

KURZE MITTEILUNGEN

*Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht
Es werden auch Manuskripte aus dem Auslande angenommen*

Die binären Phasendiagramme KCl—CrCl₂ und CsCl—CrCl₂*

Von den binären Phasendiagrammen des CrCl₂ mit Alkalichloriden hat SHILOFF¹ das System mit NaCl untersucht. In diesem System findet sich die bei 458° inkongruent schmelzende Verbindung Na₃CrCl₅ und ein Eutektikum bei 437° und 46,3 Mol-% CrCl₂.

Mit Hilfe der Differential-Thermo-Analyse wurden jetzt die Systeme KCl—CrCl₂ und CsCl—CrCl₂ untersucht. Im System KCl—CrCl₂ (Abb. 1) finden sich die bei 495° und 481° kongruent schmelzenden Verbindungen KCrCl₃ und K₂CrCl₄ sowie drei Eutektika bei 475° und 30 Mol-%

CrCl₂, 467° und 39 Mol-% CrCl₂, 472° und 64 Mol-% CrCl₂. Weitere Phasentransformationen sind nicht gefunden worden.

Im Phasendiagramm CsCl—CrCl₂ (Abb. 2) treten die bei 718° kongruent schmelzende 1:1-Verbindung CsCrCl₃ sowie die bei 565° inkongruent schmelzende 2:1-Verbindung Cs₂CrCl₄ auf. Auf die Existenz des CsCrCl₃ ist schon früher hingewiesen worden². Die zwei Eutektika liegen bei 582° und 72 Mol-% CrCl₂ sowie bei 518° und 19,5 Mol-% CrCl₂. Außer der Transformation des CsCl bei 468° treten keine weiteren thermische Effekte auf.

* Eingegangen am 31. Juli 1962.

¹ J. C. SHILOFF, *J. Physic. Chem.* 64 (1960) 1566.

² E. IBERSON, R. GUT und D. M. GRUEN, *J. Physic. Chem.* 66 (1962) 65.

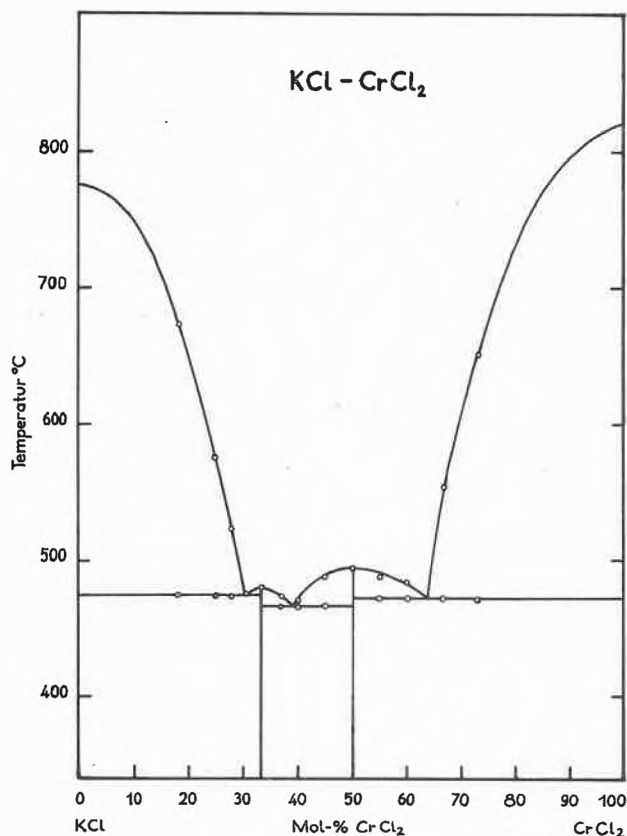


Abb. 1

Zur Herstellung der Salzgemische wurden in Reagenzgläsern aus Quarz die berechneten Mengen an Alkali-chlorid und Bleichlorid unter Argon zusammengeschmolzen und dann im Überschuß Chrommetall zugesetzt. Innerhalb zweier Stunden bildet sich unter vollständiger Ausscheidung des Bleis als Metall die entsprechende Menge CrCl_2 . Die Salzschnmelzen erwiesen sich dann als völlig bleifrei. Die so erhaltenen CrCl_2 -haltigen Schmelzen wurden direkt, ohne vorerst das metallische Blei abzutrennen, zur Differential-Thermo-Analyse verwendet.

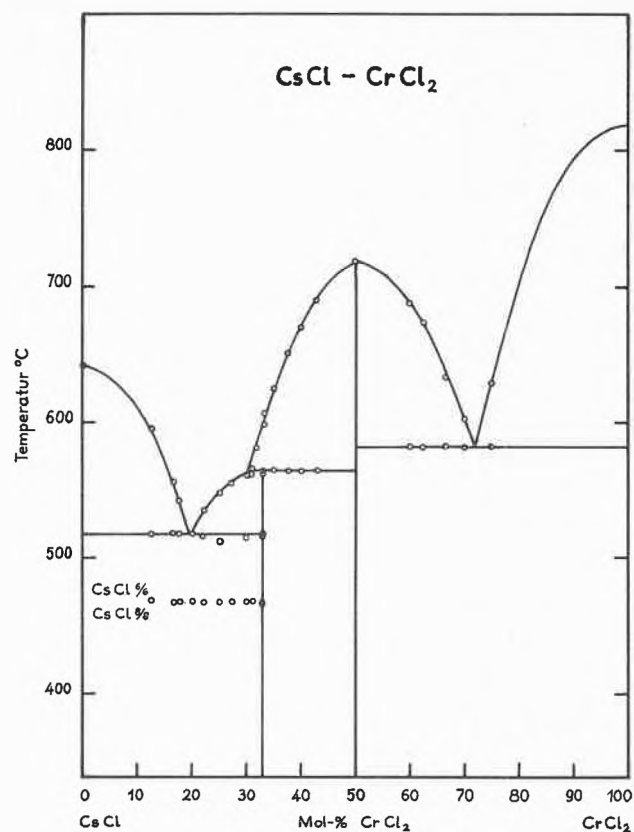


Abb. 2

Es wurden Abkühlungskurven aufgenommen bei Kühlungs-geschwindigkeiten von 3 bis 5° pro Minute. Die Differenz der Spannung der Thermo-elemente wurde mit Hilfe eines elektronischen Schreibers KIPP-Micrograph Modell BD 1 registriert, und die Temperaturen in kurzen Intervallen mit Hilfe eines Präzisionsmillivoltmeters bestimmt³.

³ R. GUT und D. M. GRUEN, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 21 (1961) 259.

R. GUT und R. GNEHM

Laboratorium für anorganische Chemie der ETH, Zürich

Nitrylfluorid-pentahydrogenfluorid*

Über zwei thermostabile, flüssige Molekülverbindungen des Nitrosyl-fluorids mit Fluorwasserstoff, $\text{NOF}(\text{HF})_3$ und $\text{NOF}(\text{HF})_6$ wurde bereits berichtet¹. Inzwischen ergab sich, daß auch Nitrylfluorid mit Fluorwasserstoff eine farblose, flüssige unter Normaldruck (Sdp. 62°C/735 mm Hg) und im Vakuum unzersetzt destillierbare Verbindung $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF})_5$ ergibt. Reines Nitrylfluorid-pentahydrogenfluorid ist ein Nichtleiter. Die bei Zusatz von Wasser oder bei Einsatz wasserhaltigen

* Eingegangen am 4. August 1962. Vorläufige Mitteilung.

¹ F. SEEL und W. BIRNKRAUT, *Angew. Chem.* 73 (1961) 531; F. SEEL, W. BIRNKRAUT und D. WERNER, *ebenda* 73 (1961) 806, *Chem. Ber.* 95 (1962) 1264.

Fluorwasserstoffs festzustellende Elektrolytleitfähigkeit beruht auf der Bildung von Nitracidiumhydrogenfluorid, $\text{NO}_3\text{H}_2^+ + \text{F}(\text{HF})_n^-$.

Chemisch verhält sich $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF})_5$ wie ein Gemisch aus Nitrylfluorid und Fluorwasserstoff. (Einfache Reaktionsbeispiele: $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF})_5 + \text{SbF}_5 \rightarrow \text{NO}_2[\text{SbF}_6]$, $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF}) + \text{KF} \rightarrow \text{NO}_2\text{F} + \text{KF}(\text{HF})_n$.) Ebenso wie die Nitrosylfluorid-hydrogenfluorid reagiert Nitrylfluorid-hydrogenfluorid mit der Mehrzahl der Elemente zu Fluorverbindungen (primäre Nebenprodukte: H, NO_2), wobei die gegenüber HF wesentlich gesteigerte Reaktionsfähigkeit auf der Wirksamkeit der NO_2F -Komponente beruht (z. B. werden Silicium, roter Phosphor,

Selen, Tellur und Uran rasch aufgelöst). Oxyde reagieren zu Fluoriden und Salpetersäure. Chlorverbindungen mit anion-beweglichem Chlor (z. B. Säurechloride) werden bereits unterhalb des Siedepunktes von $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF})_5$ bei Normaldruck in die entsprechenden Fluorverbindungen übergeführt (primäres Nebenprodukt: NO_2Cl). Infolge möglicher Sekundärreaktionen ($\text{NO}_2 + \text{H}$ oder $\text{NO}_2 + \text{HF} \rightarrow \text{NOF}(\text{HF})_{3/6} + \text{HNO}_3$ bzw. $\text{NO}_2\text{Cl} \rightarrow \text{NO}_2 + \text{Cl}$) ist der Bruttoumsatz von $\text{NO}_2\text{F}(\text{HF})_5$ oft wesentlich komplizierter als der Umsatz der Nitrosylhydrogenfluoride. So entsteht bei der Umsetzung von Phosphor das gegenüber NO_2PF_6 stabilere NOPF_6 .

Eine besonders charakteristische Umsetzung des Nitrylfluorid-pentahydrogenfluorides (ebenso des freien

Nitrylfluorids) ist die Eliminierung von Jod aus Gold(I)-jodid:



(Nitrosylfluorid-hydrogenfluoride greifen AuJ nicht an. Ebenso wirken Lösungen von absoluter Salpetersäure auf AuJ nicht ein. Hiermit ist bewiesen, daß solche Lösungen weder Nitrylfluorid noch das Nitrylkation, NO_2^+ , enthalten können, wie gelegentlich vermutet worden ist².)

² A. F. CLIFFORD und H. C. BEACHELL, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 5 (1957) 57.

F. SEEL und H. SEMMLER

Institut für Anorganische Chemie
der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Reinigung von Fettsäuren nach dem Zonenschmelzverfahren*

Das Zonenschmelzen wurde erstmals 1952 von W. G. PFANN¹ zur Herstellung reiner Metalle beschrieben. Es hat sich nun in den letzten Jahren gezeigt, daß sich dieses Verfahren auch zur Reindarstellung organischer Substanzen, welche sich bei der Schmelzpunkttemperatur nicht zersetzen, eignet. Um auf eine detaillierte Zusammenstellung der Literatur über das Zonenschmelzen verzichten zu können, sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von W. G. PFANN², E. F. G. HERINGTON³, N. L. PARR⁴ und H. SCHILDKNECHT⁵ verwiesen.

Zur Reindarstellung von Vergleichssubstanzen für analytische Zwecke, sei es als Urtiter, wie dies bereits beschrieben wurde⁶, sei es als Eichsubstanz für die Schmelzpunktsbestimmung oder als Vergleichssubstanz für chromatographische Analysemethoden, scheint uns das Zonenschmelzverfahren sehr geeignet zu sein. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, höhere gesättigte Fettsäuren durch Zonenschmelzen zu reinigen, damit sie als Vergleichssubstanzen in der Gaschromatographie verwendet werden könnten.

Bereits haben G. HESSE und H. SCHILDKNECHT und Mitarbeiter^{7, 8, 9} mit einer mehrstufigen Zonenschmelzapparatur aliphatische Fettalkohole getrennt. Die Trennung wurde auf Grund von Schmelzpunktsbestimmungen und mit Hilfe radioaktiver Beimengungen verfolgt. Die Darstellung reiner Fettsäuren ist in sehr geringen

Mengen mit Hilfe der Papierchromatographie möglich¹⁰. Die präparative Gewinnung mit Hilfe der Gaschromatographie ist unseres Wissens nicht veröffentlicht, sollte aber mit einem präparativen Gaschromatographen nach E. BAYER¹¹ möglich sein. Das Zonenschmelzverfahren bietet dagegen den wesentlichen Vorteil, daß es erstens bedeutend billiger ist und zweitens so dimensioniert werden kann, daß es auch zur Reinigung im Kilogramm-Maßstab verwendet werden kann*.

Zur Durchführung der hier beschriebenen Versuche wurde eine zehnstufige Zonenschmelzapparatur mit einem Fassungsvermögen von 15 bis 20 g verwendet**. Sie entspricht grundsätzlich derjenigen von H. SCHILDKNECHT⁵. Die Temperatur der Heizzonen wurde mit Hilfe eines variablen Transformators der Schmelztemperatur der betreffenden Substanz angepaßt und lag normalerweise einige Grad höher als der Schmelzpunkt. Die Kühlung erfolgte durch wassergekühlte Kupferrohre. Es sind auch im Handel Zonenschmelzapparaturen erhältlich, jedoch vorwiegend nur mit einer einzigen Schmelzzone***.

Nach Beendigung des Zonenschmelzens wurde der Schmelzling mitsamt dem Glasrohr mit einem Glasmesser in kleinere Teilstücke aufgeteilt und diese nach der Methode von METCALFE und SCHMITZ¹² mit Bortrifluorid-Methanol verestert und gaschromatographisch geprüft. Zum Zonenschmelzen wurden die im Handel erhältlichen Fettsäuren ohne Vorreinigung verwendet.

* Auf diese Weise wird bereits Germanium in Mengen von mehreren Kilogrammen gereinigt, vgl.²

** Diese Apparatur wurde in freundlicher Weise von Herrn PD Dr. H. SCHILDKNECHT und seinen Mitarbeitern hergestellt. Wir möchten ihm und seinen Mitarbeitern an dieser Stelle bestens danken.

*** Baird & Tatlock (London) Ltd., Freshwater Road, Chadwell Heath (Essex, England). Fisher Scientific, 711 Forbes Avenue, Pittsburgh 19 (USA). Glasapparatebau Göttingen, Helmut Rettberg, Hospitalstraße 4c, Göttingen (Deutschland).

¹⁰ C. V. VISWANATHAN und B. M. BAI, *J. Chromatogr.* 6 (1961) 264.

¹¹ E. BAYER, K. P. HUPE und H. G. WITSCH, *Angew. Chem.* 73 (1961) 525.

¹² L. D. METCALFE und A. A. SCHMITZ, *Anal. Chem.* 33 (1961) 363.

* Eingegangen am 8. August 1962.

¹ W. G. PFANN, *J. Metals* 4 (1952) 747, 861.

² W. G. PFANN, *Zone Melting*, John Wiley & Sons, Inc., New York/London 1958.

³ E. F. G. HERINGTON, *Analyst* 84 (1959) 680.

⁴ N. L. PARR, *Zone Refining and Allied Techniques*, George Newnes Ltd., London 1960.

⁵ H. SCHILDKNECHT, *Z. Anal. Chem.* 181 (1961) 264.

⁶ *Chem. Age* 81 (1959) 667.

⁷ G. HESSE und H. SCHILDKNECHT, *Angew. Chem.* 68 (1956) 641.

⁸ H. SCHILDKNECHT, *Z. Naturforsch.* 12 (1957) 23.

⁹ H. SCHILDKNECHT, G. RENNER und W. KEES, *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 64 (1962) 493.

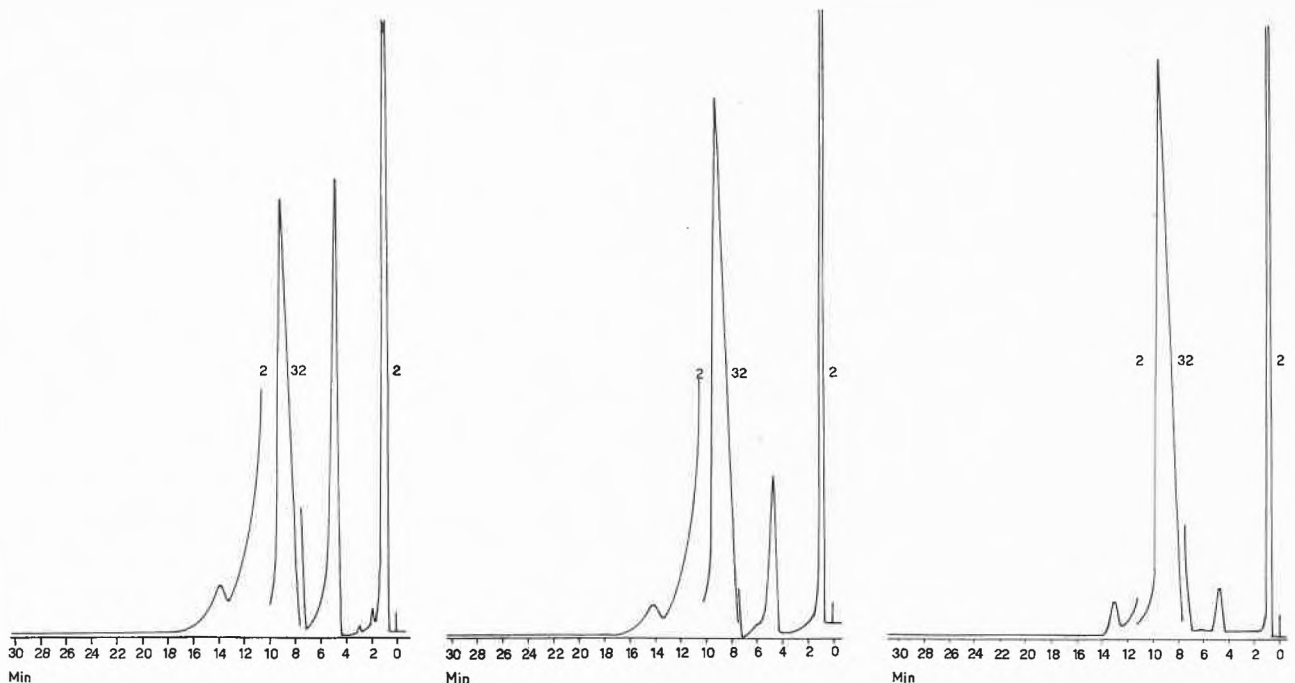


Abb. 1. Gaschromatogramme von Myristinsäure (als Methylester)

Links: Vor dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 96,2%)
 Mitte: Nach dem Durchziehen durch 10 Zonen (approximativer Gehalt: 98,9%)
 Rechts: Nach dem Durchziehen durch 20 Zonen (approximativer Gehalt: 99,7%)

Der erste Peak nach dem Start stammt vom Lösungsmittel (Pentan). Die Zahlen bei den Peaks bedeuten die Empfindlichkeit

Der gaschromatographisch bestimmte Gehalt dieser Fettsäuren schwankte zwischen 90 und 99,5%. In einem ersten Versuch wurde 96-prozentige Myristinsäure durch einmaliges Durchziehen durch die zehnstufige Zonenschmelzapparatur gereinigt, der Schmelzling in zehn Teile zerschnitten und diese nach erfolgter Veresterung gaschromatographisch auf den Gehalt an Myristinsäure geprüft. In einem weiteren Versuch wurde wiederum 96-prozentige Myristinsäure zonengeschmolzen, jedoch diesmal der Schmelzling hintereinander zweimal durch die Apparatur durchgezogen. Darauf wurde der Schmelzling wieder in zehn Teile zerschnitten und diese wieder gaschromatographisch untersucht. Abb. 1 zeigt die Gaschromatogramme der Methylester vor dem Zonenschmelzen, nach zehn Zonendurchgängen und nach zwanzig Zonendurchgängen (jeweils erste Fraktion).

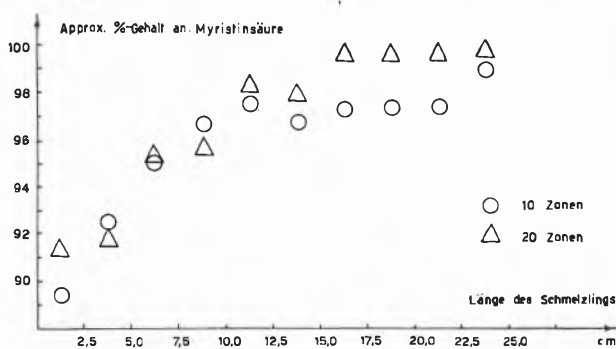


Abb. 2. Verteilung des approximativen Prozentgehaltes an Myristinsäure (als Methylester bestimmt) dem Schmelzling (Länge: 25 cm) entlang

Man sieht dabei deutlich, wie die Banden der Verunreinigungen vor und nach dem Hauptpeak kleiner werden, jedoch noch nicht ganz verschwinden. In Abb. 2 wird die Verteilung des approximativen Gehaltes an Myristinsäure den beiden Schmelzlingen entlang graphisch dargestellt. Es kann dabei festgestellt werden, daß eine wesentliche Gehaltsverbesserung an Myristinsäure nach dem zweiten Zonenschmelzen erst im letzten Drittel des Schmelzlings erkennbar ist.

Naturgemäß würde man einen höheren Reinheitsgrad erreichen, wenn man von den reinsten zurzeit im Handel erhältlichen Fettsäuren* (durchschnittlicher gaschromatographisch bestimmter Gehalt: 99,5%) ausginge. Es stellte sich nun die Frage, ob es praktisch durchführbar wäre, Fettsäuren durch Zonenschmelzen soweit zu reinigen, bis im Gaschromatogramm unter Verwendung eines Hitzdrahtdetektors keine Verunreinigungen mehr nachweisbar wären. Diese gaschromatographisch reinen Fettsäuren könnten dann als Testsubstanzen für die Gaschromatographie verwendet werden.

Es wurden daher Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäure untersucht. Durch einmaliges Durchziehen durch die zehnstufige Zonenschmelzapparatur wurden jeweils 15 g gereinigt. Die Schmelzlinge wurden wieder in zehn gleich lange Fraktionen aufgeteilt. Die reinste vorderste Fraktion wurde verestert. Auf den Abbildungen 3 bis 6 werden die Gaschromatogramme der Methylester (jeweils erste Fraktion von etwa 1,5 g) von Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäure vor und nach dem

* Lieferant: Fluka AG.

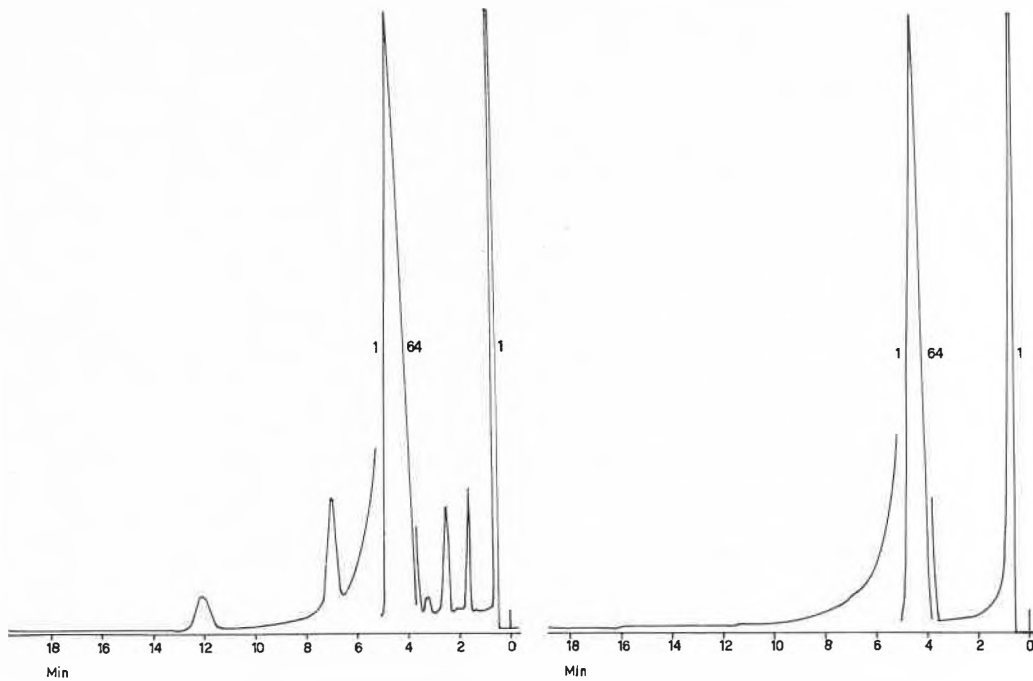


Abb. 3. Gaschromatogramme von Laurinsäure (als Methylester)

Links: Vor dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 99,6%)
 Rechts: Nach dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 100%)

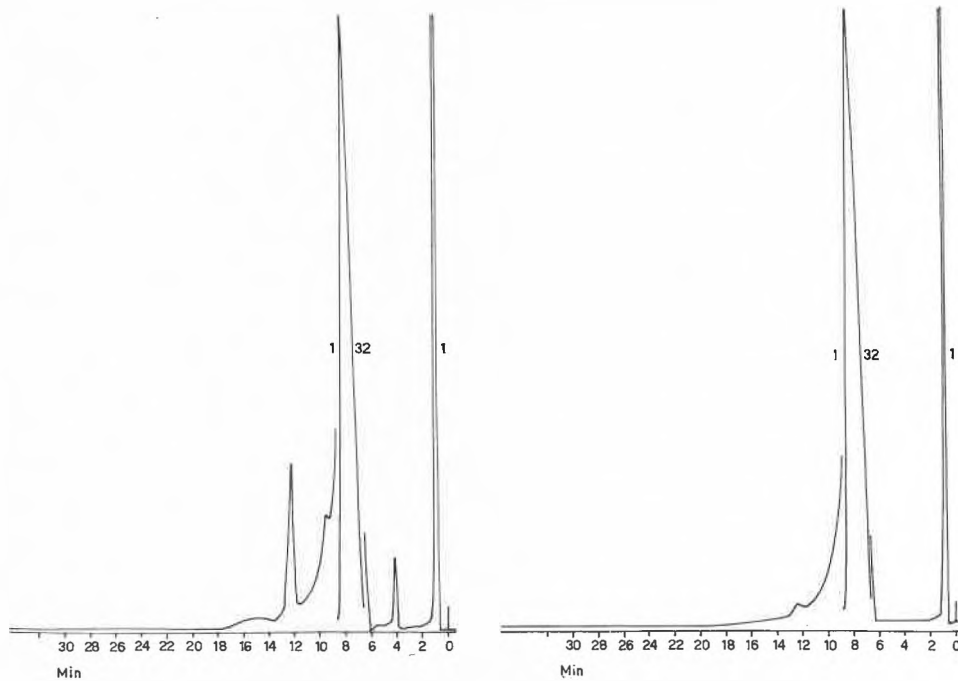


Abb. 4. Gaschromatogramme von Myristinsäure (als Methylester)

Links: Vor dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 99,1%)
 Rechts: Nach dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 99,9%)

Zonenschmelzen gezeigt*. Außer bei Myristinsäure verschwanden die Peaks der Verunreinigungen vollständig. Bei Myristinsäure war nach einmaligem Durchgang durch die zehn Zonen noch eine ganz geringe Verunreinigung von etwa 0,1% erkennbar, vermutlich, da die verwendete Ausgangsware im Vergleich zu den anderen Fettsäuren einen niedrigeren Gehalt aufwies. Erst nach

* Zur Überprüfung der erhaltenen Resultate wurde am Beispiel von Laurinsäure vom Methylester vor und nach dem Zonenschmelzen je ein Massenspektrogramm aufgenommen. Dabei wurde festgestellt, daß die nach dem Zonenschmelzen in der Probe noch festgestellten Verunreinigungen im Bereich der Feststellbarkeitsgrenze (etwa 0,01%) lagen. - Die Massenspektrogramme wurden von Herrn Dr. J. SEIBL, Physikalisch-Chemisches Laboratorium der ETH in Zürich, durchgeführt. Wir möchten dafür unseren besten Dank aussprechen.

zweimaligem Durchziehen verschwand auch diese geringe Verunreinigung.

Somit ist es möglich, höhere gesättigte Fettsäuren durch Zonenschmelzen soweit zu reinigen, bis im Gaschromatogramm keine Verunreinigungen mehr nach-

weisbar sind. Bei Verwendung dieser gereinigten Fettsäuren bzw. deren Methylester als Vergleichssubstanzen für die Gaschromatographie reichte die Menge von 1,5 g, welche man aus 15 g erhielt, für etwa 50 bis 100 Gaschromatogramme.

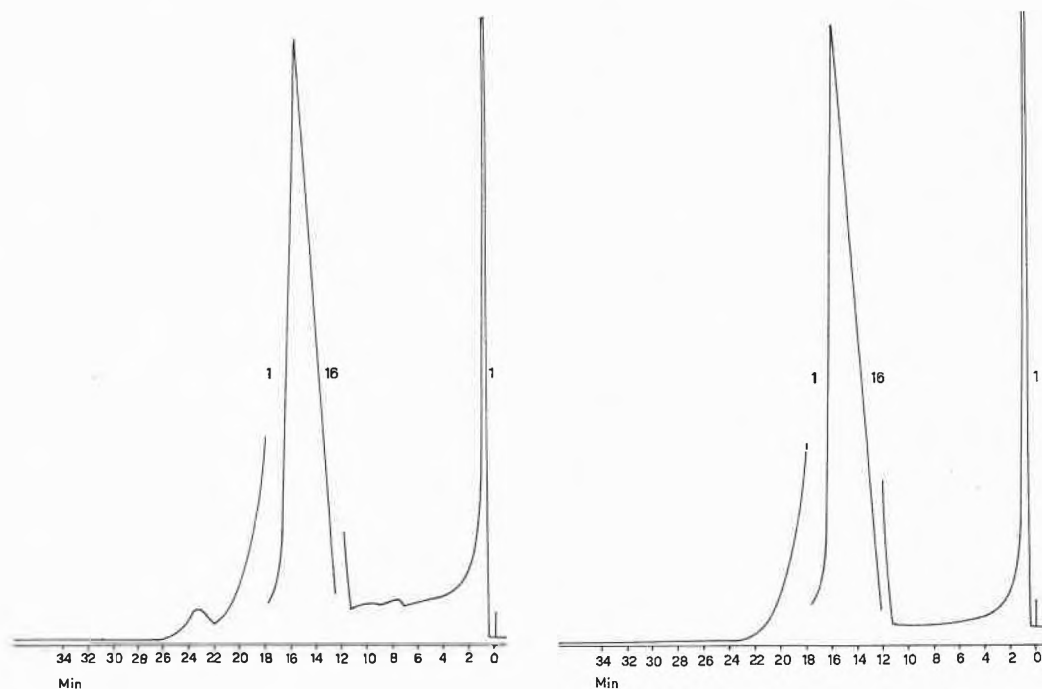


Abb. 5. Gaschromatogramme von Palmitinsäure (als Methylester)

Links: Vor dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 99,7%)

Rechts: Nach dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 100%)

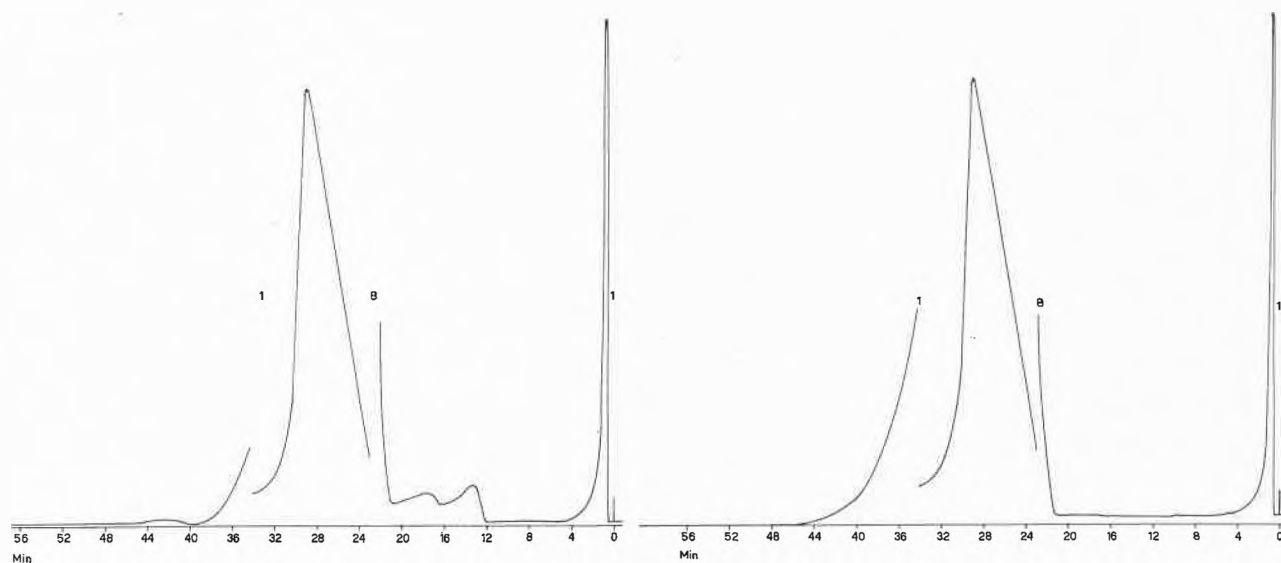


Abb. 6. Gaschromatogramme von Stearinsäure (als Methylester)

Links: Vor dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 99,5%)

Rechts: Nach dem Zonenschmelzen (approximativer Gehalt: 100%)

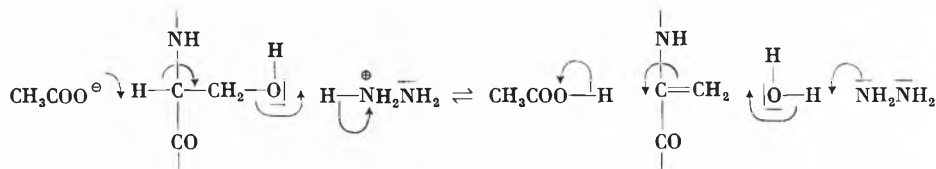


Abb. 4. Möglichkeit der Racemisierung von Serin-Resten durch Hydrazin-acetat

unsere Erfahrungen auch auf dieses Gebiet anzuwenden. Nach der in Abb.3 angegebenen Reaktionsfolge haben wir dieses Hormon in größeren Mengen und in ausgezeichneter Reinheit dargestellt(5). Erstmals kann ein Wert für die spezifische Drehung angegeben werden. Die lyophilisierte Verbindung enthält 1 Mol Essigsäure und 1 bis 2 Mole Wasser. Die biologische Aktivität bleibt beim Aufbewahren konstant.

Um Analoge des α -Melanotropins herzustellen, die anstelle der Acetylgruppe am N^α - des Serinrestes Nr. 1

andere Acylgruppen tragen, erschien uns der skizzierte Weg aber zu umständlich, da die N^α -Acylgruppe in einem allzufrühen Stadium der Synthese eingeführt wird. Es wäre jedenfalls viel rationeller, diese Gruppe erst gegen Ende der Synthese, am besten in der zweitletzten Stufe, einzuführen. Dazu müßte aber die N^ϵ -Gruppe des Lysins Nr. 11 in selektiverer Weise geschützt werden.

Eine ausgezeichnete Möglichkeit eines solchen selektiven Schutzes ergab sich aus der Beobachtung, daß N^ϵ -Phthalyllysin durch Hydrazin bereits in schwach

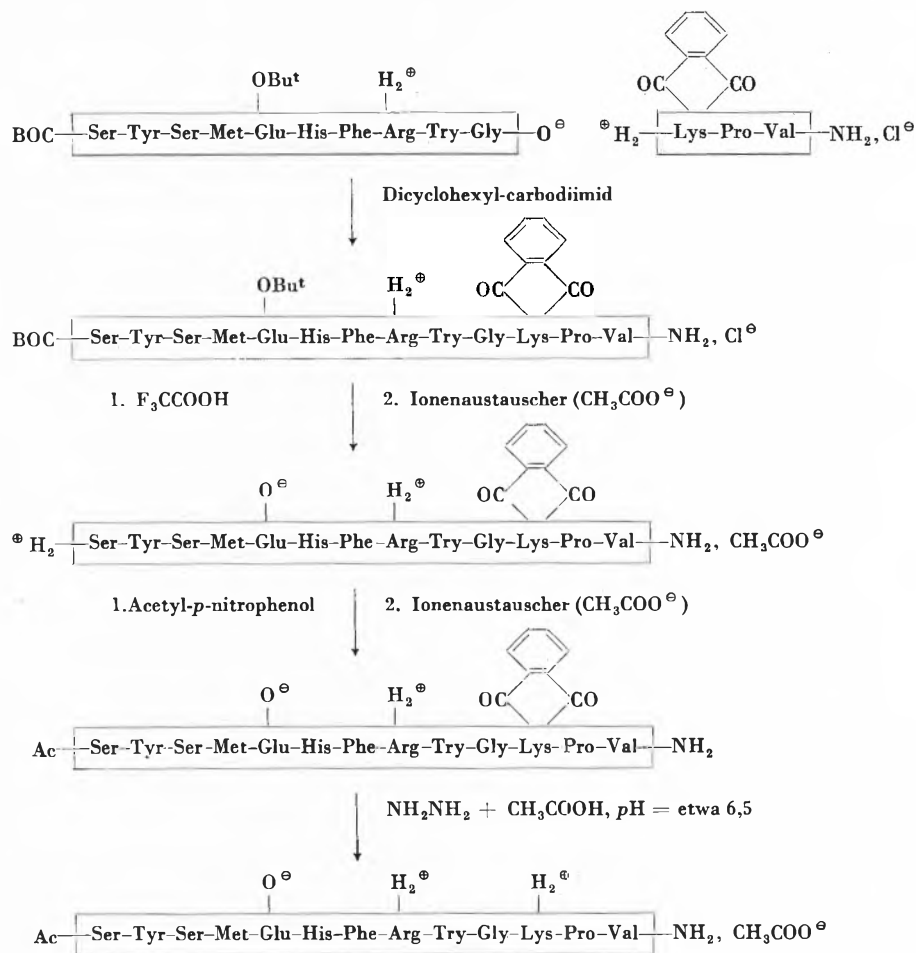


Abb. 5. Synthese von α -Melanotropin über N^ϵ -Phthalyl-lysin²
Eigenschaften wie bei Abb. 3 angegeben.

saurer Lösung in Phthalhydrazid und Lysin gespalten werden kann. Dadurch wird die Anwendung der lange bekannten Phthalyl-Schutzgruppe auch in solchen Peptiden möglich, die (wie MSH- und Corticotropin-Peptide) gegenüber Alkali empfindlich sind. Theoretisch bestand allerdings die Gefahr einer partiellen Racemisierung der Serinreste durch Säure-Basen-Katalyse bei der Verwendung von Hydrazinacetat, wie in Abb. 4 dargestellt.

Die befürchtete Reaktion scheint aber nicht einzutreten, da das Serin, welches bei der Totalhydrolyse des nach unserer zweiten Methode dargestellten α -Melanotropins entsteht, durch L-Aminosäureoxydase gleich schnell abgebaut wird wie L-Serin.

Das neue Syntheschema ist in Abb. 5 dargestellt(6). Die N^{α} -Acylgruppe wird erst in der zweitletzten Synthesestufe eingeführt (am besten mittels eines aktivierten Esters(7), der nur mit Amino-, nicht aber mit Hydroxylgruppen reagiert), was eine große Vereinfachung der Herstellung mehrerer Analoga des gewünschten Typs bedeutet. Über die Herstellung und Eigenschaften weiterer solcher Verbindungen soll gesondert berichtet werden.

Literatur

- 1 R. SCHWYZER in *Protides of the Biological Fluids*, Ed. H. Peeters, Elsevier, Amsterdam 1962, S. 27.
- 2 H. KAPPELER und R. SCHWYZER, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1136 sowie 1.
- 3 R. SCHWYZER, W. RITTEL, H. KAPPELER und B. ISELIN, *Angew. Chem.* 72 (1960) 915.
- 4 K. HOFMANN, H. YAJIMA und E. T. SCHWARTZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 3732; K. HOFMANN und H. YAJIMA, *ibid.* 83 (1961) 2289.
- 5 Mitgeteilt am 4. Acta-Endocrinologica-Kongreß, 4. Juli 1962, in Genf (Hauptvortrag von R. SCHWYZER).
- 6 Mitgeteilt am «Symposium on Active Sites», 141st Meeting of the American Chemical Society in Washington (D. C.), 22. März 1962 (R. SCHWYZER).
- 7 R. SCHWYZER, B. ISELIN und M. FEURER sowie B. ISELIN, M. FEURER und R. SCHWYZER, *Chimia* 8 (1954) 264.
- 8 T. W. GOODWIN und R. A. MORTON, *Biochem. J.* 40 (1946) 628.
- 9 Vgl. G. BRAUNITZER, *Angew. Chem.* 72 (1960) 485.
- 10 R. SCHWYZER, H. KAPPELER, B. RINIKER und H. ZUBER, unveröffentlicht.

ROBERT SCHWYZER

ANTIGONE COSTOPANAGIOTIS und PETER SIEBER

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich
und Forschungslaboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel