarbonsäure-diäthylester entstehen. Durch Verwendung einer Salpetersäure, die gerade soviel Wasser enthält, daß sich der zu nitrierende Dimethylacrylsäureäthylester darin noch klar löst, kann die Ausbeute wesentlich gesteigert werden.

In einem 30 l fassenden zylindrischen Aluminiumkessel, der mit einem genügend großen Behälter als Kühlgefäß umgeben ist und mit Rührwerk und Thermometer versehen ist, werden 15 l einer 82,5 Gew.proc. stickoxydfreien Salpetersäure (D = 1,470/15°) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß muß mit einer Vorrichtung zum Absaugen der entstehenden nitrosen Gase versehen und mit einem Holzdeckel abgedeckt sein. Durch Kühlung mit Kältegemisch wird die Salpetersäure auf 16—18° abgekühlt und hierbei wird unter ständigem Bewegung der Kühlflüssigkeit und unter gutem Röhren der Dimethylacrylsäureäthylester (5 kg) so schnell einfließen gelassen, daß die Reaktionstemperatur ständig bei 17—19° vorbleibt. Diese Temperatur darf weder unter- noch überschritten werden. Nach etwa 20 Minuten ist der Ester eingeleitet. Während dieser exotherm verlaufenden Reaktion findet schwache Stickoxyd-Abspaltung statt. Sobald die Temperatur abzufallen beginnt, wird das Kältegemisch entfernt und nur noch mit Eiswasser gekühlt. Die Temperatur steigt bis gegen 20° an und wird hierbei 1—1½ Stunden gehalten. Die Reaktionsflüssigkeit wird hiernach unter gutem Röhren auf die zwei- bis dreifache Menge Eis gegossen, wobei sich der α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylester als schwach gelb-grün gefärbtes Öl am Boden des Gefäßes absetzt. Das Nitrierungsprodukt wird sofort in 10 l Methylenchlorid aufgenommen, möglichst schnell von der salpetersauren Lösung abgetrennt und die Methylenchloridlösung nochmals mit dem gleichen Volumen Wasser gewaschen. Zur Abscheidung alkalilöslicher Nebenprodukte wird nun 2—3-mal mit dem halben Volumen 10-proc. Sodalösung durchgeschüttelt und dann mit dem gleichen Volumen Wasser alkalifrei gewaschen. Die Methylenchlorid-lösung wird nun gut abgetrennt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und gutem Nachwaschen des Trockenmittels mit frischem Methylenchlorid wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abgedampft. Als Rückstand vorbleibt der Nitroester als dunkelgelb gefärbtes Öl. Die Reinigung erfolgt durch

¹²⁾ Bl. 25 (3), 801.

Destillation i. V., wobei der reine Nitroester bei 15 mm zwischen 115—117° übergeht. Das als Rückstand verbleibende dunkelbraun gefärbte Öl enthält in der Hauptsache Furoxan-dicarbonsäureäthylester, der bei längerem Überhitzen zur spontanen Zersetzung neigt. Der α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylester muß vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Ausbeute 4500 g entspr. 67% d. Th.

α -Acetamino- β,β -dimethylacrylsäureäthylester (VI)

Die Methode der Acetylierung des α -Amino- β,β -dimethylacrylsäureäthylesters¹³) ist wegen der schlechten Zugänglichkeit des letzteren für die Darstellung dieser Verbindung in größerem Maßstab nicht geeignet. Zu einer einfachen Darstellungsmethode gelangten wir bei der acylierenden Reduktion des α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylesters mit Raney-Nickel. Bemerkenswerterweise bleibt hierbei in dem Nitroester die vorhandene Doppelbindung unangegriffen.

2000 g α -Nitro- β,β -dimethylacrylsäureäthylester werden in 5 l Essigsäureanhydrid gelöst und mit 250 g von einer wäßrigen Suspension abgesaugtem und mit Alkohol wasserfrei gewaschenem Raney-Nickel versetzt. Das Gemisch wird in einem stehenden 20-l-Rührautoklaven eingefüllt und unter einen Wasserstoffdruck von 50 Atü gesetzt. Bei kräftigem Rühren setzt die Reduktion bald unter Selbsterwärmung ein. Nach dem Abfall des Wasserstoffdruckes auf etwa 20 Atü wird erneut auf 50 Atü aufgeladen. Die Temperatur steigt allmählich auf etwa 70° an. Durch äußere Kühlung muß ein weiterer Temperaturanstieg vermieden werden. Das Ende der Hydrierung zeigt sich in einem beginnenden Temperaturabfall und in dem Stillstand der Wasserstoffaufnahme an. Die Reduktionsdauer beträgt 4 Stunden. Nach dem Abkühlen wird die Reduktionsflüssigkeit von dem Nickel-Kontakt abgesaugt, die gebildete Essigsäure und das überschüssige Essigsäureanhydrid i. V. bei einer Badtemperatur von 60° abdestilliert. Gegen Ende wird diese auf 100° erhöht und verbleibt hierbei 1 Stunde. Der als Öl zurückbleibende α -Acetamino- β,β -dimethylacrylsäureäthylester erstarrt während des Erkaltes in Form von zu großen Rosetten vereinigten Nadeln.

Ausbeute 2080 g Rohprodukt.

Zu seiner Reinigung wird das Rohprodukt aus Benzol/Gasolin oder aus wenig Wasser umkristallisiert. Das schneeweiße Produkt schmilzt bei 72°.

$C_9H_{15}O_3N$ (185)	Ber. N 7,56	OC_2H_5 24,30
	Gef. « 7,68	« 24,24

α -Amino- β -benzylmerkapto-isovaleriansäure (*S*-Benzylpenicillamin) (VII—VIII)

Die Anlagerung von Benzylmercaptan an die α -Acetamino- β,β -dimethylacrylsäure erfolgt erst bei höherer Temperatur¹⁴). Wesentlich besser lagert sich das Benzylmercaptan in Gegenwart von Alkoholat an den Ester der Säure an.

In einem 5-l-Rundkolben mit Rückflußkühler wird durch Eintragen von 99,6 g Natrium in 1,5 l wasserfreies Methanol eine Methylatlösung hergestellt. Es werden dann nacheinander 1 kg α -Acetamino- β,β -dimethylacrylsäureäthylester (Rohprodukt), den man vorher durch Erwärmen am Wasserbad verflüssigt hat,

¹³ u. ¹⁴) A. 559, 99 (1948).

und 1,441 Benzylmercaptan zugesetzt. Das Gemisch wird gut umgeschüttelt und in einem Wasserbad für 15 Stunden auf 70—75° erwärmt. Im Verlaufe der Umsetzung bildet sich zumeist ein kristalliner Kuchen.

Der Kolbeninhalt wird zu einem homogenen Brei verrührt und zu gleichen Hälften auf zwei 20-l-Rundkolben verteilt. Nach Übergießen mit jeweils 10 l 20-proc. Salzsäure wird die Flüssigkeit im Stickstoffstrom unter Rückflußkühlung 15 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich zumeist der größte Teil des S-Benzyl-penicillamins als Chlorhydrat ab, während überschüssiges Benzylmercaptan an der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt. Letzteres wird abgetrennt und durch Destillation in reinem Zustand zurückgewonnen. Die salzsaure Flüssigkeit wird erwärmt, wobei ausgefallenes Hydrochlorid in Lösung geht, und mit Aktivkohle gut durchgerührt. Nach dem Absaugen von der Kohle erhält man ein klares Filtrat. Unter gutem Rühren und Kühlen wird die Flüssigkeit mit 25-proc. Ammoniakwasser auf p_H 6—6,5 abgestumpft, wobei die Temperatur nicht über 30° steigen soll. Das S-Benzyl-penicillamin fällt in perlmutterglänzenden Blättchen aus. Nach einigem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, durch Waschen mit Wasser gleichzeitig ausgefallenes Ammonchlorid entfernt und das Rohprodukt durch Lösen in 3—4 l 10-proc. Natronlauge und Wiederfällen mit Salzsäure (p_H 6) gereinigt. Ausbeute 750 g entspr. 58% d. Th. Das so gewonnene Produkt schmilzt bei 203—204°, nach dem Umkristallisieren aus viel Wasser bei 209°.

β,β -Dimethylcystein (*dl*-Penicillamin) (IX)

Die Entbenzylierung der α -Amino- β -benzylmercapto-isovaleriansäure zum *dl*-Penicillamin erfolgt nach bekannter Methode¹⁵⁾ mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Das gebildete *dl*-Penicillamin wird vorteilhaft durch Umsetzung mit Aceton in die 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure übergeführt und aus dieser durch Erwärmen mit Wasser, wobei der Thiazolidinring aufgespalten wird, das Penicillamin zurückgewonnen¹⁶⁾.

In einem verschlossenen und gegen Feuchtigkeit abgedichteten Aluminiumkessel (mit Rührer, Thermometertubus, einem Tubus zum Eintragen der Substanzen und einem Anschluß an einen stark saugenden Abzug), der von einem Kältebad mit Kohlsäureschnee-Aceton umgeben ist, werden 35 l flüssiges Ammoniak vorgelegt. Unter Rühren werden nun 2 kg S-Benzyl-penicillamin rationsweise eingetragen. Sobald die Temperatur auf —50 bis —60° gefallen ist, wird nach und nach in dünne Scheiben geschnittenes Natrium eingetragen. Nach einem Verbrauch von etwa 800 g bleibt die unmittelbar nach dem Eintragen zu beobachtende Blaufärbung der Lösung bestehen. Es wird nun langsam Ammonchlorid bis zum Verschwinden der Blaufärbung eingetragen (50 g). Nach Entfernen der Kühlung wird das Ammoniak unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff durch Absaugen bei gewöhnlicher Temperatur verdampft und der verbleibende feste Rückstand sofort in 6—7 l Wasser aufgelöst. Diese Lösung wird unter starkem Kühlen und gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff und HCl auf p_H 2 gebracht. Der Gasstrom wird so geregelt, daß die Temperatur nicht über 35° steigt. Die salzsaure Lösung wird nun mit Aktivkohle filtriert, wobei das bei der Entbenzylierung gebildete Toluol fast restlos im Rückstand bleibt. Bei dem nun folgenden Eindampfen der Flüssigkeit i. V. bei 40—50° wird das zwischendurch ausfallende Ammonchlorid abgesaugt und der Rückstand jeweils mit wenig

¹⁵⁾ Wood u. Du Vineaud, J. biol. Chem. **131**, 267.

¹⁶⁾ E. P. 585439 (1947) Wellcome Foundation.

Methanol gewaschen. Diese methanolische Waschlösung wird mit der Eindampflösung vereinigt. Das als Rückstand verbleibende, vollkommen getrocknete Penicillamin-Salzmischung wird in einer Reibschale fein zerrieben, zweibis dreimal mit je 1,5—2 l entwässertem, eiskaltem Aceton digeriert und die Auszüge schnell vom zurückbleibenden Salz abgesaugt (die Extraktion ist beendet, wenn eine wässrige Lösung des Salzurückstandes mit Eisenchlorid nur mehr eine schwache Blaufärbung gibt). Der Acetonextrakt wird nun auf dem Dampfbad unter Rückfluskkühlung 10—15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die gebildete 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure fällt als Chlorhydrat in weißen groben Kristallen aus. Nach dem Erkalten wird diese Verbindung abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Aus den Mutterlaugen können nach Eindampfen weitere Mengen des Thiazolidinderivates gewonnen werden. Diese Anteile fallen zunächst ölig an, verwandeln sich aber nach kurzem Stehen in eine kristalline Masse. Nach dem Waschen mit Aceton und Absaugen kann das Mutterlaugenprodukt mit der Hauptmenge vereinigt werden. Gesamtausbeute 1100 g (58% d. Th.). Schmp. 209° u. Z.

$C_8H_{16}O_2NSCl$ (225,5)	Ber. N 6,39	S 14,10	Cl 15,80
	Gef. « 6,59	« 14,10	« 15,95

Die Lösung von 200 g 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-chlorhydrat in 2 l destilliertem Wasser wird 2—3 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluskkühlung auf 80° erwärmt. Im Anschluß hieran wird die Flüssigkeit i. V. (12 mm) bei 45° vollständig verdampft. Das dl-Penicillaminchlorhydrat hinterbleibt in schuppenförmigen rein weißen Kristallen. Die Trocknung erfolgt in einem Vakuumexsiccator über Schwefelsäure. Ausbeute 160 g.

Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Äther schmilzt das Chlorhydrat bei 140 bis 141°.

$C_8H_{12}O_2N SCl$ (185,5)	Ber. N 7,56	S 17,30	Cl 19,15
	Gef. « 7,31	« 17,41	« 19,10

Aus einer absolut alkoholischen Lösung des Chlorhydrates scheidet sich das freie Penicillamin bei Zugabe der molaren Menge Pyridin in kristallinem Zustand ab. Es schmilzt bei 202°.

α-Formyl-phenacetursäure-äthylester (Penaldinsäureäthylester) (XI)

In Ergänzung zu unseren früheren Angaben¹⁷⁾ werden in der folgenden Vorschrift die Erfahrungen wiedergegeben, die wir bei der Darstellung dieser Verbindung in größerem Maßstab machen konnten.

In eine auf 3° abgekühlte Suspension von 45 g Natriumstaub in 1800 ccm wasserfreiem Benzol werden unter gutem Rühren 120 g Ameisensäureäthylester innerhalb von etwa 10 Minuten einfließen gelassen. Die Temperatur darf hierbei 3° nicht übersteigen. Nach 20 Minuten Rühren trägt man unter Abkühlen auf 0° den fein pulverisierten Phenacetursäure-äthylester (345 g) innerhalb von 15 Minuten ein. Nach einer Rührzeit von 4 Stunden (Außentemperatur 0—5°) wird die Kühlung weggenommen. Im Verlaufe des weiteren 16-stündigen Rührens steigt die Temperatur vorübergehend auf 30—32° an. Anschließend bleibt der gut verschlossene Kolben an einem kühlen Ort noch 2 Tage stehen, wonach der Inhalt eine gelb-braune Färbung angenommen hat. Der gesamte Kolbeninhalt wird nun auf 600—700 ccm Eiswasser gegossen und kräftig durchgeschüttelt. Nach Abtrennung der wäbrig-alkalischen Schicht wird das verbliebene Benzol nochmals mit 300—400 ccm Wasser ausgeschüttelt und dieser Auszug der bereits abgetrennten wäbrigen Lösung zugefügt. Die alkalische Lösung schüttelt man nun

¹⁷⁾ A. 561, 38 (1948).

mit etwa 500 ccm Äther aus, versetzt mit Aktivkohle und filtriert. Das Filtrat wird unter gutem Kühlen bei 5—10° mit conc. Salzsäure angesäuert (p_{H} 4), wobei der Formylester in Form eines Öles ausfällt. Dieses wird durch zweimaliges Ausschütteln mit je 500 ccm Äther dem Wasser entzogen, die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther i. V. bei gewöhnlicher Temperatur abgezogen. Der syrupöse Rückstand wird zur Entfernung von nicht umgesetztem Ameisensäureäthylester bei Hochvakuum 30 Minuten lang auf 30—35° erwärmt. Der so erhaltene α -Formyl-phenacetursäure-äthylester (290 g) stellt ein dickflüssiges gelb-braunes Öl dar und enthält Nebenprodukte.

α -Phenacetyl-amino- β -piperidino-acrylsäureäthylester (XII)

Bei der Kondensation des Rohesters mit Penicillamin zur Benzylpenicilloinsäure, die wir in Gegenwart von Piperidin durchführten¹⁸⁾, konnten wir zeitweilig die Abscheidung einer gut kristallisierenden Verbindung beobachten, die wir als Verbindung XII erkannten. Diese Substanz ist sehr kondensationsfreudig und führt mit Penicillamin-chlorhydrat umgesetzt zu einem reinen Benzylpenicilloinsäure-äthylester.

Zu einer Lösung von 185 g Formyl-phenacetursäure-äthylester in 100 ccm Alkohol werden 80 ccm Piperidin in 3 Portionen innerhalb von 1—2 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich stark. Beim Abkühlen beginnt sich das Umsetzungsprodukt (XII) in Form langer Nadeln auszuschcheiden. Nach dem Stehen über Nacht verwandelt sich die Flüssigkeit in einen dicken Kristallbrei. Das Piperidin-derivat wird abgesaugt, gut abgepreßt und aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 100 g. Schmp. 146—148°.

$C_{18}H_{24}O_5N_2$ (316)	Ber. N 8,86	OC_2H_5 14,20
	Gef. « 8,79	« 14,53

d,l-Benzyl-penicilloinsäure- α -äthylester (XIII)

52 g von Verbindung XII werden in 180 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 30 g Penicillamin-chlorhydrat in 60 ccm Alkohol vereinigt. Das Gemisch wird unter Rückflußkühlung im Wasserbad auf 70° erwärmt. Schon nach einer Stunde ist die Eisenchloridreaktion auf Penicillamin negativ. Nach 2-stündigem Erwärmen wird der Alkohol i. V. abdestilliert und der zähflüssige Rückstand in etwa 150 ccm 10-proc. Natriumbikarbonatlösung aufgenommen. Zur Entfernung ölgiger Bestandteile wird die alkalische Flüssigkeit mit Äther durchgeschüttelt und abgetrennt. Nach erneutem Überschichten mit Äther wird die abgekühlte Lösung mit conc. Salzsäure angesäuert (p_{H} 4) und der ausfallende Penicilloinsäure-äthylester durch kräftiges Schütteln sofort in den Äther getrieben. Durch Ausziehen des Äthers mit einer 10-proc. Natriumbikarbonatlösung und durch erneutes Fällen gewinnt man den Ester in Form eines hellen zähen Syrups, der durch mehrmaliges Digerieren mit Wasser salzfrei gewaschen wird. Nach dem Trocknen i. V. über Schwefelsäure verwandelt sich diese Verbindung in eine glasig harte, farblose Masse, die leicht pulverisiert werden kann. Ausbeute 42 g. Schmp. bei 65—70°.

$C_{18}H_{24}O_5N_2S$ (380)]	Ber. N 7,36	S 8,42	OC_2H_5 11,82
	Gef. « 7,25	« 7,78	« 11,82

Chlorhydrat. Der nach unserer früheren Arbeitsweise¹⁹⁾ aus dem Rohprodukt des Formyl-phenacetursäure-esters dargestellte Penicilloinsäure- α -äthylester enthält schwer zu entfernende Beimengungen, so daß nur schlechte Analysenwerte

¹⁸ u. ¹⁹⁾ A. 561, 40 (1948).

erhalten werden konnten. Wir haben inzwischen den Ester in Form seines Chlorhydrates in gut kristallisiertem Zustand erhalten. Die Darstellungsmethode deckt sich im wesentlichen mit einer von amerikanischen Forschern inzwischen veröffentlichten Vorschrift²⁾.

21 g des nach der früheren Methode dargestellten Benzyl-penicilloinsäure- α -äthylesters werden in 50 ccm Chloroform gelöst. Diese Lösung wird in 600 ccm einer 3,6 g trockenen Chlorwasserstoff enthaltenden Chloroformlösung eingegossen. Es wird von der auftretenden geringen Trübung abfiltriert und die klare Lösung i. V. zur Trockene eingedampft. Der harzige Rückstand wird in 180 ccm Essigsäureäthylester gelöst. Nach kurzem Stehen und Reiben mit dem Glasstab setzt kräftige Kristallisation ein. Das ausgefallene Chlorhydrat wird nach eintägigem Stehen abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausbeute 12,1 g Schmp. 193° u. Z.

$C_{18}H_{25}O_5N_2S$ (416,5)	Ber. N 6,72	S 7,70	Cl 8,57	OC_2H_5 10,80
	Gef. « 6,70	« 7,60	« 8,71	« 10,72

Synth. d,l-Benzyl-penicilloinsäure- β -natrium (I)

Die Verseifung des d,l-Benzyl-penicilloinsäure- α -äthylesters zum (Mono)- β -Natriumsalz der Benzylpenicilloinsäure wird auf alkalischem Wege durchgeführt.

Zur Verhinderung einer Aufspaltung des Thiazolidinringes ist es erforderlich, mit sehr verd. Natronlauge zu verseifen. Bei der lyophilen Trocknung müssen deshalb größere Mengen Flüssigkeit bewältigt werden, was recht zeitraubend ist. Es hat sich daher als zweckmäßig erwiesen, zunächst die Lösung des bei der Verseifung gebildeten Dinatriumsalzes durch Oberflächenverdampfung i. V. weitgehend einzuengen. Beim Ansäuern mit der molaren Menge Salzsäure wird die schwächer saure α -ständige Carboxylgruppe freigesetzt.

10 g ($1/38$ Mol) d,l-Benzyl-penicilloinsäure- α -äthylester werden mit 525 ccm ($2/38$ Mol) 0,1 norm. Natronlauge etwa 10 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die entstandene Lösung wird filtriert und dann in einem Oberflächenverdampfungsapparat bei 1—2 mm bis auf etwa 50 ccm eingengt. Diese Lösung wird nun unter kräftigem Schütteln und durch langsames Eintropfen von 15-proc. Salzsäure (6,5 ccm) angesäuert (p_H 4,5). Hierbei auftretende Fällungen gehen beim Schütteln wieder in Lösung. Die conc. Lösung wird nun mittels Kohensäureschnee eingefroren und in bekannter Weise bei 1 mm Vakuum lyophil getrocknet. Als Rückstand verbleibt das β -Natrium-benzyl-penicilloat gemischt mit etwa 20% Natriumchlorid. Es wird fein pulverisiert und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das salzhaltige Produkt zersetzt sich im Röhrchen erhitzt bei etwa 103°.

Analyse: Gef. N 6,07 S 6,73 Cl 11,81 Sulfatasche 39,16.

Auf Grund des gefundenen Chlorwertes und der Sulfatasche errechnet sich ein Kochsalzgehalt von 19,7%.

Auf salzfreie Substanz umgerechnet:

$C_{16}H_{19}O_5N_2SNa$ (374)	Ber. N 7,50	S 8,55
	Gef. « 7,51	« 8,37

Wegen der leichten Decarboxylierbarkeit des Mononatriumsalzes in Lösung wurde von Reinigungsversuchen abgesehen und das Rohprodukt direkt für die folgenden Ringschlußversuche verwendet. Zweckmäßig wird die Verbindung unter Ausschluß von Feuchtigkeit im Eisschrank aufbewahrt.

Ringschlußversuche zum Benzyl-penicillin (II)

Die Bildung einer antibiotisch wirksamen Substanz konnte zuerst bei der Umsetzung von synth. β -Natrium-penicilloat mit 1 Mol Phosphortrichlorid in benzolischer Suspension während 6-stündigen Rührens bei 0° beobachtet werden. Die Ausbeute war außerordentlich gering. Über die darauffolgenden zahlreichen Versuche zur Erhöhung der Ausbeute an wirksamer Substanz durch Austausch des Lösungsmittels, des Kondensationsmittels und der angewandten säurebindenden Base sowie durch Veränderung der Reaktionstemperatur soll hier nicht näher berichtet werden. Die besten Ausbeuten wurden unter den in der folgenden Vorschrift wiedergegebenen Versuchsbedingungen erzielt.

In einem 100 cm fassenden Dreihalskolben (Schliff tuben) mit Rührverschluss und Rückflußkühler werden 40 cm Dioxan vorgelegt und unter gutem Rühren und starkem Kühlen mit Kältegemisch 20 cm (0,16 Mol) Dimethylanilin, 2 cm (0,033 Mol) Eisessig und 5 g (0,01 Mol) synth. β -Natrium-penicilloat eingetragen. In die Suspension werden 2 cm über Dimethylanilin destilliertes Phosphortrichlorid (0,023 Mol) langsam eingetropft, wonach ein heller kristalliner Brei entsteht. Die Kühlung wird weggenommen und der Inhalt des Kolbens durch Befächeln mit einer Gasflamme möglichst schnell bis zum beginnenden Sieden des Lösungsmittels erhitzt, was innerhalb von 1—2 Minuten der Fall sein soll. Unter mäßigem Schäumen und Gelbfärbung entsteht eine etwas trübe Lösung. Nach 3—5 Sek. Sieden wird das Reaktionsgemisch durch Eintauchen in ein frisch bereitetes Kältegemisch schnell abgeschreckt. Man rührt noch etwa 3—5 Minuten im Kältebad weiter und gießt dann den Kolbeninhalt in 750 cm eiskalte gesättigte Dinatriumphosphat-Lösung ein, wobei eine milchige Emulsion entsteht. Das Reaktionsgefäß wird mit wenig Phosphat-Lösung nachgespült und die erhaltene Gesamt-phosphat-Lösung sofort mit 300 cm eiskaltem Butylacetat ausgeschüttelt. Das Dimethylanilin und bei der Reaktion entstandene alkalisch unlösliche Bestandteile gehen in das Lösungsmittel über. Die klare Phosphat-Lösung wird abgelassen und die Butylacetat-Schicht erneut mit 250 cm kalter Dinatriumphosphat-Lösung ausgezogen. Dieser zweite Auszug, der schwach alkalisch reagieren muß, wird mit der Hauptmenge vereinigt. Die Phosphatlösung wird nun mit eiskalter 20-proc. Phosphorsäure angesäuert ($p_H \sim 2$), wobei die antibiotisch wirksame Substanz und alle alkalilöslichen Nebenprodukte neben wenig Penicilloinsäure ausfallen. Die Ausfällung wird durch zweimaliges Ausschütteln mit insgesamt 650—750 cm frischdestilliertem, eiskaltem Butylacetat in das Lösungsmittel übergeführt. Durch Schütteln mit 400—500 cm 20-proc. kalter Ammonsulfatlösung werden Reste von Phosphorsäure aus dem Lösungsmittel entfernt. Diese, die wirksame Substanz enthaltende Lösung wurde zur Ermittlung der Ausbeute bakteriologisch getestet und bis zu ihrer Weiterverarbeitung mit nachfolgenden Ansätzen im Eisschrank aufbewahrt.

Für die Testung verwendeten wir die Lochtestmethode nach Fleming in der von Killian²⁰⁾ beschriebenen vereinfachten Ausführung, wobei die Durchmesser der durch das Antibioticum Penicillin hervorgerufenen Hemmungsringe auf einer mit *Staphylococcus aureus* bewachsenen Agarplatte ermittelt wurden. Um bei unseren Versuchen die aus Schwankungen in der Wachstumsintensität des Erregers sich ergebenden Fehlerquellen weitestgehend auszuschalten, wurden jeweils Standardlösungen von natürlichem Benzyl-penicillin (G) mit 1,0 und 2,0 und 3,0 internationalen Einheiten (I. E.) pro cm Lösung mitgetestet. Die eingesetzten

²⁰⁾ Killian, Die Penicilline. Edit. Cant. Freiburg 1948, S. 68.

Einheiten an wirksamer Substanz und die Werte für die gemessenen Hemmkreisdurchmesser wurden graphisch aufgetragen. Die jeweils erhältliche Standardkurve gestattete nach Messung der bei der Testung des synthetischen Benzylpenicillins erhaltenen Hemmkreise eine direkte Ablesung des Gehaltes an wirksamer Substanz in I. E. durch Interpolation.

Die bei einer nach der obigen Vorschrift durchgeführten Umsetzung anfallende Butylacetatlösung (650—750 ccm) enthält durchschnittlich 2—3 I. E. pro ccm, entsprechend einer Gesamtausbeute von 1300—2100 I. E. (0,8—1,2 mg) an synthetischem Penicillin G aus 5 g β -Natriumpenicilloat²¹.

Für eine Isolierung des Penicillins in Substanz war in Anbetracht der schlechten Ausbeute der Einsatz größerer Mengen an Material erforderlich. Es wurden 70 aufeinanderfolgende Umsetzungen mit je 5 g β -Natriumbenzylpenicilloat durchgeführt.

Bei größeren Ansätzen fielen die Ausbeuten ab, vermutlich weil hierbei eine längere Anheizzeit für die Inangasetzung der Reaktion benötigt wird und die Abkühlung nach erfolgter Umsetzung sich länger hinzieht, so daß schon während dieser Arbeitsphase ein teilweiser Abbau des gebildeten Penicillins eintritt.

In der folgenden Tab. sind die jeweils erzielten Ausbeuten an synth. Benzylpenicillin in I. E. aus 10 Ringschlüssen bei Ansätzen zu je 5 g β -Natriumpenicilloat auszugsweise wiedergegeben.

Tab. 1

Ansatz-Nr.	Butylacetatlösung	Hemmkreisdurchmesser		Intern. Einh. Penicillin	
		Standardlösg. (2 I. E.)	Synth. Penic.	pro ccm	Gesamt
52	700 ccm	26,0 mm	29,0 mm	3,0	2100
53	690 "	26,5 "	27,5 "	2,5	1500
54	710 "	25,5 "	25,5 "	2,0	1420
55	720 "	25,5 "	27,5 "	2,5	1740
56	710 "	25,5 "	28,0 "	3,0	2130
57	670 "	27,0 "	27,0 "	2,0	1340
58	700 "	27,0 "	29,0 "	2,7	1900
59	690 "	27,0 "	28,0 "	2,3	1600
60	710 "	25,5 "	29,0 "	3,0	2130
61	710 "	25,5 "	27,0 "	2,5	1700

Die bei 70 Umsetzungen entstandene Penicillinmenge war in 49,125 l Butylacetat gelöst. Die Lösung enthielt insgesamt 106670 I. E. entsprechend 64 mg an wirksamem Benzylpenicillin.

²¹) 1 mg Penicillin G entspr. 1667 internat. Einheiten.

Versuche zur Anreicherung und Isolierung des synthetischen Benzyl-penicillins

Die Anreicherung des Benzyl-penicillins erfolgte durch chromatographische Adsorption und darauffolgende Gegenstromverteilungen. Es erwies sich als zweckmäßig, die wirksame Substanz aus dem Butylacetat in Äther überzuführen. Die ätherische Lösung wurde in mehrere Anteile aufgeteilt, die nacheinander unter gleichen Bedingungen chromatographiert wurden. Mit der etappenweisen Aufarbeitung der Lösung sollte die Gefahr eines teilweisen Abbaues des Penicillins durch zu langes Verweilen in der Säule ausgeschaltet werden. Mit Rücksicht auf die Thermolabilität des Penicillins in Lösung erfolgte die Durchführung der Gegenstromverteilungen in einem Kühlraum bei einer Temperatur von 5–8°.

Je 2800 ccm der nach Aufarbeitung der 70 Ringschlußversuche angefallenen Butylacetat-Lösung (49 l) wurden nacheinander mit 500, 300 und 200 ccm kalter gesättigter Dinatriumphosphat-Lösung ausgezogen. Die schwach alkalisch (pH 7,5–8) reagierenden Phosphatauszüge dann mit 400 ccm kaltem dest. Äther überschichtet, mit 230 ccm 20-proc. Phosphorsäure angesäuert (pH 1–2) und kräftig durchgeschüttelt. Nach nochmaligem Ausschütteln der phosphorsauren Flüssigkeit mit etwa 350 ccm Äther war das Penicillin restlos in das Lösungsmittel übergegangen. Die vereinigten Ätherauszüge (730 ccm) wurden durch Schütteln mit 200 ccm eiskalter 20-proc. Ammonsulfatlösung säurefrei gewaschen. Die aus insgesamt 49 l Butylacetatlösung in der beschriebenen Weise gewonnenen und gesammelten Ätherextrakte (12680 ccm) wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Um beim Einengen dieser Lösung einen Abbau des Penicillins durch zu langes Erwärmen zu verhindern, wurde die Gesamtlösung in sieben Teile zu je 1810 ccm aufgeteilt und diese nacheinander i. V. bei 30° im Stickstoffstrom bis auf 180–200 ccm eingeengt. Von den vereinigten Konzentraten (1340 ccm) wurde durch Testung der Gehalt an Benzyl-penicillin zu 83000 I. E. bestimmt.

Zur Ermittlung des Reinheitsgrades wurde der Gehalt der Lösung an Trockensubstanz ermittelt. Eine Probe von der Lösung (4 ccm) wurde an der Hochvakuumpumpe eingedampft und die verbleibende Trockensubstanz ausgewogen. 4 ccm enthielten 0,0776 g Trockensubstanz, demnach 1340 ccm 26,029 g Trockensubstanz.

Bei einem Gesamtgehalt der Lösung von 83000 I. E. Benzyl-penicillin ergibt sich daraus ein Reinheitsgrad von 3,2 I. E./mg.

Diese Methode der Reinheitsgradbestimmung wurde auch bei den folgenden Versuchen angewandt.

Chromatographische Adsorption

Ein Glasrohr von 1 m Länge und 5 cm Durchmesser wurde mit einer Aufschlammung von Aluminiumoxyd in Äther zu einer 60 cm hohen Adsorptionssäule aufgefüllt. Je 335 ccm von dem ätherischen Konzentrat des vorhergehenden Versuches wurden auf die Säule gegeben und die Flüssigkeit unter schwachem Vakuum langsam durchgesaugt. Zur Vervollständigung der Entwicklung des Chromatogramms wurden 1000 ccm feuchter Äther nachgegeben. Über den Adsorptionsverlauf der in der Lösung enthaltenen farblosen Substanzen erhielten wir durch Bestrahlen der Säule mit U.-V.-Licht Anhaltspunkte. An Hand von Vorversuchen konnten wir feststellen, daß der größte Teil der wirksamen Substanz zwischen zwei gelblich fluoreszierenden Zonen festgehalten wurde (Fig. 1). Das Aluminiumoxyd wurde trockengesaugt und die Säule in vier, den gebildeten

Zonen (I bis IV) entsprechende Abschnitte aufgeteilt. Diese wurden getrennt mit je 150—160 ccm kalter Dinatriumphosphat-Lösung extrahiert. Die vier hintereinander durchgeführten Chromatographien zeigten im U.-V.-Licht das gleiche Bild, so daß die Phosphatauszüge der entsprechenden Zonenabschnitte vereinigt werden konnten. Von diesen Auszügen wurde durch Testung der Penicillingehalt ermittelt.



Fig. 1

Zone	ccm Phosphatlg.	I. E. Penicillin
I	550	21 500
II	620	59 080
III	670	—
IV	620	—

Folgende Aufstellung vermittelt einen Überblick über die bei den einzelnen Arbeitsgängen aufgetretenen Verluste an wirksamer Substanz:

Butylacetat-Lösung	49 000 ccm	106 670 I. E.
Ätherlösung vor dem Einengen ...	12 680 ccm	98 000 I. E.
Ätherlösung eingengt	1 340 ccm	83 000 I. E.
Gesamtgehalt in der Phosphat-		
lösung nach der Chromatographie	1 170 ccm	80 580 I. E.

Den starken Abfall an wirksamer Substanz beim Einengen der penicillinhaltigen Ätherlösung haben wir wiederholt beobachtet.

Die Fraktionen I und II mit der wirksamen Substanz wurden zusammengegeben, mit 900 ccm kaltem dest. Äther überschichtet und mit 20-proc. Phosphorsäure angesäuert (p_{H} 1—2). Bei längerem kräftigem Schütteln löste sich die entstandene Fällung im Äther. Die saure wäßrige Flüssigkeit wurde zur restlosen Erfassung des Penicillins noch zweimal mit je 450 ccm Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge sodann mit 300 ccm Ammonsulfat-Lösung säurefrei gewaschen, mit wenig Natriumsulfat getrocknet und i. V., wie oben beschrieben, auf 450 ccm eingengt. Diese Lösung enthielt 52 080 I. E. Benzyl-penicillin in 9,54 g Trockensubstanz, entsprechend einem Reinheitsgrad von 5,4 I. E. pro mg.

Gegenstromverteilungen

Die nach der Chromatographie erhaltene ätherische Penicillin-Lösung (450 ccm) wurde in einem Kühlraum bei 5—8° einer 8-stufigen Gegenstromverteilung zwischen je 450 ccm 2-m-Phosphatpuffer vom p_{H} 4,80 und 450 ccm Äther in neun 1-l-Scheidetrichtern (bezeichnet 0—8) unterworfen. Die Phosphatlösung und der zur Verwendung kommende dest. Äther waren vorher gegenseitig gesättigt. Die Schütteldauer bei der Gegenstromverteilung betrug jeweils 2 Minuten. Nach beendeter Verteilung wurde jede der neun Pufferlösungen mit 115 ccm 20-proc. Phosphorsäure angesäuert, die wirksame Substanz in den Äther geschüttelt und nach Ablassen der sauren wäßrigen Schicht jede Ätherfraktion mit 50 ccm Ammonsulfatlösung säurefrei gewaschen. Nach Testung der Lösungen und Eindampfen einer Probe wurde jeweils der Trockenrückstand ermittelt und wie beschrieben der Reinheitsgrad bestimmt.

Die das Maximum an Penicillin enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Wasser durch Ausfrieren mittels Kohlen säureschnees entfernt und die Lösung für die nächste Verteilung auf 300 ccm wie beschrieben eingengt. Im Laufe der vier durchgeführten 8-stufigen Gegenstromverteilungen konnte die zur Verwendung gelangende Lösungsmittel- und Puffermenge etappenweise verringert werden.

Über den Verlauf der einzelnen Gegenstromverteilungen orientiert die nachfolgende Aufstellung (I–V).

I

Je 400 cem Äther und 400 cem Phosphatpuffer vom p_{H} 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	$\frac{\text{I. E.}}{\text{mg}}$
0	100	1720	0,6
1	1150	1270	1
2	5650	785	7,3
3	9600	530	18
4	8000	510	16
5	6750	580	12
6	3500	710	5
7	1000	970	1
8	100	1600	0,7
Gesamt:	35850	8675	

Die Fraktionen 2–6 wurden für die nächste Verteilung auf 300 cem eingengt

II

Je 300 cem Äther und 300 cem Phosphatpuffer vom p_{H} 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	$\frac{\text{I. E.}}{\text{mg}}$
0	200	238	0,9
1	1680	275	6,1
2	5600	256	22
3	10200	270	38
4	7800	280	28
5	6400	330	19,4
6	2500	340	10,3
7	800	345	2,3
8	80	360	0,2
Gesamt:	35260	2694	

Die Fraktionen 2–5 wurden für die nächste Verteilung auf 200 cem eingengt

III

Je 200 cem Äther und 200 cem Phosphatpuffer vom p_{H} 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	$\frac{\text{I. E.}}{\text{mg}}$
0	193	31	6,2
1	1396	77	18
2	3572	107	33
3	6845	120	57
4	5820	177	33
5	3700	185	20
6	3196	140	23
7	842	94	9
8	165	20	8,3
Gesamt:	25729	951	

Die Fraktionen 2–6 wurden für die nächste Verteilung auf 100 cem eingengt

IV

Je 100 cem Äther und 100 cem Phosphatpuffer vom p_{H} 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	$\frac{\text{I. E.}}{\text{mg}}$
0	100	32	3
1	700	36	20
2	2350	67	35
3	4600	98	47
4	6650	131	51
5	4200	140	30
6	3070	128	24
7	1050	86	12
8	160	72	2
Gesamt:	22880	790	

Die Fraktionen 1–7 wurden für die nächste Verteilung auf 30 cem eingengt

V

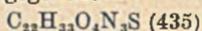
Je 30 ccm Äther und 30 ccm Phosphatpuffer vom pH 4,40

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E./mg
0	—	16	—
1	—	0	—
2	—	0,6	—
3	100	6	18
4	260	3,3	85
5	600	14	43
6	1500	21,8	69
7	2800	35	80
8	5200	50	104
9	3600	71	50
10	2400	105	21
11	1030	136	7,7
12	500	167	3
Gesamt:	17 990	625,7	

Der nach der dritten Verteilung erzielte Reinheitsgrad von 57 I. E./mg (III) konnte durch eine weitere Verteilung unter denselben Bedingungen nicht überschritten werden. Erst bei Verwendung eines etwas saurer gestellten Phosphatpuffers (pH 4,40) und einer 12-stufigen Apparatur konnte eine weitere Anreicherung auf 104 I. E./mg erzielt werden (V). Eine weitere Gegenstromverteilung unter den gleichen Bedingungen blieb erfolglos, da vermutlich dem zu erwartenden Anreicherungsseffekt ein Abbau des Penicillins entgegenstand.

Triäthylammon-salz des synthetischen Produkts

Die aus der letzten Gegenstromverteilung hervorgegangenen Fraktionen 5—10 wurden zusammengegeben. Die vereinigten Ätherlösungen enthielten 189,5 mg Trockensubstanz mit insgesamt 9680 I. E. (5,8 mg) an wirksamer Substanz. Es lag demnach ein Reinheitsgrad von 51 I. E. pro mg Substanz vor. Durch Einfrieren mit Kohensäureschnee wurde die Ätherlösung zunächst entwässert und i. V. bei Raumtemperatur auf 10 ccm eingengt. Diese Lösung wurde nun mit 1,5 ccm einer frisch hergestellten 10-proc. Lösung von Triäthylamin in trockenem, mehrmals dest. Äther versetzt. Es trat eine milchige Trübung auf und nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank hatte sich die Fällung am Boden des Gefäßes in Form eines hellen Syrups abgesetzt. Der Äther wurde abdekantiert und das syropöse Triäthylammonsalz dreimal mit frischem Äther gewaschen. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank hatte sich der Syrup in eine feste Masse verwandelt, die unter Hochvakuum getrocknet und pulverisiert werden konnte. Das so gewonnene Triäthylammonsalz (97 mg) wurde zur Analyse gegeben.



Ber. S 7,38

N 9,65

Gef. « 6,29

« 8,58

Die Analyse gibt das im Triäthylammon-salz des Benzyl-penicillins vorliegende Verhältnis von Schwefel zu Stickstoff (1:3) wieder. Es kann hieraus der Schluß gezogen werden, daß die zu niedrig gefundenen Analysenwerte auf das Vorhandensein einer schwefel- und stickstofffreien Substanz im Rohprodukt zurückzuführen sind. Die wesentlich geringere Wirksamkeit des synthetischen Triäthylammonsalzes kann mit der Annahme eines Gehaltes von unwirksamen Stereoisomeren des Penicillins erklärt werden.

Aus den gefundenen Testworten ergibt sich eine Gesamtwirksamkeit von 1000 I. E. (0,75 mg) für 15,3 mg Triäthylammonsalz, demnach 6320 I. E. (4,74 mg) für 97,0 mg Triäthylammonsalz (Gesamtausbeute).

97 mg Triäthylammon-salz entsprechen in der Wirksamkeit 79,4 mg Natriumsalz, daraus errechnet sich ein Reinheitsgrad von 80 I. E. pro mg.

Durch die Fällung des Penicillins als Triäthylammon-salz war demnach der Reinheitsgrad von 51 I. E./mg auf 80 I. E./mg angestiegen.

Nebenprodukte bei der Ringschlußreaktion

Die Hauptmenge der eingesetzten Penicilloinsäure bleibt beim Ansäuern des Phosphatauszuges aus der Reaktionslösung und nach Abtrennen der alkal unlöslichen Anteile in der wäßrigen Phase, während nur ein kleiner Teil mit dem Penicillin von dem Butylacetat aufgenommen wird. Zu ihrer Rückgewinnung wird die angesäuerte Phosphatlösung mit Natronlauge abgestumpft (p_H 7 bis 7,5) und durch Oberflächenverdampfung im Hochvakuum unter mehrmaligem Abtrennen der ausgefallenen anorgan. Salze weitestgehend eingedampft. Die eingedampfte Lösung wird angesäuert ($p_H \sim 3$), eingefroren und lyophil getrocknet. Aus dem erhaltenen Salzlückstand kann sodann durch Alkoholextraktion die freie Benzyl-penicilloinsäure isoliert werden. Der nach Eindampfen des alkoholischen Extraktes erhaltene zähflüssige Rückstand wird durch Lösen in Bikarbonatlösung, Filtration mit Aktivkohle und Ausfällen mit Salzsäure umgelöst. Dabei fällt die freie Penicilloinsäure als zähflüssige Masse an, die beim Trocknen i. V. fest wird und pulverisiert werden kann. Durch erneutes Lösen in der molaren Menge 0,1 n-Natronlauge und nachfolgende lyophile Trocknung kann hieraus das β -Natrium-penicilloat wieder hergestellt werden, welches erneut für die Ringschlußreaktion verwendbar ist.

Die aus 70 Umsetzungen zu je 5 g β -Natrium-penicilloat stammende Phosphatlösung (etwa 70 l) enthielt 156 g Penicilloinsäure, wie durch Aufarbeitung eines Teiles (16 l) nach der soeben beschriebenen Arbeitsweise ermittelt werden konnte.

Die bei der Umsetzung entstandenen alkal unlöslichen Nebenprodukte gehen mit dem Dimethylanilin beim ersten Ausschütteln des Dinatriumphosphat-Auszuges mit Butylacetat in das Lösungsmittel über. Nach Abdampfen des Butylacetats und Abdestillieren des Dimethylanilins im Hochvakuum (1—2 mm) erhält man einen dunkelgefärbten Syrup. Da hieraus keine definierten Verbindungen isoliert werden konnten, wurde dieser stark schwefelhaltige Nebenproduktanteil verworfen.

Die bei der chromatographischen Adsorption angefallenen, von Penicillin freien Säulenabschnitte III und IV wurden ebenfalls mit Dinatriumphosphatlösung ausgezogen. Beim Ansäuern dieser Auszüge mit 20-proc. Phosphorsäure fiel in beiden Fällen eine weiße und flockige Substanz aus, die durch Lösung in 10-proc. Natriumbicarbonatlösung und Wiederfällen mit Salzsäure gereinigt wurde. Sie ergaben den gleichen Schmp. (145°) und bei der Mischprobe keine Depression. Gesamtausbeute 8,5 g.

Analyse: Fällung aus III	Gef. N 6,75	S 7,16
« « IV	Gef. « 6,63	« 7,42

Die gefundenen Werte sprechen weder für das Vorliegen von Penicilloinsäure noch für deren Dekarboxylierungsprodukt, der Penilloinsäure. Eine Konstitutionsaufklärung dieser Substanz steht noch aus.

Benzylpenicilloinsäure- β -Natrium aus natürlichem Benzylpenicillin (G)

Bei der schon bekannten²⁾ Darstellungsmethode wurden kleine Abänderungen getroffen.

240 mg krist. Penicillin G (Heyden, USA) werden in 8 ccm 0,1 n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemperatur etwa 10 Stunden lang geschüttelt. Zur Kontrolle der restlosen Inaktivierung des Penicillins wird eine Probe der Lösung im Lochtest nach Fleming gegen *Staphylococcus aureus* geprüft. Es darf keine Wachstumshemmung mehr auftreten. Die unwirksame Lösung wird mit 1 norm. Salzsäure auf pH 4,5 angesäuert, filtriert, eingefroren und im Hochvakuum lyophil getrocknet. Als Rückstand verbleiben 270 mg β -Natrium-benzylpenicilloat in Form eines weißen amorphen Pulvers.

Ringschluß zum Benzyl-penicillin mit „natürl.“ Benzyl-penicilloinsäure- β -Natrium

250 mg etwa 80-proc. β -Natriumbenzylpenicilloat, aus natürlichem Penicillin durch alkalische Hydrolyse gewonnen (s. oben), werden wie im Falle des synthetischen Penicilloats (s.S. 215) in 2 ccm Dioxan in Gegenwart von 1 ccm Dimethylanilin und 0,1 ccm Eisessig mit 0,1 ccm Phosphortrichlorid zur Umsetzung gebracht und das Reaktionsgemisch wie dort aufgearbeitet. Das gebildete Penicillin wurde nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges in Butylacetat aufgenommen (90 ccm Lösung) und im Vergleich zu Standardlösungen mit natürlichem Penicillin G getestet.

Standardlösg. mit 0,5 I. E./ccm	ergab 21,5 mm Hemmkreisdurchmesser
« mit 1,0 I. E./ccm	ergab 26,0 mm Hemmkreisdurchmesser
« mit 2,0 I. E./ccm	ergab 31,0 mm Hemmkreisdurchmesser

Die Lösung des Produktes aus dem Ringschlußversuch ergab auf der gleichen Agarplatte 32,0 mm Hemmkreisdurchmesser. 1 ccm der obigen Butylacetatlösung enthielt demnach eine 2,25 I. E. entsprechende Penicillinmenge.

Auf die Gesamtlösung von 90 ccm entfallen demnach 200 I. E., die einer Ausbeute von 120 γ -Penicillin G aus 250 mg etwa 80-proc. Penicilloat entsprechen, das ist etwa das Doppelte der aus dem synthetischen β -Natriumpenicilloat erhaltenen Maximalausbeute.

Identitätsnachweise von synthetischem mit natürlichem Benzyl-penicillin

a) Abbau in wäßriger Lösung

Die wäßrigen Lösungen von synthetischem²²⁾ und natürlichem Penicillin G-Natrium (Heyden, USA) mit 6 I. E. pro ccm an wirksamer Substanz wurden nebeneinander 20 Stunden auf 37° erwärmt. Die hierauf folgenden Testierungen

²²⁾ Die Lösung des synthetischen Penicillin-natriums wurde hier, wie auch bei allen folgenden Versuchen, durch Ausziehen des penicillinhaltigen Äthers mit Natriumbicarbonatlösung und Abstumpfen der Lösung mit Phosphorsäure auf pH 6,5 hergestellt.

ergaben für das synthetische Produkt einen Abfall in der Wirksamkeit auf 1,5 I. E./cem und für das natürliche Penicillin auf 3,0 I. E./cem. Der etwas raschere Abfall der Aktivität im Falle des synthetischen Penicillins dürfte auf seinen geringeren Reinheitsgrad zurückzuführen sein. Auch bei der Isolierung des natürlichen Penicillins aus Nährbrühen hat man beobachtet, daß Verunreinigungen den Penicillinabbau beschleunigen.

b) Papierchromatographie

Durch die Arbeiten amerikanischer Autoren²³⁾ ist bekannt, daß die von Schimmelpilzen gebildeten Penicilline bei der papierchromatographischen Entwicklung mit Lösungsmitteln nicht einheitlich wandern. Penicillin G und Penicillin K lassen sich deutlich differenzieren, nachdem letzteres wesentlich schneller wandert. Um zu zeigen, daß das synthetische Penicillin bei der Papierchromatographie an der für das Penicillin G charakteristischen Stelle auf dem Papierstreifen erscheint, wurden Vergleichsversuche mit synthetischem, natürlichem, einem Gemisch beider und einem viel K-haltigen Nährbrühen-Penicillin angestellt. In einfacher Ausführung wurde die chromatographische Entwicklung im aufsteigenden Lösungsmittelstrom durchgeführt.

Ungehärtetes Filterpapier (Schleicher und Schüll) wurde mit einer 25-proc. Phosphatpufferlösung vom p_{H} 6—6,5 getränkt, luftgetrocknet und in Streifen von 1 cm Breite und 35 cm Länge geschnitten. Die Papierstreifen wurden 24 Stunden vor Benutzung mittels Heißdampf sterilisiert und in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Dabei behält das Papier einen für die Entwicklung erforderlichen Feuchtigkeitsgehalt. Die zur Untersuchung gelangenden wäßrigen Penicillinlösungen waren mit Phosphatpuffer auf p_{H} 5—5,5 eingestellt und enthielten je 10 I. E./cem an wirksamer Substanz. Je 0,05 cem der Lösung wurden 4 cm von einem Ende des Streifens entfernt aufgetropft und die Papierstreifen in 500 cem Meßzylindern, welche mit je 5 cem mit Wassergesättigtem Amylacetat beschickt waren, so eingehängt, daß sie die Glaswand nicht berührten und die Stellen mit der aufgebrachten Penicillinlösung nicht in das Lösungsmittel eintauchte. Nach etwa 3-stündiger Entwicklungsdauer bei einer Außentemperatur von 10° wurden die Streifen an der Luft getrocknet. Die Sichtbarmachung der Fixierungsstellen erfolgte durch Auflegen der Papierstreifen auf einer mit *Staphylococcus aureus* beimpften, entsprechend groß gewählten Agarplatte. Fig. 2 zeigt die nach 20-stündigem Brüten bei 37° entstandenen Hemmzonen.

Aus ihrer Lage ist zu ersehen, daß sich das synthetische Penicillin, das natürliche reine Penicillin G und das Gemisch der beiden

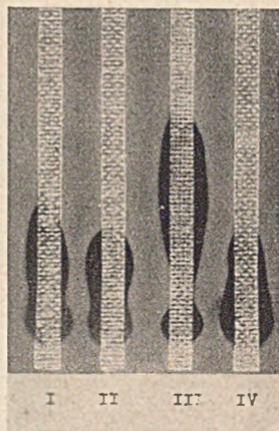


Fig. 2.

- Papierchromatographie
 I Synth. Penicillin G
 II Natürl. Penicillin G
 III Nährbrühen-Penicillin mit K
 IV Gemisch von I und II

²³⁾ Goodall und Levi, *Nature* Nr. 4090 (1946), S. 675. Winston und Sparr, *Science* 1947, S. 192.

praktisch gleich verhielten. Das mitverwendete Nährbrühen-Penicillingemisch ergab zwar infolge des überwiegenden Vorhandenseins der leichter löslichen Komponente K ein abweichendes Bild, doch fällt auch bei dieser Probe die Fixierungsstelle der schwerlöslichen vor allem penicillin-G-haltigen Penicillin-Anteile mit denen der anderen Streifen zusammen.

c) Verhalten gegen Penicillinase

Für diesen Test stand uns eine Penicillinase der Firma Schenley Labor. Inc. (USA) zur Verfügung. Wie bei den vorhergehenden Versuchen wurde zum Vergleich natürliches Penicillin G herangezogen. Von den Natriumsalzen beider Penicilline wurden Lösungen mit einem Gehalt von 5 I. E./ccm hergestellt und hiervon je zwei Proben entnommen. Während die eine Probe mit dem gleichen Volumen einer wäßrigen Penicillinase-Lösung mit 10 Schenley-Einheiten pro ccm versetzt war, blieb die andere Probe ohne Enzymzusatz. Beide Proben wurden für eine Stunde auf 37° erwärmt und anschließend gegen *Staphylococcus aureus* getestet. Das Ergebnis ist aus Fig. 3 ersichtlich.

Bei den mit Penicillinase versetzten Proben war völlige Inaktivierung eingetreten, während die enzymfreien Proben noch eine im Vergleich zu den Ausgangslösungen unveränderte (5 I. E./ccm) Wirksamkeit ergaben.

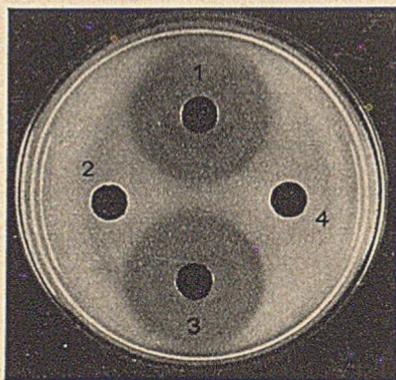


Fig. 3. Penicillinase-Test

1	Synthet.	Penicillin G	ohne	Penicillinase
2	«	«	G mit	«
3	Natürl.	«	G ohne	«
4	«	«	G mit	«

d) Verhalten gegen *Bacterium Coli*

Coli-Bakterien werden in ihrem Wachstum durch Penicillin nicht gehemmt. Die Resistenz von *Coli*-Bakterien einerseits und die hohe Wirkung des Penicillins gegen *Staphylococci* andererseits lassen sich gut demonstrieren durch die kombinierte Anwendung des Flemingschen Lochtestes mit dem Knöllchen Strich-

test auf einer Agarplatte²⁴). Unser Versuchsergebnis wird durch die Fig. 3 und 4 veranschaulicht. Wie bei dem natürlichen Penicillin G wächst auch bei dem synthetischen Produkt der Colistamm ungehindert in den Bereich des in den Agar eindiffundierten Penicillins ein, während das Wachstum des *Staphylococcus aureus* — durch die bekannte Hemmzone erkennbar — unterbunden wird. Der Test wurde nach 16-stündigem Bebrüten bei 37° ausgewertet.

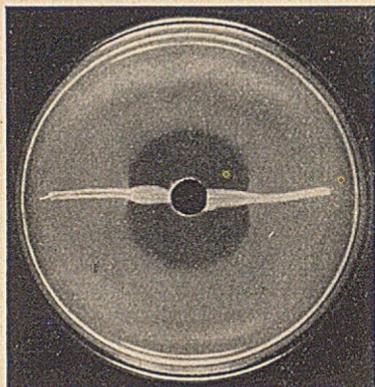


Fig. 4.

Coli-strichtest mit synt. Penicillin G

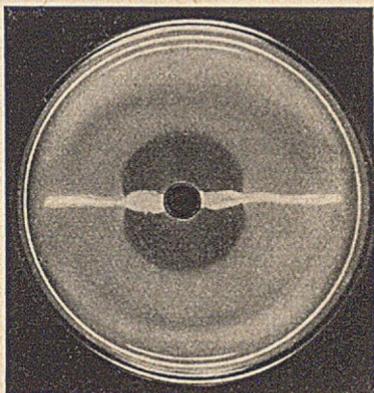


Fig. 5.

Coli-strichtest mit nat. Penicillin G

Unsere Vergleichsversuche ergaben demnach völlige Identität des auf synthetischem Wege gewonnenen Penicillins G mit dem auf biologischem Wege gebildeten Antibioticum.

Die Hemmung der Katalase durch merichinogene*) Amine

Von L. Horner und C. Betzel

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Frankfurt a. Main)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 9. November 1950)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ hat der eine von uns Vorstellungen über den Vorgang der oxydativen Entalkylierung bei Aminen und Äthern entwickelt und darauf hingewiesen, daß die Ablösung von Alkylgruppen vom Stickstoff und Sauerstoff auch in vivo mit großer Wahrscheinlichkeit auf oxydativem Wege erfolgt.

²⁴) Killian, Die Penicilline, Edit. Cant. Freiburg 1948, S. 77.

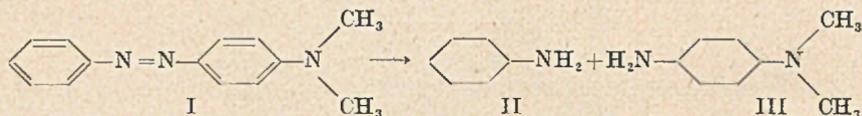
*) Darunter sollen solche Amine verstanden sein, die durch Oxydation leicht in Merichinone übergehen.

¹⁾ Angew. 62, 359 (1950).

Die Bemühungen, die dort geäußerten Anschauungen experimentell zu stützen, waren Ausgangspunkt und Anstoß zu nachfolgender Untersuchung. In diesem Zusammenhang mußte die Umwandlung von tertiärem Amin in sekundäres interessieren, so wie dies z. B. von Hildebrand²⁾ für *m*-Dimethylaminophenol und von Miller und Mitarbeiter³⁾ für das Buttergelb festgestellt worden war. Letzteres konnte nach dem Verfüttern als Monomethylaminoprodukt bzw. in völlig entalkylierter Form isoliert werden. Anderen amerikanischen Autoren gelang es sogar, *p*-Phenylendiamin nach Verfüttern von Buttergelb aus dem Harn abzutrennen⁴⁾.

Von den vielen Oxydationsmöglichkeiten, über die der lebende Organismus verfügt, haben wir aus Analogiegründen¹⁾ und als Arbeitshypothese das Wasserstoffsuperoxyd bevorzugt diskutiert^{†)}. Unter der Annahme aber, daß Wasserstoffsuperoxyd entweder allein oder zusammen mit einem Aktivator wie Fe^{II} z. B. wirklich für die oxydative Entalkylierung verantwortlich zu machen sei, mußte jenes Fermentsystem, das die Entstehung freien Wasserstoffsuperoxyds verhindert, nämlich die Katalase, wenigstens teilweise inaktiviert sein. Diese Ferment-inaktivierung könnte aber nach unserer Meinung bereits durch Stoffe erfolgen, die in einer nahen Beziehung zu den Verbindungen stehen, die selbst die Entalkylierung erleiden.

Von Azokörpern ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß sie *in vivo* an der Azobrücke hydrierend zu Anilinen aufgespalten werden⁵⁾. So sollte aus Buttergelb (I) Anilin (II) und *p*-Aminodimethylanilin (III) entstehen:



Wenn die oben geäußerte Arbeitshypothese Gültigkeit hat, so sollten II oder III oder auch Abwandlungsprodukte hiervon die Katalase hemmen. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe von Aminen auf ihre inhibierende Wirkung hin untersucht.

²⁾ Arch. Path. 65, 78.

³⁾ J. A. Miller, E. C. Miller, C. A. Baumann, Cancer Research 5, 162—168 (1945).

⁴⁾ E. S. Stevenson, K. Dobriner, C. P. Rhoads, Cancer Research 2, 160 (1942).

^{†)} Wie wir nachträglich feststellen konnten, ist es Wm. Anderson (C. 1950 I, 1090) gelungen, das Buttergelb mit Milas Reagenz (H₂O₂ in tertiärem Butanol + OsO₄) bei 37° im Laufe von 12 Stunden zu *p*-Mono-methylamino-azobenzol (ca. 20%) und *p*-Amino-azobenzol (ca. 2%) abzubauen.

⁵⁾ R. L. Mayer, Arch. Dermatol. Syph. 156, 331 (1928); J. Tréfouël und Mitarbeiter, C. R. Soc. Biol. 120, 756 (1936).

Eine unserer Fragestellung völlig entsprechende Untersuchung wurde 1943 von R. Kuhn und Beinert im Anschluß an eine amerikanische Arbeit durchgeführt⁶⁾. Die amerikanischen Autoren glaubten gefunden zu haben, daß die Carboxylase durch p-Aminodimethylanilin spezifisch gehemmt wird. Kuhn und Beinert konnten dann zeigen, daß erst Oxydationsprodukte diesesamins — das Wurstersche Rot bereits deutlich, ganz ausgeprägt aber p-Chinon, das auch in Substanz aus solchen Ansätzen isoliert werden konnte — die Hefecarboxylase blockieren.

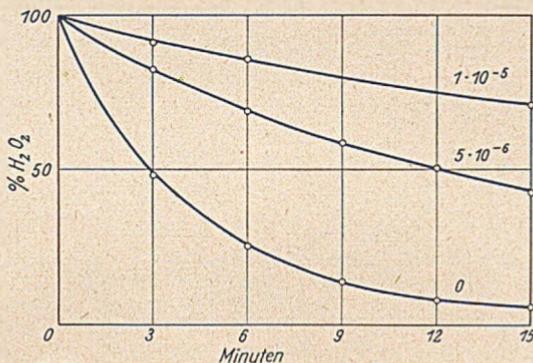


Fig. 1.
Hemmung durch KCN

Unsere Arbeitshypothese wurde aufs beste durch das Experiment bestätigt; denn p-Aminodimethylanilin (III) verringert bereits bei

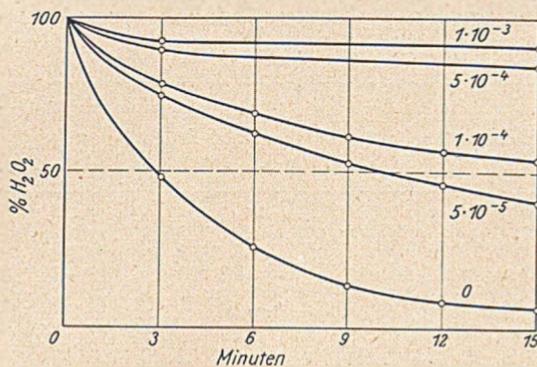
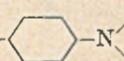


Fig. 2.
Hemmung durch H₂N--N(CH₃)₂

⁶⁾ B. 76, 904 (1943).

einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l die Zerfallsgeschwindigkeit von Wasserstoffsperoxyd etwa um die Hälfte und ist damit nach der Blausäure ($5 \cdot 10^{-6}$ Mol/l) bis jetzt der wirksamste organische Inhibitor für Katalase (vgl. Fig. 1 und 2).

Von besonderem Interesse war nach den Ergebnissen von Kuhn und Beinert das Verhalten der Oxydationsprodukte des Diamins. Aus Fig. 3 geht hervor, daß Merichinone weniger und die Chinone überhaupt nicht mehr wirksam sind.

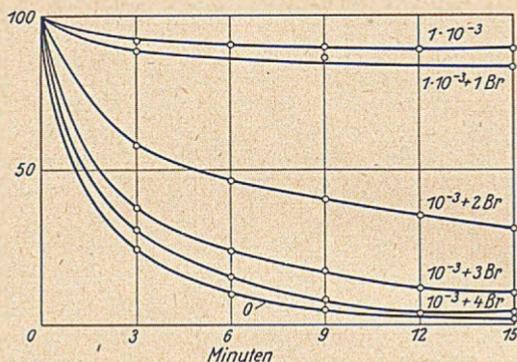


Fig. 3.

Hemmung durch $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ und dessen Oxydationsprodukte.

Nachdem wir die in Tab. I zusammengefaßten Derivate aromatischer Diamine untersucht hatten, stießen wir auf eine Arbeit von

Tab. I

Inhibitor	Mol/l	Halbwertszeit	
		mit Inhibitor	ohne Inhibitor
KCN	$5 \cdot 10^{-6}$	12–13'	5'
Dimethyl-p-phenylendiamin	$5 \cdot 10^{-5}$	10–11'	5'
Tetramethyl-p-phenylendiamin	10^{-4}	12–13'	5'
p-Phenylendiamin	10^{-1}	6–7'	2'
o-Phenylendiamin	10^{-4}	8–9'	4'
asymm. Dimethyl-o-phenylendiamin	10^{-3}	5–6'	3'
Tetramethyl-o-phenylendiamin	10^{-3}	6'	3'
Anilin	$8 \cdot 10^{-3}$	16'	5'
Dimethylanilin	$2,5 \cdot 10^{-3}$	6'	5'
m-Phenylendiamin	10^{-3}	3'	3'

Blaschko⁷⁾, in welcher er bereits 1935 die starke Hemmwirkung von p-Phenylendiamin und Benzidin festgestellt hat, ohne allerdings weitere Konsequenzen zu ziehen. Aus Tab. I geht aber hervor, daß offensichtlich alle jene Diamine wirksame Inhibitoren der Katalase sind, welche durch Oxydation über Merichinone in o- oder p-Chinone umgewandelt werden können und demnach über eine besonders labile Elektronenanordnung verfügen*). In Übereinstimmung hiermit sind Anilin, Dimethylanilin und m-Phenylendiamin um Größenordnungen weniger wirksam.

Zum Mechanismus der Katalasehemmung

Die Deutung der Inhibitor-wirkung auf Katalase muß auf folgende Befunde Rücksicht nehmen:

1. Die Katalase ist ein Fermenthämin vom Molekulargewicht 225 000 mit einem Eisengehalt von 0,09%. Daraus läßt sich ableiten, daß 4 Hämine im Ferment vorhanden sind⁸⁾.

2. Suszeptibilitätsmessung⁹⁾ ¹⁰⁾ und das Absorptionsspektrum weisen auf die Dreiwertigkeit des Eisens in der Katalase hin.

Man kann sich trotz der heute wohl als gesichert zu betrachtenden Dreiwertigkeit des Katalase-eisens auf den Standpunkt stellen, daß dieses in der nativen Katalase zweiwertig sei und eine Oxydation im Laufe der Isolierung einträte etwa in Analogie zur Darstellung von Hämin aus Hämoglobin. Bei Anwesenheit von Fe^{II} in der Katalase wäre aber ein Zerfall von Wasserstoffsperoxyd nach Haber-Weiß über eine Radikalkette denkbar¹¹⁾. Die damals noch umstrittenen Radikale —OH und —OOH können heute als gesichert gelten durch ihre Fähigkeit, die Polymerisation geeigneter Acrylverbindungen auszulösen¹²⁾. Nimmt man eine Kettenreaktion nach Haber-Weiß an, so könnte durch die als Inhibitoren wirksamen Amine die Radikalkette abgebrochen und damit der Zerfall von Wasserstoffsperoxyd verlangsamt und bei hoher Konzentration der Inhibitoren sogar im Keim erstickt werden. Gegen diese Auffassung spricht aber 1. die Tatsache, daß Leukomalachitgrün keine Hemmwirkung auf die katalatische Zersetzung ausübt und die Anwesenheit von —OH-Radikalen nicht durch die außerordentlich empfindliche Umwandlung der Leukoverbindung in den Farbstoff nachweisbar ist, 2. daß Acrylnitril in Gegenwart von Katalase und Wasserstoffsperoxyd völlig stabil ist, während Bruchteile von mg an Fe^{II} durch die Abscheidung des im Wasser völlig unlöslichen Polyacrylnitrils zu erkennen sind.

Viel wahrscheinlicher erscheint auf Grund der wichtigen Untersuchungen von Theorell und Mitarb.¹³⁾ die Annahme einer koordinativen Bindung zwischen Katalase und Inhibitor, die stabiler ist

⁷⁾ J. Biol. Chem. **29**, 2303 (1935).

^{*}) Daß z. B. o-Aminodimethylanilin und Tetramethyl-o-phenylendiamin in Merichinone übergehen können, soll in einer späteren Publikation niedergelegt werden.

⁸⁾ J. Sumner, A. Dounce, Science **85**, 366 (1937); J. Biol. Chem. **127**, 439 (1939).

⁹⁾ L. Michaelis, S. Granick, Science **94**, 285 (1941).

¹⁰⁾ H. Theorell, K. Agner, Ark Kemi **16** A Nr. 7 (1942).

¹¹⁾ Proc. Roy. Soc. A. **147**, 333 (1934); J. phys. Chem. **41**, 1107 (1937).

¹²⁾ J. Baxendale, M. Evans, G. Park, Transact. Farad. Soc. **42**, 155 (1946).

¹³⁾ Exper. IV, 100 (1948).

als die auch in ihrem zeitlichen Ablauf gemessene¹³⁾ Bindung von Wasserstoffsperoxyd bzw. Cyanion an das Eisen der Katalase. Es ist einleuchtend, daß durch die bevorzugte Bindung der Inhibitoren an die für die Zersetzung von Wasserstoffsperoxyd notwendige koordinative Lücke am Eisen der Zerfall von Wasserstoffsperoxyd unterbrochen wird. Es ist geplant, den Komplex aus Katalase und Inhibitor auf spektroskopischem Wege nachzuweisen.

Über den Zusammenhang zwischen Katalasehemmung und Zellschädigung

Es ist auf Grund dieser Ergebnisse verlockend, eine Beziehung zwischen Katalasehemmung und z. B. der Krebszerzeugung zu konstruieren; ist doch die Leber das an Katalase reichste Organ und gleichzeitig der bevorzugte Ort der Krebsbildung bei Zuführung von Azofarbstoffen wie Buttergelb. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß eine ganze Reihe von Azokörpern, die ebenfalls bei der reduktiven Spaltung der Azobrücke in p-Phenylendiamin oder Derivate hiervon übergehen, nicht cancerogen sind. Diese Tatsache weist darauf hin, daß selbst bei Gültigkeit des erörterten Mechanismus noch andere Faktoren, z. B. die spezifische Resorption der Azokörper im Organ eine wesentliche Rolle spielen werden*).

Eine interessante Parallele zu den in Tab. I aufgeführten Vertretern und ihrer Hemmwirkung auf die Katalase findet R. L. Mayer¹⁴⁾ bezogen auf die Auslösung von Allergie, Antigenbildung und Zellwucherung. So erweisen sich folgende Amine als Allergene: Anilin, o-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, o-Aminophenol, 1,4-Aminophenol, 2,4-Diaminophenol. Wirkungslos ist dagegen m-Phenylendiamin und alle seine Substitutionsprodukte, die nicht in Chinone umgewandelt werden können.

In die gleiche Richtung weisen die Anschauungen von Rington und Hemmings¹⁵⁾, die als wesentliche Voraussetzung zur Methämoglobinbildung die Anwesenheit aromatischer Aminogruppierungen erachten, welche die Möglichkeit haben, in Hydroxylamin-Derivate oder ein o- bzw. p-Chinonimin überzugehen.

*) Ein erster Hinweis dafür, daß möglicherweise sterische Gesichtspunkte eine Rolle spielen können, geht aus der Tab. V der Veröffentlichung von R. L. Mayer¹⁴⁾ „Compounds of Quinone Structure as Allergens a. Cancerogenic Agents“ hervor: p-Phenylendiamin und 2,5-Diaminotoluol sind Erzeuger sowohl von Allergie als auch von Hautproliferationen. 2,5-Diamino-1,4-xylyl dagegen nicht mehr. (Auch m-Phenylendiamin ist wirkungslos.) Dieser Befund wäre — auf die 2. Deutung der Katalasehemmung übertragen — derart zu diskutieren, daß eine koordinative Bindung des Xylolderivates an das Eisen der Katalase nicht mehr möglich ist, wohl aber noch beim 2,5-Diaminotoluol, das über eine nicht behinderte Aminogruppe verfügt. Diese Arbeitshypothese soll spektroskopisch geprüft werden.

¹⁴⁾ Exper. VI, 241 (1950).

¹⁵⁾ Biochem. J. 33, 960 (1939).

Tab. II

Inhibitor	Konz.	% H ₂ O ₂					
		0	3	6	9	12	15
nach Minuten							
Blindwert		100	48,4	25,3	14,3	8,7	6,2
KCN	5 · 10 ⁻⁴	100	97,3	—	—	—	96,6
	5 · 10 ⁻⁵	100	96,2	—	91,2	—	88,0
	2,5 · 10 ⁻⁵	100	93,8	—	84,5	—	74,5
	1 · 10 ⁻⁵	100	91,2	85,8	—	—	71,0
	5 · 10 ⁻⁶	100	82,7	69,0	59,5	51,3	43,1
p-Phenylendiamin	1 · 10 ⁻³	100	89,6	89,0	87,0	85,6	84,5
	5 · 10 ⁻⁴	100	78,3	77,4	75,6	75,2	74,5
	1 · 10 ⁻⁴	100	60,0	51,3	46,7	43,3	40,8
Dimethyl-p-phenylendiamin	5 · 10 ⁻⁵	100	50,6	37,6	31,6	28,4	24,7
	1 · 10 ⁻³	100	92,5	—	—	—	90,6
	5 · 10 ⁻⁴	100	89,7	—	—	—	85,0
	1 · 10 ⁻⁴	100	78,6	68,7	61,8	56,4	53,7
	5 · 10 ⁻⁵	100	75,0	62,2	52,8	46,2	40,0
Tetramethyl-p-phenylendiamin	1 · 10 ⁻³	100	86,4	—	76,8	—	70,3
	5 · 10 ⁻⁴	100	83,5	75,2	68,5	63,0	58,1
	1 · 10 ⁻⁴	100	82,4	71,4	61,2	52,6	43,0
o-Phenylendiamin	5 · 10 ⁻⁵	100	76,1	61,0	46,8	36,7	30,9
	1 · 10 ⁻³	100	82,5	74,6	68,4	64,1	59,2
	5 · 10 ⁻⁴	100	79,0	69,6	63,0	57,5	53,4
	1 · 10 ⁻⁴	100	72,8	58,8	48,8	—	35,8
	5 · 10 ⁻⁵	100	67,7	50,7	39,8	31,8	25,4
Dimethyl-o-phenylendiamin ¹⁶⁾	1 · 10 ⁻³	100	62,5	48,5	38,8	33,0	28,8
	5 · 10 ⁻⁴	100	58,4	42,3	32,9	27,9	24,1
	1 · 10 ⁻⁴	100	53,7	34,8	25,6	20,5	16,7
	5 · 10 ⁻⁵	100	52,7	32,2	23,5	17,4	13,7
Tetramethyl-o-phenylendiamin ¹⁷⁾	1 · 10 ⁻³	100	63,8	49,8	40,6	34,2	30,1
	5 · 10 ⁻⁴	100	62,5	45,9	36,8	30,4	25,7
	1 · 10 ⁻⁴	100	58,4	39,3	28,4	21,4	16,2
m-Phenylendiamin	5 · 10 ⁻⁵	100	57,1	36,4	23,8	17,7	14,4
	1 · 10 ⁻³	100	49,7	26,3	15,1	8,9	6,1
	1 · 10 ⁻³	100	76,3	74,3	73,2	72,7	72,4
p-Aminophenol	2,5 · 10 ⁻³	100	73,5	50,8	39,4	30,1	24,6
Dimethyl-anilin	1,25 · 10 ⁻³	100	65,0	47,0	29,8	21,3	15,3
	8 · 10 ⁻³	100	79,4	69,3	62,7	59,0	54,7
Anilin	4 · 10 ⁻²	100	69,4	54,5	43,2	36,3	30,6

¹⁶⁾ B. 32, 1905 (1899)¹⁷⁾ B. 25, 2839 (1892).

Die Katalase wurde als Trockenpräparat in Anlehnung an die Angaben von Bertho-Graßmann, Biochemisches Praktikum, dargestellt.

Der katalatische Zerfall von Wasserstoffsperoxyd wurde auf folgendem Wege bestimmt: 83 mg des Katalase-Trockenpräparates werden in 25 ccm Phosphatpuffer ($p_H = 6,9$) gelöst und auf 150 ccm mit Wasser aufgefüllt (Lösung I).

10 ccm einer 0,1–0,2-m-Lösung von Wasserstoffsperoxyd werden mit 10 ccm Phosphatpuffer ($p_H = 6,9$) in ein 100 ccm Meßkölbchen pipettiert, mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und mit Eis gekühlt (Lösung II).

Nach Temperatenausgleich wird in Lösung II der Gehalt an Wasserstoffsperoxyd bestimmt. Zu den übriggebliebenen 90 ccm werden 0,9 ccm der Lösung I unter genauer Kontrolle der Zeit pipettiert, kurz umgeschüttelt und nach jeweils 3 Minuten (Auslaufzeit der Pipette eingeschlossen) aliquote Teile daraus in eine Vorlage pipettiert.

Die Fermentwirkung wird durch Einfließenlassen in eine Lösung von 3 ccm 30-proc. Schwefelsäure und 10 ccm 1% Kaliumjodidlösung augenblicklich ausgeschaltet. Das noch vorhandene Wasserstoffsperoxyd scheidet die äquivalente Menge Jod aus, das mit $n/50$ -Thiosulfat titriert wird. Man erhält jedoch nur exakte und reproduzierbare Werte, wenn man durch Zusatz von 3–5 Tropfen einer gesättigten Molybdänsäurelösung die Jodausscheidung katalytisch beschleunigt und erst nach 15 Min. titriert.

Parallel zu dieser Operation wurde eine 2. Messung mit zugesetztem Inhibitor vorgenommen. Dieser wurde der Wasserstoffsperoxydlösung im Meßkolben zugesetzt.

Der Gehalt an noch vorhandenem Wasserstoffsperoxyd wird in Proc. angegeben, wobei die Anfangskonzentration = 100 gesetzt wird.

Die gefundenen Werte sind in Tab. II niedergelegt.

Corilagin, ein weiterer kristallisierter Gerbstoff aus Dividivi

X. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 16. Dezember 1950)

Bei der Isolierung der Chebulagsäure aus Dividivi²⁾ beobachteten wir, daß die Mutterlaugen der rohen Kristallisate dieser Säure in der Regel erheblich stärkere negative Drehungen besaßen als Chebulagsäure. Wir stellten auch fest, daß die einzelnen Fraktionen des „phenolsauren“ Anteils der Dividivi-Extrakte, die ja praktisch keine Chebulagsäure enthalten, stärker negativ drehten als die entsprechenden Fraktionen des „carboxylsauren“ Anteils. Wir hielten

¹⁾ IX. Mitteilung, A. 571, 41 (1951).

²⁾ O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. 569, 149 (1950).

es für aussichtsreich, an Hand des einfachen Kriteriums des optischen Drehungsvermögens auf die Isolierung eines weiteren einheitlichen Gerbstoffes aus *Dividivi* hinarbeiten, von dem wir erwarteten, daß er stark negativ drehte. Unsere Erwartung wurde bestätigt.

Für die Anreicherung und Gewinnung des neuen Gerbstoffs verwendeten wir den phenolsauren Anteil der Gesamtgerbstoffe aus *Dividivi*. Die angewandten Methoden sind prinzipiell denen gleich, die zur Isolierung der Chebulagsäure aus *Dividivi* geführt haben. Wir fällten den phenolsauren Extrakt fraktioniert mit Bleiacetat, zerlegten die Bleifällungen und unterwarfen die so erhaltenen Fraktionen der Gegenstromverteilung mit Wasser/Essigester. Die höchst-drehenden Gegenstrom-Fraktionen vereinigten wir und verteilten sie von neuem in Wasser/Essigester. Schließlich erhielten wir amorphe Präparate mit spez. Drehungen von etwa -160° (Wasser). Nachdem hieraus durch Kristallisationsversuche (aus Eisessig) die ersten Kristalle erhalten waren, konnten aus allen Fraktionen, die -120° und stärker drehten, gute Kristallisationen erhalten werden.

Der neue Gerbstoff kristallisiert aus Wasser in langen, farblosen Nadeln, die sich bei $204-205^\circ$ zersetzen. Er besitzt in Äthanol die bemerkenswert hohe Drehung von -246° . Die Eisenchlorid-Reaktion ist tief blau. Die Kaliumcyanid-Reaktion (auf freie Gallussäure) ist schwach positiv. Die Reaktion mit Nitrit und Eisessig in acetonischer Lösung³⁾ führt zu einer braun-roten und nicht zu der weinroten Farbe, die freie Ellagsäure anzeigt. Mit Ammoniumvanadat entsteht eine tief grüne (Chebulagsäure: braun-grün) Färbung, die beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure über gelb-braun nach grasgrün übergeht. — Analyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben die Formel $C_{27}H_{22}O_{18}$; aus Wasser wird das Trihydrat erhalten. Im Papier-chromatogramm⁴⁾ wird ein R_f -Wert von 0,43 festgestellt. Eine 1-proc. wäßrige Lösung besitzt das p_H 4,6. Der neue Gerbstoff ist also keine ausgesprochene Säure.

Die Totalhydrolyse durch 24-stündiges Erhitzen mit 5-proc. Schwefelsäure²⁾ ergibt je ein Mol Glucose, Gallussäure und Ellagsäure. Spaltsäure fehlt. Für die neue Verbindung schlagen wir wegen ihrer Entdeckung aus *caesalpinia coriaria* und wegen ihres Gehalts an Ellagsäure die Bezeichnung „Corilagin“ vor. Mit Diazomethan wird das schön kristallisierende Ennea-methyl-corilagin erhalten, das bei 227° schmilzt.

Da wir die Trennung der phenolsauren von den carboxylsauren Gerbstoffen durch Essigester-Extraktion der auf p_H 6,2 gebrachten wäßrigen Extrakte durchführen, ist es verständlich, daß ein erheblicher Teil des Corilagins hierbei zurückgehalten wird und bei der an-

³⁾ Griessmayersche Reaktion, modifiziert von L. Reichel u. A. Schwab, A. 550, 152 (1942).

⁴⁾ Ausführung: O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. 571, 41 (1951).

schließenden Extraktion bei $p_{\text{H}} 2$ in den carboxylsauren Anteil gelangt. In der Tat konnten wir Corilagin auch im carboxylsauren Anteil aus den Filtraten der Chebulagsäure-Kristallisationen isolieren. Es ist bis jetzt noch nicht möglich, die einzelnen Gerbstoffe aus den Gemischen auch nur annähernd quantitativ zu isolieren. Begründete Schätzungen führen aber zu dem Ergebnis, daß Corilagin — wie vielleicht auch Chebulagsäure — 5 Proc. des Trockengewichts der Dividivischoten ausmacht.

Durch besondere Versuche haben wir uns davon überzeugt, daß Corilagin als solches in Dividivi vorliegt und nicht erst während der Aufarbeitung durch Spaltung aus größeren Molekeln entsteht.

Beschreibung der Versuche

I. Gewinnung und Beschreibung des Corilagins

1. Perkolation und Zerlegung in phenolsaure und carboxylsaure Gerbstoffe

300 g Dividivi-Mehl, gewonnen aus den getrockneten, nicht entkernten Dividivi-Schoten des Handels⁵⁾ werden mit 250 cm Wasser angeteigt, einige Stunden aufbewahrt, dann mit 3—4 l Aceton perkoliert. Im Durchschnitt werden so etwa 150 g Substanz gelöst, die zu $\frac{3}{4}$ aus Gerbstoffen, nach der Hauptpulver-Methode⁶⁾ bestimmt, bestehen. Das Aceton wird i. V. abgedampft und der Rückstand in 3 l Wasser aufgenommen. Dabei fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der nach einigen Stunden Stehens bei 0° abgesaugt wird (10 bis 15 g). Das Filtrat wird i. V. auf 500 cm eingengt (es dreht dann etwa — 50°) und darauf 6 Tage lang i. V. mit Essigester extrahiert. Nach Verjagen des Essigesters i. V. verbleiben durchschnittlich 100 g Gesamtgerbstoffe. Diese werden in 400 cm Wasser aufgenommen, mit festem Natriumhydrogen-carbonat auf $p_{\text{H}} 6,2$ (Wasserstoff-Elektrode) gebracht und erneut 6 Tage mit Essigester i. V. extrahiert. Als Ergebnis werden stark 20 g „phenolsaure“ Gerbstoffe erhalten, während der wäßrigen Lösung nach Ansäuern auf $p_{\text{H}} 2,0$ in der früher beschriebenen Weise²⁾ durch Essigester die „carboxylsauren“ Gerbstoffe (etwa 60 g) entzogen werden können.

2. Bleifällung der phenolsauren Fraktion

Die phenolsauren Gerbstoffe werden in 150—180 cm Wasser aufgenommen und zur Beseitigung geringer Mengen frei vorhandener Gallussäure 6 Stunden im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Die extrahierte, wäßrige Lösung wird zur Vertreibung des gelösten Äthers etwas eingedampft, darauf bei 40—50° mit einer 20-proc. Lösung von Bleiacetat ($\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) unter kräftigem Rühren fraktioniert gefällt. Die ersten 10 cm Bleilösung erzeugen eine dunkle Fällung, die verworfen wird. Mit weiteren je 40 cm Bleilösung werden die Fraktionen Pb I (braun), Pb II (gelb) und Pb III (hellgelb) erhalten. Weiterer Zusatz von Bleiacetat bringt keine Fällung mehr hervor. Jede der 3 Fraktionen wird getrennt in wäßriger Aufschlammung bei 40° mit Schwefelwasserstoff zerlegt; so werden die Fraktionen I, II und III erhalten, deren spez. Drehungen in Wasser — 60 bis — 100° betragen (I dreht schwächer als II und III).

3. Darstellung des Corilagins

Alle 3 Fraktionen werden getrennt weiterverarbeitet und der stark drehende Bestandteil durch Gegenstromverteilung mit Wasser/Essigester weiter ange-

⁵⁾ Der Firma Merck & Co., Rahway, danken wir bestens für die freundliche Überlassung des Materials.

⁶⁾ H. Gnam, Die Gerbstoffe und Gerbmittel, Stuttgart 1949, S. 105.

reichert. Zuerst benutzten wir hierzu die einfache Apparatur nach F. Weygand⁷⁾ mit 12 Hülse von je 100 ccm Fassungsvermögen und setzten jeweils 4 g Substanz ein. Die maximale Drehung beobachteten wir in der wäßrigen Phase der 4. Hülse. Der Inhalt der 1. Hülse drehte noch erheblich negativ, der der 12. kaum noch. Es zeigte sich nun, daß der stark drehende Stoff in Essigester doch sehr schwer löslich ist. Deshalb vorwunden wir mit besserem Erfolg 12 Scheidetrichter mit je 250 ccm Inhalt, setzten 7—8 g Substanz ein und verteilten zwischen jeweils 50 ccm Wasser und 125 ccm Essigester. Die am stärksten negativ drehenden Anteile finden wir in der Mitte der Reihe angereichert. Nach beendeter Verteilung wird der gesamte Inhalt jedes Scheidetrichters i. V. eingedampft, der Rückstand völlig zur Trockene gebracht und in Wasser polarimetriert. Schwächer als -70° drehende Fraktionen werden nicht berücksichtigt. Aus den übrigen Fraktionen werden von 10 zu 10° ansteigende Sammelfraktionen zusammengestellt. Diese stärker drehenden Fraktionen werden — jede für sich — noch einmal in der gleichen Weise der Gegenstromverteilung unterworfen, bis schließlich eine der Fraktionen die spezifische Drehung von -160° zeigt.

Die „Substanz-160“ war nach dem Eindampfen i. V. und völligen Eintrocknen noch immer ein hellbrauner Lack. Bei Kristallisationsversuchen erhielten wir aus Eisessig (nach 6 Wochen Stehens) die ersten Impfkristalle. Darauf wurde die gesamte „Substanz-160“ mit wenig Wasser zu einem dicken Syrup verrieben und dieser angeimpft. Durch weiteres Reiben mit dem Glasstab verwandelte sich der Syrup zu einem dicken, weißen Kristallbrei. Nach 30 Minuten wurde abgesaugt, mit wenig Eisessig gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Bei langsamem Abkühlen der wäßrigen Lösung erhält man lange, weiße Nadeln. Nach Animpfen und etwas längerem Reiben können alle Fraktionen, die -120° und stärker negativ drehen, zur Kristallisation gebracht werden. Die Ausbeute an reinem Corilagin beträgt aus 300 g *Dividivi*-Mehl 3—3,5 g.

In analogem Arbeitsgang (Bleifällung, Gegenstromverteilung) kann eine, wenn auch geringere Menge des reinen Gerbstoffs aus dem carboxylsauren Anteil, und zwar aus den Mutterlauge der Chebulagsäure-Gewinnung, isoliert werden.

Bei der Schätzung des tatsächlichen Gehalts des *Dividivi* an Corilagin haben wir berücksichtigt, daß erstens die Essigester-Extraktionen trotz ihrer 6-tägigen Dauer nicht erschöpfend sind, also ein Teil besonders des in Essigester sehr schwer löslichen Corilagins in den wäßrigen Lösungen zurückbleibt; zweitens die schwächer als -70° drehenden Gegenstrom-Fraktionen gar nicht berücksichtigt werden und die schwächer als -120° drehenden Fraktionen keine Kristallisationen mehr ergeben, obgleich beide, wie das Papier-chromatogramm erkennen läßt, noch reichlich Corilagin enthalten; und daß drittens die Abscheidung des Corilagins aus den -120° und stärker drehenden Fraktionen nicht quantitativ erfolgt. Im Papier-chromatogramm des unfraktionierten phenolsauren Anteils erscheint Corilagin als Hauptbestandteil.

4. Beschreibung und Analyse

Corilagin bildet lange, farblose, wenig charakteristische Nadeln, die sich (lufttrocken) bei $204\text{—}205^\circ$ zersetzen. Es löst sich leicht in Aceton, Methanol und Äthanol, schwer in Eisessig und Wasser, sehr schwer in Essigester und gar nicht in Äther und Benzol. Aus Wasser kristallisiert Corilagin mit 3 Molen Wasser, die bei 80° und 3 mm über P_2O_5 abgegeben werden. Die wasserfreie Substanz ist hygroskopisch.

$C_{27}H_{22}O_{18} \cdot 3 H_2O$ (688,5)	Ber.	C 47,10	H 4,10	H_2O 7,85;
	Gef.	« 47,35	« 4,07	« 7,58; 7,75; 7,40
$C_{27}H_{22}O_{18}$ (634,4)	Ber.	C 51,11	H 3,58	
	Gef.	« 50,93	« 3,70	

⁷⁾ Chemie-Ingenieur-Technik 22, 213 (1950).

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Molgew., obulliosk. in Aceton: 595°).

$$[\alpha]_D^{20} = -246 \pm 2^\circ \text{ (lufttr. Subst. in abs. Äthanol, } c = 1,5\text{)}.$$

$$[\alpha]_D^{20} = -228 \pm 2^\circ \text{ (lufttr. Subst. in Wasser, } c = 0,36\text{)}.$$

Die Drehungen waren nach 72 Stunden unverändert.

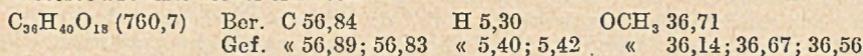
Corilagin fällt 0,5-proc. Gelatinelösung, ergibt jedoch mit Brucin-acetat keinen Niederschlag. Auch die Arsensäure-Reaktion ist negativ. Kalium-acetat erzeugt in alkoholischer Lösung eine weiße, amorphe Abscheidung, Kalkwasser eine zunächst weiße, dann blau werdende gallertige Fällung.

Um nachzuprüfen, ob Corilagin als solches in Dividivi vorliegt, oder ob es im Laufe der Darstellung, sei es durch Fermentwirkung, sei es durch Autolyse während der langdauernden Extraktion aus wäßriger Lösung als Spaltstück einer größeren Gerbstoff-Molekel entsteht, haben wir 30 g Dividivi-Mehl bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, dann $\frac{1}{2}$ Stunde auf 100° erhitzt. Dies Material wurde im Soxhlet-Apparat bei vormindertem Druck mit trockenem Aceton erschöpfend extrahiert. Der Extrakt, in 100 ccm Wasser aufgenommen, wurde sofort mit NaHCO_3 auf p_H 6,2 gebracht und im Scheidetrichter 12-mal mit je 100 ccm Essigester 1:1 geschüttelt. Die Essigester-lösungen wurden i. V. zur Trockene gebracht und der Rückstand in Aceton gelöst. Der so gewonnene phenolsaure Anteil zeigt im Papier-chromatogramm die Anwesenheit von Corilagin.

II. Enneamethyl-corilagin

1 g lufttrockenes, oder auch wasserfreies Corilagin wird in 30 ccm Aceton gelöst und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung behandelt. Dann wird auf etwa 5 ccm eingedampft. Beim Versetzen mit wäßrigem Methanol entsteht eine gallertartige Fällung, die im Verlaufe einiger Stunden in den kristallisierten Zustand übergeht. Sie wird abgesaugt, mit Methanol/Wasser gewaschen und aus viel Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute ist nahezu theoretisch. Enneamethyl-corilagin bildet lange, weiße, haarähnliche Nadeln, die bei 227° schmelzen. Es ist leicht löslich in Aceton und Essigester, löslich in warmem Methanol, Äthanol und Butanol und in heißem Benzol; sehr schwer löst es sich in Äther und gar nicht in Wasser. Es kann aus Methanol oder Äthanol oder aus Gemischen dieser Alkohole mit Wasser umkristallisiert werden. Aus Benzol wurden beim Abkühlen Gallerten erhalten, die sich sehr langsam in grobe, prismatische, bipyramidale Kristalle umwandeln.

Beim Nachmethylieren der Enneamethyl-Verbindung mit Diazomethan wird dasselbe Produkt wieder erhalten.

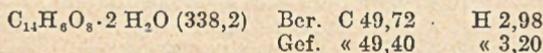


$$[\alpha]_D^{20} = -142 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,25\text{)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -146 \pm 2^\circ \text{ (abs. Aceton, } c = 1,0\text{)}$$

III. Totalhydrolyse des Corilagins

1,8744 g lufttrockener Substanz (entspr. 1,735 g wasserfrei) wurden mit 20 ccm 5-proc. Schwefelsäure 24 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wurde die abgeschiedene Ellagsäure abgesaugt und mit heißem Wasser und Aceton gewaschen. Es wurden 0,9213 g Ellagsäure ($\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) erhalten, das sind 53,1% (ber. 53,3%). Die Ellagsäure wurde über die Pyridin-Verbindung gereinigt, dann aus Methanol umkristallisiert.



Die Reaktion nach Griebmayer-Reichel²⁾ war positiv.

²⁾ Herrn Dr. F. Fischer, Knoll AG., danken wir bestens für die Ausführung der Molekulargewichtsbestimmung und der C,H-Analysen.

Die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden auf 30 ccm eingengt und im Schacherl-Apparat 12 Stunden mit Äther extrahiert. Es wurden 0,5195 g Roh-gallussäure ($\cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$) erhalten, das sind 29,9% (ber. 29,6%). Nach Umkristallisation 0,448 g Gallussäure, identifiziert als Trimethyläther, Schmp. und Mischschmp. mit Vergleichsprobe 166°.

Die Restlösung wurde über Talkum filtriert, auf 25 ccm gebracht und — noch schwefelsauer — im 1-dm-Rohr polarimetriert. $\alpha = +0,72^\circ$; das entspricht 0,343 g oder 19,8% (ber. 28,4%) Glucose. Darauf wurde die Schwefelsäure mit einem geringen Überschuß von Bleiacetat-Lösung entfernt, die überschüssigen Bleionen mit H_2S beseitigt und die Zuckerlösung mit Al_2O_3 geschüttelt, bis die Eisenchlorid-Reaktion negativ war. Die Polarimetrie ergab nun 19,5% Glucose. Durch Hypojodit-Titration wurden 0,4455 g (25,6%) und gravimetrisch 0,3968 g (22,9%) Glucose ermittelt. Diese wurde als Osazon durch Schmp. und Mischschmp. 208° und durch die spez. Drehung $-60^\circ \rightarrow -32^\circ$ (Äthanol/Pyridin 1:1, $c = 1$)¹⁾ identifiziert.

Während die erhaltenen Ausbeuten an Ellagsäure und Gallussäure ohne Verlustrechnung recht genau mit den berechneten Werten übereinstimmen, ergibt sich als Mittel aus den gefundenen Glucosewerten 22,6% statt (ber.) 28,4%, das sind 80% d. Th. Die Schädigung des Zuckers durch die Hydrolyse mit Schwefelsäure ist bei Corilagin also erheblich geringer als bei Chebulagsäure und Chebulinsäure²⁾.

Über das angebliche 1,2-Diäthoxyäthen von H. Scheibler

Von Alfred Treibs und Alfred Reichardt

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München)

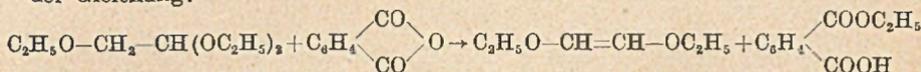
(Eingelaufen am 6. Dezember 1950)

Derivate des Dioxyäthylens $\text{RO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ verdienen großes Interesse. Frühere Versuche Triacetoxymäthan¹⁾ thermisch oder katalytisch zu Diacetoxymäthylen zu spalten waren erfolglos geblieben, da nur der Zerfall zum Acetylglykolaldehyd und Essigsäureanhydrid nachgewiesen werden konnte:



in Analogie zum entsprechenden Zerfall des Acetaldehyddiacetates zu Acetaldehyd und Essigsäureanhydrid.

H. Scheibler und H. Baganz²⁾ beschreiben nun die Spaltung von Aethoxyacetal mit verschiedenen Methoden zu 1,2-Diäthoxyäthen, unter anderem nach der Gleichung:



Ein sterisch isomeres 1,2-Diäthoxyäthen soll durch Kondensation von Essigester mit Triphenylcarbinol-natrium oder -kalium entstehen.

Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen stehen mit der angenommenen Konstitution nicht im Einklang. Die beobachteten Siedepunkte von 78 bis 79° bzw. 76—77° liegen sehr viel tiefer als die Molekülgröße erwarten läßt und im Vergleich mit der entsprechenden gesättigten Verbindung Glykol-diäthyläther vom Sdp. 120°, während man einen etwas darüberliegenden Siedepunkt

¹⁾ P. A. Levene u. F. B. La Forge, Journ. biol. Chem. 20, 429 (1915); C 1915, II, 122, geben an: $\rightarrow -62^\circ \rightarrow -35^\circ$.

¹⁾ H. O. L. Fischer u. L. Feldmann, B. 62, 862 (1929).

²⁾ A. 565, 157 (1950); H. Scheibler, A. 565, 176 (1950).

erwarten sollte. Brom reagiert nur wenig, die Verbindung wies ein aktives H-Atom nach Zerewitinoff auf. Eine Elementaranalyse wird nicht angegeben und der naheliegende Versuch der katalytischen Hydrierung zu Glykoläther wurde nicht durchgeführt.

Eine Nachprüfung der wichtigsten Arbeitsvorschriften von Schoibler und Baganz zeigte, daß die Autoren einem Irrtum zum Opfer gefallen sind. Die nach der Vorschrift durch Erhitzen von Triäthoxyäthan mit Phthalsäureanhydrid erhaltene Substanz erwies sich als unreiner Äthylalkohol, dem eine durch Destillation kleiner Mengen nicht abtrennbare Verunreinigung einen Geruch ähnlich Acrylester verleiht. Mit Widmer-Spirale zweimal destilliert ergab sich Sdp. 75—75,5°; Permanganat reagierte sofort, Brom nur wenig.

C_2H_6O	Ber. C	52,1	H	13,1
$C_6H_{12}O_2$	«	62,1	«	10,4
	Gef.	49,84	«	12,72

Die Bestimmung der OH-Gruppe nach der Methode von Verley-Bölsing³⁾ mit Essigsäureanhydrid-Pyridin gab ein Äquivalentgewicht von 51,3, während eine Vergleichsbestimmung mit reinem Alkohol den nahezu theoretischen Wert 46,2 gab. Diäthoxyäthen sollte durch Essigsäureanhydrid überhaupt nicht angegriffen werden, sollte demnach überhaupt keinen Verbrauch an Essigsäure geben. Falls jedoch beide Aethoxygruppen reagieren würden, errechnete sich immerhin ein Äquivalentgewicht von 58. Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat ergab sich nach Abtrennung von etwas in Äther schwer löslichem Diphenylharnstoff, der von einem geringen, aus der Luft aufgenommenen Wassergehalt herrührt, nach Sublimation i. V. Phenylurethan vom Schmp. 48°, das mit einem Vergleichspräparat keine Mischschmelzpunktsdepression zeigte.

Phthalsäureanhydrid ist unter den angewandten Bedingungen nicht geeignet, Alkohol zu binden, denn die Monoester der Phthalsäure zerfallen sehr leicht, und zwar schon bei 100°, wieder in Anhydrid und Alkohol⁴⁾. Unter den Bedingungen der Reaktion findet offenbar Totalzerfall des Aethoxyacetals statt, das zweite Spaltstück haben wir nicht gefaßt.

Auch bei der Umsetzung von Triphenylcarbinol-Natrium und -Kalium mit Essigester konnten wir nach der angegebenen Arbeitsvorschrift nur Äthylalkohol isolieren. Eine Einwirkung auf den Essigester konnten wir nicht feststellen, der Alkohol entsteht bei der Verseifung unveränderten Essigesters⁵⁾.

Neuerdings hat W. F. Gresham⁶⁾ 1,2-Dialkoxyäthylene durch thermisch-katalytische Spaltung der 1,1,2-Trialkoxyäthane erhalten, durch Überleiten über einen Bariumhydroxyd-Silikagel-Katalysator bei 350°. Der für 1,2-Dimethoxyäthylen angegebene Siedepunkt von 102° entspricht der Erwartung, für das Äthylderivat sind keine Konstanten angegeben.

³⁾ B. 34, 3354 (1901).

⁴⁾ Beilstein, Bd. 9, 797, E II, 584.

⁵⁾ Zu dem Hinweis Schoiblers über eine Patentanmeldung vom Jahr 1923 betreffend Acetessigester-Synthese sei bemerkt, daß P. Halbig und F. Kaufler, Dr. Alexander Wacker, G. m. b. H., mit DRP 526 691, Frdl. 17, 274 vom 15. 6. 1928 ein Verfahren geschützt worden ist, das die Gewinnung von Acetessigester aus Natriumalkoholat und Essigester durch azeotropes Abdestillieren von Alkohol-Essigester mit annähernd quantitativer Ausbeute zum Gegenstand hat.

⁶⁾ A. P. 2479 068 Du Pont de Nemour C 1950. I. 2283.

(Abgeschlossen am 17. Februar 1951)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt



IN MEMORIAM

HEINRICH BILTZ

(1865—1943)

Von WALTER HÜCKEL · 1949 · 22 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 1.10

*

WILHELM BILTZ

(1877—1943)

Von WERNER FISCHER · 1949 · 26 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 1.30

*

OTTO HÖNIGSCHMID

(1878—1945)

Von LOTHAR BIRCKENBACH · 1949 · 56 Seiten · 1 Abb.
Kart. DM 2.80

*

ERNST KOENIGS

(1878—1945)

Von WALTER HÜCKEL · 1950 · 4 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM -30

*

FERDINAND HENRICH

(1871—1945)

Von LEONHARD BIRKOFER · 1950 · 8 Seiten · 1 Abb.
Kart. DM -.50

*

ALFRED STOCK

(1876—1946)

Von EUGEN WIBERG · 1950 · 58 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 3.—

*

FRITZ STRAUS

(1877—1942)

Von HEINRICH HAUPTMANN · 1950 · 6 Seiten · 1. Abb.
Kart. DM -.40

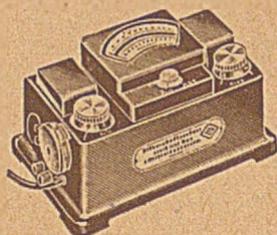
*

Die Nachrufe sind Sonderdrucke aus den „Chemischen Berichten“ und geben ein umfassendes Bild vom Leben und Schaffen der großen Gelehrten und Forscher.

Aus den geringen Restbeständen können bis auf weiteres noch Exemplare abgegeben werden. Bestellungen ausnahmsweise direkt erbeten an:

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

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.