

## KURZE MITTEILUNGEN

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

## Die Viskosität der Hyaluronsäure\*

Die Hyaluronsäure ist ein Makromolekül von biochemischem Interesse. Sie kommt im Bindegewebe, im Glaskörper, in der Synovialflüssigkeit sowie auch in der Endolymphe des inneren Ohres vor. Sie besteht aus D-Acetylglucosamin und D-Glucuronsäure<sup>1,2</sup>. Molekulargewichte wurden je nach der Meßtechnik, der Herkunft und der Darstellungsweise im Bereiche von  $4 \cdot 10^4$  bis  $4 \cdot 10^6$  gemessen<sup>1,3,4,5,6</sup>. Die besten Präparationen mit den höchsten Viskositäten stammen aus der Nabelschnur und haben ein Molekulargewicht von  $\approx 5,2 \cdot 10^5$  bei der Messung mit der Ultrazentrifuge und bei der Messung mit dem osmotischen Druck<sup>4,5</sup>.

Die Hyaluronsäure zeigt als Fadenmolekül eine ausgeprägte Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle, was nachfolgend beschrieben wird.

Zur Messung wurde das Viscosimeter von UBBELOHDE verwendet<sup>7</sup>, das die Viskosität bei verschiedenen Strömungsgefällen zu messen gestattet. Mit Hilfe der bekannten Viskosität des Wassers wurde die Konstante des Viscosimeters:

$$\frac{R^4 \pi}{8 l v} \quad \begin{array}{l} R = \text{Radius der Kapillare} \\ l = \text{Länge der Kapillare} \\ v = \text{durchflossenes Volumen} \end{array}$$

\* Eingegangen am 14. April 1957.

<sup>1</sup> K. MEYER, *Physiol. Rev.* 27 (1947), Nr. 3, S. 335. – G. BLIX und O. SNELLMANN, *Ark. Kem. Mineralog. Geol.* 19a (1945) Nr. 32.

<sup>2</sup> B. B. WEISSMANN und K. MEYER, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 1753.

<sup>3</sup> L. VARGA, *J. Biol. Chem.* 217 (1955) 651.

<sup>4</sup> J. A. CHRISTIANSEN und C. E. JENSEN, *Acta Chem. Scand.* 7 (1953) 1247.

<sup>5</sup> JENSEN-DJURTOFT, *Acta Chem. Scand.* 8 (1954) 1659.

<sup>6</sup> T. C. LAURENT und J. GERGERLY, *J. Biol. Chem.* 212 (1955) 325.

<sup>7</sup> H. UMSTÄTTER, *Einführung in die Viscometrie und Rheometrie*, Berlin 1952. – H. MARK und T. E. MC. GOURY, in WEISSBERGER, *Physical Methods of Organic Chemistry*, Teil 1, S. 237. – PHILIPPOFF, *Die Viskosität der Kolloide*, S. 51 (Leipzig 1942). – BAMAN und MYRBECK, *Die Methoden der Fermentforschung*, Bd. 1, S. 647 (1941).

zu  $6,241 \cdot 10^{-10}$  bestimmt. Der Fehler des mit Hilfe der Viscosimeterabmessungen bestimmten Viskositätswertes des Wassers betrug: 1,33%. Für die Viskosität des Lösungsmittels, d. i. Acetatpuffer vom pH = 6 mit 0,3 Mol NaCl, Ionenstärke 0,305, wurden die folgenden Werte erhalten:  $1,0 \cdot 10^{-2}$  Poise bei 6,4 cm Hg Druck,  $9,5 \cdot 10^{-3}$  Poise bei 14,8 bis 40,7 cm Hg.

Die Abhängigkeit der Viskosität der Hyaluronsäure vom Druck am Viscosimeter (Strömungsgefälle) ist als Beispiel in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1. Die Abhängigkeit der Viskosität vom Druck (Strömungsgefälle)  $t = 24,3^\circ\text{C}$

| $\eta$ dyn. | $\eta$ rel. | $\eta$ spez. | Konzentration                | Druck am Viscosimeter in cm Hg |
|-------------|-------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| 0,1532      | 16,07       | 15,07        | 0,695 g/100 cm <sup>3</sup>  | 40,7                           |
| 0,1708      | 17,92       | 16,92        |                              | 29,5                           |
| 0,1840      | 19,30       | 18,30        |                              | 22,8                           |
| 0,2050      | 21,51       | 20,51        |                              | 14,8                           |
| 0,0401      | 4,21        | 3,21         | 0,3453 g/100 cm <sup>3</sup> | 40,7                           |
| 0,0424      | 4,45        | 3,45         |                              | 29,5                           |
| 0,0456      | 4,78        | 3,78         |                              | 22,8                           |
| 0,0489      | 5,13        | 4,13         |                              | 14,8                           |
| 0,0537      | 5,37        | 4,37         |                              | 6,4                            |

$\eta$  dyn. = dynamische,  $\eta$  rel. = relative,  $\eta$  spez. = spezifische Viskosität. Die Viskositätszahl für die verschiedenen Strö-

Tab. 2. Die Abhängigkeit der Viskositätszahl vom Druck  $P$  am Viscosimeter

| $\eta$ spez./C C=O | Druck $P$ in cm Hg am Viscosimeter |
|--------------------|------------------------------------|
| 5,13               | 6,4                                |
| 4,57               | 14,8                               |
| 4,27               | 22,8                               |
| 3,98               | 29,5                               |
| 3,63               | 40,7                               |

mungsgefälle erhält man bei der Hyaluronsäure durch lineare Extrapolation von  $\log \eta$  spez./C als Funktion der Konzentration an der Stelle  $C=0$ . Das Resultat ist in Tab. 2 ersichtlich.

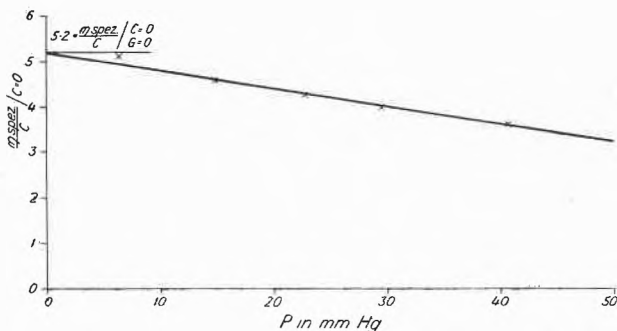


Abb. 1. Hyaluronsäure: Viskositätszahl und Strömungsgefälle

Nach Obigem ist der Zusammenhang zwischen der Viskositätszahl und dem Druck am Viscosimeter, wie in Abb. 1 ersichtlich, linear. Daraus erhält man für  $\eta$  spez./C  $\Big|_{C=0}^{G=0}$  ( $G$  ist das maximale Strömungsgefälle, das, wie im folgenden eruiert wird, dem Druck am Viscosimeter proportional ist) den Wert 5,2.

Bekanntlich ist für eine Lösung von Fadenmolekülen die insgesamt pro  $\text{cm}^3$  der strömenden Lösung pro Sekunde in Wärme verwandelte Energie gleich  $\eta q^2$ . Diese Energie setzt sich aus einem von der gegenseitigen Reibung der Lösungsmittelmoleküle und aus einem durch die Reibung der gelösten Fadenmoleküle mit dem Lösungsmittel herrührenden Anteil  $E$  zusammen. Somit gilt:

$$\eta q^2 = \eta_0 q^2 + E, \quad (1)$$

wenn  $\eta$  bzw.  $\eta_0$  die Viskosität der Lösung bzw. die Viskosität des Lösungsmittels und  $q$  das Strömungsgefälle ist<sup>8</sup>.

Fadenmoleküle mit großer innerer Viskosität sind nur sehr langsam deformierbar und verhalten sich daher im Strömungsgefälle annähernd wie starre Teilchen. Sie werden daher unter dem Einfluß des Strömungsgefälles orientiert. Infolge der Orientierung der geometrisch anisotropen Fadenmoleküle nimmt die von der Reibung der Lösungsmittelmoleküle an den Fadenmolekülen erzeugte Energie ab. Somit ist gemäß Gleichung (1) auch eine Abnahme der Viskosität der Lösung verbunden und daher auch eine solche der Viskositätszahl  $Z\eta = \left[ \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 C} \right]_{C=0}$ , wie oben für die Hyaluronsäure nachgewiesen wurde.

Die Strukturviskosität der Hyaluronsäure läßt sich auf Grund der ausgeführten Messungen durch die Beziehungen von FOX, FOX und FLORY<sup>9</sup>, wie sie sie bei Polyisobutylenen fanden, ausdrücken. Nach diesen Autoren gilt:

$$\ln \eta \text{ spez.} = (\ln \eta \text{ spez.})_{G=0} - \frac{d \ln \eta \text{ spez.}}{dG} \cdot G. \quad (2)$$

Hierin ist  $G$  durch die Gleichung definiert:

$$G = \frac{R \cdot P}{2l\eta} \text{ in sec}^{-1}, \quad (3)$$

$G$  = maximales Geschwindigkeitsgefälle,  $R$  = Radius der Kapillare,  $l$  = Länge der Kapillare,  $P$  = Druck am Viscosimeter in  $\text{dyn/cm}^2$ ,  $\eta$  = dynamische Viskosität.

Die Neigung der Geraden (2) ist nur im Konzentrationsintervall konstant, in dem die relative Viskosität den

<sup>8</sup> W. KUHN, *Helv. Chim. Acta* 28 (1945) 1533.

<sup>9</sup> FOX, FOX und FLORY, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 1902.

Wert von 1,9 nicht übersteigt. Für den Konzentrationsbereich von 0,695 bis 0,0278  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$  wurden nach Formel (2) im Falle der Hyaluronsäure die folgenden Beziehungen gefunden:

$$\ln \eta \text{ spez.} = 3,13 - 1,5 \cdot 10^{-4} \cdot G \quad G = 827-3042 \text{ sec}^{-1}, \quad (4)$$

Konz. 0,695  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$

$$\ln \eta \text{ spez.} = 1,535 - 3,167 \cdot 10^{-5} \cdot G \quad G = 1367-11620 \text{ sec}^{-1}, \quad (5)$$

Konz. 0,345  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$

$$\ln \eta \text{ spez.} = 0,0 - 1,11 \cdot 10^{-5} \cdot G \quad G = 3843-27990 \text{ sec}^{-1}, \quad (6)$$

Konz. 0,139  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$

$$\ln \eta \text{ spez.} = -1,0 - 1,11 \cdot 10^{-5} \cdot G \quad G = 5552-38840 \text{ sec}^{-1}, \quad (7)$$

Konz. 0,056  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$

$$\ln \eta \text{ spez.} = -1,95 - 1,11 \cdot 10^{-5} \cdot G \quad G = 6570-43790 \text{ sec}^{-1}, \quad (8)$$

Konz. 0,0278  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$

Die Neigungen der obigen Geraden (6) (7) (8) sind also im Konzentrationsbereich von 0,139 bis 0,0278  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$  konstant.

Für die Anwendung der Gleichung (2) ist noch hinzuzufügen, daß sie nur für größeres Strömungsgefälle experimentell verifiziert ist. Die in ihr ausgedrückte lineare Abhängigkeit der Größe  $\ln \eta$  spez. von  $G$  steht mit der Theorie nicht in Widerspruch, da die Theorie im Gebiete mittlerer Strömungsgefälle eine praktisch lineare Abhängigkeit der beiden Größen fordert. Bei sehr kleinen Strömungsgefällen muß gemäß dieser Theorie<sup>8</sup> die hier genannte Abhängigkeit in eine in  $G$  quadratische übergehen<sup>10</sup>.

Dieselben Überlegungen gelten auch für die Beziehungen 9-11 der Fluidität.

Diese theoretischen Darstellungen gelten exakt nur im Falle sehr kleiner Konzentrationen der Lösungen. Bei den von uns untersuchten Lösungen sind die Konzentrationen zum Teil so groß, daß sich die in ihnen gelösten Hyaluronsäuremoleküle berühren müssen, was mit der Beziehung von EINSTEIN leicht abgeschätzt werden kann.

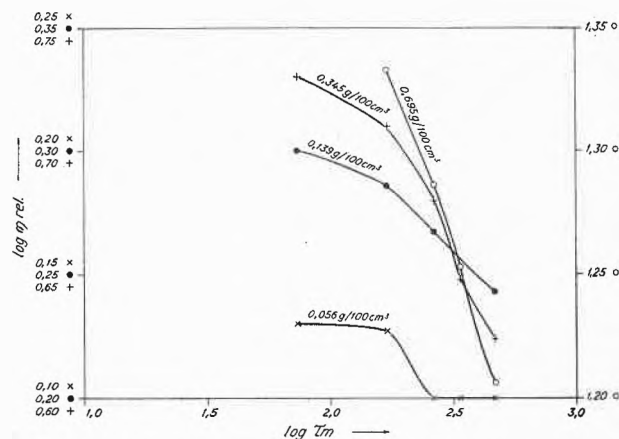


Abb. 2. Die Fließkurven der Hyaluronsäure

Das eigentliche Zustandsbild der Hyaluronsäurelösung konnte einestils durch die Fließkurven, Abb. 2, andererseits durch die Abhängigkeit der Fluidität von der Schubspannung dargestellt werden.

Die Fließkurven wurden in der Form<sup>11</sup>

$$\log \eta \text{ rel.} = f(\log \tau m)$$

aufgenommen.

<sup>10</sup> Siehe Note<sup>8</sup>, S. 1571, Fig. 7 und die zugehörige Gleichung 4.23.

<sup>11</sup> PHILIPPOFF, *Die Viskosität der Kolloide*, S. 113 l. c.

Hierbei ist:  $\tau m = \frac{R \cdot P}{2l}$  = die maximale Schubspannung,  
 $R$  = der Radius der Kapillare,  $P$  der Druck am Viscosimeter,  
 $l$  die Länge der Kapillare.

Die scheinbare Fluidität  $\varphi'$  ist nach der Beziehung definiert<sup>12</sup>:

$$\log Q' - \log \tau m = \log \varphi'$$

Hierin ist  $Q' = \frac{4Q}{\pi R^3}$  = das mittlere Geschwindigkeitsgefälle,

$Q$  = die sekundliche Durchflußmenge,  $R$  = der Radius der Kapillare.

Zwischen der scheinbaren Fluidität  $\varphi'$  und der maximalen Schubspannung  $\tau m$  ergeben sich für die Hyaluronsäure die folgenden linearen Beziehungen:

$$\varphi' = 3,95 + 6 \cdot 10^{-3} \tau m \quad \text{Konz. } 0,695 \text{ g/100 cm}^3 \quad (9)$$

$$\varphi' = 18,25 + 1,5 \cdot 10^{-2} \tau m \quad \text{Konz. } 0,345 \text{ g/100 cm}^3 \quad (10)$$

$$\varphi' = 52,00 + 1,64 \cdot 10^{-2} \tau m \quad \text{Konz. } 0,139 \text{ g/100 cm}^3 \quad (11)$$

Ein linearer Zusammenhang zwischen der Fluidität und der maximalen Scherspannung ist auch von FERRY<sup>13</sup> für Polystyrol in Xylol gefunden worden.

Zum Unterschied von Hyaluronsäure zeigt das Natriumsalz der Chondroitinschwefelsäure von der Zusammensetzung des monomeren Restes:  $C_{14}H_{21}NSO_{14}Na_2$

<sup>12</sup> H. A. STUART, Das Makromolekül in Lösung, in *Die Physik der Hochpolymeren*, Bd. 2, S. 324 (1952).

<sup>13</sup> FERRY, *J. Amer. Chem. Soc.* 64 (1942) 1330.

≅ 505,378 unter den gleichen Bedingungen keine Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle.

Das bei dieser Säure untersuchte Druckintervall-Geschwindigkeitsgefälle war: 4,4 bis 40,7 cm Hg.

Bei dieser Säure handelt es sich infolgedessen um ein relativ starres kugeliges Gebilde oder um ein Fadenmolekül mit großer innerer Viskosität<sup>8</sup>.

Die Konzentrationsabhängigkeit der spezifischen Viskosität der Chondroitinschwefelsäure wird durch die folgende Gleichung ausgedrückt:

$$\frac{\eta^{\text{spez.}}}{C} = 0,3575 + 0,07 \cdot C \quad C = 0,409 \text{ bis } 3,930 \text{ g/100 cm}^3. \quad (12)$$

Die untersuchten Präparate zeigten die folgenden analytischen Daten:

Hyaluronsäure aus Nabelschnur:  $(\alpha)_D = -70^\circ$

N gefunden: 3,34%, berechnet: 3,49%

Chondroitinschwefelsäure aus Knorpel:  $(\alpha)_D = -30^\circ$

N gefunden: 2,89%, berechnet: 2,77%.

Zusammenfassung: Die Abhängigkeit der Viskosität der Hyaluronsäure vom Strömungsgefälle wurde nachgewiesen. Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der spezifischen Viskosität und dem Geschwindigkeitsgefälle, ebenso zwischen der scheinbaren Fluidität und der maximalen Schubspannung gefunden. Die Chondroitinschwefelsäure zeigt unter den gleichen Bedingungen keine Abhängigkeit der Viskosität vom Strömungsgefälle.

K. WEIL

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

## Nitrogen Systems. Part VII:<sup>1</sup> The Kinetics of Ethanolysis of 1-Acylpyrazoles\*

Possible mechanisms for the pyrazolyl deacylations, symbolized in Figure I, and whose synthetic utility we have commented on more fully elsewhere<sup>1</sup>, are elimination processes<sup>2</sup>, or displacement reactions on the carbonyl function, a  $B_{AC2}$  type mechanism<sup>3</sup>, or modifications of this latter process<sup>4</sup>.

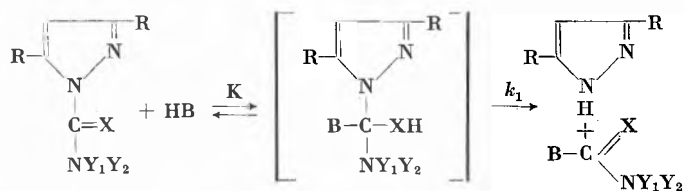


Figure I

The kinetics of ethanolysis of some 1-acylpyrazoles have now been studied, and the appropriate rate con-

stants, determined spectrophotometrically, are summarized in Table I. The relative rate sequence, I to VI inclusive, clearly demonstrates that an electron attracting group attached to the phenyl ring of IV accelerates its solvolytic decarbamylation and conversely that an electron releasing group thereon inhibits the process. This is in excellent accord with the electronic requirements for a  $B_{AC2}$  mechanism and conforms well, for example, with the data obtained by MELOCHE and LAIDLER<sup>5</sup> in the basic hydrolysis of aromatic amides. Undoubtedly, the  $B_{AC2}$  type formulation represents the mechanism of deacylation for the remaining 1-acylpyrazoles, VII to XV, also. The overall rate of this pyrazolyl displacement process then depends upon two stages; (1) addition of the solvent, or extraneous base  $B$ , to the carbonyl function, with some retrogression of the adduct<sup>6</sup>, the equilibrium constant being  $K$ , and (2)

\* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 14. Mai 1957.

<sup>1</sup> Part VI: F. L. SCOTT, *Chem. & Ind.* 1956, No. 24, p. 547.

<sup>2</sup> Vide C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Bell, London 1953, p. 420 *et seq.*

<sup>3</sup> Chapter XIV of INGOLD, *op. cit.*

<sup>4</sup> See e.g. D. G. CROSBY and C. NIEMANN, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 4458, and also H. K. HALL, *ibid.* 77 (1955) 5993. Incidentally the criteria recently used by H. A. STAAB, *Chem. Ber.* 89 (1956) 1927,

to establish the mechanism of solvolytic deacetylation of a variety of 1-acetylheterocycles were incorrect. For the most satisfactory picture of the displacement reactions at substituted carbonyl functions, and their solvent dependence, see S. WINSTEIN and A. H. FAIBERG, *J. Amer. Chem. Soc.* (to be submitted).

<sup>5</sup> I. MELOCHE and K. P. LAIDLER, *ibid.* 73 (1951) 1712.

<sup>6</sup> C. A. BUNTON, T. A. LEWIS and D. R. LLEWELLYN, *Chem. & Ind.* 1954, No. 38, p. 1154.

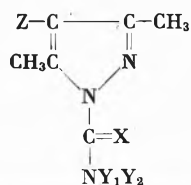


Table I. Ethanolysis rate constants

| Compound  | Rate constants <sup>a</sup>   |
|---|-------------------------------|
| I*, Y <sub>2</sub> = 2,5-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> . . . . .                           | 3.0 · 10 <sup>-4</sup> b, c   |
| II*, Y <sub>2</sub> = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> . . . . .                | > 1.0 · 10 <sup>-4</sup> b, d |
| III*, Y <sub>2</sub> = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> . . . . .                             | 9.0 · 10 <sup>-5</sup> b      |
| IV*, Y <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . . . . .                                   | 5.2 · 10 <sup>-5</sup> b, c   |
| V*, Y <sub>2</sub> = 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> . . . . .                 | 3.6 · 10 <sup>-5</sup> b, c   |
| VI*, Y <sub>2</sub> = 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> . . . . . | 2.8 · 10 <sup>-5</sup> b, c   |
| VII*, Z = Y <sub>1</sub> = Y <sub>2</sub> = H, X = S . . . . .                                  | 4.0 · 10 <sup>-6</sup> b      |
| VIII*, Y <sub>2</sub> = H . . . . .   | 2.0 · 10 <sup>-6</sup> b      |
| IX†, Z = Y <sub>2</sub> = H . . . . .   | 2.0 · 10 <sup>-6</sup> b, d   |
| X†, Z = Cl, Y <sub>2</sub> = H · HNO <sub>3</sub> . . . . .                                     | 2.1 · 10 <sup>-6</sup> e      |
| XI†, Z = Br, Y <sub>2</sub> = H · HNO <sub>3</sub> . . . . .                                    | 2.05 · 10 <sup>-6</sup> e     |
| XII†, Z = H, Y <sub>2</sub> = H · HNO <sub>3</sub> . . . . .                                    | 1.0 · 10 <sup>-6</sup> e      |
| XIII†, Z = H, Y <sub>2</sub> = NO <sub>2</sub> . . . . .  | 1.2 · 10 <sup>-6</sup> d, e   |
| XIV†, Z = H, Y <sub>2</sub> = -C(=O)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . . . . .                    | 8.6 · 10 <sup>-7</sup> e      |
| XV, Z = H, X = O, Y <sub>1</sub> = Y <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | < 1 · 10 <sup>-8</sup> e, f   |

Those compounds starred (\*) have Z = Y<sub>1</sub> = H, X = O; those substances marked (†) have X = NH, Y = H

<sup>a</sup> Units are in sec<sup>-1</sup>. Precision varies from ± 2 to ± 4%. - <sup>b</sup> At 25.0°C. - <sup>c</sup> Extrapolated to zero time. - <sup>d</sup> Rough rate constant only. - <sup>e</sup> At 75.0°C. - <sup>f</sup> The determination of this rate constant is rendered anomalous by the close correspondence in wave-lengths of the absorption of diphenylurethane and XV. However, there is an appreciable difference in intensity of absorption. On this, and other evidence, the maximal limit appended is based.

the rapid decomposition, with velocity  $k_1$ , of this unstable addition complex to form substituted pyrazole (or pyrazolide ion) and the solvolyzed acyl moiety. Our present data suggests that with the compounds I to VI, step (1) of the B<sub>AC</sub><sup>2</sup> sequence is more important in the transition state of the displacement process than step (2). One might accordingly anticipate that the rates of deacylation of XII, XIII and XIV should be greater than that of IX. However, the reverse being the case, it would seem that with compounds IX, XII, XIII and XIV, and thence X and XI also, step (2) of the B<sub>AC</sub><sup>2</sup> process has attained at least comparable importance with step (1) in regard to the formulation of the transition state<sup>7</sup>. The increase in electrophilicity of the guanyl fragment, in

<sup>7</sup> Cf. E. W. CRUNDEN and R. F. HUDSON, *J. Chem. Soc.* 1956 501.

XII, XIII and XIV versus IX, does cause an increase in  $K$  but this does not compensate for the resulting sharp decrease in  $k_1$ .

The rates of deacylation of XII and XIII still involve step (1) to some degree however, and are thus still sensitive to the presence of added bases. Even the qualitative data at present available on that point<sup>1</sup> suggests an approximately sixty-fold increase in the rate of deguanlylation of XII by either added aniline or azide ion, over that for its neutral ethanolysis, while the corresponding rate for XIII similarly was increased by a factor of ca. 200 in the presence of 1 equivalent of added aniline. With XIV and the related 3,5-dimethyl-1-(*N*-*p*-toluenesulphonyl) guanylpyrazole (XIV<sub>A</sub>), this structural inhibition of  $k_1$  is sufficiently great that merely increasing the nucleophilicity of the addend *B* does not compensate for it. With these latter 1-acylpyrazoles, it is only by use of the displacing amine as sole solvent that this structural inhibition is overcome and that deacylation occurs. The unreactivity of XV, inconsistent with the relative rates of IV and VIII would seem best explained on the basis of steric inhibition towards formation of the solvent-substrate adduct<sup>8</sup>.

The above B<sub>AC</sub><sup>2</sup> formulation involves substituted pyrazole or pyrazolide ion as a leaving group. Consistent with this is (a) the  $pK_a$  of 3,5-dimethylpyrazole<sup>9</sup>; (b) the fact that increasing the acidity of the pyrazole ring (X, XI versus XII) results in a doubling of the rate of deacylation; (c) the recently observed<sup>10</sup> displacement by base of pyrazolide ion from 1-(2',4'-dinitrophenyl) pyrazole; (d) the similar lability of pyrazolonide ion<sup>11</sup> and (e) the aminolytic unreactivity of 1-guanylpyrazolines<sup>12</sup>.

The author is indebted to ROBERT RUBIN for experimental assistance. This work will be published in greater detail elsewhere and at a later date.

F. L. SCOTT

Department of Chemistry, University of California at Los Angeles, Los Angeles 24, California, U.S.A.

<sup>8</sup> E. MCC. ARNETT, J. G. MILLER and A. R. DAY, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 5393.

<sup>9</sup> Estimated at ca. 11-13 from data available e.g. from those of E. LIEBER, S. H. PATINKIN and H. H. TAO, *ibid.* 73 (1951) 1792; and also W. D. KUMLER and P. P. T. SAH, *J. Org. Chem.* 18 (1953) 669.

<sup>10</sup> H. P. CROCKER and R. H. HALL, *J. Chem. Soc.* 1955, 4489.

<sup>11</sup> F. L. SCOTT and J. REILLY, *Chem. & Ind.* 1952, No. 37, p. 907.

<sup>12</sup> F. L. SCOTT, unpublished data.

## Das Löslichkeitsprodukt des Thallium(III)-oxydes\*

### I

Unter Leitung von W. FEITKNECHT werden gegenwärtig im hiesigen Institut die Löslichkeitsdaten der

\* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 15. Mai 1957.

Metalloxyde und -hydroxyde zusammengestellt, die für den Analytiker, den Thermodynamiker und den Korrosionschemiker von großer Bedeutung sind. Im folgenden werden einige Faktoren erwähnt, denen bei der Bestimmung von Löslichkeitsprodukten, insbesondere

der Metalloxyde und -hydroxyde, Rechnung getragen werden muß.

1. In einer Lösung, die in Berührung mit dem interessierenden Bodenkörper steht, müssen pH und Metallionenkonzentration mit hinreichender Genauigkeit bestimmt werden.
2. Bodenkörper und Lösung müssen miteinander im Gleichgewicht stehen.
3. Es ist zu zeigen, daß die Gleichgewichtskonstante über einen größeren Bereich hin unabhängig von pH und Metallionenkonzentration ist.
4. Die feste Phase sollte röntgenographisch, morphologisch und analytisch charakterisiert sein.

## II

Es wurde versucht, diesen Forderungen mittels einer Versuchsmethodik, die von SILLÉN und Mitarbeitern<sup>1</sup> zur Untersuchung von Komplexgleichgewichten ausgearbeitet wurde, am Beispiel des Thallium(III)-oxydes mit einiger Annäherung gerecht zu werden.

Zu diesem Zweck wurden in einer Anzahl Lösungen S von konstanter Ionenstärke ( $\text{ClO}_4^- = 3,000 \text{ m}$ ), die in Kontakt mit  $\text{Tl}_2\text{O}_3$  waren, mittels zweier galvanischer Ketten (A) und (B) Metallionenkonzentration und pH bestimmt.

Die Lösungen S wiesen allgemein folgende Zusammensetzung auf:

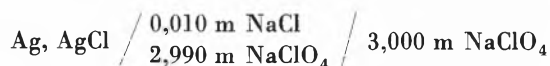
$$\begin{aligned} [\text{Tl}^{3+}] &= c_3 \text{ Mol/Liter} & [\text{H}^+] &= h \text{ Mol/Liter} \\ [\text{Tl}^+] &= c_1 \text{ Mol/Liter} & [\text{ClO}_4^-] &= 3,000 \text{ Mol/Liter} \\ [\text{Na}^+] &= (3,000 - 3c_3 - c_1 - h) \text{ Mol/Liter} \end{aligned}$$

$c_3$  variierte zwischen  $10^{-3}$  und  $10^{-6}$ ,  $h$  zwischen 0,5 und 0,05 Mol/Liter.

Die beiden Ketten waren wie folgt angeordnet:

- (A) Pt/Lösung S/CE  
(B) Glaselektrode/Lösung S/CE

wo CE ein Halbelement der Zusammensetzung



Die EMK dieser Ketten in Millivolt werden bei  $25^\circ$  durch folgende Gleichungen wiedergegeben:

$$E_A = E_{A_0} + 29,58 \log \frac{[\text{Tl}^{3+}]}{[\text{Tl}^+]} + 29,58 \log \frac{f^{\text{Tl}^{3+}}}{f^{\text{Tl}^+}} + E_j \quad (1)$$

$$E_B = E_{B_0} + 59,16 \log h + 59,16 \log f_h + E_j \quad (2)$$

$E_{A_0}$  und  $E_{B_0}$  sind Konstanten, deren Wert durch Messungen in geeigneten Lösungen bekannter Zusammensetzung ermittelt werden kann.  $E_j$ , das Diffusionspotential zwischen Lösung S und 3 m  $\text{NaClO}_4$ , ist nur von  $h$  abhängig und gehorcht der Gleichung<sup>1</sup>:

<sup>1</sup> Vgl. z. B. G. BIEDERMANN und L. G. SILLÉN, *Ark. Kem.* 5 (1953) 425.

$$E_j = \pm 16,7 h \text{ mV} \quad (3)$$

$f$ , der Aktivitätskoeffizient, ist infolge der großen Ionenstärke annähernd konstant. Sein zahlenmäßiger Wert wurde im Anschluß an SILLÉN zu  $f=1$  festgelegt. Diese Festlegung ist willkürlich und hat zur Folge, daß die resultierende Gleichgewichtskonstante nur im gewählten Ionenmedium gültig ist. Eine Umrechnung auf den normalen Standard scheint im Augenblick nicht möglich zu sein. Immerhin bietet das Arbeiten bei größeren Ionenstärken die Möglichkeit, eine Gleichgewichtskonstante zu bestimmen, deren exakter Wert in sehr verdünnten Lösungen kaum zugänglich ist.

## III Ergebnisse

Es wurden zwei Serien von Messungen durchgeführt. In einer ersten Serie wurde die  $\text{H}^+$ -Konzentration der Lösungen S durch Zusatz von  $\text{NaHCO}_3$  so bemessen, daß sich eine Fällung von  $\text{Tl}_2\text{O}_3$  ausbildete. Dabei zeigte es sich, daß die Bildungsgeschwindigkeit des  $\text{Tl}_2\text{O}_3$  stark vom pH abhängig ist. In stark sauren Lösungen erfolgt die Ausscheidung derart langsam, daß die Potentiale bestenfalls nach einigen Wochen konstant waren.

In einer zweiten Serie wurde das pH der Lösungen S so gewählt, daß sich zugesetztes  $\text{Tl}_2\text{O}_3$  zum Teil auflöste, wobei das Gleichgewicht sich in einigen Stunden einstellte.

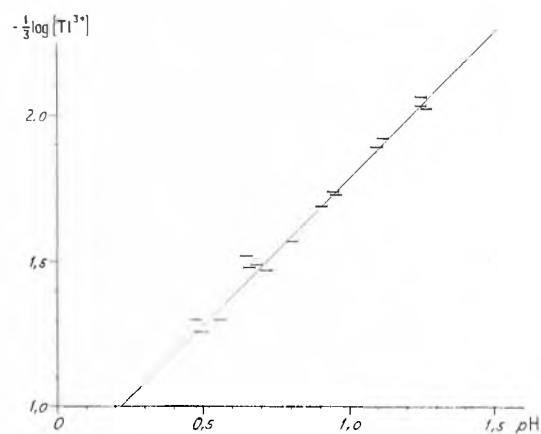
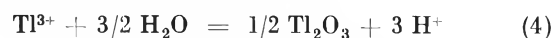


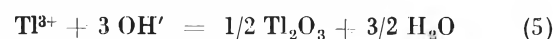
Abb. 1. Löslichkeit des Thallium(III)-oxydes: pH-Abhängigkeit der  $\text{Tl}^{3+}$ -Konzentration über  $\text{Tl}_2\text{O}_3$ . Die Gerade entspricht  $\text{pK} = -2,34$ .

Die Resultate beider Serien (s. Abb. 1) standen in Übereinstimmung mit der Reaktionsgleichung



$$\text{pK} = \log [\text{Tl}^{3+}] + 3 \text{pH} = -2,34 \pm 0,1$$

Schreiben wir:



so berechnet sich das Löslichkeitsprodukt unter Berücksichtigung, daß<sup>2</sup>

$$K_w = 10^{-14,22 \pm 0,03} \quad (\text{in } 3 \text{ m NaClO}_4, 25^\circ) \quad (6)$$

$$\text{zu } K_s = [\text{Ti}^{3+}][\text{OH}'^3] = 10^{-45,0 \pm 0,2}$$

<sup>2</sup> M. FRYDMAN, N. INGRI, G. LAGERSTRÖM und L. G. SILLÉN, erscheint demnächst.

Die Bodenkörper wurden röntgenographisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Die beobachteten Röntgenreflexe koinzidierten mit denjenigen des  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ .

P. SCHINDLER

Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie der Universität Bern

## Über die $\gamma$ -Modifikation des Cadmiumhydroxyds\*

GLEMSER, HAUSCHILD und RICHERT<sup>1</sup> haben kürzlich über eine neue Modifikation des Cadmiumhydroxyds berichtet, die sie als  $\gamma\text{-Cd}(\text{OH})_2$  bezeichneten. Sie erhielten sie in reinem Zustand bei der Hydrolyse von Cadmiummethyl in 96prozentigem Äthanol bei  $-10^\circ$  bis  $0^\circ\text{C}$ .

AMMANN<sup>2,3</sup> erhielt beim Fällen von Cadmiumchloridlösungen, die wenig Aluminiumchlorid enthielten, bei einem pH zwischen etwa 9 und 12 eine Verbindung der ungefähren Zusammensetzung  $\text{Cd}(\text{OH})_{1,93} \text{Cl}_{0,07}$  die als Cadmiumhydroxychlorid VI bezeichnet wurde. Es wurde aber darauf hingewiesen<sup>3</sup>, daß diese Verbindung auch als eine weitere Modifikation des Cadmiumhydroxyds aufgefaßt werden könne, bei der ein kleiner Teil der  $\text{OH}^-$ -Ionen durch  $\text{Cl}^-$ -Ionen ersetzt ist. Die gleiche Verbindung hatte WYLER<sup>4,5</sup> schon früher bei Korrosionsversuchen mit Cadmium in Natriumchloridlösung festgestellt.

Ein Vergleich der von GLEMSER und Mitarbeitern angegebenen Netzebenenabstände mit den von AMMANN für Cadmiumhydroxychlorid VI gefundenen zeigt, daß die seinerzeit als Cadmiumhydroxychlorid VI bezeichnete Verbindung ein  $\gamma$ -Cadmiumhydroxyd ist, bei dem ein Teil der  $\text{OH}^-$ -Ionen durch Chlorionen ersetzt ist. In der folgenden Tabelle sind die von GLEMSER und Mitarbeitern angegebenen Netzebenenabstände und Intensitäten (einer Aufnahme mit dem Norelco-Zählrohrgoniometer entnommen) unsern Werten gegenübergestellt (DEBYE-SCHERRER-Aufnahme, Kameraradius 28,7 mm, Intensitäten geschätzt). Die  $d$ -Werte für die ersten Reflexe stimmen sehr gut überein. An Stelle der mittelstarken Linien 13–17 der Aufnahme von GLEMSER und Mitarbeitern zeigen unsere Diagramme nur zwei ganz schwach verbreiterte Reflexe.

Das bei der Hydrolyse von Cadmiummethyl in Äthanol entstandene  $\gamma\text{-Cd}(\text{OH})_2$  zeigt unter dem Elektronenmikroskop sehr kleine unregelmäßige Kriställchen<sup>1</sup>. Bei der Korrosion von Cadmium entstanden, bildet es sechseckige Plättchen<sup>4,5</sup>. Bei der Fällung schwach aluminium-

chloridhaltiger Cadmiumchloridlösungen entstehen sehr kleine dreieckige oder rhombenförmige Plättchen, die vorwiegend unregelmäßig aggregiert sind (Abb. 1). Aus aluminiumchloridreichen Lösungen scheidet sich  $\gamma$ -Cadmiumhydroxyd neben größeren Plättchen von Cadmiumaluminiumchlorid in sechsstrahligen Aggregationsformen aus (Abb. 2).

Tabelle der Netzebenenabstände von  $\gamma\text{-Cd}(\text{OH})_2$  + «Cadmiumhydroxychlorid VI»

| Nr. | $\gamma\text{-Cd}(\text{OH})_2$ |               | Cd-Hydroxychlorid VI |               |
|-----|---------------------------------|---------------|----------------------|---------------|
|     | Intensität 1–20                 | $d(\text{Å})$ | Intensität 1–10      | $d(\text{Å})$ |
| 1   | 1                               | 5,12          | 3                    | 5,14          |
| 2   | 18                              | 4,95          | 10                   | 4,95          |
| 3   | 13                              | 3,23          | 5                    | 3,23          |
| 4   | 20                              | 2,93          | 10                   | 2,93          |
| 5   | 3                               | 2,89          | —                    | —             |
| 6   | 14                              | 2,84          | 5                    | 2,84          |
| 7   | 5                               | 2,56          | —                    | —             |
| 8   | 2                               | 2,51          | 3                    | 2,52          |
| 9   | 5                               | 2,47          | 3                    | 2,48          |
| 10  | 17                              | 2,41          | 7                    | 2,42          |
| 11  | 4                               | 2,159         | —                    | —             |
| 12  | 4                               | 2,107         | 4                    | 2,12          |
| 13  | 13                              | 1,932         | 8                    | 1,935         |
| 14  | 14                              | 1,913         | —                    | —             |
| 15  | 12                              | 1,894         | —                    | —             |
| 16  | 15                              | 1,851         | 7                    | 1,850         |
| 17  | 10                              | 1,820         | —                    | —             |
| 18  | 13                              | 1,703         | 4                    | 1,702         |
| 19  | 3                               | 1,671         | —                    | —             |
| 20  | 9                               | 1,651         | 6                    | 1,655         |

Es scheint, daß  $\gamma\text{-Cd}(\text{OH})_2$  durch einen teilweisen Ersatz der  $\text{OH}^-$ - durch  $\text{Cl}^-$ -Ionen stabilisiert wird. Auch im stabilen  $\beta\text{-Cd}(\text{OH})_2$  ist übrigens ein Teil der  $\text{OH}^-$ - durch  $\text{Cl}^-$ -Ionen ersetzbar<sup>6</sup>, und zwar maximal etwa 15%<sup>7</sup>.

Die  $\text{OH}^-$ -Ionen des  $\gamma$ -Hydroxyds lassen sich auch durch  $\text{F}^-$ -Ionen ersetzen. Beim Fällen von Cadmiumfluorid mit 80 und mehr Prozent NaOH erhielten FEITKNECHT und BUCHER<sup>8</sup> ein Hydroxyfluorid (II) mit

\* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 18. Mai 1957.

<sup>1</sup> O. GLEMSER, U. HAUSCHILD und H. RICHERT, *Z. anorg. Chem.* 290 (1957) 58.

<sup>2</sup> R. AMMANN, Diss. Bern 1953.

<sup>3</sup> W. FEITKNECHT und R. AMMANN, *Helv. Chim. Acta* 34 (1951) 2266.

<sup>4</sup> E. WYLER, Diss. Bern 1949.

<sup>5</sup> W. FEITKNECHT und E. WYLER, *C. R. III C. I. T. C. E.* 1952.

<sup>6</sup> W. FEITKNECHT und W. GERBER, *Helv. Chim. Acta* 20 (1937) 1344.

<sup>7</sup> W. FEITKNECHT und R. REINMANN, *Helv. Chim. Acta* 34 (1951) 2256.

<sup>8</sup> W. FEITKNECHT und H. BUCHER, *Helv. Chim. Acta* 26 (1943) 2177.

wechselndem Fluoridgehalt, maximal waren 20% OH<sup>-</sup>-Ionen durch F<sup>-</sup>-Ionen ersetzt. Das Röntgendiagramm entspricht weitgehend demjenigen des  $\gamma$ -Cd(OH)<sub>2</sub><sup>3</sup>.

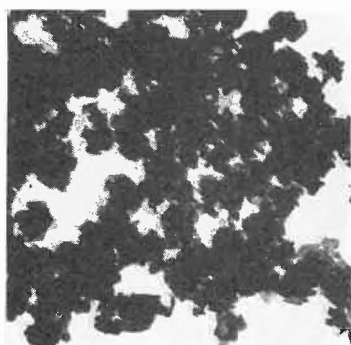


Abb. 1.  $\gamma$ -Cd(OH)<sub>2</sub>, chloridhaltig (15000 ×)

Durch den teilweisen Ersatz der OH<sup>-</sup>- durch F<sup>-</sup>-Ionen wird das  $\gamma$ -Cd(OH)<sub>2</sub> soweit stabilisiert, daß es in schwach alkalischer Fluoridlösung die beständige Verbindung wird. Erst bei Laugenüberschuß wandelt es sich in  $\beta$ -Cd(OH)<sub>2</sub> um.

GLEMSER und Mitarbeiter geben an, es könnte beim  $\gamma$ -Cd(OH)<sub>2</sub> ein verzerrter C 27- oder  $\delta$ TaS<sub>2</sub>-Typ vorliegen. Wir haben seinerzeit ebenfalls auf ein hexagonal



Abb. 2.  $\gamma$ -Cd(OH)<sub>2</sub>, chloridhaltig, neben Plättchen von Cadmiumaluminiumhydroxychlorid (7500 ×)

deformiertes Schichtengitter geschlossen mit Gitterdimensionen, die am ehesten einem deformierten C 27-Typ entsprechen würden.

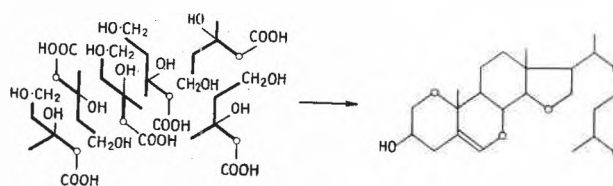
W. FEITKNECHT

Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie der Universität Bern

## Zur Biosynthese des Cholesterins aus $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl- $\delta$ -valerolacton\*

$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl- $\delta$ -valerolacton bzw.  $\beta$ , $\delta$ -Dihydroxy- $\beta$ -methylvaleriansäure kommt als mögliches Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese in Frage<sup>1</sup>. Wir haben ein Cholesterinpräparat untersucht, das in Leberhomogenat aus  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl- $\delta$ -valerolacton-<sup>14</sup>C gebildet wurde. Aus den Ergebnissen des Abbaues der Seitenkette und der Isolierung des Kohlenstoffatoms 7 dieses markierten Cholesterins kann geschlossen werden, daß 6 Moleküle  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl- $\delta$ -valerolacton zum Cholesterin zusammentreten. Das  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl- $\delta$ -valerolacton (bzw. die  $\beta$ , $\delta$ -Dihydroxy- $\beta$ -methylvaleriansäure) erweist sich somit als «Isoprenbaustein». Die Aktivitätsverteilung auf die beim Abbau erfaßten Kohlenstoffatome zeigt, daß bei der Biosynthese erwartungsgemäß die Hydroxymethylgruppe einer Molekel mit der zur Carboxylgruppe  $\alpha$ -ständigen Methylengruppe einer weiteren Molekel kondensiert. In

unserem Cholesterinpräparat befinden sich die markierten Kohlenstoffatome in den Stellungen 1, 7, 15, 22 und 26 (bzw. 27).



Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit der kürzlich von CORNFORTH *et al.*<sup>2</sup> gefundenen Verteilung der markierten Kohlenstoffatome in Squalen, das auf analoge Weise biosynthetisch hergestellt wurde.

O. ISLER, R. RÜEGG, J. WÜRSCH,  
K. F. GEY und A. PLETSCHER

Forschungsabteilung der  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

\* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 20. Mai 1957.

<sup>1</sup> P. A. TAVORMINA, M. H. GIBBS und J. W. HUFF, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 4498, und P. A. TAVORMINA, M. H. GIBBS, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 6210.

<sup>2</sup> J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH, G. POPJAK und I. YOHOUTSKY-GORE, *Biochem. J.* 66 (1957) 10 P.