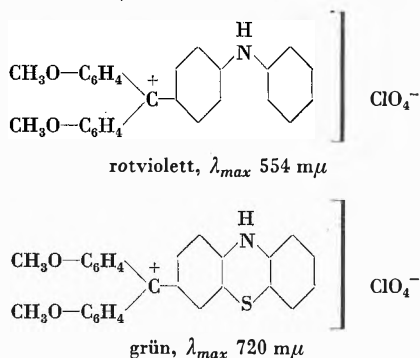


KURZE MITTEILUNGEN

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

Über Farbstoffe aus Thiodiphenylamin und deren farbentheoretische Bedeutung*

Vor einigen Jahren berichteten R. WIZINGER und S. CHATTERJEE über eine Untersuchung über Triphenylmethanfarbstoffe, welche durch Kondensation von aromatischen Ketonen mit Thiodiphenylamin bzw. Phenoxazin erhalten worden waren¹. Diese Farbstoffe zeigen ganz eigenartige Absorptionsverhältnisse. Gegenüber den Farbstoffen aus Diphenylamin wirkt bei den Farbstoffen aus Phenoxazin und Thiodiphenylamin der Ringschluß durch -O- und -S- außerordentlich stark farbvertiefend. Es wurden bathochrome Effekte bis über 160 m μ beobachtet, z. B.:



Außerdem erscheint bei diesen Farbstoffen die langwellige Absorptionsbande auffallend verbreitert; der absteigende Ast reicht stets ziemlich tief ins Ultrarot. Nur bei den Farbstoffen aus Michlerschem Keton ist die bathochrome Wirkung des Ringschlusses mit -O- und -S- sehr gering:

Farbstoff aus Michlerschem Keton + Diphenylamin
 λ_{max} 594 m μ

Farbstoff aus Michlerschem Keton + Phenoxazin
 λ_{max} 595 m μ

Farbstoff aus Michlerschem Keton + Thiodiphenylamin
 λ_{max} 605 m μ

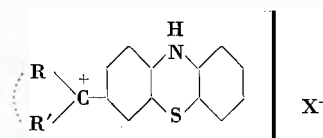
Immerhin ist auch hier bei den Farbstoffen aus Phenoxazin und Thiodiphenylamin die starke Verbreiterung der langwelligen Absorptionsbande zu bemerken.

Die starke bathochrome Wirkung der -O- bzw. -S-Brücke ist zunächst unverständlich, da dieselben zum zentralen C-Atom metaständig sind und deshalb mit dem Chromophor gar nicht in Konjugation stehen. Außerdem erhebt sich die Frage, warum bei den Farbstoffen aus Michlerschem Keton der bathochrome Effekt nur so schwach ist. So erschien es reizvoll, die Untersuchung wieder aufzunehmen.

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 28. Februar 1959 an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern.

¹ S. CHATTERJEE, Diss. Basel 1950. - R. WIZINGER und S. CHATTERJEE, *Chimia* 5 (1951) 103, *Helv. Chim. Acta* XXXV (1952) 316.

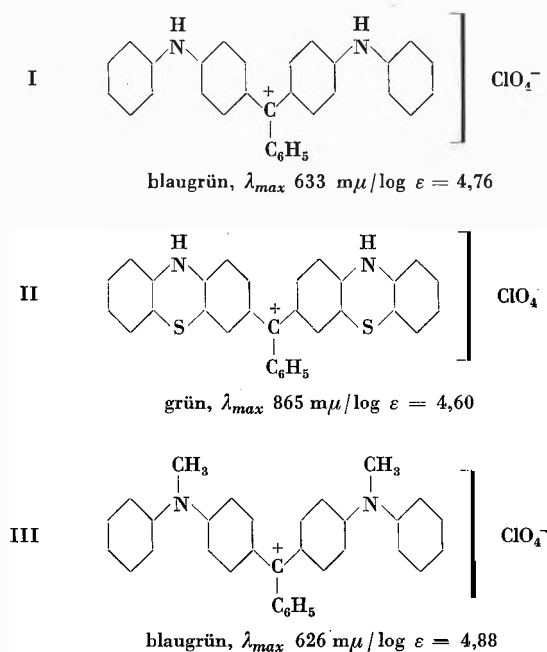
Zunächst ergab sich anhand des vorhandenen und neugeschaffenen Materials, daß die bathochrome Wirkung des S-Ringschlusses um so geringer wird, je basischer die Reste R und R' sind in den Verbindungen des Typus

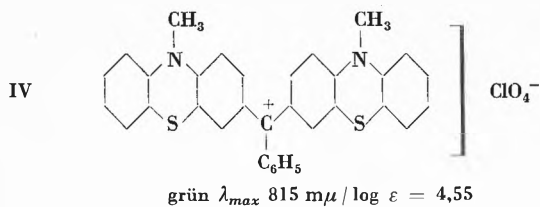


Zunehmende Basizität dieser Reste bedeutet Herabsetzung des Elektronenmangels am zentralen Carbeniumchromophor und damit Herabsetzung dessen elektronensaugender Wirkung auf den Thiodiphenylaminrest. Wir können die Regel auch umgekehrt formulieren: Die bathochrome Wirkung der O- bzw. S-Brücke steigt mit dem Elektronenmangel des chromophoren Systems. So gilt z. B. für

R	R'	bathochromer Effekt der S-Brücke
C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	166 m μ
C ₆ H ₅ -	(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	93 m μ
(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	10 m μ

Die bisher untersuchten Farbsalze enthalten den Thiodiphenylaminrest nur einmal. Um die optische Wirkung des zweimaligen -S- Ringschlusses zu erfassen, wurden folgende vier symmetrische Farbstoffe vom Malachitgrüntypus nach der Benzotrichloridmethode aufgebaut und ausgemessen (in Eisessig):



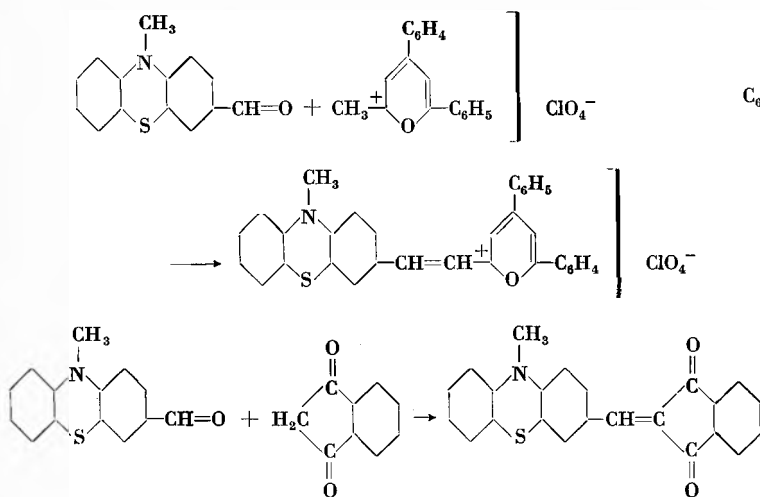


Die Absorptionskurven von I und III haben den gleichen Typus wie diejenige des Malachitgrüns. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei II und IV. Nicht nur sind die langwelligen Maxima um die ungeheuren Beträge von rund 230 bzw. 190 m μ nach längern Wellen verschoben, sondern es ist auch eine ganz gewaltige Verbreiterung der Absorptionsbande eingetreten; noch bei 960 m μ ist log ϵ = 4,18 bzw. = 3,68.

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß Methylierung am N bei III und IV deutlich hypsochrom wirkt. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der – allerdings fast allgemein übersehenen – Regel, daß die Gruppe



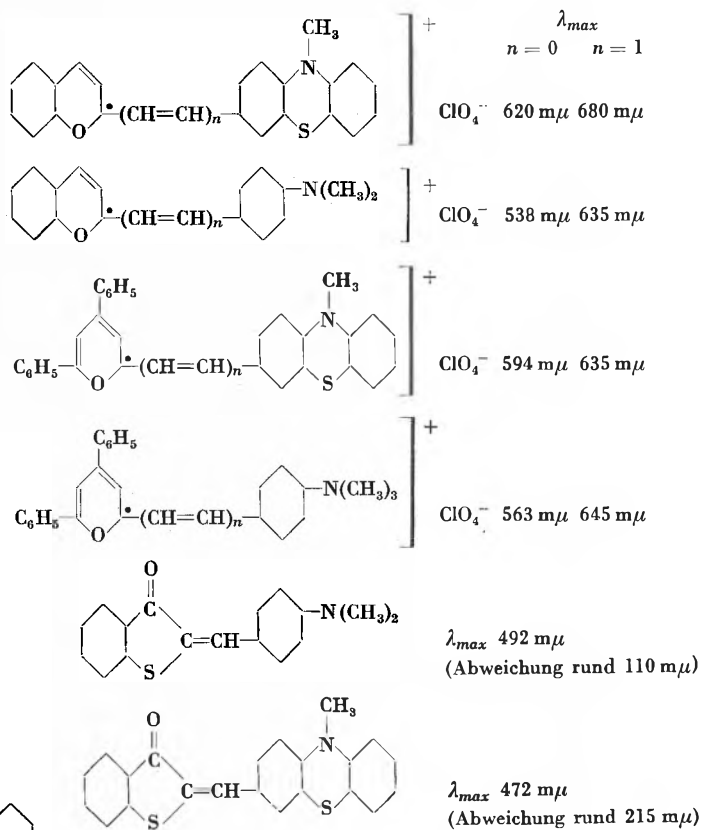
Mit Hilfe des bereits bekannten 3-Formyl-10-methylthiodipenylamins² wurden durch Kondensation mit Substanzen mit reaktiver Methyl- bzw. Methylengruppe eine Anzahl unsymmetrischer Cyanine und Merocyanine dargestellt, z. B.:



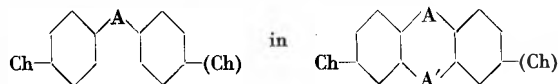
Das sich darbietende Bild sah zunächst recht verworren aus. Ein Teil der neuen Farbstoffe absorbiert bei viel kürzeren Wellenlängen als erwartet. Bei einigen liegt das Maximum sogar bei etwas kürzeren Wellen als bei den analogen Farbstoffen aus Dimethylaminobenzaldehyd. Dieser scheinbare Widerspruch hat sich aufklären lassen durch Berücksichtigung des Befundes, daß der Thio-diphenylamin- und Methylthiodiphenylaminrest nur eine recht schwache basizitätsverstärkende Wirkung ausübt.

² BUU-HOI und P. HOAN, *J. Chem. Soc.* 1951 (II), 1834.

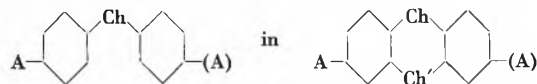
Bei unsymmetrischen Cyaninen fällt das Maximum nur dann mit dem aus den beiden entsprechenden symmetrischen Cyaninen berechneten Mittelwert zusammen, wenn die beiden Endglieder den gleichen basizitätsverstärkenden Einfluß ausüben. Bei verschiedener Basizität sinkt normalerweise das Absorptionsmaximum nach kürzeren Wellen ab, und zwar um so mehr, je größer der Unterschied der Basizitäten ist. Mit Verlängerung der Methinkette nimmt der hypsochrome Effekt noch stark zu. Infolge der geringen Basizität des Methylthio-diphenylaminrestes – sie ist geringer als beim Dimethylaminophenylrest – sind die Abweichungen von den Mittelwerten besonders groß, in manchen Fällen sogar so groß, daß die bathochrome Wirkung des S-Ringschlusses überkompensiert wird, z. B.:



Die hier aufgefundenen Beziehungen scheinen nicht beschränkt zu sein auf Farbstoffe aus Thio-diphenylamin und Phenoxazin. Das von uns bisher erfaßte Materialspricht dafür, daß analoge Effekte stets auftreten beim Übergang eines Systems



und umgekehrt beim Übergang eines Systems



A, A' = Auxochrome

Ch, Ch' = Chromophore

Zur letztgenannten Gruppe gehören u.a. die Benzophenone mit *p*-ständigen Auxochromen einerseits und die entsprechenden Anthrachinone andererseits.

Es erscheint geboten, die Arbeit auf breiterer Basis fortzusetzen, um die Allgemeingültigkeit der aufgewiesenen Regeln zu prüfen, dies um so mehr als die theoretische Deutung beim

gegenwärtigen Stand unserer Erkenntnis über den Ausgleich der Elektronendichte in farbigen Substanzen nicht ohne weiteres möglich ist. Wir bitten, uns dieses Gebiet für einige Zeit zur ungestörten Bearbeitung überlassen zu wollen.

R. WIZINGER und H. REMBOLD

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

Histamine et cancérisation par les substances chimiques organiques*

Le mécanisme de la cancérisation est essentiellement caractérisé semble-t-il par une accélération locale de la croissance cellulaire avec régression de différenciation.

Les substances chimiques qui provoquent l'apparition des tumeurs malignes *in situ* auraient-elles la particularité de soustraire les cellules d'une région déterminée aux influences qui limitent leur croissance et ceci d'une manière irréversible au-delà d'un certain degré? Or, les facteurs les mieux connus de la régulation sont d'origine neurale ou se ramènent à une activité nerveuse^{1, 2, 3, 4}. Le rôle des intermédiaires chimiques dans l'action trophique des nerfs est bien établi^{5, 6}, l'histamine provoquant surtout, semble-t-il, des phénomènes de différenciation.

La note actuelle retrace un ensemble de travaux où il apparaît que les substances cancérogènes fixent cette histamine présente à l'extrémité des filets nerveux^{7, 8, 9}. Cette fixation modifiant le taux relatif des intermédiaires chimiques dans le protoplasme des neurones pourrait expliquer le désordre de croissance qui caractérise le cancer.

Cette étude porte sur les substances cancérogènes organiques et s'étendra aux substances cancérogènes minérales; l'examen *in vitro* est suivi d'une vérification faite *in vivo* avec le concours de C. CHAMPY.

Les substances cancérogènes organiques produisant des tumeurs *in situ* se rattachent à trois grandes familles connues: les carbures polybenzéniques, stilbéniques et azoïques.

Les substances examinées dans la série des polybenzéniques sont: le 3,4 benzopyrène, le 9,10 diméthyl-1,2-benzanthracène, le 1,2,5,6 di-benzanthracène, substances très cancérogènes.

Il a paru intéressant d'examiner parallèlement deux substances non cancérogènes mais dont la structure est très voisine de celle du benzopyrène: le pérylène et le pentacène, ainsi qu'un corps d'un aspect particulier: le 3,4 benzo-phénanthrène, substance cancérogène.

* Recu le 18 mars 1959.

¹ P. LOCATELLI, *Arch. Sci. Biol.* 1924, 362.

² C. CHAMPY et collaborateurs, *C. R. Acad. Méd.* 1948, n° 7-8, 115.

³ C. CHAMPY et collaborateurs, *C. R. Assoc. Anat. Louvain*, 2 Avril 1950.

⁴ C. CHAMPY et collaborateurs, *Bull. Biol. France Belgique* 89 (1955) 211.

⁵ C. CHAMPY et collaborateurs, *J. Physiol.* 41 (1949) 435-52.

⁶ C. CHAMPY et collaborateurs, *C. R. Assoc. Anat. Paris*, Juillet 1955.

⁷ S. HATEM, *C. R. Acad. Sci.* 244 (1957) 2113-5.

⁸ S. HATEM, *C. R. Acad. Sci.* 245 (1957) 1850-3.

⁹ S. HATEM, *C. R. Acad. Sci.* 246 (1958) 3136-9.

Décrivant sa molécule qui «dépourvue de région *L* mais dont la couche *K* n'est pas, en principe, assez réactive», A. et B. PULLMAN classent le 3,4 benzo-phénanthrène parmi les rares substances qui s'écartent de leur relation mathématique¹⁰.

A l'exception du 3,4 benzo-phénanthrène, qui est très légèrement hydrosoluble, toutes ces substances sont insolubles dans l'eau. Leur spectre ne peut être lu en phase aqueuse même sous une épaisseur de 10 cm. Seul, le 3,4 benzo-phénanthrène apparaît dans l'eau sous une épaisseur de 4 cm.

Si on introduit les substances cancérogènes dans une solution aqueuse d'histamine suffisamment concentrée, leur solubilisation se produit nettement en raison de la formation du complexe hydrosoluble. Le spectre est alors lisible sous l'épaisseur de 0,1 ou de 0,01 mm. Toutes les bandes sont décelables, la molécule est donc fixée toute entière. Ces bandes sont déplacées vers le visible; l'effet bathochrome est de 40 à 50 Å par rapport à la solution alcoolique ou aqueuse de la substance.

Il est intéressant de relever que le 3,4 benzo-phénanthrène n'est pas excepté du choix de l'histamine.

Les substances non cancérogènes de structure analogue à celle du benzopyrène ne forment le complexe qu'à l'état de traces difficilement décelables. Les courbes jointes illustrent les résultats acquis (fig. 1).

La densité optique observée sous une épaisseur de 0,1 mm atteint, pour la bande la plus intense: 1,98 pour le benzopyrène; 7,52 pour le 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène; 1,6 pour le 1,2,5,6 dibenzanthracène.

Pour le 3,4 benzo-phénanthrène, on observe dans l'eau sous la même épaisseur une densité optique de $1 \cdot 10^{-3}$ et dans l'histamine concentrée la valeur atteint $2,38 \cdot 10^{-3}$.

Les substances stilbéniques étudiées sont: le 4 amino-stilbène et le *p*-diméthyl-amino-stilbène, substances très cancérogènes.

Dans l'eau, les substances observées sous une épaisseur de 4 cm apparaissent à l'état de traces faibles. Si l'on introduit l'histamine dans l'eau, une solubilisation franche de la substance se produit et l'observation peut se faire sous une épaisseur de $\frac{1}{100}$ de millimètre. Toutes les bandes apparaissent alors. L'effet bathochrome observé par rapport aux solutions aqueuses est net (300 Å). Le phénomène s'intensifie lorsque la concentration en histamine augmente.

Ainsi, pour le diméthyl-amino-4-stilbène, la densité optique observée sous une épaisseur de 0,1 mm est de $2,68 \cdot 10^{-4}$ dans l'eau; 2,9 dans l'histamine très concentrée.

Pour le 4 amino-stilbène, on relève les valeurs: $4 \cdot 10^{-4}$ dans l'eau; 3,17 dans l'histamine très concentrée.

¹⁰ A. et B. PULLMAN, *Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire*, Paris 1955.

Les substances azoïques étudiées par de très nombreux chercheurs font apparaître des tumeurs dans le foie et aux endroits de l'injection.

En ce qui concerne les cancers du foie, il a été établi que les carbures azoïques complexaient une protéine de la glande même (HADDOW, 1958^{11,12}) peut être l'existence d'un complexe avec l'histamine expliquerait-il la naissance des tumeurs *in situ*.

Une difficulté apparaît du fait que le groupement azoïque et que la fonction amine sont déjà susceptibles à eux seuls d'assurer avec des amines la formation de complexes. Aussi, afin de mettre en évidence des particularités d'action de l'histamine sur les substances cancérigènes, l'observation est conduite à la fois sur d'autres amines et sur d'autres substances qui, toutes inactives, présentent, avec les corps cancérigènes azoïques, une parenté structurale.

L'étude s'étend aux composés suivants : l'azobenzène et le méthoxy-3-azobenzène, substances non cancérigènes; le *p*-amino-azobenzène substance peut cancérigène; le diméthyl-3,2' amino-4-azobenzène et le 3'-méthyl-4-diméthyl-amino-azobenzène, substances très cancérigènes.

Toutes ces substances ont été observées dans l'éthylamine, l'imidazol et l'histamine en phase aqueuse.

On vérifie que la solubilisation des substances cancérigènes dans l'eau, par formation de complexe, est plus considérable avec l'histamine qu'avec les autres amines. D'autre part, l'histamine se distingue à peine des autres amines sur le plan de l'effet bathochrome, lorsque les corps ne sont pas cancérigènes, l'effet bathochrome dans ce cas est faible. Par contre, l'effet bathochrome s'accuse dès que le caractère cancérigène apparaît et ce comportement semble spécial à l'histamine.

Le *p*-amino-azobenzène (\pm) légèrement hydrosoluble, présente dans l'eau une bande faible entre 3700 et 3740 Å. Cette bande apparaît vers 3900 Å dans les solutions de méthylamine, d'éthylamine, et d'imidazol; vers 3940 Å dans la solution d'histamine.

Le diméthyl-3,2' amino-4-azobenzène⁺⁺⁺⁺, légèrement hydrosoluble, présente dans l'eau une bande entre 3720 et 3750 Å. Cette bande apparaît vers 3860 Å dans les solutions de méthylamine, d'éthylamine et d'imidazol; vers 3960 Å dans la solution d'histamine.

Ainsi, l'affinité de l'histamine se trouverait-elle vérifiée pour les 3 types de substances organiques cancérigènes, en dépit de différence structurale profonde et ceci même pour un corps qui s'écarte de la relation mathématique de PULLMAN pourtant très générale.

Une réaction se produit qui met en jeu des molécules entières et l'on rejoint là une hypothèse déjà formulée à la fois par biologistes¹³ et mathématiciens de la Chimie théorique¹⁰. Une modification de la structure électronique de l'ensemble (hi-substance) se traduit par des

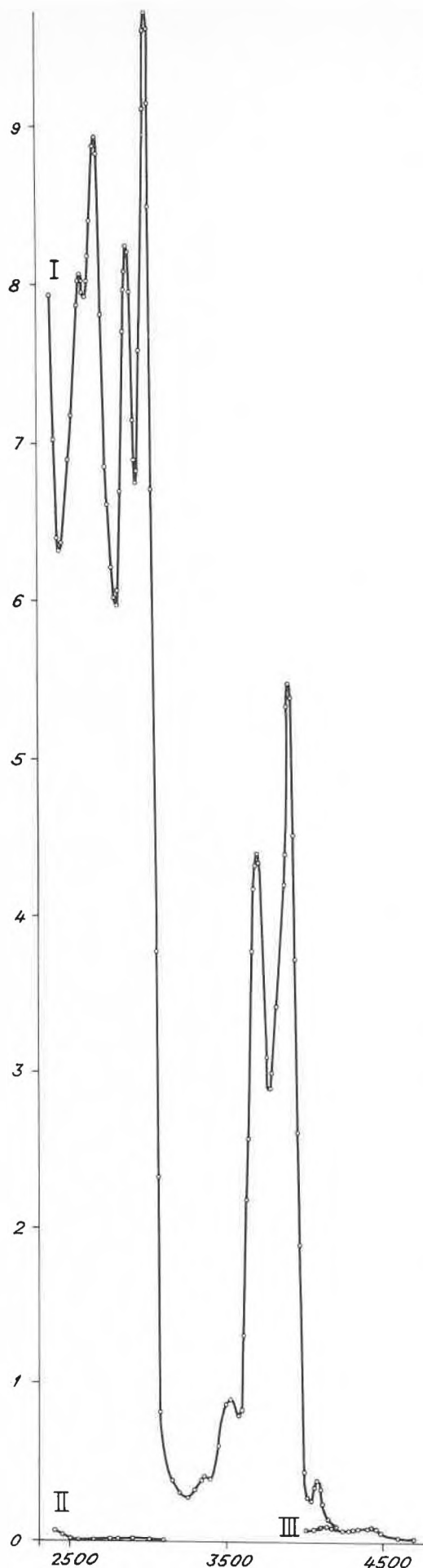
¹¹ A. HADDOW, *Brit. Med. Bull.* 4 (1947) 331.

¹² A. HADDOW, *Brit. Med. Bull.* 14 (1958) n° 2, p. 79.

¹³ F. BERGMANN, *Cancer Res.* 2 (1942) 660.

Fig. 1. Spectres comparés (adsorption dans l'UV)

Courbe I: benzopyrène dans l'histamine très concentrée
 Courbe II: perylène dans l'histamine très concentrée
 Courbe III: pentacène dans l'histamine très concentrée



changements corrélatifs dans les spectres d'absorption ultraviolet (accroissement du coefficient d'extinction et déplacement des bandes), une activation correspond à ce déplacement vers les grandes longueurs d'ondes, λ étant liée à l'énergie de transition ΔE par la relation $\lambda = \frac{hc}{\Delta E}$.

Si l'activité cancérigène n'est pas directement solidaire de l'effet bathochrome lorsque celui-ci est amené par la substitution *in vitro* d'un radical sur une molécule organique (une substance ne sera pas toujours plus

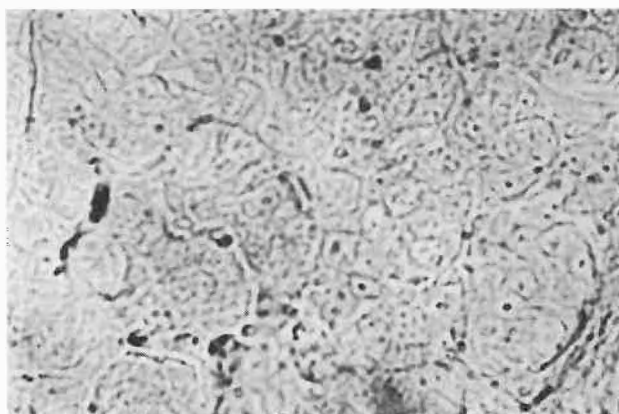
fortement cancérigène parce que ses bandes se situeront plus près du visible), il semble que l'effet bathochrome causé par un substrat constituant du protoplasme soit essentiel. Ce double phénomène : activation et fixation, activation par association avec un élément des neurones, est probablement une cause profonde de la perturbation qui deviendra l'origine du dérèglement de la croissance cellulaire.

SIMONE HATEM

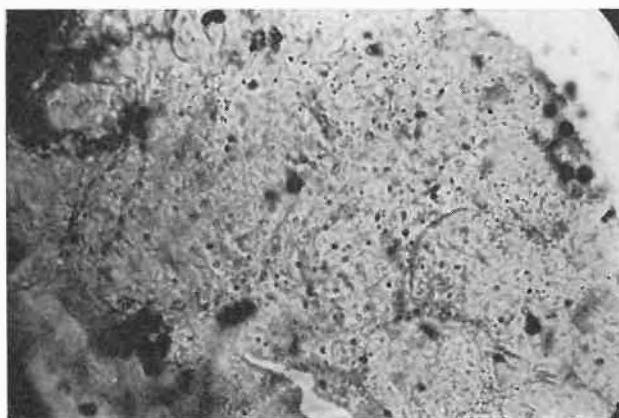
21, rue de l'École-de-Médecine, Paris VI^e
Laboratoire du C.N.R.S.

Vérification *in vivo* sur l'histamine des nerfs*

Nous avons utilisé la réaction histologique de l'histamine mise au point avec le nitrite mercurique et l'acide osmique¹, qui permet une bonne et fine coloration des filets nerveux.



a) Benzopyrène



b) 4-amino-stilbène

Fig. 1. Disparition des nerfs histaminiques par suite d'une application de substances cancérigènes

Nous avons employé la méthode suivante : un peu de substance à éprouver est portée au contact d'une glande facile à atteindre et riche en terminaisons nerveuses, par ex. : la sous-maxillaire d'un rat. On maintient le contact pendant 2 à 3 jours. On fait l'expérience témoin.

Avec tous les corps cancérigènes étudiés, nous avons vu que la réaction manquait à une certaine profondeur

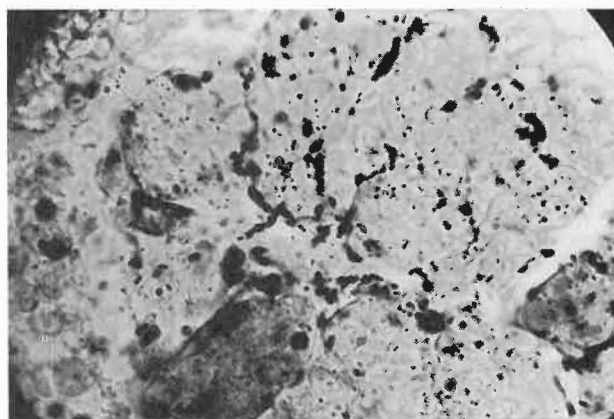


Fig. 2. Nerfs visibles à la suite d'une application de substances non cancérigènes, de structure analogue à celle du benzopyrène. Pérylène

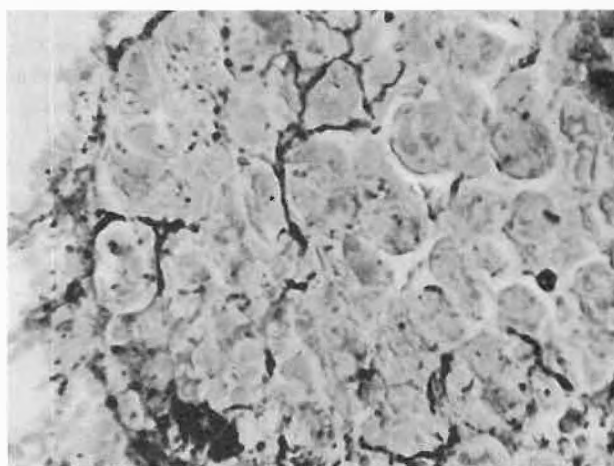


Fig. 3. Nerfs visibles sur le témoin glande vierge

¹ S. HATEM, C. R. Acad. Sci. 240 (1955) 2354.

au niveau des points ou on avait appliqué la substance sous une épaisseur de 5 à 10 acini. Il ne reste de colorable que de rares tronçons de filaments nerveux qui montrent que la réaction s'est bien faite. Cette réaction est d'ailleurs très régulière sur l'objet considéré. Nous avons observé très nettement le phénomène avec le benzopyrène, le 3,4 benzo-phénanthrène, le 4-amino-stilbène, le 2-amino-5-azotoluène ou diméthyl-3,2'-amino-4-azobenzène.

Le 3,4 benzo-phénanthrène, substance peu cancérigène, semble détruire les nerfs moins profondément.

La même expérience faite avec des corps voisins non cancérigènes, le pérylène, l'azobenzène, l'anthracène, le phénanthrène, le pentacène, permet une coloration histaminique des nerfs dès la surface comme dans les tissus normaux.

Il se produit donc *in vivo* comme *in vitro* une fixation de l'histamine par les substances cancérigènes.

On peut rapprocher l'ensemble de ces résultats des faits suivants:

1° – Sous l'action du 48/80, composé qui déplace l'histamine de ses localisations normales et la fait disparaître de la peau, on augmente la tumorigenèse^{2, 3, 4, 5}.

2° – L'histamine est absente ou très diminuée dans les tumeurs malignes^{6, 7}. Or, ces tumeurs sont riches en nerfs⁸; ces nerfs ne renferment donc pas un taux normal d'histamine. Peut être la variabilité de ce taux modifiant l'action trophique des nerfs est-elle à l'origine du dérèglement de croissance qui caractérise le cancer.

² P. O'B. MONTGOMERY, T. DILLON et ANDRES GOTH, *Texas Rep. Biol. Med.* 14 (1956) 432-9.

³ I. MOTA, W. T. BERALDO et L. U. C. JUNQUEIRA, *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 1953, 83, 455.

⁴ J. F. RILEY et G. B. WEST, *J. Physiol.* 1953, 120, 528.

⁵ D. W. FAWCETT, *J. Exp. Med.* 1954, 100, 217.

⁶ S. M. ROSENTHAL, *J. Nat. Cancer. Inst.* 1949, 10, 89.

⁷ W. FELDBERG et A. LOESER, *J. Physiol.* 126 (1954) 286.

⁸ K. ITCHIKAWA et Y. UWATOKO, *C. R. Cancer*, Novembre 1924.

C. CHAMPY et SIMONE HATEM

21, rue de l'École-de-Médecine, Paris VI*

Laboratoire du C. N. R. S.

A Study of the Factors that Determine the Crystal Size and Shape of Precipitates of Organic Compounds from Mixed Solvent Systems*

Introduction

Many organic compounds are separated and purified by precipitation from mixed solvents¹ and industrial products of controlled crystal size and shape are also prepared by this method^{2, 3, 4, 5}; but no systematic quantitative study has hitherto been carried out on the factors that determine the properties of organic precipitates.

Crystal growth and precipitation from supersaturated solutions take place by consecutive nucleation and growth on nuclei; the final number of crystals deposited then depends on the ratio of the rate constants for these two processes. The crystal anisometry on the other hand depends on the relative rates of growth onto the different faces^{6, 7, 8, 9}. Nucleation and crystal growth may in turn both be modified by the rate of diffusion of the solute molecules from the bulk of the solution to the interface of the growing crystal^{1, 10}.

* Received 18th March 1959.

¹ R. S. TIPSON, *Techniques of Organic Chemistry*, ed. by WEISSBERGER, Vol. 3, Ch. 6, New York 1950.

² H. R. SLAUGH, U.S. Pat. 2,209,019 (1941).

³ P. J. MALONEY, *Canad. Pat.* 479,403 (1951).

⁴ M. SWIETOSLAWSKI, U.S. Pat. 2,615,018 (1952).

⁵ Anon., *Brit. Pat.* 681,409; 694,161; 744,490 (1955).

⁶ W. J. DUNNING *et al.*, *Disc. Faraday Soc.* 5 (1949) 96.

⁷ F. R. DUKE and L. M. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 1443.

⁸ A. PACKTER, *Z. physik. Chem.* 207 (1956) 210.

⁹ A. PACKTER, *J. Physic. Chem.* 62 (1958) 1025.

¹⁰ A. PACKTER, *J. Physic. Chem.* 59 (1955) 1140.

This note describes some preliminary studies on the precipitation of a representative series of simple organic compounds from supersaturated mixed solvent systems. We have investigated the effects of factors that modify the above processes, i.e. variation in the rate of stirring, solute concentration and supersaturation, and solvent polarity (cf.⁸).

Experimental

Materials

Organic solvents were of B.D.H. Analytical grade. Solids were of > 99 per cent purity; and were recrystallised, when necessary, from a suitable (non-solvating) solvent.

Methods

Precipitation has been carried out under standardised conditions. A concentrated solution of the organic compound in a good solvent was added rapidly to excess of bad solvent in a 600 ml beaker, to give a total volume of 100 ml of solutions of different concentrations and supersaturations in solvents of different composition. After the precipitation was completed, the precipitate suspension was filtered on a sintered glass Buchner funnel, washed free of the supernatant solution, and dried in air at 40°C.

Suitable combinations of concentrations and volumes to give different supersaturations (*s*) were predetermined from solubility curves of the organic compound in the mixed solvent^{11, 12}.

Stirring. The rate of stirring was kept constant throughout each precipitation by rheostat control¹ and measured stroboscopically.

¹¹ A. SEIDELL, *Solubilities of Organic Compounds*, 1940.

¹² A. PACKTER, Unpublished (1958).

Average Crystal Diameter and Weight, and Crystal Number. These properties have been determined by methods described fully in earlier work^{6,9,10,13}.

Crystal Habit. This property is described in terms of the anisotropy, i. e. the ratio of the longest crystal dimension to that of the shortest side¹⁰.

Results

I. Crystal Habit

a) Rate of Stirring

The anisotropy of precipitated crystals is generally reduced from 2 to 10 fold as the rate of stirring is raised from very low values to over 2000 revs per minute: the effect is specific for each solvent system.

b) Supersaturation

Anisotropy decreases slightly with increase in the supersaturation of the solution from which precipitation occurs.

c) Solvent Polarity

This factor has been studied in detail. We have obtained similar results to those observed by previous worker for crystal growth from hot supersaturated solutions of organic solvents^{14, 15, 16}. For example, Acetanilide crystals show "a" = 1-2 for precipitation from 90:10 Acetone-Hexane solution, 5-50 from 5:95 solution, and 20-100 from 2:98 solution. Sucrose crystals show "a" = 1 in Water, 2-3 in 10 per cent Ethanol, and 3-6 in 99 per cent Ethanol.

Naphthalene crystals show little variation in anisotropy for wide differences in solvent polarity.

This increase of anisotropy with decreasing solvent polarity suggests that strong interaction between organic solute and solvent molecules may markedly hinder or even inhibit completely the deposition of solute molecules onto one or more of the faces of the crystal precipitated, thereby modifying the relative rates of deposition.

We have not noted any regular variation of crystal habit with the solubility of the organic compound in the mixed solvent.

II. Crystal Size

a) Rate of Stirring

Generally the crystal size decreases some 10 fold, i. e. the number of crystals deposited increases about 1000 fold as the rate of stirring is increased from low values to above 1000 revs per minute and then approach some asymptotic values (cf.¹).

b) Supersaturation and Solute Concentration

At constant rate of stirring, the crystal size of precipitates is mainly determined by the supersaturation.

Crystal Size-Concentration Diagrams. We have studied the variation of crystal size of precipitates with the final solute concentration, for a series of simple organic compounds deposited from mixed solvent systems. Some typical results are presented in Fig. 1.

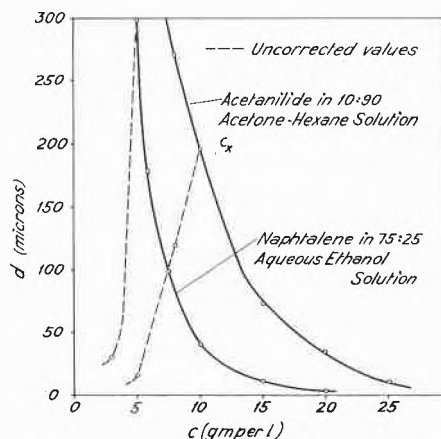


Fig. 1. Variation of Crystal Length with Solute Concentration (Rapid Mixing at 1000 r. p. m.: 20°C)

The average particle size (after 24 hours growth) (d) rises rapidly with decrease in the final solute concentration (c) to a maximum at c_x ; and then falls again at lower c values. The corrected d values however rise very rapidly to high values, as c approaches c_{ss} , the saturation solubility of the organic compound in the mixed solvent. The crystal size-concentration diagrams are similar to those obtained in the precipitation of insoluble metal salts in aqueous solution⁸.

Crystal Number—Supersaturation Diagrams. The average crystal size of a precipitate (deposited from mixed solvent) is actually determined by the number of nuclei that grow to the final crystals. We have therefore studied the variation of crystal number (N_s) with concentration (c) and final supersaturation (s). Some typical results,

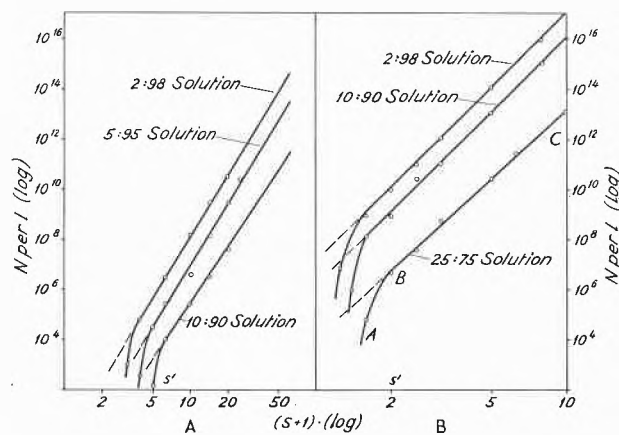


Fig. 2. Variation of Crystal Number with Supersaturation (Rapid Mixing at 1000 r. p. m.: 20°C)
A. Resorcinol in Acetone-Benzene
B. Acetanilide in Acetone-Hexane

¹³ A. PACKTER, *J. Chem. Soc.* 1956, 2393.

¹⁴ R. T. LESLIE, *J. Res. Nat. Bur. Stand.* 18 (1937) 639.

¹⁵ A. F. WELLS, *Phil. Mag.* 37 (1946) 184, 217, 605.

¹⁶ W. LINDENBERG, *Neues Jb. Mineral.* 89 (1956) 149.

plotted on logarithmic ordinates (cf. ^{6, 7, 8}), are presented in Figures 2 A, B.

The log N_s -log s curves generally consist of two parts ABC. Along AB, the rate of nucleation and hence the crystal number rises rapidly with supersaturation according to the Volmer-Weber relation ^{6, 8, 9}. As the rate of nucleation approaches its maximum value (at $s = s'$), the crystal number then becomes mainly dependent on the supersaturation; and along BC, N_s varies with s , according to the relation,

$$N_s = N_o s^\beta \quad (1)$$

N_o is the extrapolated value of N_s at $s = 1$; β is an integer that depends on the number of molecules that form the nucleus ^{7, 9}. In the systems that we have studied, β varies from 2 to 8, corresponding to nuclei of from 4 to 10 molecules.

c) Solvent Polarity, etc.

The variation of crystal number (at different supersaturations) with the solubility of the precipitate in the

mixed solvent, and with the physical properties of the solvent is conveniently studied by comparing N_o and β values in different systems (N_o is determined by extrapolation of the straight line part of the N_s - s graphs).

Solute Solubility. β values are to a first approximation constant for any compound precipitated in mixed solvent systems of different composition (refer to Fig. 2). N_o values tend to decrease with increasing solubility in the mixed solvent.

Solvent Polarity. Generally, the N_o values for simple organic compounds decrease with increase in polarity of either the solute or the solvent (refer to Fig. 2). It appears that increasing solute-solvent interaction leads to decrease in N_s values at any supersaturation: the rates of nucleation for organic compounds are obviously reduced by solvation effects more than the rate of growth onto nuclei ^{8, 9}.

A. PACKTER

Pharmacy Department, Chelsea College of Science and Technology, London

Ein neuer Extraktionsapparat für Flüssigkeiten für die Metallanalyse*

Die Notwendigkeit, in Metallen und Legierungen auch die Spurenelemente exakt zu bestimmen, hat in den letzten Jahren zu neuartigen Trennungsmethoden geführt, da die klassische Arbeitsweise des Ausfällens der Hauptkomponenten den erhöhten Anforderungen nicht mehr entspricht. Neben der Anwendung von Ionenaustauschern hat auch die Lösungsmittelextraktion ¹⁻⁶ in der analytischen Chemie stark an Bedeutung zugenommen, wobei die Möglichkeit, diese kontinuierlich und ohne manuellen Arbeitsaufwand durchzuführen, sie für Serienanalysen besonders geeignet macht.

Die Apparate für die Extraktion der üblicherweise sauren Metall-Lösungen mit organischen Lösungsmitteln wurden bisher aus der organischen Praxis übernommen. In der Mehrzahl der Fälle eignen sich diese Extraktoren aber für die spezifischen Aufgaben der Metallanalyse nicht. Im Gegensatz zur organischen Chemie, wo meist der Extrakt das Wesentliche ist, stellt in der anorganischen Analyse der extrahierte Rückstand das gewünschte Hauptprodukt dar. Aus den üblichen Extraktoren kann dieser Rückstand jedoch nur durch vollständiges Zerlegen der ganzen Apparatur und unter Verwendung beträchtlicher Mengen Spülflüssigkeit quantitativ entnommen werden. Gegenüber den bisher gebräuchlichen Extraktoren stellt der vom Chemikeraus-

schuß des VDEh vorgeschlagene Apparat ⁷ wohl einen Fortschritt dar, er erscheint uns aber wegen des komplizierten Aufbaues für Serienarbeiten ungeeignet. Außerdem hat er den Nachteil, daß die heißen Lösungsmitteldämpfe am Einsatzgefäß, welches die Probelösung enthält, vorbeistreichen und dabei die zu extrahierende Lösung erwärmen. Ist der Vorgang der Extraktion in der Anfangsphase exotherm, wie dies z. B. beim Ausäthern salzsaurer Lösungen der Fall ist, so kann die Probelösung zum Sieden kommen und aus dem Extraktionsgefäß überschäumen, ganz abgesehen davon, daß eine erhöhte Temperatur in vielen Fällen den Extraktionsvorgang ungünstig beeinflusst.

Der im chemischen Laboratorium der Georg Fischer AG entwickelte und nachstehend skizzierte Perforator vermeidet diese Nachteile. Sein Hauptmerkmal besteht darin, daß sich die zu extrahierende wässrige Lösung in einem von der übrigen Apparatur unabhängigen Extraktionsgefäß befindet, welches mit dem zugehörigen Sammeltrichter und der Verteilerfritte eine Einheit bildet. Sie kann leicht in den eigentlichen Extraktor eingesetzt und nach beendetem Ausziehen wieder entfernt werden.

Zur Extraktion mit spezifisch leichten Lösungsmitteln füllt man die wässrige Lösung in das Gefäß 5, wobei die Füllhöhe etwa $\frac{2}{3}$ bis zur Überlauföffnung 8 betragen soll. Dann setzt man den Sammeltrichter 6 mit der Verteilerfritte 7 derart ein, daß Trichter und Fritte durch den Zentrierstern in der Achse des Extraktionsgefäßes fixiert sind. Den vorbereiteten Einsatz stellt man in den Apparateaufsatz 2, welcher auf dem mit Lö-

* Eingegangen am 19. März 1958.

¹ *Solvent Extraction in Analytical Chemistry*, von G. H. MORRISON und H. FREISER, John Wiley & Sons, New York.

² Extraction (annual review), *Anal. Chem.* 26 (1954) 110.

³ E. BANKMANN und H. SPECKER, *Z. Anal. Chem.* 26 (1954) 110.

⁴ T. S. WEST, *Metallurgia* 53, Nr. 317 (1956) 132.

⁵ T. S. WEST, *Metallurgia* 53, Nr. 318 (1956) 185.

⁶ T. S. WEST, *Metallurgia* 54, Nr. 322 (1956) 103.

⁷ *Handbuch für das Eisenhüttenlaboratorium*, Band 4: *Schiedsanalysen*, Verlag Stahleisen, 1955, S. 37.

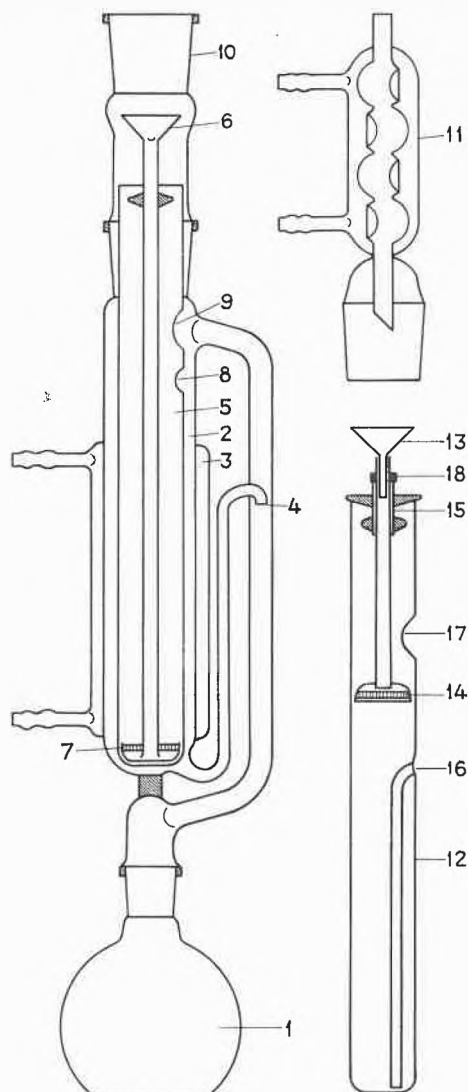


Abb. 1

1 Rundkolben, 2 Aufsatz, 3 Kühlmantel, 4 Überlauf, 5 Extraktionsgefäß, 6 Sammeltrichter, 7 Verteilerfritte, 8 Überlauföffnung, 9 Dampfdurchlaß, 10 Zwischenstück, 11 Kühler, 12 Extraktionsgefäß, 13 Sammeltrichter, 14 Verteilerfritte, 15 Führung, 16 Überlauf, 17 Dampfdurchlaß, 18 Teflonring

sungsmittel beschickten Rundkolben 1 sitzt. Das Zwischenstück 10 und der Kühler 11 vervollständigen die Apparatur.

Das aus dem Kolben 1 verdampfende Lösungsmittel gelangt durch das seitliche Rohr und die Dampfdurchtrittsöffnung 9 im Extraktionsgefäß in den Kühler 11, wo es sich verdichtet und in den Sammeltrichter 6 tropft. Durch die Fritte 7 tritt es in feinen Tröpfchen aus, steigt in der wässrigen Schicht nach oben und nimmt die auszuziehende Komponente mit. Damit auch der kapillare Raum zwischen Verteilerlöfchelchen und Boden des Extraktionsgefäßes ausgewaschen wird, besitzt ersteres an seiner unteren Seite eine haarfeine Öffnung. Kleine Mengen Lösungsmittel gelangen dadurch in den engen Zwischenraum unter dem Verteilerlöfchelchen und waschen die hier vorhandene Probelösung ebenfalls aus. Für eine quantitative Extraktion ist dies von ausschlaggebender Bedeutung. Durch die Überlauföffnung 8 fließt das Lösungsmittel in den Raum zwischen Extraktionsgefäß 5 und Wandung des Aufsatzes 2. Hat es hier die Höhe des Überlaufes 4 erreicht, so tropft es in den Kolben 1 zurück. Der Wassermantel 3 sorgt für eine gute Kühlung des Lösungsmittels im Aufsatz 2 und damit auch der Probelösung im Extraktionsgefäß 5.

Bei Verwendung eines spezifisch schweren Lösungsmittels gibt man soviel davon in das Extraktionsgefäß 12, daß das Überlaufrohr 16 etwa zu $\frac{1}{3}$ gefüllt ist. Die zu extrahierende Lösung schichtet man sorgfältig darüber, wobei natürlich die Höhe der gesamten Flüssigkeitsschicht nicht ganz bis zur Dampfdurchtrittsöffnung 17 reichen darf. Hierauf wird noch der Sammeltrichter 13 mit der Verteilerfritte 14 eingesetzt. Damit das Lösungsmittel in feinen Tröpfchen in der wässrigen Phase verteilt wird, muß die Verteilerfritte die Flüssigkeitsoberfläche gerade berühren. In dieser Lage wird sie durch den sattsitzenden Teflonring 18 auf der Führung 15 festgehalten. Das vorbereitete Extraktionsgefäß kann nun in analoger Weise wie bei leichten Lösungsmitteln in die Apparatur eingesetzt werden.

Ist eine Extraktion beendet, so hebt man den Kühler 11 und das Zwischenstück 10 ab, entfernt den Einsatz und kann sofort eine neue Probe in den Apparat einbringen. Wenn für die Dauer des Probenwechsels das seitliche Dampfrohr genügend gekühlt wird, ist ein Unterbrechen des Siedens im Kolben 1 nicht notwendig. Der geringe Anteil an Lösungsmittel, der mit der ausgezogenen Probe im Extraktionsgefäß verbleibt, kann ohne Mühe abgehebert oder abgesaugt werden. Die Lösung kann jetzt, falls sie nicht unmittelbar im Extraktionsgefäß weiter behandelt wird, leicht quantitativ ausgespült werden.

H. GUYER

Chemisches Laboratorium der Georg Fischer Aktiengesellschaft, Schaffhausen

Ein Beitrag zur photometrischen Bestimmung geringer Mengen Kupfer, Wismut, Antimon und Zinn in Metallen und Legierungen mit Na-Pyrrolidindithiocarbamat*

Zahlreiche substituierte Dithiocarbamatverbindungen wurden bis heute auf ihre Brauchbarkeit zur quantitativen Bestimmung der verschiedensten Metalle untersucht. Unter anderen hat speziell BODE¹ in einer umfangreichen Arbeit darauf hingewiesen, daß das Diäthylthiocarbamat nicht nur für eine Bestimmung von Kupfer, die an sich schon lange bekannt ist, sondern auch für eine solche von Wismut, Antimon und Zinn

grundsätzlich geeignet ist. Es existieren aber unseres Wissens bis heute für die Bestimmung von Antimon und Zinn in verschiedenen Metallen und Legierungen noch keine ausgearbeiteten Analysenverfahren, und die in der Literatur mitgeteilten Methoden für die Bestimmung von Kupfer und Wismut mit Dithiocarbamaten beschränken sich im wesentlichen auf einige Weißmetalltypen.

Wir haben nun in eingehenden Versuchen festgestellt, daß von den verschiedenen substituierten Dithiocarba-

* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 19. März 1959.

¹ BODE, *Z. anal. Chem.* 144 (1955) 165.

matverbindungen vor allem das Na-Pyrrolidindithiocarbamat, welches auch in saurer Lösung verwendet werden kann, für die Bestimmung von Kupfer, Wismut, Antimon und Zinn in verschiedenen Grundmetallen sehr gut geeignet ist. Seine Verwendung ermöglicht meistens eine direkte Bestimmung der vier genannten Spurenelemente, unabhängig davon, um was für ein Grundmaterial es sich handelt, und ganz allgemein weist der Gebrauch dieser Verbindung gegenüber den gebräuchlichen Analysenmethoden zahlreiche Vorteile auf. Besonders bei den verschiedenen Eisen- und Stahlsorten ist eine vereinfachte Methode für die Bestimmung unerwünschter Spurenelemente, wie das Na-PDTC sie bietet, von außerordentlichem Interesse, da die klassischen Methoden für Wismut und Antimon, aber auch für Kupfer und Zinn, sehr zeitraubend und mühselig sind. Mit Na-PDTC dagegen lassen sich die vier genannten Elemente im Betriebslaboratorium nach eigentlichen Schnellmethoden bestimmen.

Die Pyrrolidindithiocarbamatkomplexe der verschiedenen Metalle lassen sich bei bestimmten pH-Werten mit organischen Lösungsmitteln (Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff) selektiv extrahieren, da gleichzeitig anwesende Störelemente mit verschiedenen Komplexbildnern maskiert werden können. Die organischen Extrakte lassen sich direkt photometrieren. Kupfer ist auf diese Art in den verschiedensten Grundmetallen ohne jegliche vorangehende Trennung zu bestimmen, desgleichen Wismut, Antimon und Zinn in bestimmten Größenordnungen.

Extrem kleine Mengen von Wismut, z. B. in Gußeisen (0,001 % und weniger), lassen sich nach einer Extraktion der Hauptmenge des Eisens mit Isobutylmethylketon bestimmen, Antimon und Zinn in derselben Größenordnung in Stählen nach einer Blumenthalschen Trennung in perchlorsaure Lösung.

Wir haben mit synthetischen Lösungen Eichkurven aufgestellt und gefunden, daß die organischen Extrakte der Metallkomplexe unter den nachstehenden Bedingungen dem Lambert-Beerschen Gesetz folgen:

Bi bei 365 m μ zwischen 0 und 300 μ g in CHCl₃ und CCl₄
 Cu bei 440 m μ zwischen 0 und 60 μ g in CHCl₃ und CCl₄
 Sb bei 365 m μ zwischen 0 und 400 μ g in CHCl₃
 Sn bei 390 m μ zwischen 0 und 600 μ g in CHCl₃

bei 10 mm Schichtdicke.

Die Reproduzierbarkeit der photometrischen Messungen beträgt bei höheren Gehalten der gesuchten Metalle etwa \pm 5 %, bei extrem niedrigen Gehalten etwa \pm 10 %.

Die Genauigkeit der Bestimmungsmethode, die wir mit synthetischen Lösungen und Testproben überprüft haben, liegt innerhalb der Reproduzierbarkeit.

Der Zeitaufwand für die Durchführung einer vollständigen Bestimmung eines der vier genannten Elemente beträgt etwa 30 Minuten, sofern keine vorgängige Trennung von den Hauptkomponenten notwendig ist, andernfalls ungefähr zwei Stunden.

Die vollständigen Ergebnisse unserer Untersuchungen sowie ausführliche Arbeitsvorschriften werden Gegenstand weiterer Mitteilungen sein.

E. KOVÁCS und H. GUYER

Chemisches Laboratorium der Georg Fischer Aktiengesellschaft,
Schaffhausen

Über Harnstoff-Einschlußverbindungen von Acrylsäure-*n*-alkylestern*

Zusammenfassung: Acrylsäure-*n*-alkylester mit mindestens sechs Kohlenstoffatomen in der Alkoholkomponente bilden bei Raumtemperatur stabile Harnstoffeinschlußverbindungen. Das Molverhältnis Harnstoff zu Ester im Addukt nimmt linear mit der Kettenlänge des Esters zu. Die verwendeten Acrylsäureester lassen sich zwar außerhalb, nicht aber innerhalb der Harnstoffkanäle polymerisieren, was durch die Anordnung der monomeren Estermoleküle im Addukt erklärt werden kann.

Seit der Entdeckung der Harnstoffeinschlußverbindungen durch M. F. BENGEN¹ sind zahlreiche Verbindungsklassen auf ihre Fähigkeit zur Bildung von solchen Einschlußverbindungen untersucht worden. Da sich bisher die üblichen Vinylverbindungen wie Vinylchlorid oder Styrol bei Raumtemperatur nicht in Harnstoff oder Thioharnstoff einschließen ließen, untersuchten wir die Möglichkeit der Herstellung von Harnstoffaddukten aus Acrylsäureestern mit langkettigen Alkoholen.

* Eingegangen am 23. März 1959.

¹ Vgl. F. M. BENGEN, *Angew. Chem.* 63 (1951) 207.

I. Darstellung der Einschlußverbindungen

Von einer Anzahl von Acrylsäure-*n*-alkylestern wurden mit methanolischen Lösungen von Harnstoff Einschlußverbindungen hergestellt. Sie sind aus Methanol umkristallisierbar und stellen feine Nadeln dar, deren Kristallstruktur auf Grund von Röntgengoniometeraufnahmen eindeutig von der des Harnstoffs verschieden ist. Acrylsäure-*n*-hexylester bildet bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck ein stabiles Addukt; die Einschlußverbindung des *n*-Amylesters bildet sich zwar, zerfällt jedoch innerhalb weniger Stunden wieder.

Aus Stickstoffanalysen wurde die Zusammensetzung der Addukte berechnet. Das Molverhältnis Harnstoff zu Ester steigt linear mit der Anzahl der Kohlenstoffatome der Alkoholkomponente, d. h. mit der Kettenlänge, was den Befunden verschiedener Autoren bei Harnstoffeinschlußverbindungen anderer Verbindungsklassen entspricht (siehe Abb. 1).

Die Betrachtung der Stuart-Briegleb-Kalottenmodelle der Acrylsäureester zeigt, daß sich die Moleküle ohne Schwierigkeit in eine gestreckte Lage bringen lassen.

In dieser Anordnung haben die Ketten annähernd die gleiche Länge wie Modelle der *n*-Paraffine, die drei C-Atome mehr enthalten als der Alkohol des betreffenden Acrylesters (siehe Abb. 2).

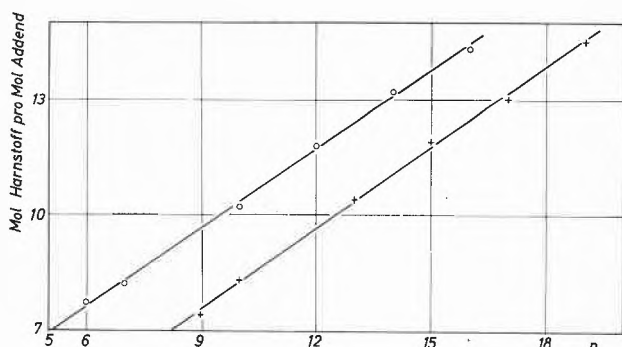


Abb. 1. Zusammensetzung der Harnstoff-Acrylester- (O) und der Harnstoff-Paraffin-Addukte (+) als Funktion der Kettenlänge *n*. Für die Gerade O bedeutet *n* die Zahl der C-Atome in der Alkoholkomponente des Acrylesters. Für die Gerade + bedeutet *n* die Zahl der C-Atome des Paraffins

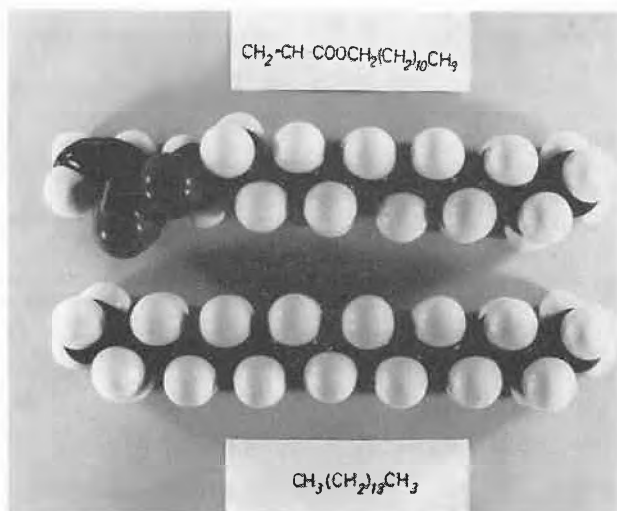


Abb. 2. Stuart-Briegleb-Kalottenmodelle von Acrylsäure-*n*-Dodecylester und von *n*-Pentadekan

Die Länge der Acrylsäuregruppierung



entspricht also etwa der von drei CH_2 -Gruppen. Tatsächlich stimmt auch das Molverhältnis Harnstoff: Ester mit dem Molverhältnis Harnstoff: Paraffin überein, wenn man zum Vergleich ein Paraffin wählt, das die gleiche Anzahl von C-Atomen hat wie der jeweilige Acrylester. Wie Tabelle 1 zeigt, ist diese Übereinstimmung mindestens zwischen Acrylsäure-*n*-hexylester ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$) bis -hexadecylester ($\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$) einerseits und Nonan (C_9H_{20}) bis Nonadecan ($\text{C}_{19}\text{H}_{40}$) andererseits gegeben.

Aus der Abb. 1 ist ersichtlich, daß sich für die Zusammensetzung der Harnstoffaddukte als Funktion der Kettengliederzahl bei Acrylestern und Paraffinen Geraden mit der gleichen Neigung ergeben.

II. Polymerisationsversuche

Die nicht eingeschlossenen Acrylsäure-*n*-alkylester sind in Substanz sowie in benzolischer Lösung radikalisch polymerisierbar durch Wärme, die üblichen Starter, wie Azoisobutyronitril oder Benzoylperoxyd, ferner mit UV-Licht sowie mit γ -Strahlen. Durch Hydrochinon lassen sich die Polymerisationen inhibieren.

Die Polymeren sind mit Methanol ausfällbar. Sie sind je nach Kettenlänge der Alkoholkomponente viskosflüssige bis hart-wachsartige Substanzen.

Interessant war die Prüfung der Frage, ob es auch gelingt, die Acrylsäureester innerhalb der Harnstoffkanäle zu polymerisieren. Während bei der stereospezifischen Polymerisation mit festen Katalysatoren, z. B. vom Ziegler-Typ, der orientierte Einbau des Monomeren in die Polymerketten vermutlich vom Katalysator ausgegelt wird, ist es denkbar, zu analogen stereospezifischen Polymerisaten auch durch Orientierung der Monomeren vor Beginn der Polymerisationsauslösung zu kommen. Solche Versuche wurden von CLASEN² an Einschlußverbindungen von Dimethylbutadien in Thioharnstoff durchgeführt, wobei teilweise hochschmelzende und kristalline Polymere erhalten werden³.

Wir untersuchten daher, ob die genannten Acrylsäureester in Form ihrer Harnstoffeinschlußverbindungen polymerisierbar sind. Dazu wurden Proben solcher Einschlußverbindungen sowohl unter Stickstoff wie auch an der Luft längere Zeit auf höhere Temperatur gebracht. So wurde z. B. die Einschlußverbindung von Acrylsäurecetylcylester 340 Stunden auf 45°C gehalten, ohne daß jedoch eine merkliche Polymerisation eintrat. In der gleichen Zeit war dagegen das nicht eingeschlossene Monomere vollständig polymerisiert.

Ebenso waren Versuche zur Polymerisationsauslösung durch Bestrahlung mit UV-Licht in Quarzrohren unter Stickstoff ohne Erfolg, auch dann, wenn bei der Herstellung der Einschlußverbindung Azoisobutyronitril in der methanolischen Lösung zugegen war, wodurch eventuell ein Teil dieser Verbindung in die Harnstoffkanäle eingeschleppt werden und später Radikale bilden sollte. Obwohl die Proben sich bei der Bestrahlung zwischen 20 und 50°C zum Teil beträchtlich braun verfärbten, waren sie anschließend in Methanol klar löslich; es konnte also keinerlei Polymerisation eingetreten sein.

Da bei diesen Versuchen der wirksame Wellenbereich eventuell vom Harnstoff absorbiert wird, untersuchten wir die Polymerisationsauslösung an Einschlußverbindungen des Acrylsäurehexyl-, -dodecyl- und -cetylcylesters auch mittels γ -Strahlen. Bei Bestrahlung mit etwa $4 \cdot 10^7$ r waren die nicht eingeschlossenen monomeren Ester vollständig polymerisiert, während die Einschlußverbindungen zwar schwach bräunlich gefärbt

² H. CLASEN, *J. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 60 (1956) 982.

³ Vergleiche auch die Polymerisation von Vinylverbindungen in Montmorillonit-Einschlußverbindungen (A. BLUMSTEIN, J. HERZ, V. SINN und C. SADRON, *C. R. Acad. Sci.* 246 [1958] 1856).

waren, aber keine Bildung von Polymeren festzustellen war. Beim Auflösen in Methanol gelegentlich gefundene, geringe Mengen von Polymerisat (2 bis 3% des gesamten eingeschlossenen Monomeren) entstanden wohl durch Zerstörung des Adduktes bei der Bestrahlung; sie zeigten im Erweichungspunkt und im sonstigen Verhalten (Löslichkeit, Doppelbrechung) keine Unterschiede gegenüber radikalisch in Lösung polymerisierten Estern.

III. Diskussion

Aus der Unmöglichkeit, die eingeschlossenen Ester selbst mit so wirksamen Methoden wie der γ -Bestrahlung zur Polymerisation anzuregen, muß man folgern, daß die eingeschlossenen Acrylsäureester in den Harnstoffkanälen geradezu gegen die Polymerisation stabilisiert sind, ähnlich wie ungesättigte Fettsäureester in ihren Harnstoffeinschlußverbindungen gegen Autoxydation geschützt sind⁴. Vermutlich sind die Monomeren in den Kanälen so angeordnet, daß sie aus räumlichen Gründen nicht in der Lage sind zu polymerisieren. Wie die Stuart-Briegleb-Modelle zeigen, können bei gestreckter Lage der Moleküle in den Kanälen höchstens zwei Doppelbindungen unmittelbar benachbart sein; dies macht die Bildung höhermolekularer Polymerer unmöglich. Die Bildung dimerer Produkte wurde wegen der schwierigen Unterscheidung vom Monomeren nicht untersucht.

Auch Versuche, außerhalb der Kanäle polymerisierte Ester durch Schütteln ihrer benzolischen Lösung mit

schließen linearer Polyester in Harnstoff sehr gut möglich⁵.

IV. Experimentelles

1. Die Acrylsäure-*n*-alkylester wurden nach REHBERG und FISHER⁶ durch Umesterung von Acrylsäuremethylester mit dem betreffenden Alkohol dargestellt. Zur Abtrennung des dabei entstehenden Azotrops aus Acrylsäuremethylester und Methanol ist ein kürzlich beschriebener, einfacher Fraktionierungsaufsatz⁷ gut geeignet.

2. Zur Herstellung der Einschlußverbindungen wurden zu 5 g Harnstoff etwa 15 ml Methanol und etwa 1 g des frisch destillierten, entstabilisierten Esters gegeben; es bildete sich sofort die Einschlußverbindung, die nach einigem Stehen zusammen mit überschüssigem Harnstoff abgesaugt wurde. Davon wurde in heißem Methanol eine konzentrierte Lösung hergestellt und die Einschlußverbindung durch langsames Abkühlen in langen Nadeln erhalten. Nach wiederholtem Umkristallisieren und Trocknen über Kieselgel wurde der Stickstoffgehalt der Einschlußverbindungen nach DUMAS bestimmt.

3. Die Polymerisationsversuche wurden unter Stickstoff in abgeschmolzenen Ampullen, bei den Bestrahlungsversuchen mit UV-Licht in Quarzreagensgläsern durchgeführt.

Wie uns nach Abschluß der Versuche bekannt wurde, ist es inzwischen amerikanischen Autoren gelungen, bei tiefen Temperaturen (etwa -50 bis -70°C) verschiedene kurz-kettige ungesättigte Verbindungen in Harnstoff bzw. Thioharnstoff einzuschließen und auch zum Teil stereospezifisch zu polymerisieren (vgl. dazu⁸).

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. KERN für sein reges Interesse und für wertvolle Diskussionen. Herrn Dr. K. SCHMITT vom Mineralogischen Institut der Universität Mainz danken wir für die Herstellung der Röntgenaufnahmen, Herrn PD Dr. A. HENGLEIN für die Ausführung der γ -Bestrahlungen.

Tab. 1. Harnstoffeinschlußverbindungen von Acrylsäure-*n*-alkylestern und von vergleichbaren *n*-Paraffinen⁹

Alkoholkomponente des Acrylesters	Stickstoffgehalt der Einschlußverbindungen in %	Mol Harnstoff pro Mol Ester	<i>n</i> -Paraffine	Mol Harnstoff pro Mol Paraffin
<i>n</i> -Hexylalkohol	34,7	7,7	Nonan	7,4
<i>n</i> -Heptylalkohol	34,5	8,2	Dekan	8,3
<i>n</i> -Decylalkohol	34,4	10,2	Tridekan	10,4
<i>n</i> -Dodecylalkohol	34,5	11,8	Pentadekan	11,9
<i>n</i> -Tetradecylalkohol	34,7	13,2	Heptadekan	13,0
<i>n</i> -Hexadecylalkohol	34,5	14,3	Nonadekan	14,5

sehr feingepulvertem Harnstoff einzuschließen, schlugen fehl. Röntgengoniometeraufnahmen des so behandelten Harnstoffs ergaben stets nur das für den Harnstoff charakteristische Bild, in keinem Falle aber neue, von einer Einschlußverbindung herrührende Interferenzen. In der Tat besitzen die Polymeren langkettiger Acrylsäureester wegen der langen Alkoholreste recht verzweigte Moleküle. Dadurch wird verständlich, daß sie sich nicht in Harnstoff einschließen lassen. Dagegen ist das Ein-

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und der Fonds der Chemischen Industrie unterstützten dankenswerterweise unsere Untersuchungen.

⁵ W. KERN, H. SCHMIDT und H. E. v. STEINWEHR, *Makromol. Chem.* 16 (1955) 74.

⁶ C. E. REHBERG und C. H. FISHER, *J. Amer. Chem. Soc.* 66 (1944) 1203.

⁷ W. KERN und D. BRAUN, *Chem.-Ing.-Techn.* 30 (1958) 364.

⁸ *Angew. Chem.* 70 (1958) 416.

⁹ E. TERRES und S. N. SUR, *Brennstoff-Chem.* 38 (1957) 340.

⁴ H. SCHLENK und R. T. HOLMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 72 (1950) 8001.

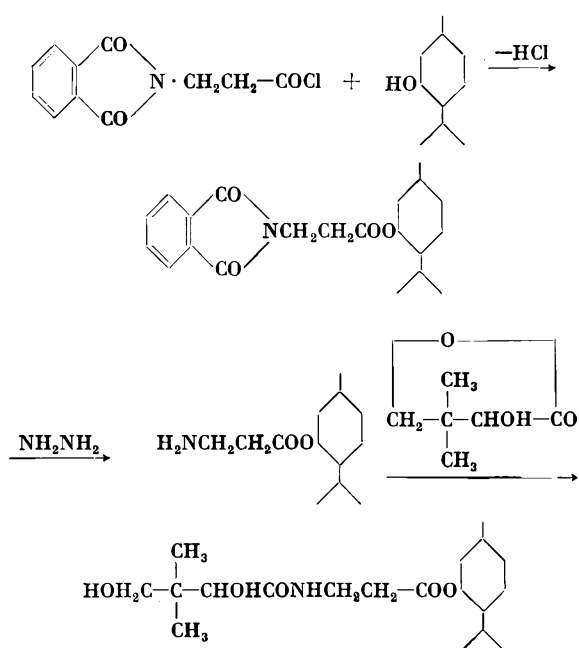
D. BRAUN und R. C. SCHULZ

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. W. KERN)

Menthylester der Pantothen-säure*

Die Ester der Pantothen-säure sind im Gegensatz zu deren Salzen gut lipoidlöslich. Die bisher bekannten Methylester, Äthylester und Benzylester der Pantothen-säure^{1,2,3} sind viskose Öle, welche nur schwer in reiner Form hergestellt werden können und sich für gewisse Arzneimittelformen wenig eignen. *In vivo* entspricht ihre Wirkung derjenigen der Pantothen-säure. Im Verlaufe von Untersuchungen über Pantothen-säureabkömmlinge^{4,5} haben wir die Ester der D- und der DL-Pantothen-säure mit L- und DL-Menthol hergestellt. Der L-Menthylester der D-Pantothen-säure und der DL-Pantothen-säure sowie der DL-Menthylester der DL-Pantothen-säure wurden kristallin erhalten, während der DL-Menthylester der D-Pantothen-säure als Öl anfiel.

Die Herstellung erfolgte nach folgendem Schema:



Experimenteller Teil

L(-)-Menthylester der β -Phthaliminopropionsäure

11,5 g β -Phthaliminopropionsäurechlorid wurden mit 7,9 g L(-)-Menthol unter Rühren langsam auf 95° erhitzt und 15 min bei dieser Temperatur gehalten. Hierauf wurde abgekühlt und aus 250 cm³ 70prozentigem Äthanol umkristallisiert. Es werden 14,6 g L(-)-Menthylester der β -Phthaliminopropionsäure erhalten: Smp. 102°C.

$[\alpha]_D^{20} = -25,6$ (...) $c = 5$ in Benzol

C ₂₁ H ₂₇ O ₄ N	Ber. C 70,56 %	H 7,61 %	N 3,92 %
	Gef. C 69,98 %	H 7,63 %	N 3,50 %

* Eingegangen am 18. April 1959.

¹ T. REICHSTEIN und A. GRÜSSNER, *Helv. Chim. Acta* 23 (1940) 650.

² A. GRÜSSNER, M. GÄTZI-FICHTER und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 23 (1940) 1276.

³ R. KUHN und T. WIELAND, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* 73 (1940) 971.

⁴ E. FELDER und D. PITRÉ, *Gazz. Chim. Ital.* 88 (1958) 401.

⁵ F. BONATI und D. PITRÉ, *Farmaco* 14 (1959) 43.

DL-Menthylester der β -Phthaliminopropionsäure

Die Schmelze von DL-Menthol mit β -Phthaliminopropionsäurechlorid erfolgte wie oben beschrieben. Nach Umkristallisation aus 75prozentigem Äthanol schmolz der DL-Menthylester bei 58 bis 60°C.

C ₂₁ H ₂₇ O ₄ N	Ber. C 70,56 %	H 7,61 %	N 3,92 %
	Gef. C 69,97 %	H 7,91 %	N 4,15 %

β -Alanin-L(-)-menthylester

In einem 750-cm³-Rundkolben, versehen mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler, wurden 38,6 g L(-)-Menthylester der β -Phthaliminopropionsäure in 300 cm³ Amylalkohol unter Rühren auf 80°C erwärmt, wobei vollständige Lösung eintrat. Hierauf wurden 14,2 cm³ 59prozentige wässrige Hydrazinlösung hinzugefügt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung von Phthalylhydrazid. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde während 30 min zum Sieden erhitzt und hierauf in Eis gestellt. Nach längerem Stehen wurde das Phthalylhydrazid abfiltriert und die Lösung im Vakuum (2 Torr) auf 70 cm³ eingengt. Nach Absaugen von nochmals ausgeschiedenem Phthalylhydrazid wurde im Vakuum fraktioniert. Bei 116 bis 119°C/2 Torr gingen 17,6 g β -Alanin-L(-)-menthylester als nahezu farbloses Öl über.

Zur Charakterisierung wurde das Oxalat hergestellt, welches in Wasser und Alkohol in der Kälte nur wenig löslich ist. Smp. 190 bis 195°C.

C ₁₇ H ₂₇ O ₈ N	Ber. C 56,76 %	H 8,58 %	N 4,43 %
	Gef. C 56,76 %	H 8,81 %	N 4,64 %

β -Alanin-DL-menthylester

Das Oxalat des β -Alanin-DL-menthylesters, welches analog dem L-Menthylester hergestellt wurde, schmolz bei 185 bis 186°C.

C ₁₇ H ₂₇ O ₈ N	Ber. C 56,76 %	H 8,58 %	N 4,43 %
	Gef. C 56,04 %	H 8,15 %	N 4,55 %

L(-)-Menthylester der D-Pantothen-säure

5,20 g D(-)-Pantolacton wurden mit 9,08 g β -Alanin-L(-)-menthylester auf 50° erwärmt, wobei sich eine homogene Schmelze bildete. Unter Rühren wurde während 5 h bei 50° gehalten und dann abgekühlt. Die glasige Schmelze wurde in 100 cm³ Methanol gelöst und durch Zugabe der berechneten Menge Amberlite IR 120 neutralisiert. Nach Absaugen des Ionenaustauschers wurde im Vakuum eingengt. Es wurden 10,3 g L(-)-Menthylester der D-Pantothen-säure vom Smp. 64°C $[\alpha]_D^{20} = -25$ ($c = 2$ in Äthanol) erhalten.

1 g des rohen Esters, aus 130 cm³ n-Hexan umkristallisiert, ergab 0,8 g vom Smp. 68 bis 69°.

$[\alpha]_D^{20} = -24,2$ ($c = 2$ in Äthanol)

C ₁₉ H ₃₅ O ₅ N	Ber. C 63,83 %	H 9,87 %	N 3,92 %
	Gef. C 63,56 %	H 9,96 %	N 3,98 %

L(-)-Menthylester der DL-Pantothen-säure

Der L(-)-Menthylester der DL-Pantothen-säure, welcher in analoger Weise durch Umsatz des β -Alanin-L-menthylesters mit DL-Pantolacton erhalten wurde, schmolz bei 65 bis 66°C.

$[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 2$ in Äthanol)

C ₁₉ H ₃₅ O ₅ N	Ber. C 63,83 %	H 9,87 %	N 3,92 %
	Gef. C 63,96 %	H 9,97 %	N 4,21 %

DL-Menthylester der DL-Pantothen-säure

Durch Umsatz von β -Alanin-DL-menthylester mit DL-Pantolacton wurde der optisch inaktive Pantothen-säurementhylester vom Smp. 91 bis 92°C in 75prozentiger Ausbeute erhalten.

$C_{19}H_{35}O_5N$	Ber.	C 63,83 %	H 9,87 %	N 3,92 %
	Gef.	C 63,65 %	H 9,96 %	N 4,15 %

$C_{19}H_{35}O_5N$	Ber.	C 63,83 %	H 9,87 %	N 3,92 %
	Gef.	C 63,41 %	H 9,86 %	N 4,04 %

DL-Menthylester der D-Pantothensäure

Dieser Ester wurde als viskoses Öl erhalten.

 $n_D^{20} = 1,4810$ $[\alpha]_D^{20} = +20$ ($c = 2$ in Äthanol)**E. FELDER und D. PITRÉ**

Forschungslaboratorien der Bracco Ind. Chim., Mailand