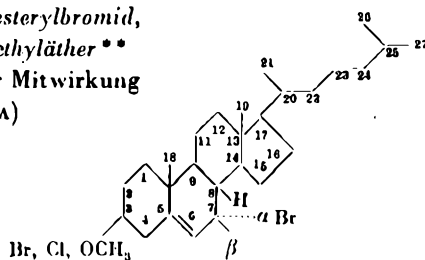


KURZE MITTEILUNGEN

Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht

Direkte röntgenographische Konstitutionsbestimmung von 7 α -Bromcholesteryl-bromid, -chlorid und -methyläther, von Erythralin und Kristallstrukturbestimmung der Phtalsäure*

a) 7 α -Bromcholesteryl-bromid, -chlorid und -methyläther**
(H. BÜRKI, unter Mitwirkung von G. F. BONSMÄ)



Für einen Substituenten (z. B. Br) am C₇ des Sterinmoleküls gibt es zwei Möglichkeiten α [oder β], *trans* [oder *cis*] zum H am C₈ (oder zur Methylgruppe C₁₈ am C₁₀) orientiert. Die zwei C₇-Epimere sind stark links- (= I) bzw. schwächer rechtsdrehend (= II). Die Frage

* Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel; vorläufige Mitteilungen.

** Vgl. Z. Kristallogr. 108 (1956), im Druck.

war, ob die linksdrehende Verbindung I die Konfiguration α oder β aufweist. Das Problem konnte röntgenkristallographisch durch Untersuchung von 7-Bromcholesterylbromid (= S_1); -chlorid (= S_2) und Methyläther (= S_3), die sich als isotyp erwiesen, gelöst werden. Die Gitterkonstanten sind:

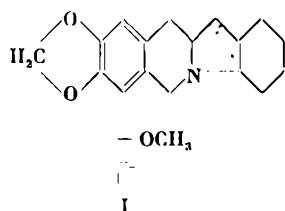
| | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> | β | Raumgruppe | Z |
|-------|----------|----------|----------|----------|--------------|---|
| S_1 | 12,05 | 8,75 | 12,57 Å | 101° 19' | $C_2^2-P2_1$ | 2 |
| S_2 | 11,95 | 8,78 | 12,54 Å | 101° 11' | | |
| S_3 | 12,46 | 8,88 | 12,32 Å | 99° 10' | | |

PATTERSON-Projektionen ergaben die Lagen der vier Br-Atome. Durch Anwendung der Methode des schweren Atomes, des isomorphen Ersatzes (Vergleich von S_1 und S_2), der Kombination beider Methoden und der PATTERSON-Superpositionsmethode konnten die Vorzeichen für eine FOURIER-Projektion // *b* für S_1 und S_2 erhalten werden. Die Projektionen wiesen zum Teil eine beachtenswert gute Auflösung der meisten Atome auf und zeigten eindeutig, daß in den Verbindungen S_1 und S_2 (Typus I) das Br-Atom am C_7 sich in α -Stellung (d. h. trans zum H am C_6) befindet.

Die lange Achse des Moleküls liegt ungefähr in (010); die mittlere Ringebene ist um etwa 20° um die Richtung [201] aus der Ebene (010) herausgedreht. Die Moleküle bilden daher Schichten //(010), welche durch die 2₁-Schraubenachsen übereinander gelagert sind. Die Kristall- und Molekülstruktur von S_1 und S_2 ist derjenigen von Cholesteryljodid (Form B) (CARLISLE-CROWFOOT) sehr ähnlich.

b) Erythralin·HBr (G. F. BONSMMA)

Die Konstitution des Curare-Alkaloids Erythralin ($C_{18}H_{19}O_3N$) wurde während mehrerer Jahre von organischen Chemikern (FOLKERS, PRELOC und Mitarbeitern) untersucht. Ursprünglich war eine lange Formel vorgeschlagen worden (I).



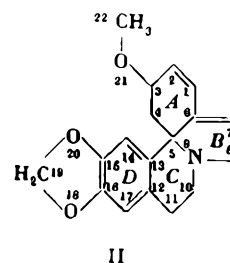
Im Jahre 1950 begannen wir mit einer Röntgenuntersuchung des Hydrobromides: $a = 13,36$, $b = 10,46$, $c = 11,67$ Å, Raumgruppe $D_2^2 - P2_12_12_1$, $Z = 4$ Moleküle pro Zelle. Die Kristalle sind optisch negativ mit $n_a = b$, $n_\beta = c$, $n_\gamma = a$ und weisen eine ausgezeichnete Spaltbarkeit //(010) auf¹. Es war schwierig, vier solche lange

¹ W. NOWACKI, *Angew. Chem.* 62 (1950) 124.

Moleküle mit ihrer Hauptebene //(010) in der Zelle unterzubringen.

PATTERSON-Projektionen // *a*, *b* und *c* ergaben die Lagen der vier Br-Atome, welche durch FOURIER-Projektionen verbessert wurden. Hierauf wurde eine dreidimensionale PATTERSON-Superpositionssynthese (über die 4 Bromlagen superponiert) unter Subtraktion der (Br-Br)-Vektoren berechnet, welche 24 (nicht 22, wie es $18C + 3O + 1N$ entspräche) hohe Maxima lieferte. Sauerstoffe wurden in drei Maxima, welche einer neuen chemischen Formel von V. PRELOC und Mitarbeitern² entsprach, eingesetzt und Kohlenstoffe in allen übrigen 21 Maxima. Hätte man überall C-Atome eingesetzt, wäre das Resultat schlußendlich sehr wahrscheinlich dasselbe geblieben.

Unter dieser Voraussetzung wurden die Phasenwinkel bzw. *A*- und *B*-Werte ($F = A + iB$) für etwa 2100 Reflexe berechnet. Diese Phasenwinkel zusammen mit den beobachteten $|F|$ -Werten ermöglichten eine dreidimensionale FOURIER-Synthese, welche eindeutig die Konstitution (II) ergab, in Übereinstimmung mit den neuesten chemischen Resultaten³. Darüber hinaus ergab sich mit Sicherheit die Stellung der Methoxygruppe am C_3 und die *cis*-Stellung dieser Gruppe zum tertiären Stickstoffes am C_5 .



Eine Verfeinerung zur Gewinnung genauer Atomabstände ist im Gange.

c) Phtalsäure (H. JACCI)

Phtalsäure kristallisiert monoklin: $a = 5,04$, $b = 14,30$, $c = 9,59$ Å, $\beta = 93^\circ 11'$, Raumgruppe $C_{2h}^2 - C2/c$, $Z = 4$ Moleküle pro Zelle. WEISSENBURG-Aufnahmen mit CuK-Strahlung ergaben etwa 800 Reflexe, deren Intensitäten auf unitäre Strukturamplituden U_{hkl} umgerechnet wurden. Durch Anwendung der Methode der Ungleichungen und der statistischen Verfahren von COCHRAN-SAYRE-ZACHARIASEN konnte von etwa 200 Reflexen das Vorzeichen ermittelt werden. Damit wurde eine erste dreidimensionale FOURIER-Synthese ausgeführt, welche durch eine zweite verfeinert wurde. Die bis auf einen Sauerstoff der Carboxylgruppen ziemlich planaren Moleküle werden durch H-Bindungen der Länge 2,68 Å zu einer Art Zickzackkette im Raum zu-

² *Helv. Chim. Acta* 32 (1949) 453, 34 (1951) 1601, 1969.

³ V. PRELOC und Mitarbeiter, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 498.

sammeng gehalten. Die Bindungslängen und -winkel stimmen recht gut mit den theoretischen und experimentellen Werten, wie sie für ähnliche Moleküle gefunden wurden, überein.

Von T. G. D. VAN SCHALWIJK⁴ liegt eine Untersuchung der Struktur der Phtalsäure vor (Verwendung von nur zweidimensionalen Daten; nur Angabe der [O-H...O]-

⁴ *Acta Cryst.* 7 (1954) 775.

Länge = $2,67 \pm 0,05$ Å), die mit unserer in Einklang zu sein scheint.

Sämtliche Berechnungen für die drei Strukturbestimmungen wurden mit Hilfe von IBM-Lochkartenmaschinen (insbesondere Tabulator Typ 420, Rechenlocher 602A und 604) ausgeführt.

W. NOWACKI, H. BÜRKI, G. F. BONSMÄ und H. JAGGI

Mineralogisch-petrographisches Institut der Universität Bern
Abteilung für Kristallographie und Strukturlehre

Zur Mikrotitration organischer Verbindungen

Teil V: Vollautomatische Anlage zur Mikrobestimmung von Dissoziationskonstanten*¹

1. Einleitung

Zur Charakterisierung von organischen Verbindungen werden in zunehmendem Maße physikalisch-chemische Kenngrößen verwendet, von denen sich einige auf theoretischer Basis aus der Konstitution und Konstellation der betreffenden Verbindung eindeutig ableiten lassen. Für eine Gruppe anderer Kenngrößen ist dies jedoch nicht der Fall, so daß letztere höchstens zur Klassifikation von organischen Verbindungen herangezogen werden können. Eine solche Verwendung bedingt jedoch, daß die betreffenden Größen mit hoher Reproduzierbarkeit bestimmt werden können und daß für sie eine möglichst eng abgestufte Skala zur Verfügung steht.

Obschon die Dissoziationskonstante einer Säure im Prinzip eine Größe wohldefinierter thermodynamischer Bedeutung ist, kann sie bekanntlich selbst in wässrigen Medien nur unter Verwendung von nichtthermodynamischen Annahmen bestimmt werden. Die aus Messungen in nichtwässrigen Medien errechenbaren Dissoziationskonstanten hängen in noch weit bedeutenderem Maße von solchen Annahmen ab. Zudem wird die Änderung der freien Enthalpie der Säure-Basen-Reaktion, die selbstverständlich die Dissoziationskonstante bestimmt, nicht nur durch die Struktur der Säure und der konjugaten Base, sondern auch in hohem Grade durch das verwendete Lösungsmittel-System festgelegt. Aus diesen Gründen ist auch dann eine nur mehr oder weniger empirische Korrelation der Struktur einer Säure mit ihrer Dissoziationskonstanten möglich, selbst wenn letztere unter den günstigsten experimentellen Bedingungen gemessen wurde.

Unglücklicherweise müssen bei der systematischen Anwendung der Bestimmung von Dissoziationskonstanten in der Analyse organischer Naturstoffe gewisse ein-

schränkende Bedingungen berücksichtigt werden, von denen die folgenden die wichtigsten sind:

- a) Die Anwendung von Lösungsmittel-Systemen mit hohem Gehalt an organischer Phase, was durch die geringe Löslichkeit der meisten organischen Verbindungen in Wasser bedingt wird.
- b) Die extrem kleinen Substanzmengen, die normalerweise zur Verfügung stehen und die nur etwa 500 γ betragen.

Diese Tatsachen bringen mit sich, daß nur scheinbare Dissoziationskonstanten erfaßt werden können, d. h. Konstanten, die mit Hilfe einer bestimmten Methodik gemessen werden. Diese Methodik muß derart standardisiert werden, daß eine Parallelität zwischen den nicht erfaßbaren thermodynamischen und den scheinbaren Dissoziationskonstanten erwartet werden darf. Wie die untenstehende Gleichung zeigt, sind diese scheinbaren Dissoziationskonstanten K^* , bzw. ihre negativen dekadischen Logarithmen (pK^* -Werte) Funktionen einer großen Zahl von Variablen:

$$pK^* = pK^* (\text{Struktur, Lösungsmittel, Konzentration, Elektrodensystem, Meßmethodik})$$

$$\text{Druck, Temperatur} = \text{konstant}$$

In der Literatur sind viele solche pK^* -Werte² zu finden, aber die große Zahl der verschiedenen verwendeten Lösungsmittelsysteme und Bestimmungsmethoden³ verunmöglicht einen systematischen Vergleich der Werte weitgehend. Die Definitionsgleichung zeigt, daß ein pK^* -Wert ermittelt werden kann, der von der Struktur der untersuchten Verbindung allein abhängt, wenn es gelingen sollte, alle andern Variablen streng konstant zu

² Vgl. z. B.: L. MICHAELIS und M. MIZUTANI, *Z. physik. Chem.* A 116 (1925) 135, M. MIZUTANI, *ibid.* (1925) 350. Vgl. auch H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL und O. HÄFLIGER in *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, herausgegeben von E. A. BRAUDE und F. C. NACHOD, S. 567-662, New York 1955.

³ T. V. PARKE und W. W. DAVIS, *Anal. Chem.* 26 (1954) 642, beschreiben z. B. eine Meßanordnung zur Bestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten in wässrigen wie auch nichtwässrigen Medien an Substanzmengen von etwa 5 μg . W. INGOLD, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 1929; *Mikrochemie* 36 (1951) 276, berichtet über eine Apparatur, die sich bei der manuellen Mikrotitration organischer Verbindungen in nichtwässrigen Medien gut bewährt hat.

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen anlässlich des XV. Internationalen Kongresses für Reine und Angewandte Chemie in Lissabon (9. bis 16. September 1956) und anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel (22. und 23. September 1956).

¹ Teil I: W. SIMON, E. KUVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN und E. HEILBRONNER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1872. Teil II: W. SIMON und E. HEILBRONNER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 508. Teil III: W. SIMON, DORIS MEUCHE und E. HEILBRONNER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 290. Teil IV: W. SIMON, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 883.

halten. In der Praxis ist dies aus offensichtlichen Gründen leider nur teilweise möglich, da sich einige Variablen, wie z. B. das Elektrodensystem, im Laufe der Zeit ändern, was besonders in nichtwässrigen Systemen der Fall ist, und da andere Variablen jeweils der Messung angepaßt werden müssen.

Eine Lösung kann dadurch erhalten werden, daß die Variablen als Faktoren in der Terminologie der statistischen Versuchsplanung⁴ betrachtet werden und daß ein nützlicher Bereich der Niveaus dieser Faktoren so abgegrenzt wird, daß im entsprechenden Parameterfeld keine signifikante Änderung der Varianz durch funktionelle Abhängigkeit der pK° -Werte von diesen Faktoren hervorgerufen wird. Eine solche statistische Untersuchung zeigte eindeutig (vgl. Teil I dieser Reihe von Veröffentlichungen), daß es unumgänglich ist, die für eine Bestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten notwendigen Operationen so weitgehend wie nur möglich zu standardisieren. Am einfachsten kann dies durch eine Automatisierung der Meßmethodik erreicht werden. Aus diesem Grunde und zufolge der großen Zahl auszuführender Einzelversuche wurde in unserem Laboratorium eine Anlage entwickelt, die Mi-

krobestimmungen von scheinbaren Dissoziationskonstanten in wässrigen wie auch nichtwässrigen Medien an Substanzmengen der Größenordnung von 100 γ und mehr ausführt. Die Maschine soll es ermöglichen, in kurzer Zeit ein umfangreiches Tatsachenmaterial unter möglichst identischen Bedingungen zu sammeln, das dann zur mehr oder weniger empirischen Korrelation der Konstitution und Konstellation von Verbindungen mit ihren scheinbaren Dissoziationskonstanten verwendet werden kann.

2. Apparatur

Die zu untersuchenden Verbindungen werden vollautomatisch titriert und der scheinbare pH -Wert der Meßlösung in

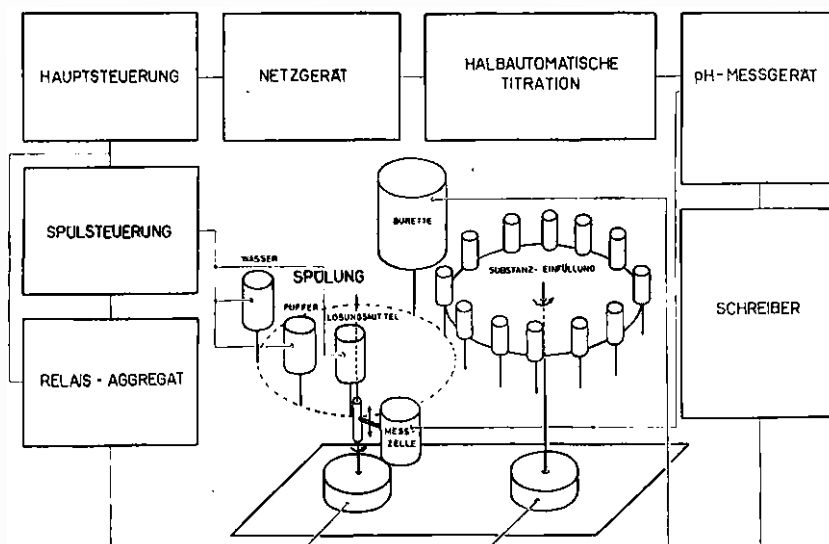


Abb. 1. Schematische Darstellung der Titrationsanlage

⁴ Vgl. z. B. O. L. DAVIES, *Design and Analysis of Industrial Experiments*, Edinburgh/London 1954. A. LINDER, *Planen und Auswerten von Versuchen*, Basel 1953.

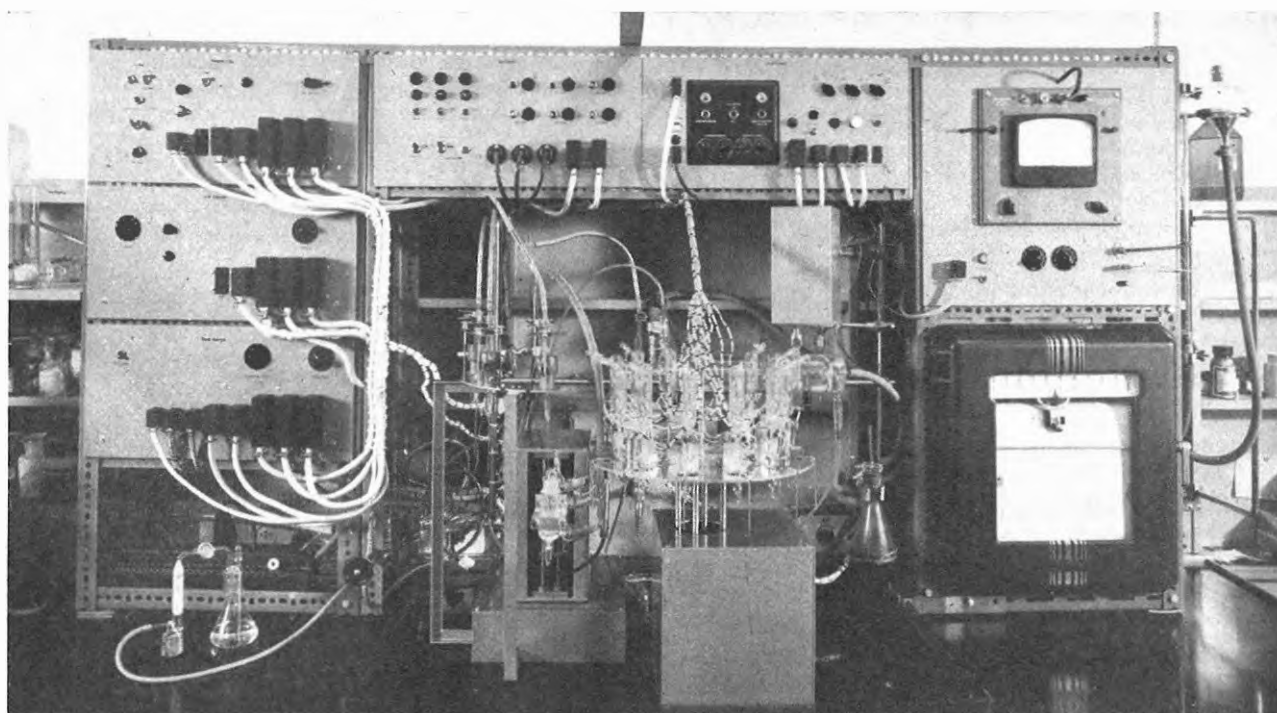


Abb. 2. Ansicht der vollautomatischen Mikrotitrationsanlage (die Lage der einzelnen Einheiten entspricht der schematischen Darstellung von Abb. 1)

Funktion der zugegebenen Menge Titrationsflüssigkeit aufgezeichnet. Einzig die Substanzen müssen von Hand eingewogen werden. Die Anlage kann bis zu zwölf Proben aufnehmen, die vollautomatisch in unmittelbarer Folge gemessen werden (Zeitspanne für eine Einzelbestimmung etwa 40 Minuten).

Die Abb. 1 stellt den schematischen Aufbau der Titrationsanlage dar. Das Programm, das für den ganzen Meßvorgang durch die Hauptsteuerungseinheit geliefert wird, ist durch Verdrahtung von zwei Schrittschaltwerken mit je 30 Positionen festgelegt worden. Das Unterprogramm für den Spülprozeß liefert die Spüleinheit. Das Relaisaggregat dient lediglich zur Umformung der Impulse aus den beiden Steuereinheiten in Netzspannungsimpulse, und das Netzgerät dient zur Stromversorgung der ganzen Anlage. Aus rein praktischen Gründen ist die Einheit zur Steuerung einer zweiten Anlage, welche für halbautomatische Mikrotitrations bestimmt ist, in den Aufbau des Vollautomaten eingefügt worden. Die Meßzelle besteht aus einer thermostatierten Glaselektrode vom Typus der Napfelektrode⁶, die zugleich als Meßgefäß dient, und aus einer gesättigten Kalomelektrode als Referenzelektrode. Das Potential zwischen der Glas- und der Kalomelektrode wird vom pH-Meßgerät gemessen und in Funktion der Menge zugeführter Titrationsflüssigkeit auf dem Schreiber laufend aufgezeichnet. Wie in Abb. 1 angedeutet ist, wird die ganze Meßzelle von zwei Servomotoren um eine vertikale Achse rotiert und entlang dieser Achse auf und ab bewegt. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die Meßzelle an eine der fünf Stationen zu bringen, an denen entsprechende Operationen durchgeführt werden. An den Stationen 1 bis 3 wird das Elektrodensystem mit Wasser, Pufferlösung bzw. organischem Lösungsmittel gespült. An der vierten Station wird die Substanz, die in einer bestimmten Menge organischem Lösungsmittel gelöst ist, eingefüllt, und an der fünften und letzten Station wird die eigentliche Titration mittels einer Mikrobürette⁸ ausgeführt. Während eines Meßprozesses werden folgende Operationen in unmittelbarer Folge vollautomatisch durchgeführt:

- a) Spülung der Meßzelle mit Wasser
- b) Spülung der Meßzelle mit Pufferlösung
- c) Eichung von Schreiber und pH-Meßgerät gegen Pufferlösung
- d) Spülung der Meßzelle mit Wasser
- e) Spülung der Meßzelle mit organischem Lösungsmittel
- f) Einfüllen der Substanz
- g) Einschalten von pH-Meßgerät und Schreiber
- h) Öffnen der Bürette
- i) Aufnahme der Titrationskurve
- k) Schließen der Bürette
- l) Ausschalten von pH-Meßgerät und Schreiber
- m) Spülen der Meßzelle mit Wasser.

Sind mehrere Substanzen im Einfüllsystem vorhanden, so beginnt der Zyklus sofort von neuem, bis sämtliche Proben gemessen sind.

⁶ P. M. T. KERRIDGE, *Biochem. J.* 19 (1925) 611; *J. Sci. Instr.* 3 (1926) 404. Vgl. auch Teil I¹, -⁶ Vgl. Teil IV¹.

3. Reproduzierbarkeit der Messungen

Die Arbeit des Automaten wurde einer statistischen Untersuchung unterworfen. Zu diesem Zwecke wurden Bernsteinsäure, Benzoesäure, 2- und 4-Aminopyridin im Lösungsmittelsystem 80 Gew.% Methylcellosolve/20 Gew.% Wasser titriert. Jeweils etwa $3,5 \cdot 10^{-6}$ Mol jeder Substanz (0,164 mg Bernsteinsäure; 0,455 mg Benzoesäure; 0,350 mg 2-Aminopyridin; 0,352 mg 4-Aminopyridin) wurden in jede der zwölf Einfüllpipetten gefüllt und die Messungen wie oben angegeben durchgeführt. Der Standardfehler für eine Einzelmessung an der 95%-Sicherheitsschwelle⁷ beträgt:

$$\pm 0,06 \text{ } pK_{MCS}^* \text{-Einheiten}^8 \text{ und} \\ \pm 4,9\% \text{ für die Bestimmung der Äquivalentgewichte}$$

Werden lediglich die Titrations von Benzoesäure berücksichtigt, und berechnet man aus der Varianz der Resultate die Standardfehler für eine Einzelmessung an der 95%-Sicherheitsschwelle, so ergibt sich:

$$\pm 0,02 \text{ } pK_{MCS}^* \text{-Einheiten} \\ + 1,4\% \text{ im Äquivalentgewicht}$$

Die Fehler, die früher bei der halbautomatischen Mikrotitration von Benzoesäure im gleichen Lösungsmittelsystem bestimmt worden waren⁹, betragen:

$$\pm 0,07 \text{ } pK_{MCS}^* \text{-Einheiten} \\ \pm 4,0\% \text{ im Äquivalentgewicht}$$

Aus diesen Resultaten ist ersichtlich, daß in der vollautomatischen Bestimmung eine deutliche Abnahme der Meßfehler um einen Faktor von etwa 3 eingetreten ist.

4. Zusammenfassung

Es wird eine Mikrotitrationsanlage beschrieben, die es ermöglicht, vollautomatische Bestimmungen von Dissoziationskonstanten in wässrigen wie auch in nichtwässrigen Medien an Substanzmengen der Größenordnung 500 μ mit einer Reproduzierbarkeit durchzuführen, die für eine Anwendung in der Analyse organischer Naturstoffe weitaus genügend ist. Die Anlage kann bis zu dreißig Messungen je Tag durchführen und wird somit die Möglichkeit geben, in kurzer Zeit ein umfassendes Tatsachenmaterial unter weitgehend identischen Bedingungen zu sammeln, das für eine mehr oder weniger empirische Korrelation der Struktur von Verbindungen mit ihren scheinbaren Dissoziationskonstanten eingesetzt werden soll.

W. SIMON und E. HEILBRONNER

Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich

⁷ Die hier angegebenen Fehlergrenzen an der 95%-Sicherheitsschwelle sind um einen Faktor von etwa 2 größer als die üblicherweise verwendeten Standardfehlergrenzen.

⁸ Der untere Index MCS bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittel (MCS = Methylcellosolve).

⁹ Vgl. Teil I dieser Reihe¹.

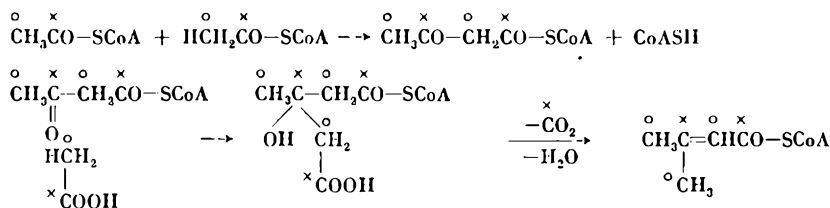
Neues über die Beteiligung der Essigsäure am Aufbau des β -Carotins*

Wie schon früher gezeigt wurde, werden von *Mucor hiemalis* die C-Atome der Essigsäure zum Aufbau des

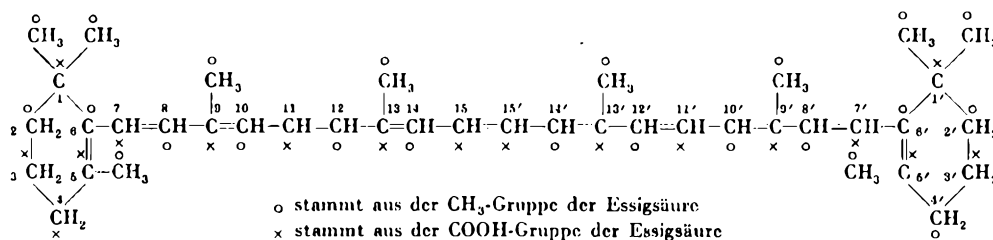
* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 unlänglich der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel. Ausführliche Mitteilung erscheint in der *Helv. Chim. Acta.* - ¹ E. C. GRON, W. H. SCHOFFER und G. G. PORETTI, *Int. Z. Vitaminforsch.* 23 (1952) 484.

β -Carotins verwendet¹. Um festzustellen, auf welche Weise die C-Atome in das β -Carotinmolekül eingebaut werden, haben wir dem genannten Schimmel ¹⁴C-markierte Essigsäure (CH₃ bzw. COOH-markiert) verabreicht. Dadurch sind wir in der Lage, prüfen zu können, in welche Positionen des β -Carotins die CH₃- bzw. die

COOH-Gruppen der Essigsäure eintreten. Die Anordnung der bis dahin untersuchten C-Atome^{2,3} ließen als eine weitere Vorstufe des β -Carotins die β -Methylcrotonsäure vermuten, welche sich nach den heutigen Vorstellungen auf folgendem Wege aus Essigsäure bilden kann:



Würde die Synthese der β -Methylcrotonsäure von einer vollständig markierten Essigsäure ausgehen, so müßte nach dem obigen Schema ebenfalls eine vollständig markierte β -Methylcrotonsäure entstehen, die 3 CH_3 -Gruppen und 2 COOH-Gruppen von der Essigsäure erhalten hat. Betrachten wir nun die β -Methylcrotonsäure bzw. deren Aldehyd als Baustein des β -Carotins, so ergibt sich folgende Verteilung der Essigsäure C-Atome:



In der Tat fügen sich alle bis heute untersuchten C-Atome in dieses Schema ein. Aus der COOH-Gruppe der Essigsäure stammen die Atome: C_5 , C_9 , C_{11} , C_{13} , C_{15} bzw. C_5' , C_9' , C_{11}' , C_{13}' , C_{15}' , und aus der CH_3 -Gruppe: C_{10} , C_{14} bzw. C_{10}' , C_{14}' , ferner die seitenständigen CH_3 an C_6 , C_9 , C_{13} bzw. C_5' , C_9' , C_{13}' . In neuen Versuchen, deren Ergebnisse hier mitgeteilt werden, haben wir die Herkunft der C-Atome 3, 4 und 6 bzw. 3', 4' und 6' bestimmt. Nach dem oben angegebenen Schema müßte das C_3 aus der COOH-Gruppe, die C-Atome 4 und 6 aus der CH_3 -Gruppe der Essigsäure stammen.

Um die genannten C-Atome zu erfassen, haben wir das durch *Mucor* aus CH_3 bzw. COOH-markierter Essigsäure gebildete β -Carotin nach der Methode von KARRER⁴ oxydativ gespalten. Dabei sind die Oxydationsprodukte α,α -Dimethylbernsteinsäure und α,α -Dimethylglutarsäure gefaßt worden. Diese beiden Säuren ließen sich papierchromatographisch leicht voneinander trennen. In der α,α -Dimethylbernsteinsäure sind die Atome 3 und 6 und in der α,α -Dimethylglutarsäure die C-Atome 4 und 6 des β -Carotins als COOH-Gruppen enthalten.

Decarboxyliert werden die beiden Dicarbonsäuren nach der SCHMIDT'schen Reaktion⁵, wobei einerseits die entsprechenden Diamine und andererseits CO_2 als Reaktionsprodukte auftreten. Das abgespaltene CO_2 wurde durch Einleiten in Barytlaug in BaCO_3 übergeführt, und die

Radioaktivität des letzteren bestimmt. Diese Untersuchungen haben zu folgendem Ergebnis geführt, das in der untenstehenden Tabelle festgehalten ist.

Aus dem Versuch mit COOH-markierter Essigsäure geht hervor, daß einzig das C-Atom 3 von der COOH-Gruppe der Essigsäure stammt. Beim Versuch mit CH_3 -markierter Essigsäure ist das aus α,α -Dimethylbernsteinsäure und das aus α,α -Dimethylglutarsäure abgespal-

tene BaCO_3 radioaktiv. Die Aktivität des BaCO_3 aus der Dimethylglutarsäure ist doppelt so groß wie dasjenige aus der Dimethylbernsteinsäure. Da das C_3 , wie wir gesehen haben, aus der COOH-Gruppe der Essigsäure stammt, enthält das BaCO_3 der Dimethylbernsteinsäure nur die Radioaktivität des C-Atomes 6. Dieselbe Aktivität muß auch im BaCO_3 der Dimethylglutarsäure enthalten sein, zusätzlich des ungefähr gleichgroßen Betrages aus C_4 .

| Decarboxylierte Säure | Erfasste C-Atome | BaCO_3 aus $\overset{\times}{\text{C}}\text{OOH}$ Essigsäure | BaCO_3 aus $\overset{\circ}{\text{C}}\text{H}_3$ Essigsäure |
|---|-----------------------------|---|--|
| α,α -Dimethylbernsteinsäure | C_3 ; C_6 | $A = 15,9$ ipm/mg aktiv | $A = 34,3$ ipm/mg aktiv |
| α,α -Dimethylglutarsäure | C_4 ; C_6 | $Z = 0,5 \pm 0,78$ ipm/mg inaktiv | $A = 76,8$ ipm/mg aktiv |

Also fügen sich auch die C-Atome 3, 3'; 4, 4' und 6, 6' des β -Jononringes in das postulierte Verteilungsschema ein.

E. C. GROB und R. BÜTLER
Botanisches Institut der Universität Bern

² E. C. GROB und R. BÜTLER, *Experientia* 10 (1954) 250; *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1908; *id.* 38 (1955) 1313.

³ E. C. GROB, *Chimia* 10 (1956) 73.

⁴ C. SCHUERCH und E. HUNTRESS, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 2233.

⁵ P. KARRER, A. HELFENSTEIN, H. WEHRLI und A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 13 (1930) 1084.

Neue Äthylenimin-Derivate in der Chinonreihe*

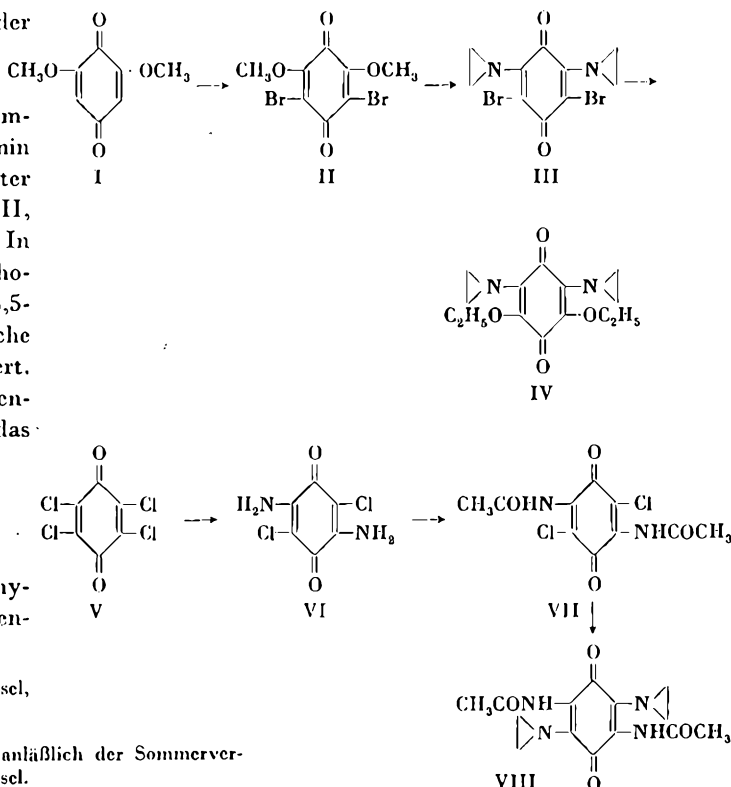
2,6-Dimethoxybenzochinon (I) setzt sich nicht in der erwarteten Weise mit Äthylenimin um. Bei Zimmertemperatur oder Temperaturen bis zu 55° tritt keine Reaktion ein. Das aus I hergestellte 3,5-Dibrom-2,6-dimethoxy-benzochinon (II) reagiert mit Äthylenimin nicht, wie erwartet, mit den Bromatomen, sondern unter Elimination der OCH₃-Gruppen zur Verbindung III, dem 3,5-Dibrom-2,6-bisäthylenimino-benzochinon. In diesem lassen sich die Bromatome gegen Natriumalkoholate gegen Alkoxygruppen austauschen (z. B. IV, 3,5-Diäthoxy-2,6-bisäthylenimino-benzochinon). Mögliche Gründe für die Entstehung von III werden diskutiert.

Zur Darstellung von Amino-substituierten Äthylenimino-chinonen gingen wir von Chloranil (V) aus, das über das Dichlor-diamino-benzochinon (VI) in das 2,5-Dichlor-3,6-bis-acetamino-benzochinon (VII) übergeführt wurde. Im Gegensatz zu VI sind in VII die Chloratome wieder gegen Amine austauschbar (die Gründe werden diskutiert), und wir erhielten mit Äthylenimin das 2,5-Bisäthylenimino-3,6-bis-acetamino-benzochinon.

A. MARXER

Forschungslaboratorien der Ciba AG, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel.



Partielle asymmetrische Synthese von Derivaten des *p*-substituierten Phenylalanins*

Was hier berichtet wird, steht mit den Studien über die Synthese des *p*-Di-(2-chloräthylamino)-phenylalanins im Zusammenhang.

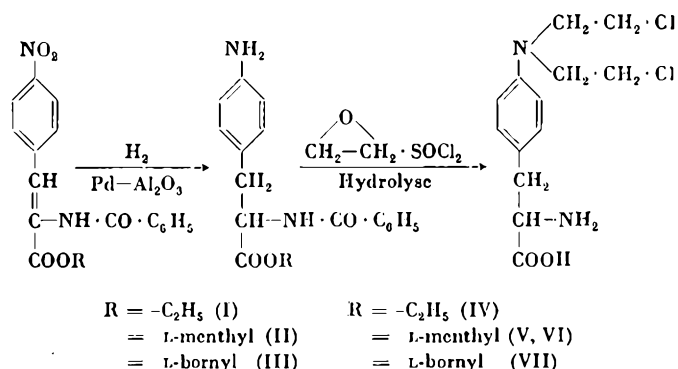
Das obengenannte Produkt und die entsprechenden optischen Antipoden können, nach F. BERGEL und J. A. STOCK¹, auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden: a) aus DL-, L- und D-Phenylalanin; b) aus 2-*p*-Nitrobenzyl-2-acetamino-malonsäure-diäthylester.

Da beide Methoden sich für präparative Zwecke in der Regel nicht eignen, zog der Verfasser vor, den 4-Amino- α -benzoylamino-hydrozimtsäure-äthylester (IV) durch Hydrierung des vom entsprechenden Oxazon gewonnenen 4-Nitro- α -benzoylamino-zimtsäure-äthylester (I) herzustellen.

Das durch Kondensation von IV mit Äthylenoxyd gebildete N,N-Dihydroxyäthyl-Derivat ergibt bei Chlorierung und Endhydrolyse das gewünschte Produkt.

Ein ähnliches Verfahren mit Menthyl- und Bornyl-estern führt zu einer partiellen asymmetrischen Syn-

these der 4-Amino- α -benzoylamino-hydrozimtsäure-menthyl- und -bornyl-estern.



Das 2-Phenyl-4-aminobenzal-oxazon-5 wird ohne Schwierigkeiten durch Kondensation des Nitrobenzaldehyds mit der Hippursäure gewonnen. Die Alkoholyse des fünfgliedrigen Ringes findet in Gegenwart von Schwefelsäure unter fast quantitativer Bildung von α -Benzoylamino-*p*-nitro-zimtsäure-äthylester statt.

Diese Verbindung (I) wird durch Anwendung von 5prozentigem Pd-Al₂O₃ bei Luftdruck und 60°C ohne Schwierigkeiten und mit sehr guten Ausbeuten reduziert.

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 22. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel.

¹ J. Chem. Soc. 1954, 2409.

Die Reduktion und Hydrierung des Mentylesters II liefert eine Gesamtausbeute von 92%; durch fraktionierte Kristallisation des reduzierten Produktes werden 30% V vom Smp. 175 bis 176°C und 60% VI vom Smp. 127 bis 135°C erhalten. Die höher schmelzende Fraktion ist linksdrehend mit $[\alpha] = -9$ ($c = 0,5$ in abs. Alkohol). Bei saurer Hydrolyse und Entfernung des Menthols scheidet, nach Verdampfen des Wassers, ein hygroskopisches Chlorhydrat ab, woraus das *p*-Aminophenyl-D-alanin vom Smp. 245 bis 248°C und $[\alpha] = +45$ ($c = 1,5$ in Wasser) gewonnen wird. Durch gleiche Behandlung liefert das bei 130 bis 136°C schmelzende Produkt mit $[\alpha] = -47,5$ ($c = 0,5$ in abs. Alkohol) ein *p*-Aminophenyl-L-alanin vom Smp. 244 bis 247°C und $[\alpha] = -42$ ($c = 1,5$ in Wasser). Um die Daten dieser Verbindungen zu vergleichen, wurde reines L-Phenylalanin der Nitrierung und Reduktion unterzogen. Das so erhaltene Produkt schmilzt bei 248 bis 251°C und ergibt ein $[\alpha] = -46$ ($c = 1,6$ in Wasser).

So ist der Beweis erbracht, daß durch Hydrierung der Doppelbindung des Mentylesters der α -Benzoylamino-*p*-nitro-zimtsäure und gleichzeitige Reduktion der Ni-

troggruppe eine partielle asymmetrische Synthese erreicht wird, wobei die linksdrehende Form überwiegt. Die Trennung der Diastereomere ist äußerst einfach; durch Behandlung mit Äthylenoxyd, Chlorierung und Endhydrolyse der beiden Produkte werden die entsprechenden rechts- und linksdrehenden Formen des *p*-Di-(2-chloräthylamino)-phenylalanins gewonnen ($[\alpha] = -1,29$ [$c = 0,7$ in Methanol] und $[\alpha] = -28$ [$c = 0,67$ in Methanol]).

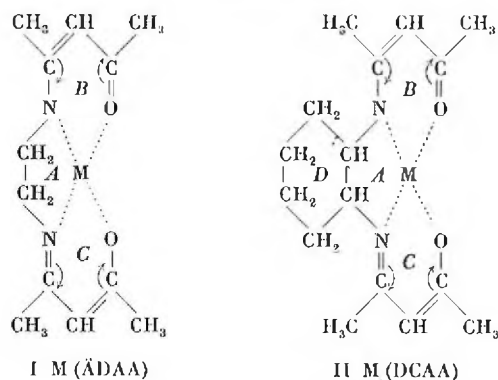
Durch Reduktion des L-Bornylesters III wird ein einziges Produkt vom Smp. 70 bis 103°C erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt es bei 74 bis 76°C und enthält eine Molekel von Kristallbenzol und ergibt, bei saurer Hydrolyse, ein praktisch inaktives *p*-Aminophenylalanin ($[\alpha] = -1,2$ [$c = 1,5$ in Wasser]).

A. PEDRAZZOLI

Istituto Sieroterapico Milanese, Milano

Sterisch behinderte Metallkomplexbildung*

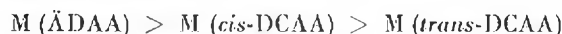
Das Kondensationsprodukt von Äthylendiamin mit zwei Molen Acetylaceton (ÄDAA) lagert sich bei der Komplexbildung an Metallkationen bevorzugt derart an, daß die vier Ligandatome N,N und O,O in eine Ebene zu liegen kommen. Der Komplexbildner eignet sich deshalb besonders gut für die zweiwertigen Kationen von Cu, Ni, Pd und Pt, die eine quadratische Koordinationssphäre ausbilden können. Bei Koordinationsoktaedern, z. B. Co, bleiben zwei zueinander in *trans*-Stellung befindliche Stellen von ÄDAA unbesetzt. Die Formel I gibt die Verhältnisse auch geometrisch ungefähr richtig wieder, indem die drei Chelatringe A, B und C in einer Ebene liegen. Durch diese Anordnung wird in den Acetylacetonanteilen der Molekel eine möglichst große Resonanzstabilisierung erreicht.



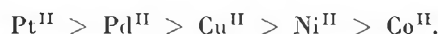
Eine derartige coplanare Einstellung der Chelatringe ist nun aber bei den Kondensationsprodukten von 1,2-

* Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel. Ausführliche Angaben erscheinen im Januarheft der *Helv. Chim. Acta* 1957.

Diaminocyclohexan (DCAA) nicht mehr möglich, weil dabei die Methylgruppen in II mit dem Cyclohexanring zur Überlappung kämen. Wie Kalottenmodelle zeigen, ist diese sterische Behinderung der Coplanarität beim Bisacetylacetonat des *trans*-Diaminocyclohexans (*trans*-DCAA) größer als beim Derivat des *cis*-Isomeren (*cis*-DCAA). Sie bewirkt eine Verringerung der Stabilität der Metallkomplexe, so daß diese gemäß der folgenden Reihe abnimmt:



Betrachtet man andererseits die verschiedenen Metallkationen, so kann man folgende Stabilitätsreihe feststellen:



Das macht den Befund der Tab. I verständlich, wo vermerkt worden ist, welche Komplexe präparativ dargestellt werden konnten. Es handelt sich in allen Fällen um wohl ausgebildete blätterige Kristalle, deren Farbe ebenfalls in Tab. I angegeben ist.

Tab. I

| Komplexbildner | ÄDAA | <i>cis</i> -DCAA | <i>trans</i> -DCAA |
|------------------------|--------------|-------------------|--------------------|
| Kobalt (II)-Komplex | gelb-braun | nicht darstellbar | nicht darstellbar |
| Nickel (II)-Komplex | rötlich-gelb | oliv-braun | nicht darstellbar |
| Kupfer (II)-Komplex | violett | grün | nicht darstellbar |
| Palladium (II)-Komplex | kanariengelb | gelb | gelb |
| Platin (II)-Komplex | gelb | gelb | gelb |

Besonders auffallend ist der Farbunterschied der beiden Kupferkomplexe: Cu(ÄDAA), violett und Cu(*cis*-DCAA), grün. Die Lichtabsorption ist dabei sicher auf das Metallkation zurückzuführen und dürfte von einem Übergang des Elektrons innerhalb der *d*-Orbitale herühren, der deshalb möglich ist, weil die Entartung der fünf 3-*d*-Zustände durch das von den Ligandatomen ausgeübte Feld aufgehoben wird. Da es sich beim violetten und grünen Komplex um dieselben Ligandatome handelt, so kann der Farbunterschied nur durch deren geometrische Anordnung bedingt sein, die bei Cu(ÄDAA)

streng quadratisch, bei Cu(*cis*-DCAA) wegen der Unmöglichkeit der Coplanarität aber leicht pyramidal ist. Eine analoge Abweichung von der quadratischen Symmetrie wie im Cu(*cis*-DCAA) können wir durch die Anlagerung eines fünften Ligandatoms an das Kupfer von Cu(ÄDAA) erreichen. Dieser violette innere Komplex bildet ein Monohydrat Cu(ÄDAA)H₂O, welches nun ebenfalls grün ist und den Kristallen von Cu(*cis*-DCAA) täuschend ähnlich sieht.

G. SCHWARZENBACH und M. HONDA
Laboratorium für anorganische Chemie der ETH, Zürich

Das Absorptionsspektrum von TaCl₅-Dampf in Abhängigkeit von der Temperatur*

Das Absorptionsspektrum von dampfförmigem TaCl₅ wird in einem möglichst großen Temperaturbereich und bei verschiedenen Sättigungsdrücken¹ (0,05 bis einige 100 mm) mit einem HILGERSCHEN Quarzspektographen und mit einem registrierenden Gitter-Spektrometer von Leeds & Northrup aufgenommen. Die mit der Temperatur variierenden Absorptionskurven zeigen – innerhalb der ziemlich großen Fehlergrenze – den aus früheren Untersuchungen² erwarteten Verlauf: Absinken des Absorptionsmaximums und Ansteigen der Flügel der glockenförmigen Absorptionskurve mit steigender Temperatur. Die logarithmischen Werte des Extinktionskoeffizienten ϵ betragen beim Absorptionsmaximum (247 m μ) 4,5 cm⁻¹ (Mol/l)⁻¹ für 230°C und 4,2 cm⁻¹ (Mol/l)⁻¹ für 650°C. Bei Kenntnis der temperaturbedingten Änderung des Extinktionskoeffizienten, die sich graphisch leicht auf höhere Temperaturen extrapolieren läßt, kann die thermische Zersetzung von TaCl₅-Dampf absorptionspektrographisch bestimmt werden. Hierzu werden kleine, genau eingewogene Mengen von TaCl₅

im Hochvakuum in Quarzgefäße von bekanntem Volumen eingefüllt, so daß die Anfangskonzentration c_0 bekannt ist.

Reiner TaCl₅-Dampf beginnt bei etwa 800°C thermisch zu zerfallen, was sich in einem Rückgang der für TaCl₅ charakteristischen Absorption zeigt. Bei 950°C ist nur noch etwa der zwanzigste Teil der ursprünglich vorhandenen Konzentration c_0 nachweisbar, beim Wiederabkühlen bildet sich aber der Dampf bis auf 50% des ursprünglichen Wertes c_0 zurück. Der Rest dürfte durch Reaktion mit dem ersichtlich angegriffenen Quarzrohr verlorengegangen sein.

Die hier vorgelegten Versuche beweisen, daß trotz einer bei hohen Temperaturen einsetzenden Trübung der mit TaCl₅ beschickten Quarzrohre sich ein ungefährtes Bild über die thermische Stabilität von dampfförmigem Tantalum-Pentachlorid gewinnen läßt. Die Messungen sind indessen zu wenig genau, um Aussagen über die Entstehung der Zerfallsprodukte (Chlor und niederwertige Tantalum-Chloride) machen zu können.

Diese Untersuchung ist mit Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds und der Ciba ausgeführt worden, wofür diesen beiden Gesellschaften der beste Dank ausgesprochen sei.

K. WIELAND

Physikalische Anstalt der Universität Basel

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel.

¹ Der Dampfdruck von TaCl₅ ist sehr sorgfältig gemessen worden von ALEXANDER und FAIRROTHER, *J. Chem. Soc.* 5 (1949) Suppl. 223.

² P. SULZER und K. WIELAND, *Helv. Phys. Acta* 25 (1952) 653. P. SULZER, Dissertation ETH, Zürich 1951.

Über die Decarboxylierung von dehydrierten Reduktonen*

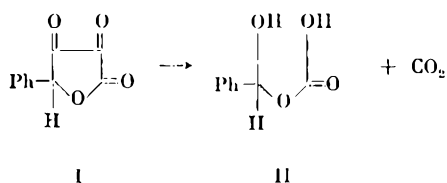
Bei der Dehydrierung der durch Konjugation stabilisierten Endiolgruppe -C(OH)=C(OH)-C=O (Reduktiongruppe) entstehen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen, meist in Form von Hydraten -CO-C(OH)₂-CO-. Stoffe dieses Typus werden durch Alkali, in einigen Fällen auch durch Säure decarboxyliert, wobei häufig Umla-

gerungen oder Folgereaktionen zu beobachten sind (z. B. α,β -Diketobuttersäure \rightarrow Milchsäure; Dioxyweinsäure \rightarrow Tartronsäure; Diphenyl-triketon \rightarrow Benzoin; α,β -Diketo-butyrolacton \rightarrow Brenztraubensäure; Alloxan \rightarrow Dialursäure + Parabansäure; Trichinoyl \rightarrow Krokonensäure + Rhodizonsäure).

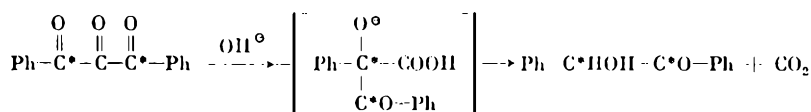
Bei den beiden letztgenannten Beispielen ist die Decarboxylierung von einem Austausch der Oxydationsstufen zwischen primärem Decarboxylierungsprodukt

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel.

und Ausgangsmaterial begleitet. Ein solcher Austausch ist auch bei der Decarboxylierung des Diketolactons I anzunehmen, bei der aus 1 Mol I etwa 1 Mol CO₂ und 0,35 Mol II nachgewiesen werden konnten¹. Offenbar wird ein Teil von I um mehr als 1 C-Atom abgebaut.



Das Diketopyranderivat III² liefert beim Erhitzen in Wasser oder Säure in 85% Ausbeute das Lacton IV + CO₂. ROBERTS³ fand bei der Decarboxylierung von Diphenyl-triketon, daß die *mittlere* Carbonylgruppe als CO₂ herausgespalten wird (Umlagerung vom Benzilsäure-Typus).



Eine analoge Umlagerung (Wanderung einer Carboxyl- oder Carbaldehydgruppe) wurde bei der alkalischen Decarboxylierung von α,β -Diketobuttersäureester zu Milchsäure festgestellt⁴. Im Fall von III konnte durch Indizierung mit ¹⁴C gezeigt werden, daß die Reaktion anders verläuft: es wird ausschließlich die *endständige* Carbonylgruppe (Lactongruppe) abgespalten; die Aktivitätsausbeute betrug $99 \pm 1\%$. Ein Mechanismus, der hiermit in Einklang steht, umfaßt die folgenden Stufen: Hydratisierung der mittleren Carbonylgruppe und Öffnung des Lactonringes; Decarboxylierung, vermutlich nach dem für β -Ketosäuren nachgewiesenen

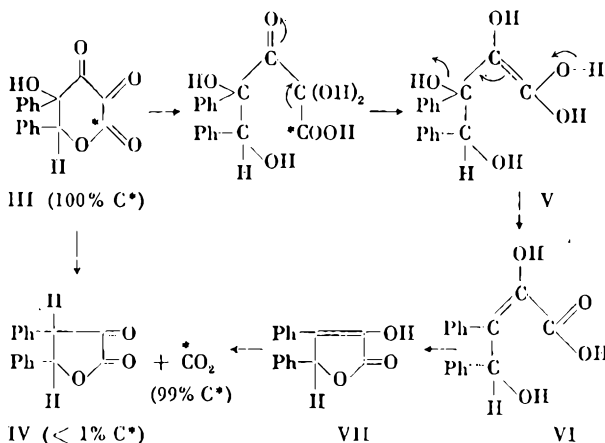
¹ H. DAHN und H. HAUTH, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1366.

² H. DAHN, R. FISCHER und LOTTE LOEWE, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1774.

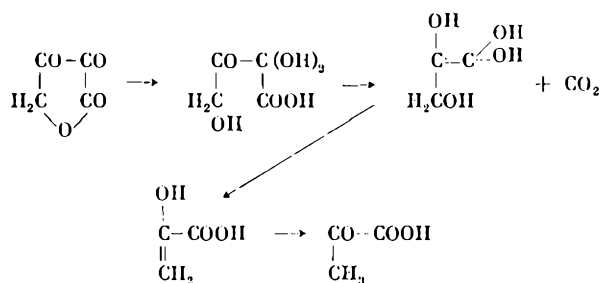
³ J. D. ROBERTS, D. SMITH und C. LEE, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 618.

⁴ H. DAVIS, E. GROVE-STEIN und O. K. NEVILLE, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 3304.

zyklischen Mechanismus⁵; Wasserabspaltung aus dem En-triol V zur ungesättigten Säure VI (statt dieser allylartigen Umlagerung wäre auch eine «Ketisierung» zur α,β -Dihydroxysäure und anschließende Wasserabspaltung \rightarrow VI denkbar); Ringschluß zum Lacton VII, der Enolform von IV.



Ein analoger Mechanismus gestattet auch die Deutung der früher aufgefundenen⁶ Decarboxylierung von α,β -Diketo-butylolacton (VIII) zu Brenztraubensäure:



H. DAHN und H. HAUTH

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

⁵ B. R. BROWN, *Quart. Rev.* 5 (1951) 131.

⁶ F. MICHEEL und F. JUNG, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 67 (1934) 1660.

Zur Autoxydation mehrkerniger Systeme (Teil A) und von α,β -ungesättigten Ketonen (Teil B)*

A 1) Bereits 1940 fanden wir, daß flüssiges Tetrahydroacenaphten (abgekürzt *Tetraphten*) C₁₂H₁₄ (I) erheblich schneller als Tetralin Sauerstoff absorbiert unter Ab-

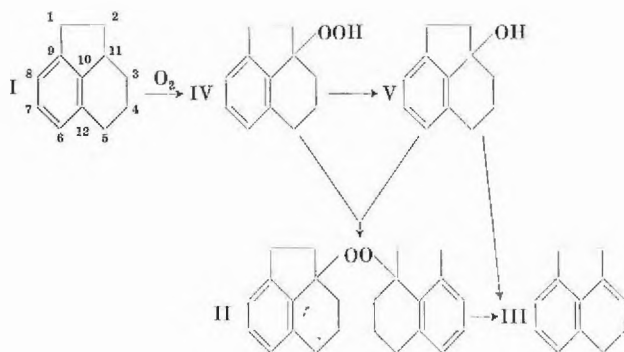
* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 anläßlich der Somerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel. Die ausführliche Arbeit erscheint in der *Chem. Ber.*

scheidung eines sehr beständigen schwerlöslichen *Peroxyäthers* C₂₄H₂₆O₂ (II) vom Smp. 187°, der beim Erhitzen über 200° oder mit heißem Eisessig ein sehr sauerstoffempfindliches und polymerisables *Dihydroacenaphten* C₁₂H₁₂ (III) vom Smp. 36° gab, woraus der tertiäre Charakter beider Tetraphtenylreste von II gefolgert wurde.

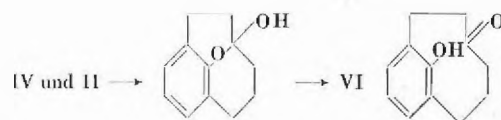
Dieser erste durch unkatalysierte Autoxydation eines Kohlenwasserstoffs erhaltene Peroxyäther II konnte entweder direkt aus zwei Tetraphtenylradikalen der autoxydativen Dehydrierung und molekularem Sauerstoff entstanden sein oder aus einem wenig beständigen Hydroperoxyd durch spontane Umwandlung. Durch Co^{II} -katalysierte Zersetzung hatten W. TREIBS und G. PELLMANN einige Hydroperoxyde in Peroxyäther übergeführt.

A2) Die Isolierung des überaus wärme-, lauge- und säureempfindlichen *Tetraphtenyl-hydroperoxyds*-(II) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (III) gelang gemeinsam mit J. THÖRMER erst dann, als wir die Sauerstoffbegasung bei nur 40° im Quarz- und nicht im Glasgefäß durchführten. Durch Verteilung zwischen Petroläther (löst Tetraphthen) und 90prozentigem Alkohol (löst Hydroperoxyd) wurde III in 85prozentiger Reinheit (CRIGEE-Test, ZEREWITNOFF, Jodtitration) erhalten und mittels Natriumsulfit zum Tetraphthenol-(II) (V) (beständiger Chromsäureester) reduziert. Der säureempfindliche tertiäre Alkohol V wurde nunmehr auch aus dem Peroxyäther II durch Spaltung mittels metallischem Natrium in 65prozentiger Ausbeute erhalten. Er dehydratisiert äußerst leicht zum Dihydro-acenaphten III.

Als letztes Glied der Beweisführung gelang uns die Synthese des Peroxyäthers II durch Erwärmen eines molaren Gemisches von Tetraphthenol-(II) V und Tetraphthenyl-hydroperoxyd-(II) IV ohne Katalysator (Mineralsäuren wirken dehydratisierend) in 45prozentiger Ausbeute. Die beschriebenen Abwandlungen und den Autoxydationsverlauf gibt die Formelreihe wieder:



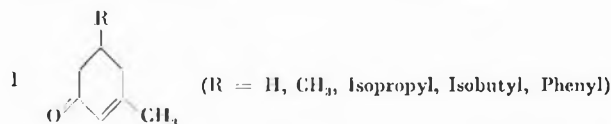
A3) Bekanntlich läßt sich Cumylhydroperoxyd nach HOCK durch Mineralsäuren in Phenol und Aceton spalten. Nach vielen vergeblichen Versuchen (Säureempfindlichkeit) gelang die Darstellung und Isolierung einer festen laugelösllichen Verbindung (Smp. 78°) der Formel $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ mit Ketonigenschaften aus autoxydiertem Tetraphthen, die die aus dem Hydroperoxyd IV entstandene Ansa-Verbindung VI sein dürfte.



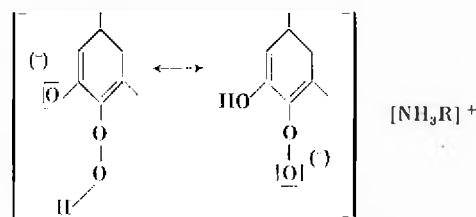
Die Untersuchungen, auch mit analogen Systemen, werden fortgesetzt.

B1) Aus α,β -ungesättigten Ketonen entstehen nach E. WEITZ (1921) mittels H_2O_2 in alkoholisch-alkalischer Lösung, nach W. TREIBS (1928–1935) durch Autoxydation im gleichen Milieu α -Oxydoketone bzw. deren Abwandlungsprodukte. In der Annahme, daß in beiden Fällen laugeunbeständige Peroxyde die Primärprodukte seien, ersetzte W. TREIBS bei der Reaktion von WEITZ die Lauge durch Ammoniak und erhielt aus 1,3-Dimethylcyclohexanon (Formel I; $\text{R} = \text{CH}_3$) 1935 das erste kristallisierte *Ketonperoxydammoniakat* der Bruttoformel (Keton, O_2 , NH_3).

B2) Mit H. SEGEL gelang die Verallgemeinerung dieser Umsetzung. Während mit Ammoniak meist keine Ausscheidung eintrat, ließen sich ähnlich gebaute 6-Ringketone (Formel I) mit H_2O_2 und vielen primären Aminen (Methyl- bis Octadecylamin, Cyclohexylamin), nicht aber mit Anilin, sekundären Aminen (eine Ausnahme) und tertiären Aminen zu analogen kristallisierten Verbindungen (Keton, O_2 , R-NH_2) umsetzen.



Die Peroxydammoniakate sind recht unbeständig. Als Ursache ihrer (wenn auch geringen) Stabilisierung nehmen wir Resonanz der beiden enolisch-anionischen Formen an:



Da alle bisher dargestellten Peroxydammoniakate (je 1 Mol) mit α,β -ungesättigten Ketonen (je 1 Mol) in alkalisch-alkoholischer Lösung jeweils zwei Mol der entsprechenden α -Oxydoketone geben, sind für die Reaktion von WEITZ und die Autoxydationen von W. TREIBS analog gebaute peroxydische Verbindungen als Primärprodukte wahrscheinlich gemacht.

W. TREIBS

Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität
in Leipzig

Neuere Synthesen auf dem Peptidgebiet*

Die Peptidantibiotika haben bisher allen Syntheserversuchen widerstanden. Das ist hauptsächlich dem zyklischen Bau dieser Verbindungen zuzuschreiben. Erst die Verwendung aktivierter Ester¹ zur Knüpfung der Peptidbindung hat die Synthese eines natürlich vorkommenden Cyclodekapeptides, des Gramacidin S² (Abb. 1), ermöglicht.

Wesentlich zum Gelingen der Reaktion hat die Entwicklung einer neuen Methode zur Herstellung aktivierter Phenylester beigetragen. Sie besteht in der Umsetzung einer Carbonsäure mit einem negativ substituierten Diphenyl-sulfit (I, -X = -NO₂, -SO₂CH₃, -CN usw.) in Gegenwart einer tertiären Base. Untersuchungen über den Verlauf der Reaktion deuten auf das Auftreten eines (unstabilen) gemischten Säureanhydrides (II) hin, welches sofort mit abgespaltenem Phenolat-ion (III) zum substituierten Carbonsäure-phenylester (IV) reagiert (Schema 1).

Auf diese Weise wurde N-Trityl-L-valyl-L-(N^δ-tosyl)-ornithyl-L-leucyl-D-phenylalanyl-L-prolyl-L-valyl-L-(N⁰-tosyl)-ornithyl-L-leucyl-D-phenylalanyl-L-prolin-p-nitrophenylester hergestellt. Die selektive Abspaltung der Tritylgruppe wurde bei -5° mit Trifluoressigsäure und Wasser bewerkstelligt. Die Zyklisierung gelang mit Ausbeuten von 25 bis 30 % nach der von uns früher beschriebenen allgemeinen Methodik in Pyridinlösung³. Das entstandene Ditosyl-gramacidin S ist eine schön kristallisierte Verbindung vom Smp. 320°. Sie wurde mittels Ionenaustauscher von offenkettigen Peptiden abgetrennt. Endgültige Reinigung erfuhr sie durch multiplikative Verteilung im System 85prozentiges Methanol – Tetrachlorkohlenstoff. Sie erwies sich als identisch mit Material, welches aus authentischem Gramacidin S (uns in freundlicher Weise von R. L. M. SYNGE überlassen) hergestellt worden war. Durch Abspaltung der Tosyl-

gruppen mit Natrium in flüssigem Ammoniak wurde Gramacidin S erhalten. Das Di-hydrochlorid war identisch mit authentischem Material und zeigte gleiche antibiotische Wirksamkeit.

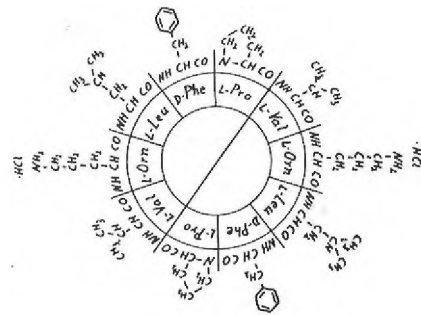
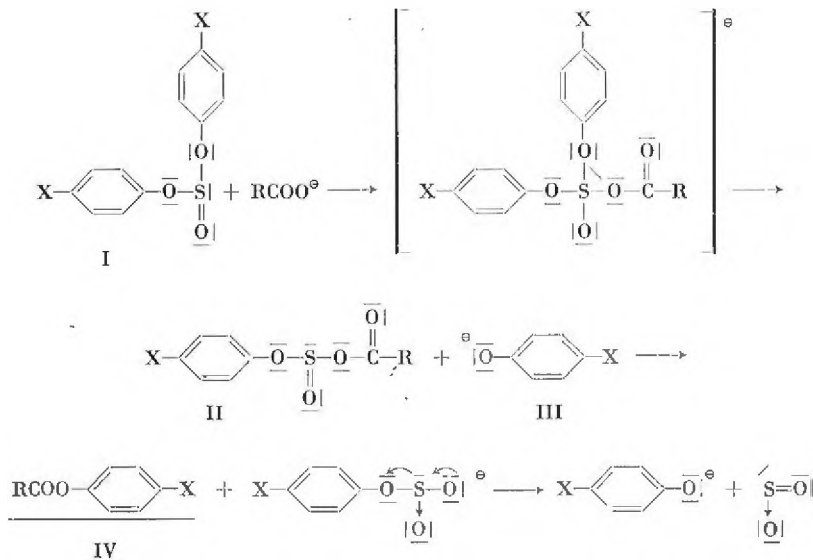


Bild 1. Gramacidin S

gruppen mit Natrium in flüssigem Ammoniak wurde Gramacidin S erhalten. Das Di-hydrochlorid war identisch mit authentischem Material und zeigte gleiche antibiotische Wirksamkeit.

Aktivierter Phenylester – nach unserer neuen Sulfit-Methode hergestellt – erlaubten ebenfalls (W. RITTEL, B. ISELIN und H. KAPPELER) die Synthese eines biologisch wirksamen, offenkettigen Dekapeptides mit der Aminosäuresequenz des Blutdruckregulators Hypertensin I, des Aspartyl-arginyl-valyl-tyrosyl-valyl-histidyl-prolyl-phenylalanyl-histidyl-leucins.



Schema 1. Sulfit-Methode

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 23. September 1956 anlässlich der Somerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel.

¹ R. SCHWYZER, B. ISELIN und M. FEURER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 69.

² Vgl. R. L. M. SYNGE, *Biochem. J.* 39 (1945) 363 und spätere Arbeiten; R. SCHWYZER und P. SIEBER, *Angew. Chem.* 68 (1956) 518.

³ R. SCHWYZER, B. ISELIN, W. RITTEL und P. SIEBER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 872.

R. SCHWYZER und P. SIEBER

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung

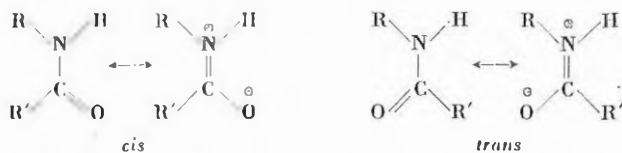
Neue Beiträge zur organischen Stickstoffchemie*

A) Zur Konfiguration der Peptid-Bindung (mit H. WALZ und H. BRADÉ)

B) Die Arylwanderung bei der Beckmann-Umlagerung (mit I. UGI, M. ASSEMI, J. WITTE, H. WALZ und W. JIRA)

C) Die Lösung eines klassischen Problems der organischen Stickstoffchemie (mit I. UGI)

A) Das N-monosubstituierte Säureamid, das Strukturelement der Peptide, vermag in bezug auf die Reste R und R' in zwei geometrisch isomeren Plankonfigurationen aufzutreten, wobei die Röntgenanalyse der Acylaminosäuren und Dipeptide für den kristallisierten Zustand die *trans*-Konfiguration sicherstellte.

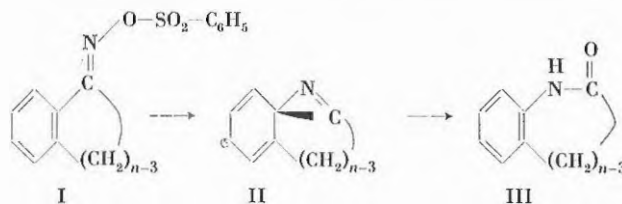


Zu dem bislang fehlenden, vergleichenden Studium *cis*- und *trans*-konfigurierter Amide fand der Verfasser in der homologen Reihe der Lactame mit 5 bis 19 Gliedern ein geeignetes Modell. In den Lactamen niedriger Ringgröße findet sich zwangsläufig die *cis*-Konfiguration fixiert, während in den höheren Homologen der Ring auch über die *trans*-Positionen gespannt werden kann. Die Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation in Benzol zeigt eindeutig, daß die Lactame mit 5 bis 9 Gliedern *cis*-, vom 10-Ring an aufwärts *trans*-konfiguriert sind. Nur die *cis*-Amide vermögen nämlich dimere zyklische Brückenassoziate unter Verminderung des elektrischen Moments zu bilden; die *trans*-Amide liefern Kettenassoziate unter Momentvergrößerung. Die Dipolmomente der monomeren Lactame sind für *cis*- und *trans*-konfigurierte Vertreter annähernd gleich. Auch die Löslichkeiten, UV- und IR-Spektren lassen den *cis-trans*-Übergang in der homologen Lactamreihe erkennen.

B) Die Oxim-benzolsulfonate I zeigen von $n=5$ bis $n=8$ einen steilen Anstieg in der Geschwindigkeit der Beckmann-Umlagerung. Dieses Phänomen zusammen mit der alten Erfahrung, daß bei der Beckmann-Umlagerung Aryl unter milderer Bedingungen wandert als Alkyl, legten nahe, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das verbrückte Ion II als Zwischenstufe der Arylwanderung auftritt. Die treibenden Kräfte der Bildung von II entsprechen denen der Bildung des Phenonium-Ions, wengleich II spannungsmäßig durch die Doppelbindung im dreigliedrigen Ring noch stärker belastet ist. II ist ein Spiransystem mit die *o*-Positionen verbindender Polymethylenkette. Die oben angeführte Reihe I steigender Ringgröße ist die Reihe zunehmender sterischer Eignung zur Bildung von II.

II entspricht der Zwischenstufe einer elektrophilen aromatischen Substitution. Daß die Beckmann-Arylwanderung tatsächlich eine solche einschließt, zeigt die

kinetische Untersuchung der Chapman-Umlagerung substituierter Acetophenon-oxim-trinitrophenyl-äther. Elektronenliefernde Substituenten erhöhen, elektronenanziehende vermindern die Tendenz zur Umlagerung. Die



Wanderungsgeschwindigkeiten von *p*-Nitrophenyl- und *p*-Methoxyphenyl verhalten sich z. B. wie 1 : 1 000 000; in der Größenordnung ist das bereits der Substituenteneffekt der elektrophilen Substitution.

C) Die zunehmende Stabilität gegenüber Säuren und Oxydationsmitteln in der Reihe Pyrrol, Pyrazol, Triazol, Tetrazol löste schon früh den Wunsch aus, im Pentazol das Endglied dieser aromatischen Reihe zu bereiten. Von zahlreichen, erfolglosen Versuchen ist der von HANTZSCH bemerkenswert, der aus Benzol-diazoniumsalz und Natriumazid nicht Phenyl-pentazol, sondern Phenylazid und Stickstoff erhielt.

Trotz des glatten Ablaufs – die Reaktion des Benzol-diazonium-chlorids mit Lithium-azid in Methanol gibt 100 % Diazonium-Stickstoff und 98,5 % Phenylazid – ist eine kinetisch indizierbare Reaktionsverzweigung vorhanden. Vereinigt man die Komponenten bei -51° in Methanol, dann treten 75 % des Diazonium-Stickstoffs in einer unimolekularen Reaktion mit Halbwertszeit von 4,2 min aus. Erst beim Aufwärmen im 0° -Bad folgen die restlichen 25 %, ebenfalls in Reaktion erster Ordnung mit Halbwertszeit von 13,7 min.

Das Verhältnis der primären und sekundären Stickstoffentwicklung hängt etwas vom Lösungsmittel ab. In Wasser beträgt es 65 : 35 %, wie die graphische Approximation eines volumetrisch verfolgten 0° -Versuchs zeigt. Hier tritt eine bemerkenswerte Zahlenbeziehung zu einem von CLUSTUS und HÜRZELER 1954 beschriebenen Versuch mit ^{15}N -Markierung auf, wobei die Prozentzahlen das Schicksal der Markierung wiedergehen:



Für die Hauptreaktion postulierten diese Autoren die Stickstoffabspaltung aus dem primär gebildeten Benzoldiazo-azid, während die Nebenreaktion, die zur Markierung des molekularen Stickstoffs führt, unklar blieb.

Die kinetischen Versuche des Verfassers legen folgendes Reaktionsschema nahe, bei dem das als Zwischen-

* Vorgetragen am 18. Oktober 1956 vor der Basler Chemischen Gesellschaft.

