

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

Dosage de traces de vitamines B₁₂*

La méthode proposée consiste à doser colorimétriquement le cobalt renfermé dans la vitamine B₁₂ après destruction de celle-ci. Comme il s'agit de doser des μg de substance et que la vitamine B₁₂ ne renferme que 4% de cobalt, la méthode choisie doit être très sensible. Avec le nitrososel-R on peut encore doser facilement 0,1 μg de cobalt, ce qui correspond à 2,5 μg de vitamine.

de la séparation on observe une perte de cobalt de 6%. Heureusement, ce cobalt est retenu irréversiblement sur la résine. En effet, après la séparation, la vitamine B₁₂ ne présente plus aucune radioactivité.

Le fer ionique en grande quantité gêne la détermination par sa coloration. Il est éliminé par la méthode de séparation que nous venons de décrire.

Macro et semi-micro dosage indirect de la vitamine B₁₂
Calcul des erreurs

Valeur initiale Vitamine B ₁₂ $\mu\text{g}/\text{ml}$	Densité optique obtenue		Valeurs trouvées		Erreurs relatives		Erreurs extrêmes %	
	min.	max.	moy.	B ₁₂ $\mu\text{g}/\text{ml}$			min.	max.
<i>Macro-dosage</i>								
Volume final de 10 ml								
10	0,0685	0,072	0,07	9,99	$\pm 0,01$		- 1,5	+ 2
8	0,0545	0,058	0,0558	7,99	$\pm 0,01$		- 2,5	+ 3,7
5	0,034	0,037	0,036	5,15	$\pm 0,15$		- 3	+ 5,5
4	0,0265	0,0315	0,0285	4,1	$\pm 0,1$		- 5	+ 10
3	0,0175	0,021	0,0201	2,8	$\pm 0,2$		- 13	+ 0
2	0,0125	0,015	0,0135	1,95	$\pm 0,05$		- 10	+ 7,5
<i>Semi-micro dosage</i>								
1) Volume final de 5 ml								
6	0,04	0,042	0,041	5,9	$\pm 0,1$		- 4,1	0,00
4	0,0245	0,0285	0,0265	3,8	$\pm 0,2$		- 10	+ 2,5
2	0,013	0,0145	0,014	1,999	$\pm 0,001$		- 6,5	+ 4
2) Volume final de 2,5 ml								
6	0,0395	0,042	0,041	5,9	$\pm 0,1$		- 5	0,00
4	0,0245	0,028	0,0268	3,9	$\pm 0,1$		- 10	0,00
3	0,020	0,024	0,0215	3,05	$\pm 0,05$		- 4,2	- 12,0
2	0,0135	0,015	0,0142	2,05	+ 0,05		0,0	- 7,5

La minéralisation de quelques μg de vitamine est délicate et doit être effectuée dans des conditions bien déterminées pour éviter pertes et contaminations. Ces dernières sont déterminées par un blanc ; elles sont faibles. Par contre, les pertes sont plus difficiles à éviter ; elles sont dues principalement aux phénomènes d'absorption. Pour les diminuer au cours des diverses opérations et principalement de la destruction, on travaille en présence de NaCl 2%. Dans ces conditions, les pertes ne dépassent pas 5%. La vitamine B₁₂ est souvent accompagnée de cobalt ionique (produits pharmaceutiques). Aussi, pour que la méthode soit utilisable, il est nécessaire de disposer d'une méthode de séparation rigoureusement quantitative. On l'effectue sur résine Amberlite-CG50. L'emploi de ⁶⁰Co a montré qu'au cours

de la séparation de la vitamine B₁₂ est éluée de la colonne par une solution dioxane-HCl. Au moyen de la vitamine B₁₂ marquée au ⁶⁰Co, il a été possible de fixer les dimensions idéales de la colonne et les conditions d'éluion.

Les résultats sont donnés dans le tableau 1.

Nous avons appliqué cette méthode au dosage de traces de vitamines B₁₂ (de l'ordre du μg) dans plusieurs produits pharmaceutiques polyvitaminés. Comme les substances liposolubles, telles que les vitamines A, D et E gênent par leur coloration, il faut les éliminer. Pour ce faire il suffit, après la séparation du cobalt et du fer ionique, de laver la colonne avec de l'acétone : celles-ci passent dans l'éluat et la B₁₂ est quantitativement retenue sur l'amberlite.

* Communication présentée à l'assemblée d'été de la société suisse de chimie le 8 septembre 1962 à Schuls (Grison).

Kritik der elektrostatischen Elektrollytheorie*

Die Theorien über Elektrollytlösungen können in zwei gegensätzliche Gruppen eingeteilt werden. Die einen¹⁻³ anerkennen die Möglichkeit einer Assoziation der Ionen zu Ionenpaaren. Dabei stehen Ionen und Ionenpaare miteinander in einem Gleichgewicht, welches in irgendeiner Art und Weise durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt ist. Die elektrostatische Theorie von DEBYE und HÜCKEL⁴ lehnt jegliche Assoziation ab. Nun beruhen aber beide Theorien auf den gleichen Grundlagen, dem Coulombschen Gesetz und der Maxwell-Boltzmann-Verteilung. Es ist daher von Interesse, zu untersuchen, wie sich die beiden Theorien zueinander verhalten.

RAMSAY und DENISON³ berechneten Dissoziationsenergie und Gleichgewichtskonstante elektrostatisch. Unter Berücksichtigung des Assoziationsgrades

$$\lim_{c \rightarrow 0} (1-a) = x_{MX}/c = x_c/k_c = x_c \cdot e^{\varepsilon^2/aD_0kT}$$

wird die mittlere elektrostatische Energie \bar{g} pro Ion bei niederen Konzentrationen:

$$\lim_{c \rightarrow 0} \bar{g} = -x_c \frac{\varepsilon^2}{aD_0} e^{\varepsilon^2/aD_0kT}$$

Dabei bedeuten x_c die analytische Konzentration in Molenbrüchen, x_M , x_X und x_{MX} die Molenbrüche der Ionen M^+ und M^- und des Ionenpaares MX , a ist der Kernabstand des Ionenpaares, D_0 die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels, ε die Ladung eines einwertigen Ions, k die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur.

DEBYE und HÜCKEL integrieren über die elektrostatische Wirkung aller umgebenden Ionen. Jedes Integral kann aber als Summe geschrieben werden. Dies ist im gegebenen Fall um so eher gerechtfertigt, als nur sehr wenige Ionen an der sogenannten Ionenwolke teilnehmen. Die mittlere Energie ist im Sinne von DEBYE und HÜCKEL:

$$\bar{g} = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{i=n-1} \frac{\varepsilon^2}{D_0 r_i} e^{-\varepsilon \psi_i / kT} = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{j=1}^{j=n} \frac{\varepsilon^2}{D_0 r_j} e^{\varepsilon \psi_j / kT}$$

wobei r_i und r_j die Kernabstände zwischen dem Zentralion und den umgebenden Ionen i und j sind. ψ_i und ψ_j sind daher die individuellen Potentiale der Ionen i und j und können durch konkrete Funktionen ersetzt werden. Vernachlässigen wir alle außer den nächsten Nachbarn, so erhalten wir:

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 8. September 1962.

¹ N. BJERRUM, *Kgl. Danske Vidensk. Selskab.* 7 (1926) Nr. 9.

² R. M. FUOSS und C. A. KRAUS, *J. Amer. Chem. Soc.* 55 (1933) 1019.

³ J. T. DENISON und J. B. RAMSAY, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 2615.

⁴ P. DEBYE und E. HÜCKEL, *Physik. Z.* 24 (1923) 185.

$$\bar{g} = -\frac{\varepsilon^2}{D_0 r} e^{\varepsilon^2/r D_0 kT}$$

Der Kernabstand wird gleich a , wenn sich die beiden Ionen berühren (intimes Ionenpaar). Aus den Gleichungen 2 und 4 läßt sich das Verhältnis der beiden Theorien zueinander leicht erkennen. Die elektrostatische Theorie berücksichtigt im Gegensatz zur Gleichgewichtstheorie sämtliche umgebenden Ionen, vernachlässigt aber den Faktor x_c . Dieser Faktor rührt von der Gleichgewichtskonstanten her. Gelingt es nun nachzuweisen, daß die Gleichgewichtskonstante auch bei starken Elektrolyten existiert, so wäre der heutigen Form der elektrostatischen Theorie ein Fehler von x_c nachgewiesen. Die nach dem Grenzesetz berechnete elektrostatische Energie ist bei 10^{-3} -molarer Lösung 10^6 mal zu groß.

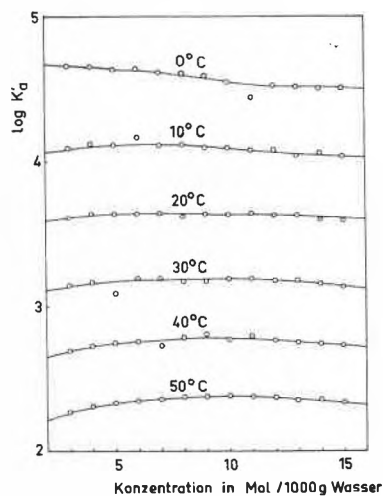


Abb. 1

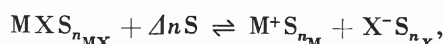
Es ist bekannt, daß das klassische Massenwirkungsgesetz nicht in der Lage war, das Verhalten starker Elektrolyte zu erklären. Dividieren wir aber das Produkt der Ionenaktivitäten durch die gemessene Aktivität des Ionenpaares, so erhalten wir das Aktivitätsprodukt K'_a , welches sich nur sehr wenig mit der Konzentration ändert (Abb. 1). Die Schwankungen sind geringer als die Meßfehler. Abb. 1 wurde nach Werten von AKERLÖF und TEARE⁵ und ZEISBERG⁶ für Salzsäure berechnet. Die Aktivität des Ionenpaares ist nur bei wenigen Säuren direkt meßbar. In andern Fällen ist eine indirekte Bestimmung mit Hilfe des Gesetzes von GIBBS, MARGULES und DUHEM möglich. K'_a ist eine willkürliche Dissoziationskonstante. Sie kann jedoch mit einer einfachen Rechenoperation in die sogenannte wahre ther-

⁵ G. AKERLÖF und J. W. TEARE, *J. Amer. Chem. Soc.* 59 (1937) 1856.

⁶ F. C. ZEISBERG, *Chem. Met. Eng.* 32 (1925) 326, siehe *International Critical Tables*, Band III, S. 301.

modynamische. Dissoziationskonstante K_a übergeführt werden, deren Existenz bei starken Elektrolyten damit bewiesen wäre.

Der Beweis gegen die elektrostatische Theorie ist erst dann wirklich vollständig, wenn es gelingt, den Grund des Scheiterns des klassischen Massenwirkungsgesetzes zu erklären und einen neuen gangbaren Weg aufzuzeigen. Sowohl die Ionen als auch das Ionenpaar bilden Komplexe mit dem Lösungsmittel (S). Die vollständige Dissoziationsgleichung heißt also:



wobei n_M , n_X und n_{MX} die Solvatationszahlen von M^+ , X^- und MX sind. Das entsprechende Konzentrationsprodukt (Massenwirkungsgesetz) lautet:

$$K_{diss}^s(c) = x_M \cdot x_X / x_{MX} \cdot x_s^{\Delta n}$$

Es kann thermodynamisch berechnet werden aus den Gleichungen:

$$G_{diss}^s(c) = G_{diss}^G - G_s^M(c) - G_s^X(c) + G_s^{MX}(c)$$

$$G_{diss}^s(c) = RT \ln K_{diss}^s(c).$$

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die freien Solvatationsenergien der Ionen, $G_s^M(c)$ und $G_s^X(c)$ und die freie Solvatationsenergie des Ionenpaares, $G_s^{MX}(c)$, konzentrationsabhängig sind. Die freie Energie der Dissoziation in der Gasphase G_{diss}^G dagegen darf im in Frage kommenden Konzentrationsbereich als konstant betrachtet werden.

BORN berechnete die Solvatationsenergie durch Integration des elektrostatischen Potentials des Ions von der Elektronenschale bis ins Unendliche. In Wirklichkeit steht jedem Ion nur ein sehr beschränktes Volumen zur Verfügung. Daraus berechnet sich die Abnahme der freien Solvatationsenergie mit der Konzentration:

$$\Delta G_s^M(c) = G_s^M(o) - G_s^M(c) = N \cdot 0,0855 \varepsilon \sqrt{c} (1 - 1/D_0).$$

Die Abnahme der freien Solvatationsenergie des Ionenpaares ergibt sich nach bekannten Gleichungen aus den Partialdrücken:

$$\Delta G_s^{MX}(c) = RT \ln 760/p_{MX} + RT \ln X_{MX}.$$

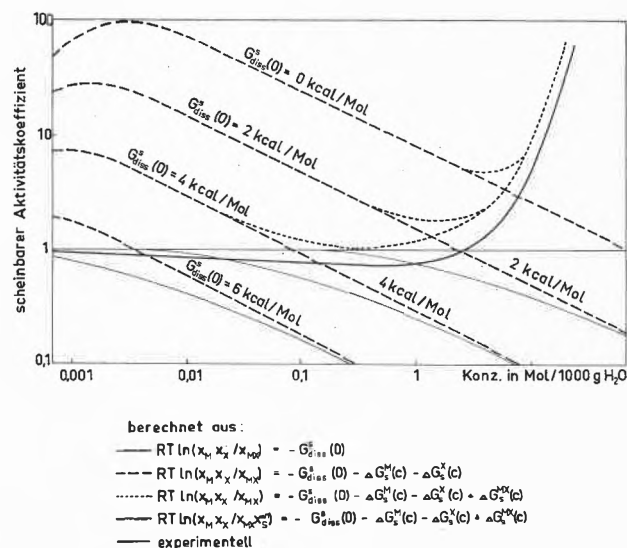


Abb. 2

Abb. 2 zeigt nun, wie sich die theoretischen Werte den gemessenen Aktivitätskoeffizienten nähern, wenn die Konzentrationsabhängigkeit aller beteiligter Energien berücksichtigt wird. Berücksichtigen wir noch, das Δn von 10 bis gegen 500 wächst, so wird vollkommene Übereinstimmung mit dem Experiment erzielt.

R. HÜMBELIN
Basel

Sebacinsäure- α -Dinaphthylester*

Für die strahlenchemische Untersuchung von Arylverbindungen benötigten wir in unserem Laboratorium den Sebacinsäure- α -Dinaphthylester und andere Diarylester, wie z. B. den Sebacinsäuredibenzylester¹ und den Sebacinsäurediphenylester² sowie die analogen Malonsäureester.

Zur Darstellung des noch nicht bekannten Sebacinsäure- α -Dinaphthylesters gingen wir vom Sebacinsäuredichlorid und α -Naphthol aus. Die Veresterungsreaktion

wurde im Dreihalskolben versehen mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflußkühler (abgeschlossen mit einer H_2SO_4 -Gaswaschflasche) durchgeführt. 2,04 Mol mehrfach umkristallisiertes und sublimiertes α -Naphthol (Fp. 94 °C) wurde bei 120 °C vorgelegt, durch den Tropftrichter 1 Mol Säurechlorid zugegeben und die Lösung 20 Minuten auf 100 °C gehalten (Ölbadtemperatur 110 °C). Die heiße Lösung wurde hierauf mit Xylol verdünnt und der Ester bei 0 °C auskristallisiert. Nach dem Abnutschen erhielt man ein hellgraues Rohprodukt mit einer Ausbeute von 61 %. Dieses wurde zur weiteren Reinigung in Benzol gelöst und mehrmals umkristallisiert. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug noch 37 % der Theorie.

* Eingegangen am 14. September 1962.

¹ R. E. BURNETT und J. J. RUSSELL, *J. Amer. Chem. Soc.* 61 (1939) 2246.

² C. MARANZONI, *Atti R. Istit. Veneto Scienze* II 97 (1937) 209.

α -Dinaphthyl-Sebacat zeigt die folgenden Eigenschaften: Der Ester ist geruchlos und bildet beim Kristallisieren farblose Blättchen. Der Schmelzpunkt ist $74,5^\circ\text{C}$, die pyknometrisch bestimmte Dichte beträgt $1,028\text{ g/ml}$, und die Schmelze beginnt sich bei 260° (760 mm) zu zersetzen. Der Ester ist in aromatischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Xylol und Toluol, gut löslich, in Äthylalkohol nur in der Wärme und in Ligroin unlöslich. Mit

Eisen-III-chlorid gibt er keine Färbung, die alkalische Verseifung liefert Sebacin säure und 2- α -Naphthol zurück.

Für $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4$	Ber. C 79,32%	H 6,62%
	Gef. C 79,20%	H 6,71%

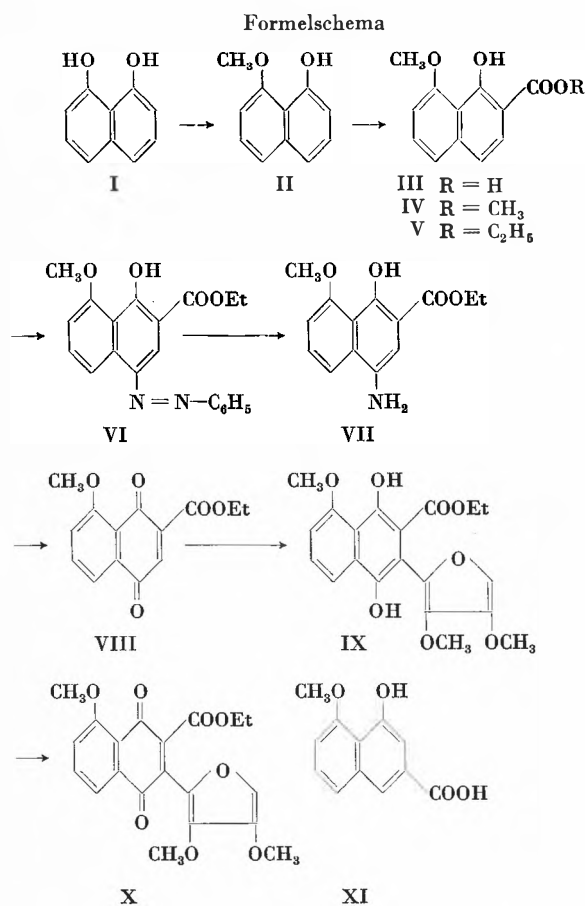
R. HÄBERLI, S. AGARWAL und P. KELLER
Eidgenössisches Institut für Reaktorforschung
Würenlingen

Orthofurylierung eines Carboxychinons: Juglon-3-carbonsäure-5-methyläther

6. Mitteilung in der Reihe « β -Hydroxyfurane»*

In zwei früheren Arbeiten beschrieben wir¹ die Addition von Furanen mit freier α -Stellung an Acetylbenzo- und Acetylnaphtho-chinone zu 2-Acetyl-3-(α -furyl)-hydrochinonen bzw. deren Chinonen.

Nachfolgend sind Versuche beschrieben, welche zeigen, daß sich eine solche Addition eines Furans auch an einen *Chinoncarbonester* ausführen läßt. Das bisher noch unbekannte Ausgangsmaterial, nämlich die Juglon-methyläther-3-carbonsäure, präparierten wir auf folgendem eindeutigen Weg:



* Vorläufige Mitteilung, eingegangen am 18. September 1962.

¹ C. H. EUCSTER und P. BOSSHARD, *Chimia* 15 (1961) 528, 16 (1962) 45.

1,8-Dihydroxynaphthalin (I) wurde mit Diazomethan monomethyliert². Das kristallisierte 1-Hydroxy-8-methoxynaphthalin (F = 56 bis 57° , $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 226 / 303 / 310 / 318 / 324 / 332,5 $\text{m}\mu$, ϵ 58300 / 7320 / 5630 / 7360 / 4340 / 8740) ließ sich in einer Kolbe-Reaktion zu III carboxylieren (Kaliumsalz, CO_2 , 170° , 50 atm). Ausbeute 70%, F = 196 bis 198° (Aufschäumen unter Decarboxylierung). Eisen-III-chloridreaktion in Methanol: intensiv blaugrün. Die neue Säure hat $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 242 / 287 / 298 / 311 / 356 / 369 $\text{m}\mu$, ϵ 42500 / 3070 / 4020 / 4180 / 9110 / 7840. IR: 1623 cm^{-1} (KBr), cheliertes Carboxyl. Methyl-ester IV, feine Nadeln, hat F = 134 bis 136° . Der Äthyl-ester V schmilzt bei 93 bis 95° .

Der Gibbs-Test in der Ausführung von³ am Ester ist positiv (intensive grünblaue Färbung).

Daß bei der Kolbereaktion die Carboxylgruppe in *ortho*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe eingetreten ist, ergibt sich aus dem Vergleich mit der bekannten *Eleutherolsäure* (XI)⁴:

III pK^*_{MCS} 4,45 ⁵	XI pK^*_{MCS} 6,40
(Salicylsäure 4,62)	(<i>p</i> -Hydroxybenzoesäure 7,23)

IV IR (CCl_4) 1667 cm^{-1} (Carbonyl)	XI-Methyl-ester 1730 cm^{-1}
- (Hydroxyl)	3413 cm^{-1}

Der hohe pK -Wert, die niedere Carbonylfrequenz des Esters sowie das Fehlen einer OH-Bande im Bereich um $2,8\mu$ sind nur mit einer chelierten Carboxylgruppe zu vereinbaren. Der Ester V läßt sich mit CrO_3 in Aceton-Schwefelsäure⁶ direkt zum Chinon VIII oxydieren. Die

² J. BÖESEKEN und L. G. SMITT, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 58 (1939) 125.

³ F. E. KING und L. C. MANNING, *J. Chem. Soc.* 1957, 563.

⁴ Abbausäure aus Eleutherol: H. SCHMID, Th. M. MEIJER und A. EBNÖTHER, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 595; Synthese: R. G. HABER, A. EBNÖTHER und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1529. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. SCHMID für die Überlassung der Vergleichssubstanzen.

⁵ Bestimmt durch Herrn H. FROHOFER nach der Technik von W. SIMON, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 1835.

⁶ Oxydationsmethode von K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, *J. Chem. Soc.* 1946, 39.

Ausbeuten sind aber nicht besonders gut. Vorteilhafter wird der Weg über das Aminonaphthol VII eingeschlagen.

Kupplung von V mit Benzoldiazoniumchlorid in Pyridin bei 0° erfolgte glatt (Ausbeuten über 90%). Der Azofarbstoff VI bildet nach dem Umkristallisieren aus Äthanol orangefarbene Nadelchen, $F = 122$ bis 124° . $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$ 212 / 240 / 386 m μ , ϵ 30600 / 33900 / 18270.

Die Reduktion mit Palladium (5% auf Kohle, in Alkohol) verlief bei Normaldruck und Zimmertemperatur leicht. Das Aminonaphthol VII bildet aus Alkohol gelbe Nadelchen mit $F = 163$ bis 164° , Ausbeute über 90%. Die Oxydation zum Chinon VIII bietet einige Schwierigkeiten, da bei der Empfindlichkeit der Verbindung verschiedene Methoden versagen. In kleinen Ansätzen konnte mit konzentrierter Salpetersäure in Äther (!) eine Ausbeute von 40% erzielt werden.

Das reine Chinon VIII kristallisiert aus Äther in bronzefarbenen Blättchen mit $F = 102$ bis 103° (Zers.) $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$ 246 / 326 / 403 m μ , ϵ 14750 / 1420 / 3540. IR

(Chlf.) 1736 cm^{-1} (Estercarbonyl) $1667 / 1587 \text{ cm}^{-1}$ (Chinon)⁷.

Das Chinon VIII reagierte mit 3,4-Dimethoxyfuran⁸ in Toluol ohne Schwierigkeit zu einem Gemisch von Hydrochinon IX und Chinon X. Nach Oxydation und chromatographischer Trennung ließ sich das *ortho*-Furylchinon X leicht kristallisieren. Aus Äther kupferige Blättchen mit $F = 165^\circ$ (Zers.) $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$ 212 / 260 / sh 314 / 450 m μ , ϵ 31850 / 16520 / (4250) / 7900. IR (Chlf.): 1734 cm^{-1} (Estercarbonyl), $1675 / 1645 \text{ cm}^{-1}$ (Chinon), $1595 / 1550 \text{ cm}^{-1}$ (Aromat. und Furan?).

Über Umsetzungen an dieser Verbindung gedenken wir später zu berichten.

Wir danken der J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

C. H. EUGSTER und R. GOOD

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

⁷ 2-Acetyl-naphthochinon-(1,4) zeigt in CCl_4 -Lösung Banden bei $1706 (\text{CH}_3\text{CO})$ und $1672 / 1595 \text{ cm}^{-1}$ (Chinon).

⁸ C. H. EUGSTER und A. HOFMANN, *Chimia* 15 (1961) 518.