KURZE MITTEILUNGEN

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

Zur Kenntnis des Triphenylbenzols und seiner Derivate*

a) Trimerisierung

Methylketone lassen sich bekanntlich unter Wasseraustritt zu Benzolderivaten kondensieren; diese Reaktion erfolgt besonders glatt bei aromatischen Methylketonen. Aus Acetophenon entsteht so das 1,3,5-Triphenylbenzol.

Die Kondensation verläuft in allen Fällen über die Zwischenstufe des Dypnons, welches sich fassen läßt. Bei der katalytischen Trimerisierung entsteht daraus das 2,4-Diphenylfuran in geringer Ausbeute als Nebenprodukt. Bei der sauren Kondensation fällt das 2,4,6-Triphenylpyrrylliumsalz als Nebenprodukt an. Es zeigt in saurer Lösung eine außergewöhnlich starke gelbgrüne Fluoreszenz.

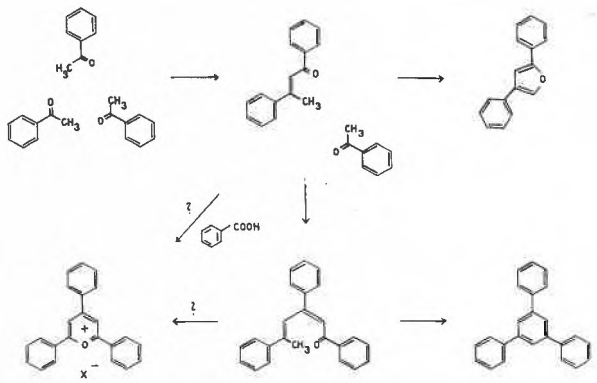


Abb. 1. Kondensation des Acetophenons

Nach einer neueren Arbeit von DIMROTH und Mitarbeitern[1] läßt sich das letztere durch alkalische Kon-

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 15. Februar 1958 an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Zürich.

[1] K. DIMROTH und Mitarbeiter, *Angew. Chem. 68* (1956) 519, *69* (1957) 95; *Chem. Ber. 90* (1957) 1634.

densation mit Nitromethan und Cyanessigester in die entsprechend substituierten Triphenylbenzolderivate überführen. Durch Umsetzung mit Cyclopentadien ist das Triphenylazulen zugänglich.

Wir erhielten bei der Kondensation von Acetophenon und *p*-Methylacetophenon mit trockenem Salzsäuregas nach ENGLER[2] in 4- bis 5wöchiger Reaktionsdauer Ausbeuten von 50 bis 55 % an reinem Triphenylbenzol bzw. Tritolylbenzol, bezogen auf umgesetztes Keton. Daneben entstanden größtenteils dunkle, zähe Verharzungsprodukte, welche nicht weiter aufgearbeitet werden konnten. Im Falle des *p*-Methylacetophenons wurden rund 5 % an Tritolylpyrrylliumsalz isoliert.

Die Kondensation mit Schwefelsäure und Kaliumpyrosulfat nach BERNAUER[3] lieferte in beiden Fällen lediglich Ausbeuten von 35 bis 40 %, wobei allerdings kein Versuch gemacht wurde, das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt zurückzugewinnen.

Es wurden verschiedene andere Acetophenonderivate nach dieser Methode trimerisiert; dabei wurden erstmalig das 1,3,5-Tris-(*p*-phenoxyphenyl)-benzol und das 1,3,5-Tris-(4-chlor-3-methylphenyl)-benzol hergestellt. Die Ausbeuten lagen meist zwischen 30 und 40 %. Die Kondensation des *p*-Methoxyacetophenons lieferte nach dieser Methode ausschließlich das Pyrrylliumsalz.

Es hat sich ferner gezeigt, daß sich Acetophenon und einige seiner Derivate bei Temperaturen von 200 bis 300° glatt katalytisch trimerisieren lassen, wobei keine Pyrrylliumsalze entstehen. Zur Katalyse geeignet ist Aluminiumoxyd.

So ließen sich Acetophenon, *p*-Methylacetophenon, *p*-Phenylacetophenon und *p*-Chloracetophenon gut in die entsprechenden Triphenylbenzolderivate überführen.

Die Trimerisation kann kontinuierlich oder chargenweise im geschlossenen Rohr durchgeführt werden; bei letzterer Arbeitsweise ist die Menge des Katalysators für die Ausbeute wesentlich. So erhielt man aus *p*-Methylacetophenon mit 100 % Katalysatorzusatz bei 210° im Rohr innerhalb 8 Stunden eine Ausbeute von über 40 % Tritolylbenzol, bezogen auf eingesetztes Keton. Mit 20 % Katalysator ergab sich eine Ausbeute von lediglich 15 %.

Die Methode eignet sich für präparative Zwecke ebensogut wie diejenige von BERNAUER. Bei kontinuierlicher Arbeitsweise wurden mit Acetophenon Umsätze bis zu 25 % mit Ausbeuten an Triphenylbenzol von über 60 %, bezogen auf umgesetztes Keton, erhalten.

b) Friedel-Craftssche Reaktionen des Triphenylbenzols

Bei der Reaktion von 1,3,5-Triphenylbenzol mit Phtalsäureanhydrid und Aluminiumchlorid nach FRIEDEL-CRAFTS entstand in keinem Fall die gewünschte 4'-Benzoylbenzoesäure, denn es konnte kein Ringschluß zum entsprechenden Anthrachinonderivat erhalten werden. Die Oxydation lieferte neben in Alkalien leichter löslichen Carbonsäuren die 1,3,5-Triphenylbenzoesäure-(2).

Bei der Reaktion von sym. Triphenylbenzol mit Acetanhydrid nach FRIEDEL-CRAFTS mit Aluminiumchlorid wurde in Übereinstimmung mit KOHLER[4] die 2-Acetylverbindung erhalten. Oxydation mit Salpetersäure im Bombenrohr führte zur 1,3,5-Triphenylbenzoesäure-(2), die identisch war mit der nach KOHLER über die Bromverbindung durch Grignard-Reaktion mit Kohlendioxyd erhaltenen Carbonsäure.

Durch Reaktion mit dem Harnstoffchlorid-Aluminiumchlorid-Komplex wurde das 1,3,5-Triphenyl-2-carbonamid erhalten, welches infolge sterischer Hinderung schwer verseifbar ist und dabei ebenfalls die 2-Carbonsäure liefert. Alle diese Friedel-Crafts-Reaktionen erfolgen somit am Zentralkern des sym. Triphenylbenzols.

Das Carbonamid geht bei höherer Temperatur oder mit Kondensationsmitteln unter Ammoniakabspaltung in 1,3-Diphenylfluorenon über. Dieses entsteht bei höheren Reaktionstemperaturen auch direkt bei der Friedel-Crafts-Reaktion und ist identisch mit der nach KOHLER aus der Triphenylbenzoesäure mit Thionylchlorid erhaltenen Verbindung. Da das Säurechlorid wegen der spontanen Kondensation zum Fluorenon nicht zugänglich ist, wurde versucht, das Carbonamid mit α-Chlor- bzw. α-Bromanthrachinon umzusetzen, was aber auch unter extremen Bedingungen nicht gelang.

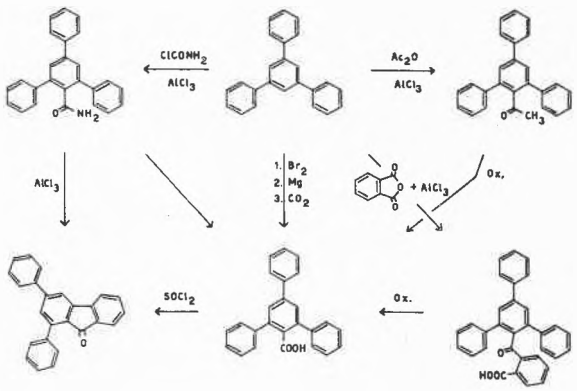


Abb. 2. Friedel-Craftssche Reaktionen am Triphenylbenzol

c) Die Oxydation des Tritolylbenzols

Es hat sich gezeigt, daß auch die saure Oxydation das Tritolylbenzol zuerst im Zentralring angreift.

So entstand mit Schwefelsäure und Natriumbichromat bei 150° ausschließlich Terephtalsäure, mit Eisessig und Bichromat bei 125° Reinausbeuten von 30 % Terephtalsäure, neben 45 % *p*-Tolylsäure. Mit Natriumbichromat in neutralem Medium und mit Kaliumpermanganat in neutralem und alkalischem Medium bei Temperaturen bis 250° trat keine Reaktion ein. Mit Salpetersäure (10prozentig bei 200°, 8 Stunden) im Rohr konnte neben bisher nicht identifizierten Säuren und nitrierten Produkten das Tris-(*p*-carboxyphenyl)-benzol in

[2] C. ENGLER und Mitarbeiter, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 7 (1874) 1123, *26* (1894) 1444.

[3] K. BERNAUER, P. MÜLLER und F. NEISSER, *J. prakt. Chem. 145* (1936) 301.

[4] E. P. KOHLER und L. W. BLANCHARD, *J. Amer. Chem. Soc. 57* (1935) 367.

einer Reinausbeute von 12 % erhalten werden, welches schon früher erwähnt worden war[5].

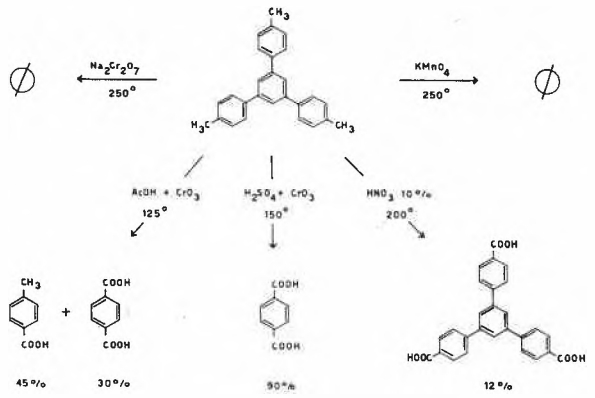


Abb. 3. Oxydation des Tritolylbenzols

d) p, p', p''-trisubstituierte Derivate

Nach früheren Arbeiten verläuft die mehrfache Substitution von Triphenylbenzol uneinheitlich. Zur Herstellung von definierten Trichlor-, Trinitro- und Triaminoderivaten geht man daher zweckmäßig von den entsprechenden substituierten Acetophenonderivaten aus. Nach diesem Weg haben FIERZ-DAVID und UEBERSAX[6] sowie WIZINGER und DEMIROK[7] das Tris-nitro- und Tris-aminophenylbenzol hergestellt. Wir verwendeten als Ausgangsprodukt das leicht herstellbare Tris-chlorphenylbenzol. Im Gegensatz zu Literaturangaben läßt sich letzteres mit Ammoniak leicht zu dem Triamin und mit Alkalien zu dem Trihydroxyderivat umsetzen. Letzteres wurde schon von WIZINGER durch Diazotierung und Verkochen des Triaminoderivats erhalten. Aus dem diazotierten Triamin wurden von den genannten Autoren wie auch von uns verschiedene Azofarbstoffe hergestellt.

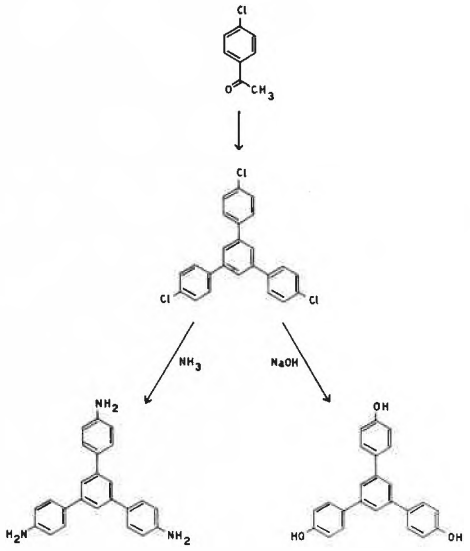


Abb. 4. Triamino- und Trioxytriphenylbenzol

[5] C. HOF, Diss., Freiburg im Breisgau 1888. A. CLAUS, *J. prakt. Chem. [2] 41* (1890) 408.

[6] H. ÜBERSAX, Diss. ETH 1949.

[7] N. DEMIROK, Diss. Universität Basel 1953.

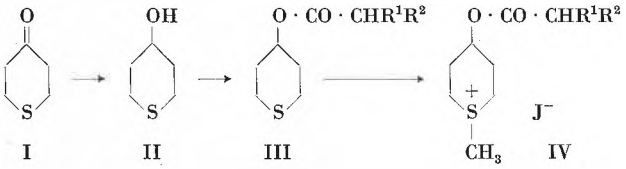
H. HOPFF, H. R. SCHWEIZER, A. GHERTSOS, A. HEER und A. SOLARSKY

Technisch-Chemisches Laboratorium der ETH

Heterozyklische Sulfoniumsalze. – Ein neuer Typ hochwirksamer Parasympathikomimetika und Parasympathikolytika*

Die Arbeit, über die hier referiert wird, stellt eine Fortsetzung der früher publizierten Arbeiten unserer Arbeitsgruppe über die Chemie der pharmakodynamisch aktiven Sulfoniumsalze dar[1].

Durch Reduktion des 4-Penthiofanons (I)[2] mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther wurde in einer Ausbeute von 82% 4-Penthiofanol (II) erhalten, das bisher nur durch analoge Reduktion nach MEERWEIN dargestellt worden war[3]. Dieser zyklische Alkohol (Sdp. 84–85°/1,8 Torr, Smp. 49°) wurde durch folgende kristalline Derivate charakterisiert: *p*-Nitrobenzoylderivat (Smp. 112°), *p*-Toluolsulfonylderivat (Smp. 90 bis 91°) und Methojodid des *p*-Toluolsulfonylderivats (Smp. 134° Zers.).



I II III IV

Durch Acylieren des 4-Penthiofanols (II) mit Essigsäureanhydrid in wasserfreiem Pyridin bei Zimmertemperatur wurde in einer Ausbeute von 82% das 4-Acetoxypenthiofan III ($R^1 = R^2 = H$; Sdp. 91°/8 Torr) erhalten. Bei der Umsetzung mit überschüssigem Methyljodid entsteht das kristalline Methojodid IV ($R^1 = R^2 = H$), das aus Methanol kristallisiert und bei 129° schmilzt.

Ausgehend vom Alkohol II und Propionsäureanhydrid wurde analog in Pyridin bei 100° das 4-Propionoxypenthiofan III ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$; Sdp. 102° / 9 Torr) erhalten, das ein kristallines Methojodid IV ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, Smp. 118° aus Methanol) bildet.

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 15. Februar 1958 an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Zürich.

[1] M. PROTIVA und O. EXNER, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 16* (1951) 689, *19* (1954) 524, 615. M. PROTIVA und J. O. JÍLEK, *ibid. 19* (1954) 614. M. PROTIVA und E. ADLEROVÁ, *ibid. 22* (1957) 1066. M. PROTIVA und Mitarbeiter, *Československ. Farmac. 6* (1957) 425.

[2] E. A. FEHNEL und M. CARMACK, *J. Amer. Chem. Soc. 70* (1948) 1813. H. M. E. CARDWELL, *J. Chem. Soc. 1949*, 715.

[3] R. F. NAYLOR, *J. Chem. Soc. 1949*, 2749.

Durch Umsetzung des 4-Penthiofanols (II) mit Diphenylacetylchlorid in siedendem Benzol wurde in 76% Ausbeute das 4-Diphenylacetoxypenthiofan III ($R^1 = R^2 = C_6H_5$; Sdp. 174–175°/0,4 Torr; Smp. 52°, Kristalle aus Äther-Petroläther) dargestellt. Das Methojodid IV ($R^1 = R^2 = C_6H_5$; Smp. 148°, aus Methanol).

In ähnlicher Weise wurde aus II und dem Phenylcyclohexylessigsäurechlorid das 4-Phenylcyclohexylacetoxypenthiofan III ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_{11}$; Sdp. 180 bis 184°/0,4 Torr; Smp. 86°, aus Petroläther) erhalten, das ein Methojodid IV ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_{11}$; Smp. 102°, aus Äthanol-Äther) bildet.

Alle vier dargestellten 4-Acyloxypenthiofaniumjodide (IV) wurden von Herrn Dr. Votava und Frau Metyšová in der Pharmakologischen Abteilung unseres Instituts pharmakologisch bewertet[4]. Die zwei erstgenannten Ester gehören in die Gruppe der Parasympathikomimetika, was mit der Voraussetzung übereinstimmt. Eine hervorragende Wirksamkeit in dieser Richtung besitzt das Acetoxyderivat IV ($R^1 = R^2 = H$), das am isolierten Rattendarm in seiner Kontraktionswirkung sogar das Acetylcholin übertrifft und in einer Gabe von 10 μg je kg eine starke Kontraktion des Kaninchendarms beim Versuch *in vivo* bewirkt.

Der Diphenylessigsäureester und der Phenylcyclohexylessigsäureester IV ($R^1 = R^2 = C_6H_5$ und $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_{11}$) sind dagegen (wieder im Einklang mit der Voraussetzung) Parasympathikolytika. In Versuchen am isolierten Darm sowie an narkotisierten Kaninchen weisen sie fast denselben Wirkungsgrad wie das «Hexadiphensulfoniumjodid»[5] auf. Zum Unterschied zu diesem besitzen sie jedoch eine geringere antisekretorische Wirksamkeit, so daß bei ihnen ein selteneres Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, die sich z. B. bei Atropin so ausgeprägt bemerkbar machen, zu erwarten ist.

[4] J. Metyšová und Z. Votava, Parasympathikomimetische und spasmolytische Wirksamkeit von 4-Thiacyclohexanolderivaten. Vortrag anläßlich der Physiologischen Tagung in Prag am 25. Januar 1958.

[5] J. O. Jílek und M. Protiva, *Československ. Farmac. 6* (1957) 113. Z. Votava und J. Šrámková, *ibid. 3* (1954) 238. R. Ronský, *Praktický Lékař 37* (1957) 643.

M. Protiva und E. Adlerová
Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

Préparation d'un étalon de ThB (^{212}Pb)*

La détermination de l'âge absolu d'un minéral thorifère par la méthode au plomb peut se faire à partir du rapport chimique Pb/Th. Houtermans[1] a proposé une simplification de cette méthode. Rendant inutile une mesure de la teneur en thorium du minéral ainsi qu'une détermination quantitative du plomb, la «méthode du ThB» consiste à déterminer le rapport Pb/Th par le rapport ThB/Pb. La méthode présuppose que le thorium est en équilibre avec ses descendants de telle sorte que du rapport ThB/Pb on peut déduire le rapport Pb/Th.

La mesure du ThB dans la solution du minéral peut s'obtenir par le dénombrement des particules α de son descendant, le ThC' (^{212}Po) à l'aide de la plaque photographique.

Elle peut s'obtenir également par la mesure, dans des compteurs à liquide, de l'activité β^- de son descendant immédiat le ThC (^{212} Bi). L'activité β^- propre au ThB est énergétiquement trop faible pour être enregistrée dans nos compteurs.

Nous avons adopté ce second procédé qui a été decrit en détail ailleurs[2,3].

Les compteurs à liquide utilisés doivent être étalonnés à l'aide d'une solution standard renfermant une activité ou un nombre connu d'atomes de ThB.

Un tel standard peut être préparé de différentes manières.

Nous avons adopté la méthode qui consiste à séparer le Th et son isotope, le RdTh du restant de leur famille (fig. 1). Dans la solution ainsi constituée et dont il faut déterminer la teneur en Th, le ThB recroît. Connaissant l'instant où s'est effectuée la séparation, on peut déduire à tout moment, grâce à la courbe d'évolution d'activité (fig. 2), la quantité de ThB qui a recru.

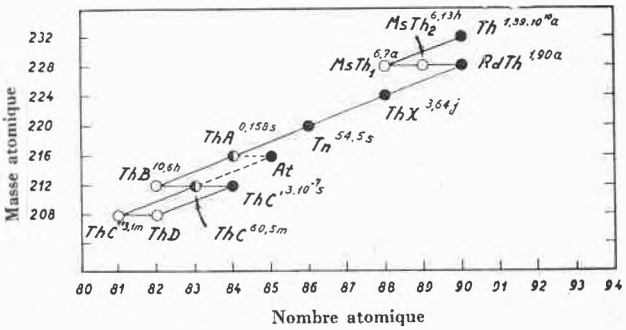


Fig. 1. Famille du thorium

Le $MsTh_2$ (^{228}Ac) qui recroît également dans la solution avec une vitesse appréciable ($T = 6{,}13$ heures) introduit une activité β^- parasite qui doit être éliminée au moment des mesures. Dans ce but, on extrait le ThB de la solution par la dithizone, après addition de plomb inactif[4,5].

* Reçu le 22 février 1958.

[1] F. G. Houtermans, *Sitz.-Ber. Heidelberger Akad. Wiss. Math.-Naturwiss. Kl., 2. Abt. 1951*, 123–36.

[2] H. R. von Gunten, Thèse Université de Berne, 1955.

[3] F. Begemann, W. Buser, H. R. von Gunten, F. G. Houtermans, *Chimia 8* (1954) 259.

[4] G. Bouissières et C. Ferradini, *Anal. Chim. Acta 4* (1950) 610.

[5] F. Begemann, H. v. Buttlar, F. G. Houtermans, N. Isaac et E. Picciotto, *Bull. Centre Phys. Nucléaire Université libre Bruxelles 37* (1952).

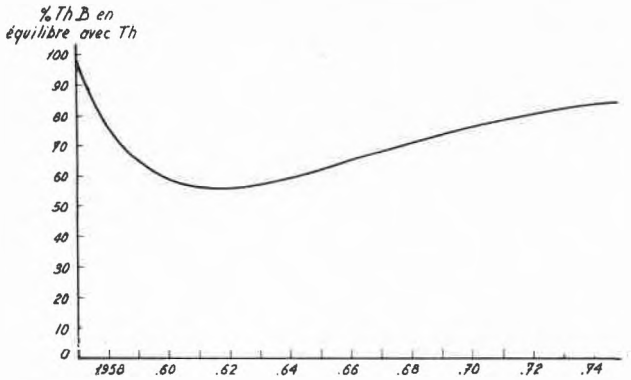


Fig. 2. Evolution de l'activité du ThB. Séparation décembre 1956

Nous avons préparé un étalon de ThB à partir d'un minéral du Congo belge, la thorite de Kasika (Kivu) qui réunit toutes les conditions nécessaires[6]. Th et RdTh s'y trouvent certainement en équilibre et la faible teneur en U (encore réduite par les nombreuses purifications) garantit l'absence dans la solution standard des radio-isotopes du Pb recroissant à partir de l'Io (^{230}Th).

Technique expérimentale

A. Mise en solution du minéral

Une prise de 15 g de thorite est attaquée par HCl et HNO_3. On filtre la solution obtenue. Le résidu, après traitement à l'aide de HF et H_2SO_4, est soumis à des fusions successives avec HSO_4K et $CO_3K_2 + CO_3Na_2$. Le dernier résidu est dissous dans de l'acide tartrique à 10 %.

B. Purification

Le thorium est purifié par une série de précipitations comportant les stades suivants:

1° Précipitations du fluorure

3 précipitations successives à l'aide de HF. Les fluorures obtenus sont dissous dans une solution saturée de $(NO_3)_3Al$.

2° Précipitations de l'iodate

2 précipitations successives à l'aide de IO_3K. Les iodates sont remis en solution dans HNO_3 concentré et chaud. Le dernier précipité est dissous dans HCl concentré, avec addition d'un peu de SO_3Na_2.

3° Précipitation de l'hydroxyde

La précipitation se fait à l'aide de NaOH. L'hydroxyde est dissous dans HCl et le *p*H de la solution amené à 0.

4° Précipitation de l'oxalate

2 précipitations par $C_2O_4H_2$ solide. Le précipité est dissous à l'aide d'une solution d'oxalate ammonique. Nouvelle précipitation par HCl. Le second oxalate formé est remis en solution par traitement avec HNO_3 chaud.

5° Précipitation de l'hydroxyde

2 précipitations par NaOH, suivies de dissolutions dans NO_3H.

6° Séparation du $MsTh_1$ résiduel

3 précipitations de SO_4Ba produits par addition d'ions Ba^{++} et SO_4^{--} entraînent le $MsTh_1$ qui aurait pu échapper aux précédentes purifications.

7° Précipitation de l'hydroxyde

Pour éliminer les ions SO_4^{--}, 9 précipitations successives de l'hydroxyde.

8° Concentration

La solution nitrique provenant de la dissolution du dernier hydroxyde est évaporée jusqu'à l'apparition des premiers cristaux de nitrate de thorium. La cristallisation se poursuit en frigo. Les eaux mères sont décantées, évaporées et remises à cristalliser au froid.

Pour éliminer l'acide nitrique, les cristaux obtenus sont dissous dans H_2O et la solution évaporée à sec. Le processus est répété trois fois.

C. Titre de la solution étalon

Les eaux mères résiduelles de la deuxième cristallisation sont portées à 250 ml.

Le titre en thorium de cette solution a été mesuré à Bruxelles et à Berne par différents procédés.

1° Bruxelles

1 ml de solution évaporée à sec et calcinée	6,05 mg ThO_2/ml
5 ml de solution évaporée à sec et calcinée	6,13 mg ThO_2/ml
1 ml de solution par précipitation et calcination de l'oxalate	6,04 mg ThO_2/ml
Colorimetrie au «Toron» par comparaison avec une solution de «Th-specpure» à 545 mμ	6,13 mg ThO_2/ml

2° Berne

10 ml de la solution évaporée à sec et calcinée	6,18 mg ThO_2/ml
Moyenne pondérée	6,13 mg ThO_2/ml

D. Test de pureté

La solution étalon a été soumise à une série de tests permettant de vérifier sa teneur en impuretés, notamment en fer, uranium et plomb.

Le fer a été mesuré à la rhodanine K.

L'uranium, après séparation du Th, par chromatographie sur colonne de cellulose à l'aide d'une solution d'éther dans l'acide nitrique, a été déterminé par fluorimétrie.

Le plomb, extrait à la dithizone, a été dosé par polarographie.

Les teneurs en ces différentes impuretés sont les suivantes:

$$Fe < 0{,}05\ {}^0/_{00}$$
$$U < 0{,}001\ {}^0/_{00}$$
$$Pb \leq 0{,}02\ {}^0/_{00}$$

L'étalon est conservé sous forme de nitrate de thorium. Pour la calibration des compteurs à liquide, on en prépare une solution dont une partie aliquote est utilisée pour la détermination de sa teneur en thorium, le restant servant à l'extraction du ThB.

Nous remercions l'Institut Interuniversitaire des Sciences Nucléaires et la Commission suisse pour la science atomique pour le soutien financier accordé à ces recherches, et le Dr Picciotto qui a dirigé ce travail.

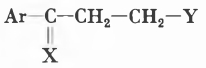
H. R. von Gunten
Laboratoire de Chimie Inorganique de l'Université de Berne

D. Ledent
Laboratoire de Minéralogie de l'Université Libre de Bruxelles

[6] G. Poulaert, *Chimia* 12 (1958) 116.

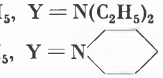
Nitrogen Systems. Part XIV[1]: The Synthesis of 1-Guanyl-Pyrazolines*

In a previous communication[2] the reaction of some Mannich bases (I *a*, *b*, *c*,) with aminoguanidine nitrate was regarded as leading to a common pyrazoline i.e. 1-guanyl-3-phenyl-Δ^2-pyrazoline nitrate (II *a*). An alternative vinyl hydrazone formulation (III *a*) is possible for this substance and was not then considered. Evidence is now adduced to show that the reaction product, m.p. 232–233° (with decomposition) is really the pyrazoline (II *a*).



I *a** Ar = C_6H_5, Y = $N(CH_3)_2$

*b** Ar = C_6H_5, Y = $N(C_2H_5)_2$

*c** Ar = C_6H_5, Y = 

*d** Ar = Br-  , Y = $N(CH_3)_2$

*e** Ar = β-$C_{10}H_7$, Y = $N(CH_3)_2$

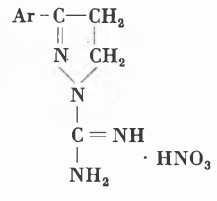
*f** Ar = C_6H_5, X = $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\ I^{\ominus}$

g Ar = C_6H_5, X = NOH, Y = $N(CH_3)_2$

h Ar = C_6H_5, X = NOH, Y = $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \cdot I^{\ominus}$

j Ar = C_6H_5, X = NOH, Y = 

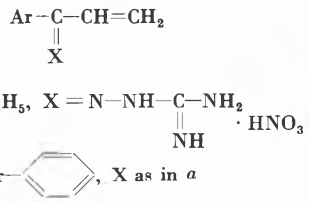
Those symbols starred (*) have X = O



II *a* Ar = C_6H_5

b Ar = Br- 

c Ar = β-$C_{10}H_7$



III *a* Ar = C_6H_5, X =

b Ar = Br-, X as in *a*

c Ar = β-$C_{10}H_7$, X as in *a*

d Ar = C_6H_5, X = O

e Ar = C_6H_5, X = NOH

Its infra-red and ultra-violet absorption spectra are not conclusive, and in addition the material and certain of its derivatives proved too insoluble in the usual solvents to permit satisfactory nuclear magnetic resonance (N.M.R.) measurements. Unambiguous synthesis from the known pyrazoline (IV *a*)[3] finally clarified the situation.

3-Phenyl-Δ^2-pyrazoline (IV *a*) was prepared by an established procedure[3] and then it was allowed to react with an equimolar quantity of S-methyl-isothiouronium nitrate (V) in aqueous ethanolic solution. The mixture was refluxed for 6 hours and afforded an 80 % yield of II *a*, on cooling and work-up. The identity of this material and that derived from the Mannich bases was confirmed by mixed m.p. and by concurrence of spectroscopic data.

The synthetic procedure involving alkylation of IV *a* could also have produced the isomeric 1-guanyl-5-phenyl-Δ^2-pyrazoline nitrate (VI *a*). The fact that none of this was isolated suggests that IV *a* alkylates largely without any migration of the double bond[4]. This non-mobility of the double bond in IV *a* may be caused by its conjugative stabilization, as suggested in VII.

The products from the two modes of synthesis are not invariably identical, as was confirmed when the reactions of the Mannich bases I *d* and I *e* were studied. The products from the interaction of these two substances and aminoguanidine nitrate had m.p.s. of 161 to 162° and 152 to 154° respectively whereas the corresponding isomers prepared by the alkylations of IV *b*[5] and IV *e*[5] with V had respective m.p.s. of 220° and 241 to 242°. The isomeric pairs each analyzed satisfactorily for the appropiate guanylpyrazoline structures, the lower m.p. isomers possessing a water of hydration however. Neither the infra-red nor ultra-violet absorption data were definitive enough to permit unequivocal structure determination[6]. Some of the latter data are summarized in Table I, and in the absence of more complete information, no structural decision can yet be made.

Table I

	λ_{min}	log ε	λ_{max}	log ε	other bands	log ε
I (*a*,*b*,*c*)†	–	–	246	4.10	279*	3.13
II *a*†	223.5**	4.18	285	4.36	–	–
II *b*††	221	4.26	222	4.27	227.5*	4.13
	250	3.58	292.5	4.40	297–303°	4.39
	–	–	–	–	313*	4.19
III *b*††	229.5	3.67	257.5	4.29	–	–

† In aqueous solution. †† In ethanolic solution.

* Shoulder. ** Inflexion point. ° Plateau.

Phenyl vinyl ketone (III *d*), itself prepared by the pyrolysis of the hydrochloride of I *a*, formed II *a* in meagre yield when treated with aminoguanidine nitrate. A further sample of III *d* when treated with semicarbazide hydrochloride or thiosemicarbazide formed the hydrazones (VIII *a*) and (VIII *b*) respectively, of m.p. 171° and 162 to 164°, of 2-phenyl-6-benzoyl-

* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 21. März 1958.

[1] Part XIII: F. L. Scott, *Chem. & Ind. 1958*, in press.

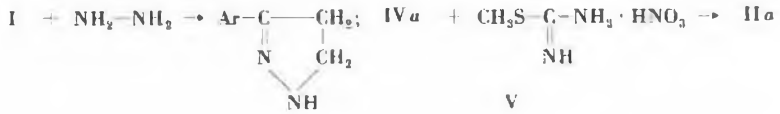
[2] F. L. Scott and J. Reilly, *ibid. 1952*, 907.

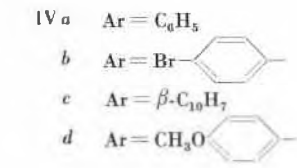
[3] See the interesting paper of S. G. Beech, J. H. Turnbull and W. Wilson, *J. Chem. Soc. 1952*, 4686, and references therein.

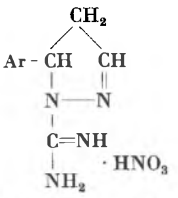
[4] Compare T. L. Jacobs, in R. C. Elderfield's *Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York 1957, Vol. 5, p. 107 et seq.

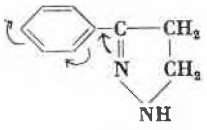
[5] The compounds (IV *b*) and (IV *c*) have not apparently been previously described in the literature. We prepared them by the reaction of the appropiate Mannich bases and hydrazine hydrate in ethanol. The solid reaction products obtained after workup of the reaction liquors were sensitive to air oxidation (in fact IV *d* was pyrophoric), and so were not purified, but were immediately taken up in ethanol and treated with V. While IV *b* alkylated poorly, IV *c* reacted with V to afford an 80 % yield of product.

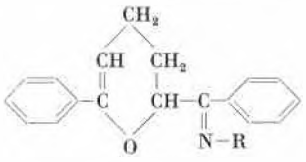
[6] The following points are pertinent: (*a*) all four compounds are too insoluble for N.M.R. measurements, (*b*) the pair derived from the Mannich bases and aminoguanidine nitrate dissolve in warm water with frothing and the warm solutions reduce neutral potassium permanganate solution very readily, (*c*) the pair derived by alkylation of IV *b* and IV *c* resemble II *a* in being high-melting, in their mode of melting i.e. with vigorous gas evolution (which the lower melting point pair do not exhibit) and in their reacting less readily with $KMnO_4$ than the lower m.p. isomers. The correspondence in U.V. data is opposite to the similarities just listed and hence the dilemma remains.

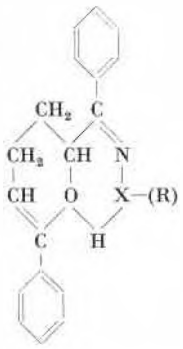


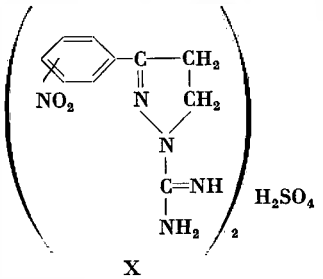


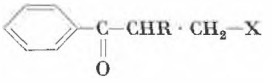














VII

VIII *a* R = NHCONH$_2$
b R = NHCSNH$_2$
c R = OH
d = NR = O

VIII A

X

IX *a* R = CH$_3$, X = N(CH$_3$)

Δ-tetrahydropyran[7]. The reaction of III*d* with nitroaminoguanidine proved anomalous and formed a substance of m.p. 180° with an empirical formula $C_3H_6N_4O_2$. The U.V. spectra of the derivatives of VIII*d* prepared, displayed an interesting anomaly. Thus the K-bands[8] of VIII*c*, *a* and *b* did not undergo a relative bathochromic shift as expected[9] but instead all three coincided with a peak at 243 mμ. There was a hyperchromic trend however with the respective ε_{max} values at 29,600, 32,600 and 49,700. A similar situation occurred with the weaker B-bands[8], all three of which displayed a plateau, 272 to 281 mμ, with the respective ε_{max} values at 3,400, 2,650 and 4,880. The identity of the K-band peaks may arise from the steric requirements of structures such as VIII A.

Some preliminary experiments were performed on the mechanism of the reaction of Mannich bases with hydrazines and related compounds. The first approach involved the reaction of the liquid base (IX*a*) with D-tartaric acid to form a crystalline D-tartarate salt, m.p. 114 to 115°, $[\alpha]_{H_2O}^{26.5}$ D = + 13.4°. When an aqueous solution of this salt was neutralized (to *p*H 7), ether extracted, and the ether evaporated, a yellow oil resulted. This, when dissolved in ethanol and treated whith hydrazine afforded a pyrazoline liquor wherein all of the optical activity was lost ($[\alpha]_{H_2O}^{26.5}$ D = + 0.87)[10]. A second approach involved the following preliminary reactions: (i) simultaneous reaction of the base (I*f*), hydroxylamine hydrochloride and sodium carbonate in aqueous solution at 50 °C for 15 minutes. This yielded VIII*c* m.p. 124 to 125°, in 85% yield, and suggests that even though the oximation and elimation reactions of (I*f*) are both rapid, the latter competes successfully as a first step to yield (III*d*). This then dimerizes and oximates. (*ii*) Stepwise condensation of (I*a*) and hydroxylamine hydrochloride to give (I*g*), which then with methyl iodide yields (I*h*). This on treatment with an equimolar amount of sodium hydroxide at 50° for 20 minutes yielded III*e* in 60% yield, m.p. 118 to 120°[11]. A mixture of VIII*c* and III*e* melt from 88 to 95°. The vinyl character of III*e* was confirmed by its ability to add morpholine to yield I*j* in 70% (crude) yield[12]. The final step in this approach involves addition of an N-deuterobase to III*e*, followed by base closure studies. These will be reported on later.

Finally, some of the chemistry of II*a* was investigated. It readily formed a red picrate m.p. 265°, a solid free base, m.p. 103 to 105° and both N-benzoyl and N-phenylthioureido derivatives. When treated with an equimolar quantity of bromine in acetic acid for 24 hours at room temperature it was recovered in 70% yield and had metathesized to a hydrobromide salt, m.p. > 300°, in ca. 20% yield. When it was dissolved in concentrated sulphuric acid at 0° it formed a dark coloured solution. After 15 minutes standing at 0° when this liquor was poured onto ice it deposited a 40% yield of a yellow solid, m.p. 280 to 282°, whose analysis suggests structure X. The most significant feature of II*a*'s behaviour was its stability towards aminolysis and solvolysis. Thus after refluxing for 9 hours in ethanolic solution in the presence of one equivalent of aniline it was recovered quantitatively. When refluxed without further solvent in an excess of aniline some decomposition did occur as ammonia was evolved, however II*a* was recovered to the extent of 65% and no other identifiable product could be isolated. Its ethanolysis rate

[7] Compare (*a*) K. Alder, H. Offermanns and E. Rüden, *Chem. Ber. 74* (1941) 905, 920, 926, and (*b*) Z. Kyi, *Scientia Sinica* (Peking) *4* (1955) 297, *Chem. Abstr. 50* (1956) 11 347 i; (*c*) C. W. Smith, D. G. Norton and S.A. Ballard, *J. Amer. Chem. Soc. 73* (1951) 5280.

[8] See E. A. Braude and F. Nachod, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York 1955, p. 131 et seq.

[9] Compare e.g. E. A. Braude and F. Sondheimer, *J. Chem. Soc. 1955*, 3754 and references therein.

[10] This loss in optical activity most probably occured during the neutralization, racemization being caused by enolization of the ketonic function.

[11] Cf. Z. Kyi and W. Wilson, *J. Chem. Soc. 1953*, 798–802 and ref. 7*b*.

[12] Compare K. Bodendorf and G. Koralewski, *Arch. Pharm. 271* (1933) 101.

constant (sic), measured spectrophotometrically, at 100° was $< 2 \times 10^{-8}$ sec^{-1}. The lack of solvolytic reactivity displayed by II*a* is exactly in accord with the picture of pyrazole reactivity offered previously[13].

The solvolytic lability of N-acyl heterocycles related to the systems discussed above has received widespread investigation on a quantitative basis recently[14]. Perhaps some observations concerning such lability might be noted. First, the ring to which the acyl group is attached must be intrinsically weakly acidic i.e. it must form a stable anion. Partial (or total) reduction in general decreases the acidity of the ring and causes it to become basic. The acyl derivative should accordingly lose its lablity. This effect we have just demonstrated in the pyrazole case, but it should be equally applicable to the heterocyclic systems studied by others. Again while the additional obvious requirement that the ring nitrogen atom to be acylated must be secondary i.e. have a displacable hydrogen, limits the N-acyl-labile ring systems to certain five-membered heterocycles, some analogous acylonium complexes containing tertiary six-ring nitrogen heterocycles are known[15].

[13] F. L. Scott, *Chimia 11* (1957) 163.

[14] Compare the series of papers (1957 and earlier) by H. A. Staab in *Chem. Ber.* and *Liebigs Ann. Chem.*; T. C. Bruice et al., and M. L. Bender et al. in *J. Amer. Chem. Soc.*, and J. Baddiley et al. in *J. Chem. Soc.*, as well as ref. 13.

[15] Cf. e.g. F. L. Scott and M. T. Scott, *J. Amer. Chem. Soc. 79* (1957) 6077, and ref. 33 therein.

Francis L. Scott* and Margaret T. Scott
Department of Chemistry, University of California at Los Angeles, Los Angeles 24, California, U.S.A.

* To whom requests concerning reprints are to be addressed. Present address; Pennsalt Chemicals Corporation, Whitemarsh Research Laboratories, P.O. Box 4388, Philadelphia 18, Pennsylvania, U.S.A.

Versuche zur Fraktionierung von Polysacchariden an Anionenaustauschern*

12. Mitteilung über Ionenaustauscher[1]

Ionenaustauscher sind wiederholt zur Entsalzung von Polysaccharidlösungen[2] verwendet worden, ohne daß dabei eine nennenswerte Aufnahme der Polysaccharide durch die Ionenaustauscher festgestellt worden ist. Hochmolekulare Pektinstoffe werden von üblichen Anionenaustauschharzen praktisch nicht aufgenommen, die monomere Galakturonsäure sowie niedermolekulare Oligomere werden jedoch leicht eingetauscht[3]. Polyelektrolyte, deren Makromolekeln wegen ihrer Größe nicht in den Austauscher hineindiffundieren können, werden lediglich an der äußeren Oberfläche festgehalten. Diese ist aber bei gewöhnlichen Austauschern zu gering, um größere Mengen von Polyelektrolyten zurückzuhalten.

Sehr feinkörnige Kationenaustauschharze mit großer Oberfläche haben sich zur chromatographischen Fraktionierung von gewissen Proteinen bewährt[4]. Noch geeigneter scheinen Cellulosederivate mit dissoziationsfähigen Gruppen zu sein, die dank ihrer leichten Zugänglichkeit weit größere Mengen von Proteinen festhalten können[5].

Im folgenden ist untersucht worden, ob saure Polysaccharide an sehr feinkörnigen Anionenaustauschern festgehalten werden und eventuell von neutralen Polysacchariden chromatographisch getrennt werden können. Neutrale Polysaccharide bilden zudem mit Borat negativ geladene Komplexe, die sich eventuell ebenfalls an Anionenaustauschern absorbieren lassen sollten. Es wurde daher auch versucht, ob sich feinkörnige Anionenaustauscher in der Boratform für die Fraktionierung von Mischungen von neutralen Polysaccharidgemischen eignen. Niedermolekulare Zucker sind bekanntlich[6] als Borsäurekomplexe an Anionenaustauschern chromatographisch getrennt worden.

Die Versuche wurden mit folgenden zwei Anionenaustauschern ausgeführt: Dowex I-X 10 (feiner als 400 mesh, stark vernetzt, Austauschkapazität 0,7 mäq/1 cm^3) und Dowex I-X 1 (50–100 mesh, schwach vernetzt, Austauschkapazität 0,35 mäq/1 cm^3). Die quantitative Bestimmung der Polysaccharide in den Eluaten erfolgte mit Anthron bzw. Carbazol (Pektin).

Versuche mit den Anionenaustauschern in der OH-Form zeigten, daß saure Polysaccharide adsorbiert werden. Eine Elution der Polysaccharide konnte aber weder mit NaOH- noch mit NaCl- oder Na_2SO_4-Lösungen erzielt werden.

20 mg Pektin konnten z.B. auf einer 2×30-cm-Säule von Dowex I-X 1 vollständig adsorbiert werden, während an einer 2×5,7-cm-Säule von Dowex I-X 10 maximal 25 mg Carrageen adsorbiert werden konnten. Die Verwendung der OH-Formen der Anionenaustauscher erwies sich jedoch für Fraktionierungsversuche als ungeeignet, da die adsorbierten Polysaccharide nicht mehr eluiert werden konnten. Zudem werden auch neutrale Polysaccharide wie Glykogen von Dowex I-X 10 stark adsorbiert.

Versuche mit der Boratform der Anionenaustauscher wurden ausgeführt in der Annahme, daß sich an der Harzoberfläche Polysaccharid-Boratkomplexe bilden, die sich auf Grund ihrer verschiedenen Stabilität trennen lassen würden. Versuche mit Hefemannan und Glykogen zeigten aber, daß beide Polysaccharide stark adsorbiert

* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 23. März 1958. Vgl. K. Steiner, Diplomarbeit ETH, 1957.

[1] 11. Mitteilung: J. Solms und H. Deuel, *Chimia 11* (1957) 311.

[2] z.B. J. Williams und E. Johnson, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 16* (1944) 23. G.H. Bixler, G. E. Hines, R. M. McGhee und R. A. Shurter, *Ind. Eng. Chem. 45* (1953) 629.

[3] H. Deuel, J. Solms und L. Anays-Weisz, *Helv. Chim Acta 33* (1950) 2171.

[4] z.B. S. Moore und W. H. Stein, *Adv. Protein Chem. 11* (1956) 191.

[5] E. A. Peterson und H. A. Sober, *J. Amer. Chem. Soc. 78* (1956) 751. H. A. Sober, F. J. Gutter, M. M. Wyckoff und E. A. Peterson, *ibid. 78* (1956) 756.

[6] J. X. Khym und L. P. Zill, *J. Amer. Chem. Soc. 73* (1951) 2399, *74* (1952) 2090.

werden und selbst mit gesättigter Boraxlösung nicht eluiert werden können.

Da alkalisch reagierende Formen (Hydroxyl- oder Boratform) der Anionenaustauscher die Polysaccharide offensichtlich zu stark adsorbieren, wurden Versuche ausgeführt mit der Cl-Form von Dowex I-X 1 und Dowex I-X 10.

Pektin: An einer 2×20-cm-Säule von Dowex I-X 1 ließen sich insgesamt 23 mg Pektin adsorbieren, das sind 0,6%, bezogen auf die gesamte Austauschkapazität. Mit Dowex I-X 10 wurden an einer 2×5,5-cm-Säule 31 mg Pektin adsorbiert, entsprechend 0,85% der Austauschkapazität. Die H_2O-Eluate der Kolonnen waren pektinfrei (Carbazoltest negativ), enthielten aber Spuren von Substanzen, die mit Anthron reagierten und wahrscheinlich von Galaktanen und Arabanen herrühren, welche als Begleitstoffe in Pektinpräparaten vorkommen. Eine quantitative Abtrennung dieser neutralen Polysaccharide von Pektin war nicht möglich. Das Pektin ließ sich durch 1-*n* NaCl quantitativ eluieren, wobei die Bandenbreite an Dowex I-X 1 rund das Doppelte von derjenigen an Dowex I-X 10 betrug.

Carrageen: An einer 2×5,5-cm-Säule von Dowex I-X 10 ließen sich insgesamt 23 mg Carrageen adsorbieren, entsprechend einer Ausnützung der totalen Austauschkapazität von 0,64%, Dowex I-X 1 adsorbierte etwa viermal weniger Carrageen. Das Carrageen ließ sich mit NaCl-Lösungen nicht eluieren, eine teilweise Desorption gelang erst mit 0,1-*n* Na-Salicylatlösung.

Bei Perkolationsversuchen einer Reihe von neutralen Polysacchariden an Dowex 1-X 1 und I-X 10 in der Chloridform zeigte sich, daß wider Erwarten stets eine gewisse Fraktion der Polysaccharide adsorbiert wurde. Die adsorbierten Fraktionen konnten in allen Fällen mit 0,1-*n* NaCl eluiert werden. Von den folgenden Polysacchariden wurden in der angegebenen Reihenfolge steigende Mengen adsorbiert: Weizenpentosan, lösliche Stärke, natives Dextran, Hefemannan, Glykogen. Diese Fraktioniereffekte wurden sowohl mit Dowex I-X 1 als auch mit Dowex 1-X 10 erzielt. Es konnte noch nicht festgestellt werden, worauf diese Trenneffekte beruhen. Man könnte sich vorstellen, daß sich die Fraktionen nur in ihren Molekulargewichten unterscheiden, indem z.B. hochmolekulare Fraktionen aus sterischen Gründen stärker am Harz haften können. Es wäre aber auch möglich, daß die Polysaccharide chemisch uneinheitlich sind, indem die adsorbierten Fraktionen geringe Mengen von polaren Gruppen enthalten (z.B. Phosphatgruppen in Glykogen[7]), obschon die untersuchten Polysaccharide gewöhnlich als «neutral» betrachtet werden.

[7] M. Pantlischko und J. Matula, *M. Chem. 81* (1950) 179.

Versuche mit Dowex I-X 10 in der Sulfatform zeigten ein von der Chloridform verschiedenes Verhalten. Da die Selektivität von Dowex I für Sulfat etwa viermal größer ist als für Chlorid, sollten die Polysaccharide am Harz in der Sulfatform weniger stark haften. Erwartungsgemäß wurde bei Glykogen und Hefemannan ein geringerer Anteil der Polysaccharide adsorbiert. Eine quantitative Elution der adsorbierten Fraktionen wurde mit 0,1-*n* Na_2SO_4 erzielt. Pektin in geringer Konzentration wurde auch von der Sulfatform quantitativ adsorbiert und konnte mit 1-*n* Na_2SO_4 vollständig desorbiert werden. Gemische von sauren und «neutralen» Polysacchariden, z.B. Pektin und Glykogen, lassen sich daher zweckmäßig durch Elution mit 0,1-*n* bzw. 1-*n* Na_2SO_4 trennen.

Orientierende Versuche mit Dowex I-X 10 in der Chloridform, der mit Boraxlösung konditioniert wurde, ergaben ähnliche Trenneffekte wie die reine Chloridform des Austauschers.

Die bisherigen Versuche lassen darauf schließen, daß sich Fraktionierungen von Polysacchariden am erfolgreichsten an sehr feinen Anionenaustauschern (z.B. Dowex I-X 10) in der Chlorid- oder Sulfatform durchführen lassen. Infolge des geringen Adsorptionsvermögens der Austauscher für Polysaccharide müssen für präparatives Arbeiten entsprechend große Kolonnen verwendet werden.

Vielversprechender scheinen die von Sober *et al.*[5] in die Proteinchromatographie eingeführten chemisch modifizierten Cellulosepräparate zu sein.

Orientierende Versuche mit DEAE-Cellulose[5] zeigten, daß mit diesem Celluloseanionenaustauscher ganz erheblich größere Pektinquantitäten adsorbiert werden können als mit den beschriebenen Anionenaustauschern.

In einem Versuch mit einer 2,5×30-cm-Säule (5 g) von DEAE-Cellulose in der OH-Form konnten 0,884 g Apfelpektin (Veresterungsgrad 73%) adsorbiert werden. Die Elution mit NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration gelang nur teilweise, da während der Elution eine partielle Verseifung des Pektins stattfand; die Verseifungsprodukte haften stärker am Austauscher. Versuche zur Trennung von Polysaccharidgemischen mit DEAE-Cellulose sind im Gange.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel der Eidgenössischen Stiftung zur Förderung der schweizerischen Volkswirtschaft durch wissenschaftliche Forschung ermöglicht; wir danken bestens für diese Unterstützung.

K. Steiner, H. Neukom und H. Deuel
Agrikulturchemisches Institut der ETH Zürich