

DIE WISSENSCHAFT

Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der
Naturwissenschaft und der Technik

Herausgegeben von Prof. Dr. EILHARD WIEDEMANN

BAND 23

Synthetisch-organische Chemie der Neuzeit

Von

Professor Dr. Julius Schmidt
Stuttgart



Zweite, neu bearbeitete Auflage

Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH

Synthetisch-organische Chemie der Neuzeit

Von

Professor Dr. **Julius Schmidt**
Stuttgart



Zweite, neu bearbeitete Auflage

Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH

ISBN 978-3-663-03126-0 ISBN 978-3-663-04315-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-663-04315-7

Alle Rechte vorbehalten

Softcover reprint of the hardcover 2nd edition 1926

Vorwort zur ersten Auflage.

Es dürfte selbstverständlich erscheinen, daß eine so knappe Darstellung der synthetisch-organischen Chemie der Neuzeit, wie sie durch den engen Raum der vorliegenden Schrift bedingt ist, auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Hat doch in den letzten Jahrzehnten das eifrige experimentelle Forschen zahlreicher Vertreter der organischen Chemie in planmäßiger Weise nicht nur die alten klassischen synthetischen Verfahren in ihrer Anwendung verbessert und vervollkommenet, sondern auch zur Entdeckung zahlreicher neuer Methoden geführt, und liefert doch intensive Experimentalarbeit noch täglich neues, wertvolles Material.

Ich war bestrebt, diese Errungenschaften so zusammenzufassen, daß alles das deutlich hervortritt, was größere Bedeutung hat oder zu gewinnen verspricht. Wie zu diesem Zwecke das weitschichtige Tatsachenmaterial eingereicht und behandelt wurde, ist aus der nachfolgenden Inhaltsübersicht und der Einleitung ohne weiteres zu erkennen.

Stuttgart, im Februar 1908.

Julius Schmidt.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Bereits im Jahre 1914 machte sich das Bedürfnis nach einer neuen Auflage der „Synthetisch-organischen Chemie der Neuzeit“ geltend. Im Juli 1914 hatte ich mit deren Bearbeitung begonnen, als der Ausbruch des Krieges mich zu den Waffen rief. So mußte ihre endgültige Erledigung auf unbestimmte Zeit verschoben und konnte erst jetzt durchgeführt werden.

Der Inhalt des Buches mußte entsprechend den Fortschritten der organischen Chemie in der langen Zeit, die seit dem Erscheinen der ersten Auflage verstrichen ist, zahlreiche Änderungen und eine erhebliche Erweiterung erfahren. So sind unter anderem neue Kapitel aufgenommen worden über Synthesen von organischen Arsenverbindungen, von Säureglyceriden und Fetten, von Pyrrolabkömmlingen (insbesondere Abbauprodukten des Blut- und Blattfarbstoffes), von organischen Radikalen, von Depsiden und Gerbstoffen.

Im übrigen sind für die Behandlung und Auswahl des Stoffes die gleichen Gesichtspunkte wie bei der ersten Auflage maßgebend geblieben.

Stuttgart, im Dezember 1925.

Julius Schmidt.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Vorwort	V—VI
Inhaltsverzeichnis	VII—XII
Einleitung	1—9
Historische Bemerkungen 1. — Über die Behandlungsweise des Stoffes 3. — Kohlensuboxyd aus Malonsäure 4. — Knallsäuresynthese 5. — Rhodanierung 7. — Cyanate 9.	

Erstes Kapitel.

Synthesen mit Hilfe von katalytischen Prozessen	9—20
Katalytische Hydrierung 9. — Bildung von Äthylchlorid, Beschleunigung der Reaktion zwischen Äthylen und Schwefelsäure 13. — Synthese höherer Glieder der aliphatischen Reihe aus Kohlenoxyd 14. — Kontaktkondensation des Acetylens 17. — Darstellung von Essigsäure und Äthylalkohol aus Acetylen 20.	

Zweites Kapitel.

Bedeutung der Organomagnesiumhaloide für synthetische Zwecke	21—26
---	--------------

Drittes Kapitel.

Synthesen von organischen Arsenverbindungen	26—35
Wichtige Synthesen aliphatischer Arsenverbindungen 27. — Wichtige Synthesen aromatischer Arsenverbindungen 29. — p-Dioxy-m-diamido-arsenobenzol (Base des Salvarsans) 32. — Dichlorhydrat des p-Dioxy-m-diamido-arsenobenzols, „Salvarsan“, 606 33. — Neosalvarsan 34.	

— VIII —

Viertes Kapitel.

Seite

Einige synthetische Ergebnisse aus der Zuckergruppe. Glucoside. Asymmetrische Synthese	36—53
Anlagerung von Kohlenwasserstoffresten an Hexosen 36. — Überführung von Traubenzucker in Methylimidazol 38. — Zusammenhang von carboligatischer Synthese mit carboxylatischem Abbau 40. — Synthese von Glucosiden 44. — Synthese des Mandelnitril-glucosids, Sambunigrins und ähnlicher Stoffe 44. — Synthese des Linamarins und Glykolnitril-cellosids 46. — Synthese des natürlichen l-Amygdalins 48. — Asymmetrische Synthese 49. — Asymmetrische Umlagerung 52.	

Fünftes Kapitel.

Synthesen von Säureglyceriden und Fetten	54—58
Halogenhydrinmethode 54. — Acetonglycerinmethode 55. — Methode von Bergmann 56.	

Sechstes Kapitel.

Synthetische Reaktionen, welche zu Aldehyden und Ketonen führen	59—72
a) Synthesen mit Hilfe der Organomagnesiumverbindungen, der Natriumalkyle und Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Diazomethan 59. — b) Synthesen aromatischer Aldehyde und Ketone, synthetische Verwendung des Knallquecksilbers 61. — c) Umwandlung von Carbonsäuren in ihre Aldehyde 66. — d) Synthesen von Aminoaldehyden und Aminoketonen. — e) Synthese von Cumar- und Coniferaldehyden 69. — f) α -Diketone aus α -Ketoaldoximen mit Hilfe der Diazoverbindungen 70.	

Siebentes Kapitel.

Entstehung von Ketonen und Synthesen mit Hilfe derselben	73—77
Darstellungsmethoden 73. — Reaktionen der Ketene 75.	

Achtes Kapitel.

Dimethylsulfat als Methylierungsmittel	78—84
Historisches 78. — Methylierung von Aminen und Sulfonsäuren 79. — Methylierung von Carbonsäuren 80.	

Neuntes Kapitel.

Seite

Synthesen mit Hilfe von Aziden, Stickstoffwasserstoff und Azodicarbonester	85—103
I. Synthesen von Diazoaminverbindungen oder Triazenen 85. — II. Synthesen von Triazolen mit Diazobenzolimid 88. — III. Synthesen von Tetrazolen aus Diazobenzolimid 90. — IV. Synthesen eines Pyrazolderivats aus Diazobenzolimid 91. — V. Synthesen von Aminen und Aldehyden mit Hilfe der Säureazide 92. — VI. Synthesen mit Hilfe von starren Aziden 93. — Synthesen mit Hilfe von Stickstoffwasserstoff 95. — VII. Verknüpfung von Aminosäuren mit Hilfe der Säureazide 97. — VIII. Synthesen mit Azodicarbonester 101.	

Zehntes Kapitel.

Methoden von E. Fischer zur Synthese von Polypeptiden	103—112
Bedeutung derselben für die Chemie der Eiweißkörper 103. — Nähere Besprechung derselben 105. — Anhang: Verkettung aromatischer Aminosäuren 110.	

Elftes Kapitel.

Synthesen von Pyrrolabkömmlingen (insbesondere Abbauprodukten des Blutes und Blattfarbstoffes)	112—127
Synthese von Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Dipyrrolmethanen 113. — Synthese der Kryptopyrrolcarbonsäure 116. — Synthesen der Phyllopyrrolcarbonsäure 117. — Synthese der Hämatinsäure 118. — Synthese von Tripyrrylmethanen und Tetrapyrroläthänen 119. — Synthesen mittels Magnesylyrrol-Pyrrolphthalein 120. — Synthese einiger Pyridylpyrrole 121. — Synthesen hochmolekularer Pyrrolabkömmlinge 122. — Synthetische Versuche in der Indolgruppe 125. — Bildung von N-Acylindolen 126. — Synthese des 1-Aminocarbazols 127.	

Zwölftes Kapitel.

Synthesen durch Aufspaltung und Umwandlungen zyklischer Basen	128—139
Aufspaltung mit Hilfe von Phosphorhaloiden 128. — Umwandlung zyklischer Basen mit Hilfe von Bromcyan 131. — Synthesen von fettaromatischen Halogenverbindungen und Alkoholen 133. — Zyklische Imine und Bisimine 136.	

Dreizehntes Kapitel.

Seite

Synthesen auf dem Gebiet der Alkaloidchemie, der künstlichen Arzneimittel und in der Puringruppe . . 140—186

Synthesen von Alkaloiden und verwandten Verbindungen 140. — Galegin 140. — Hordenin 141. — Ortho-Hordenin 142. — Bis-(oxyphenyläthyl)-amin, Tyramin 143. — Arecaidin, Arecolin 143. — Piperin 143. — Beziehungen zwischen Konstitution und Pfeffergeschmack 144. — Nicotin 146. — Tropicin 146. — *ψ*-Tropin, Tropin, Atropin, Atropamin, Belladonin, Hyoscyamin, Cocain 147. — Synthetisches Cocain, identisch mit dem natürlichen, und seine Stereoisomeren 149. — Synthese des Cocains aus Succinaldehyd 150. — Zwei racemische Ecgonine 150. — Synthese des *ψ*-Pelleterins 153. — Opiumalkaloide 154. — Papaverin 155. — Laudanin, Laudanosin 155. — Narkotin 155. — Gnoskopin 156. — Hydrastin, Hydrastinin 156. — Die Angosturaalkaloide Cusparin und Galipin 156. — Synthetische Versuche bei Chinaalkaloiden 159. — Neuere Chininderivate 162. — Synthesen in der Puringruppe 165. — Synthetische Arzneimittel 171. — Schlafmittel 173. — „Bayer 205“ 178. — Neuere Lokalanästhetika 179.

Vierzehntes Kapitel.

Synthesen von Farbstoffen, Abbauprodukten derselben und mehrkernigen aromatischen Verbindungen . . . 187—236

Künstliche organische Farbstoffe 187. — Indigoblau 187. — 6,6'-Dibromindigo 191. — Tetrabromindigo 192. — Thioindigorot und Thionaphthenderivate 192. — „Thioindigorot B“ 196. — Schwefelfarbstoffe 197. — Farbstoffe der Indanthrenklasse 201. — Gewinnung sonstiger vom Anthracen sich herleitender Farbstoffe 205. — Synthese vom Schall-Dralleschen Abbauprodukt des Brasilins 207. — Anthocyane (Blüten-, Beeren- und Wurzelfarbstoffe) 209. — Synthese des Pelargonidins und Cyanidins 211. — Mehrkernige aromatische Verbindungen 216. — Triphenylmethyl 218. — Metallketyle 220. — Tetraphenylmethan 221. — Synthese des Hexaphenyläthans 221. — Synthesen von polyphenylierten Äthylenen 222. — Aufbau linearer Phenylketten 224. — Kondensierte mehrkernige Verbindungen 226: Fulven 227. Phenanthrenreihe 229. Triphenylen 234. Perylen 236.

Fünfzehntes Kapitel.

	Seite
Organische Radikale	236—248
Radikale mit zweiwertigem Stickstoff 237. — Diphenylstickstoff 237. — Triphenylhydrazyl 238. — α , α -Diphenyl- β -trinitrophenylhydrazyl 238. — Freie Ammoniumradikale 239. — Tetraäthylammonium 239. — Tetramethylammonium 240. — Pyridiniumradikale 240. — Radikale mit einwertigem Sauerstoff 241. — Phenanthroxyle 241. — Oxanthronyle 243.	

Sechzehntes Kapitel.

Synthesen von Riechstoffen, von hydroaromatischen und diesen nahestehenden Verbindungen	248—282
--	---------

Riechstoffe 248: Cumarin, Heliotropin, Vanillin, Jonon 248. — Cyklolemonylidenpropenal 250. — 2, 4, 6-Trinitro- ψ -butyltoluol 250. — Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und Geruch 250. — Synthesen von monocyclischen, hydroaromatischen und analogen Verbindungen 253. — α) Kohlenwasserstoffe 253. — Sabatier-Senderenssche Methode zur Reduktion; phellandrenartige Kohlenwasserstoffe 254. — Synthese von Methenkohlenwasserstoffen und Menthenen 254. — Homonopinol (Pinenhydrat), β -Pinen 258. — β) Alkohole, Ketone und Carbonsäuren 258: Terpeneol 258; Pulegon 259. — Menthenole und Menthanole 261. — Synthese des natürlichen Inosits 263. — Synthesen von bicyclischen Systemen mit Brückenbindung 264. — Abkömmlinge des Norcarans, Bicyklopentans und Bicyklononans 264. — Synthesen des gewöhnlichen oder Japancamphers 267. — Pinenchlorhydrat („künstlicher Campher“) 268. — Synthesen von Campher, welche praktisches Interesse haben 268. — Synthese des Buccocampfers 270. — Synthese des Camphenilons 271. — Synthesen von Tricyklooctanen, Cyklooctadienen und Dicyklododekatrienen 272. — Kautschuk 274. — Wirksame Teile des dalmatinischen Insektenpulvers 279.

Siebzehntes Kapitel.

synthesen von Depsiden und Gerbstoffen	282—292
---	---------

Depside 283. — Synthese der Lecanorsäure 285. — Eigenschaften der Depside 286. — I. Gerbstoffe der Tannin-klasse 286. — Glucogallin 287. — Chinesisches Tannin 288. — II. Von den Catechinen abgeleitete Gerbstoffe 289. — Künstliche Gerbstoffe 292.

Achtzehntes Kapitel.

Seite

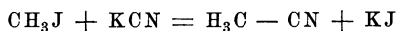
Synthesen verschiedener organischer Verbindungen auf elektrochemischem Wege	292—311
Synthese des Acetylens, der Carbide und des Kalkstickstoffs 292. — Bildungsweise von Quecksilberalkylen 293. — Über den Verlauf der Kolbeschen Synthese von Kohlenwasserstoffen 294. — Synthesen von kohlenstoffreichen aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren usw. 295. — Synthese von Dialdehyden der Fettreihe durch Elektrolyse von Acetalsäuren 297. — Elektrolysen in der Zuckerreihe 299. — Elektrochemische Oxydation aromatischer Kohlenwasserstoffe 300. — Elektrolytische Reduktion von Carbonsäuren und Carbonsäureestern in schwefelsaurer Lösung 301. — Reduktionsverfahren auf katalytisch-elektrolytischem Wege 303. — Reduktion von Succinimiden zu Pyrrolidonen und von aromatischen Aldehyden zu Hydrobenzoinen 303. — Reduktion von Säureamiden und -thioamiden zu Aminen 304. — Elektrolytische Reduktion aromatischer Nitrokörper 305. — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-Octahydrocarbazon und seine Derivate 308. — Synthesen mittels der dunklen elektrischen Entladung 310.	
Namenregister	312—317
Sachregister	318—328

Einleitung.

Historische Bemerkungen. — Über die Behandlungsweise des Stoffes. — Kohlensuboxyd aus Malonsäure. — Knallsäuresynthese. — Rhodanierung. — Cyanate.

Der Begriff Synthese erfährt bekanntlich in der organischen Chemie verschiedene Deutung. Im engeren Sinne versteht man darunter den Aufbau einer Verbindung aus den Elementen oder aus solchen Verbindungen, welche ihrerseits aus den Elementen gewonnen werden können. Als Beispiel sei angeführt die Bildung von Cyanwasserstoff, HCN, beim Überspringen des Induktionsfunken zwischen Kohlenspitzen in einer Stickstoffatmosphäre ¹⁾).

Bisweilen werden als Synthesen solche Bildungsweisen von Kohlenstoffverbindungen bezeichnet, bei denen Kohlenstoffatome, die vorher gar nicht oder nicht direkt miteinander verbunden waren, in Bindung treten, so daß die Aneinanderfügung der Reste von Kohlenstoffverbindungen durch Bindung des Kohlenstoffs an Kohlenstoff erfolgt. Hiernach wäre z. B. die Darstellung des Cyanmethyls aus Jodmethyl nach der Gleichung



ein synthetischer Prozeß, nicht aber die eines Äthers, weil hier der Sauerstoff die Bindung der beiden Reste veranlaßt. Die Fassung des Begriffes Synthese als die Darstellung natürlich vorkommender Substanzen auf künstlichem Wege ist eine so enge,

¹⁾ Wallis, Ann. **345**, 353 (1906).

daß sie nur noch von wenigen ernstlich in Betracht gezogen werden dürfte.

Im weiteren Sinne gebraucht man ihn für die Darstellung komplizierter Substanzen aus einfacheren oder sogar für die Gesamtheit der künstlichen Darstellungsmethoden der Verbindungen.

In vorliegender Schrift schließen wir uns der Auffassung in weiterem Sinne an. Die Synthese steht also dem Abbau, noch umfassender ausgedrückt der Analyse gegenüber, welche die Zerlegung der Stoffe in ihre Bestandteile bezweckt.

Wenn auch die denkwürdige synthetische Darstellung des Harnstoffs durch Wöhler schon im Jahre 1828 erfolgte, so setzte die zielbewußte Pflege der Synthese in der organischen Chemie doch erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts ein. Von da ab ging dann die Entwicklung außerordentlich rasch voran, und es wurden Ergebnisse errungen, welche sowohl für die Wissenschaft als auch für die Industrie von den weitgehendsten Folgen waren.

Wir brauchen nur daran zu erinnern, daß im Jahre 1850 Strecker das Alanin aus Aldehydammoniak, Blausäure und Salzsäure darstellte, daß bald darauf Zinin das Senföl aus Jodallyl und Rhodankalium erhielt, und daß im Jahre 1860 Kolbe die Synthese der Salicylsäure durchführte. Aus synthetischen Bildungsweisen wurde zuerst die Konstitution vieler organischer Verbindungen abgeleitet; so diejenige der Essigsäure auf Grund ihrer Entstehung aus Methylverbindungen, dem Cyan und Natriummethyl, die von Kohlenwasserstoffen zufolge der Bildung aus Halogenalkylen und Zink oder Natrium. Baeyer, E. u. O. Fischer, Gräbe, Kekulé, Fittig, V. Meyer begannen das so außerordentlich fruchtbare Gebiet der Kondensationen zu bearbeiten; es ist die auch so häufig in der Natur stattfindende Bildung komplizierter Körper aus einfachen, indem sich mehrere gleiche oder gleichartige Moleküle zu einem neuen Molekül vereinigen, meist unter gleichzeitigem Austritt von Wasser, Ammoniak usw. Als bald verfügte man nicht nur über Reaktionen zum Aufbau einzelner organischer Verbindungen, sondern über allgemeine Methoden, welche die Synthesen ganzer Körpergruppen gestatten. Sie förderten ein außerordentlich großes experimentelles Material zutage, und ihre theoretische Bedeutung lag, wie schon an-

gedeutet, hauptsächlich in der durch sie gewonnenen Erkenntnis der chemischen Konstitution zahlreicher Verbindungen. 1856 stellte Perkin den ersten Anilinfarbstoff, das Mauvein, her, 1868 synthetisierten Gräbe und Liebermann das Alizarin, und die Riesenerfolge, welche in der Fabrikation von Farbstoffen jeder Nuance, Riechstoffen fast jeden Duftes und von wertvollen Heilmitteln erzielt wurden, lehrten deutlich, was die synthetisch-organische Chemie in rein praktischer Hinsicht zu leisten vermag.

Es fehlt an dieser Stelle der Raum, um auch nur mit einigen wenigen Strichen ein Bild von der Entwicklung der synthetischen Chemie seit Mitte des 19. Jahrhunderts zu entwerfen¹⁾.

Wir wollen aber versuchen, eine Darstellung zu geben von praktisch wichtigen oder von theoretisch interessanten Erfolgen, welche die synthetische Forschung auf dem weiten organisch-chemischen Gebiet in den letzten 20 bis 30 Jahren und insbesondere in jüngster Zeit errungen hat. Vollständigkeit wird hierbei nicht angestrebt; nähere Berücksichtigung sollen insbesondere diejenigen Ergebnisse erfahren, welche in den Lehrbüchern bisher nicht oder nur kurz behandelt worden sind, während die vielen Synthesen, welche allgemein bekannt sind, nur angedeutet zu werden brauchen. Es sollen sich aus dem Bericht die wichtigsten Strömungen erkennen lassen, welche auf dem Gebiet der synthetisch-organischen Chemie in der Neuzeit geherrscht haben und noch maßgebend sind. Gerade in der letzten Absicht ist es begründet, daß nicht die sonst übliche Systematik der organischen Verbindungen zugrunde gelegt wurde. Es erschien zweckmäßiger, den Stoff in Kapitel einzuteilen, von denen einige die Hauptergebnisse enthalten, welche in praktischer, technischer Hinsicht wichtig sind, während andere die Fortschritte kennzeichnen, die rein wissenschaftliches Interesse bieten. Seit einiger Zeit scheint sich die Forschung, die etwa 50 Jahre lang die Benzolabkömmlinge oder aromatische Chemie bevorzugte, in erhöhtem Maße der aliphatischen Chemie zuzuwenden. Der Verarbeitung aliphatischer Produkte haben sich wichtige neue Quellen erschlossen.

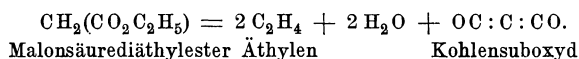
¹⁾ Die deutsche chemische Literatur weist ein älteres systematisches Handbuch der Synthese auf in dem Werke: „*Die synthetischen Darstellungsmethoden der Kohlenstoffverbindungen*“ von K. Elbs (1889); ferner ein „*Lehrbuch der synthetischen Methoden der organischen Chemie*“ von Th. Posner (1903).

Und die Forschung wird zurzeit durch das große und wachsende Interesse an Problemen der physiologischen Chemie wieder mehr und mehr zur Fettreihe geführt. Denn die Hauptvorgänge des pflanzlichen und tierischen Lebens sind aliphatischer Natur.

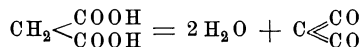
Zu einer Fülle von synthetischen Reaktionen und von Entdeckungen neuer Verbindungen hat das Studium von Diketonen und von Ketonsäureestern (Acetessigester) sowie von Estern der Malonsäure geführt.

Wir verzichten darauf, hier die zahlreichen „Acetessigestersynthesen“ und „Malonestersynthesen“ zu behandeln, da dieselben schon in verschiedenen, leicht zugänglichen Werken eingehende Würdigung erfahren haben¹⁾.

Es soll aber hervorgehoben werden, daß in neuerer Zeit eine sehr einfach zusammengesetzte und interessante Substanz, das **Kohlensuboxyd**, C_3O_2 , zuerst aus Malonsäurediäthylester durch Einwirkung von Phosphorpenoxyd erhalten worden ist²⁾:

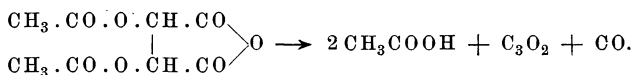


Dasselbe kann aufgefaßt werden als ein intramolekulares Anhydrid der Malonsäure und entsteht auch (neben Essigsäure und Kohlensäure) beim Erhitzen von Malonsäure mit Phosphorpenoxyd unter stark vermindertem Druck³⁾:



Ätherische Lösungen des Kohlensuboxyds kann man auch zweckmäßig aus dem Dibrommalonylchlorid darstellen⁴⁾.

Diacetylweinsäureanhydrid zersetzt sich beim Erhitzen unter Abspaltung von Essigsäure und Bildung von Kohlenoxyd und Kohlensuboxyd:



¹⁾ Man vergleiche z. B. Julius Schmidt, Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie, 3. Auflage, Stuttgart 1922; L. Gattermann, Die Praxis des organischen Chemikers.

²⁾ Diels und Wolf, Ber. **39**, 689 (1906).

³⁾ Diels und Meyerheim, Ber. **40**, 355 (1907); A. Stock und H. Stoltzenberg, Ber. **50**, 498 (1917).

⁴⁾ Man vgl. Chemie in Einzeldarstellungen, herausgegeben von J. Schmidt, 1. Bd. Die Ketene, von H. Staudinger, S. 139. Stuttgart 1912.

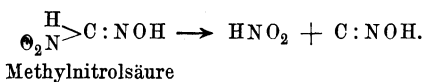
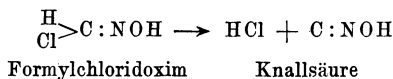
Da das Diacetylweinsäureanhydrid aus Weinsäure, Essigsäureanhydrid und einer Spur konzentrierter Schwefelsäure sehr einfach und in guten Ausbeuten gewonnen werden kann, und auch die Ausbeuten an Kohlensuboxyd mehr als 40 Proz. der Theorie betragen, ist dieser Weg als Darstellungsmethode für das Kohlensuboxyd am besten geeignet¹⁾.

Kohlensuboxyd ist bei gewöhnlicher Temperatur ein Gas, bildet mit Wasser Malonsäure zurück, vereinigt sich mit Ammoniak zu Malonamid, mit Salzsäure zu Malonylchlorid. Mit Sauerstoff reagiert es nicht, beim hohen Erhitzen zerfällt es unter Abscheidung von Kohlenstoff in Kohlenoxyd. Auf Grund dieser Reaktion, wie auch nach seiner Zusammensetzung kann man das leichtflüchtige Kohlensuboxyd dem leichtflüchtigen Nickel-tetracarbonyl an die Seite stellen.

Noch für eine weitere, einfach zusammengesetzte Substanz, nämlich für die **Knallsäure**, $C = NOH$, ist in neuerer Zeit eine interessante Synthese aufgefunden worden, die um so bemerkenswerter ist, als sie auch Aufschluß gibt über den Reaktionsverlauf der ersten, technisch so wichtigen Knallsäuresynthese aus Alkohol und Salpetersäure.

Wieland²⁾ fand nämlich, daß durch Zersetzung der Methylnitrolsäure, $(H)(O_2N)C:NOH$, beim Kochen mit Wasser und verdünnten Säuren neben anderen Produkten Knallsäure entsteht.

Am besten wird hierbei die Knallsäure in Form ihres Silber- oder Quecksilbersalzes erhalten, wenn man die Zersetzung der Methylnitrolsäure in schwach salpetersaurer Lösung in Gegenwart von Silber- oder Quecksilbernitrat in der Hitze vor sich gehen läßt. Die Bildung der Knallsäure erfolgt so wohl auf Grund einer ähnlichen Umsetzung, wie sie von Nef beim Formylchloridoxim entdeckt worden ist:

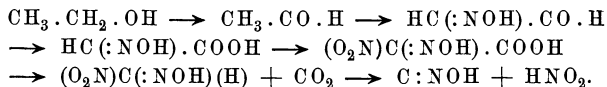


¹⁾ E. Ott und K. Schmidt, Ber. **55**, 2126 (1922); O. Diels, R. Beckmann und G. Tönnies, Ann. d. Chem. **439**, 76 (1924).

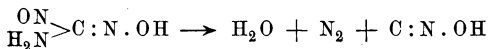
²⁾ H. Wieland, Ber. **40**, 418 (1907).

Die technische Darstellung des in der Sprengstofftechnik als Explosionserreger so außerordentlich wichtigen Knallquecksilbers, $(\text{CN O})_2\text{Hg}$, erfolgt bekanntlich durch die gewaltsame und stürmisch verlaufende Oxydation des Äthylalkohols mit einer Lösung von Quecksilber in konzentrierter Salpetersäure und erfordert einen sehr großen Überschuß an Alkohol. So umfangreich die Literatur der Konstitutionsfrage des Knallquecksilbers ist, so spärlich blieb diejenige von Aufklärungsversuchen des Prozesses seiner Herstellung nach der durch ein Jahrhundert erprobten Vorschrift. Es ist in dieser Richtung eigentlich nur eine Arbeit von L. Wöhler¹⁾ hervorzuheben.

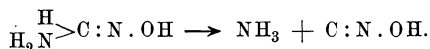
Auf Grund der vorstehend angeführten Knallsäuresynthese läßt sich nun der Weg markieren, der bei der technischen Knallsäuresynthese zurückgelegt wird: Man gelangt vom Äthylalkohol zunächst zum Acetaldehyd, der zuerst den Eintritt stickstoffhaltiger Gruppen gestattet. Unter gleichzeitiger weiterer Oxydation der Aldehydgruppe wird sich die Isonitrosoverbindung in die Nitrosäure verwandeln, und mit der Abspaltung von Kohlensäure läuft schließlich der Prozeß in der vorstehend geschilderten Zersetzung der Methylnitrosäure, in der Entstehung der Knallsäure, aus. Man erhält demnach etwa folgendes Reaktionsschema:



Weitere, in der Neuzeit²⁾ aufgefundene Entstehungsweisen der Knallsäure liegen im Zerfall der Amidomethyl-nitrosolsäure nach dem Schema:



sowie im Zerfall des Formamidoxims oder Isuretins

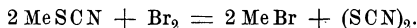


Wie später näher ausgeführt werden soll, ist es neuerdings R. Scholl gelungen, die Knallsäure selbst für synthetische Zwecke nutzbar zu machen.

¹⁾ L. Wöhler, Ber. **38**, 1345 (1905).

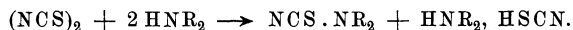
²⁾ H. Wieland, Ber. **42**, 820 (1909).

N. Bjerrum¹⁾ und A. Kirschner gebührt das Verdienst, in jüngster Zeit unsere Aufmerksamkeit auf das **freie Rhodan**, $(\text{SCN})_2$, gelenkt zu haben. Nahezu gleichzeitig ist es E. Söderbäck²⁾ gelungen, Rhodan in Lösungen und fester Form rein darzustellen durch Einwirkung von Brom auf Rhodanide in organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Äther, nach der Gleichung:



Das in Lösung existierende reaktive Rhodan hat mit größter Wahrscheinlichkeit dieselbe Molekulargröße wie das Jod unter den gleichen Bedingungen; das reaktive freie Rhodan würde demnach als Dirhodan, $(\text{SCN})_2$, in Lösung bestehen. Mannigfaltige Umsetzungen bestätigen sein großes Additionsvermögen und seine auffallende Ähnlichkeit mit den Halogenen. Diesbezügliche Versuche sind außer von den genannten Autoren von H. Lecher³⁾ und seinen Mitarbeitern, F. Challenger⁴⁾, H. P. Kaufmann⁵⁾ und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden. Die Additionsreaktionen des Rhodans bedeuten eine wertvolle Methode der präparativen Darstellung vieler Rhodanide und daraus erhältlicher Derivate (Mercaptane, Disulfide, Sulfonsäuren, Senföle usw.). Die Auswahl der zu rhodanierenden Stoffe ist sehr groß, und wir beschränken uns darauf, einige Beispiele herauszugreifen.

Läßt man Rhodanlösung zu überschüssigem Ammoniak oder Amin fließen, so verläuft die Umsetzung glatt nach dem Schema



Aus Rhodan und Diäthylamin erhält man so das Diäthylamid der unterrhodanigen Säure $\text{NCS} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ein angenehm riechendes Öl, welches im Hochvakuum destilliert werden kann.

¹⁾ N. Bjerrum und A. Kirschner, „Die Rhodanide des Goldes und das freie Rhodan“. Kopenhagen, Host und Sohn, 1918; die interessante Studie ist auch in deutscher Sprache erschienen.

²⁾ E. Söderbäck, *Ann.* **419**, 217 (1919).

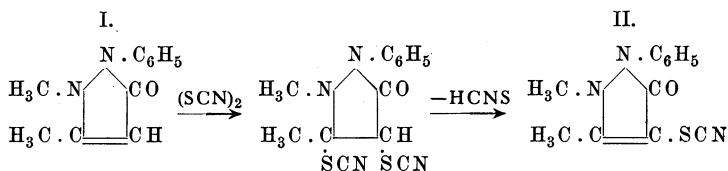
³⁾ H. Lecher und Mitarbeiter, *Ber.* **54**, 632 (1921); **55**, 1474, 1481, 1483 (1922); **56**, 1104 (1923).

⁴⁾ F. Challenger, *Journ. Chem. Soc.* **123**, 1046 (1923).

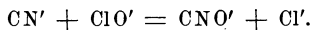
⁵⁾ H. P. Kaufmann und Mitarbeiter, *Ber.* **56**, 2514 (1923); **57**, 923 (1924).

Aus Ammoniak und Rhodan in Äther erhält man leicht eine farblose Lösung, welche zweifellos das Amid der unter-rhodanigen Säure NCS.NH_2 enthält. Dieses Rhodanamin, welches dem Raschigschen Chloramin entspricht, konnte nur als Rohprodukt isoliert werden. Es verbleibt beim Eindampfen seiner ätherischen Lösung im Hochvakuum bei tiefer Temperatur als farbloses Öl, welches wie Formaldehyd riecht. Wenig über 0° verpufft es bereits spontan. Die Eigenschaften der interessanten Verbindung lassen sich aber an ihrer relativ beständigen ätherischen Lösung studieren, und ihre Zersetzung durch Säuren ermöglichte eine indirekte Bestimmung der Zusammensetzung.

Bringt man auf eine Lösung von Antipyrin (I) in Chloroform Rhodan im gleichen Lösungsmittel zur Einwirkung, so erhält man neben rhodanwasserstoffsäurem Antipyrin das aus Benzol oder Aceton gut kristallisierende 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-rhodan-5-pyrazolon, kurz genannt 4-Rhodanantipyrin (II):



Bildungsweise von **Cyanaten**¹⁾. Beim Vermischen äquivalenter Mengen von Javellescher Lauge und Cyankaliumlösung vollzieht sich unter starker Wärmetönung recht glatt eine Umsetzung im Sinne der Gleichung:



Schon nach kurzem Stehen der Lösung ist fast alles Hypochlorit verschwunden, und die Lösung entwickelt beim Ansäuern Ströme von Kohlendioxyd und Cyansäure.

Diese Beobachtung läßt sich verwerten, um die historisch so wichtige **Harnstoffsynthese** im Rahmen einer Vorlesung vom Kaliumcyanid aus durchzuführen: 100 ccm einer aus 2-n-Kalilauge durch Einleiten der berechneten Menge Chlor bereiteten Javelleschen Lauge werden, ohne zu kühlen, mit 50 ccm 2-n-

¹⁾ W. Marckwald und M. Wille, Ber. 56, 1325 (1923).

Cyankaliumlösung versetzt. Die Lösung entfärbt sich augenblicklich. Sie wird zum Sieden erhitzt, in eine Abdampfschale gegossen, 50 ccm 2-n-Ammoniumchloridlösung zugefügt und auf etwa das halbe Volumen eingedampft. Die Lösung wird in ein Kölbchen gegossen, abgekühlt und mit viel konzentrierter Salpetersäure versetzt. Es findet spontan oder sicher beim Anreagen reichliche Kristallisation von Harnstoffnitrat statt.

Erstes Kapitel.

Synthesen mit Hilfe von katalytischen Prozessen.

Wie auf allen Gebieten der Chemie, so haben auch auf demjenigen der Synthese in der Neuzeit katalytische Prozesse eine hervorragende Bedeutung erlangt.

Katalytische Hydrierung.

Die katalytischen Hydrierungen sind seit einiger Zeit ein viel gebrauchtes Mittel, um neue Substanzen aus ungesättigten organischen Stoffen durch Aufhebung der mehrfachen Bindungen mit Wasserstoff herzustellen. Aber auch dort, wo die alten Reduktionsverfahren nicht versagen, sind die katalytischen Methoden ein vorteilhafter Ersatz geworden, so besonders von Natriumamalgam, aber auch von Natrium und Alkohol oder Jodwasserstoff. Es kommen insbesondere zwei Verfahren in Betracht:

1. Die Hydrierung bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck unter Verwendung von fein verteilten oder kolloidalen Platinmetallen oder deren Verbindungen als Katalysatoren, hauptsächlich von Platin nach S. Fokin oder R. Willstätter¹⁾, oder von kolloidalem Palladium z. B. nach C. Paal²⁾.

2. Die Hydrierung unter dem katalytischen Einfluß von unedlen Metallen oder deren Oxyden bei höherer Temperatur

¹⁾ R. Willstätter und E. W. Mayer, Ber. **41**, 1475 (1908); R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, Ber. **54**, 113 (1921).

²⁾ Paal und Hartmann, Ber. **42**, 2239 (1909); O. Stark, Ber. **46**, 2335 (1913).

und hohem Druck, vornehmlich Nickel nach Sabatier-Senderens¹⁾ oder von Metalloxyden nach W. Ipatiew. Bei geeigneter Herstellung eignen sich auch unedle Metalle zur Hydrogenisation von mehrfachen Bindungen bei Zimmertemperatur und ohne Überdruck²⁾.

Neben den Äthylen- und Acetylenverbindungen werden die Gruppen $N=N$, $N=C$, $N=O$ und $C\equiv N$ sehr leicht reduziert. Bei der Reduktion mit Platinmetallen leistet die Gruppe $C=O$ der Aldehyde und Ketone einen größeren Widerstand, doch ist in mehreren Fällen die Reduktion zu Alkoholen, sowie auch diejenige der Benzoldoppelbindungen namentlich R. Willstätter geglückt.

Ganz allgemein läßt sich von den katalytischen Hydrierungen sagen, daß sie ein wertvolles Hilfsmittel zur Gewinnung neuer Substanzen geworden sind³⁾.

Wir beschränken uns darauf, nachfolgende Beispiele herauszugreifen.

Eingehende Studien über Hydrogenisation ungesättigter Verbindungen durch gasförmigen Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalem Palladium wurden von Paal⁴⁾ und seinen Mitarbeitern durchgeführt und auch auf den einfachsten Kohlenwasserstoff mit Kohlenstoffdoppelbindung, das Äthylen, angewandt. Dabei zeigte sich, daß beim Zusammenbringen gleicher Volumina Äthylen und Wasserstoff mit einer wässerigen Lösung von kolloidalem Palladium schon bei gewöhnlicher Temperatur Übergang des Äthylens in Äthan eintritt: $H_2C:CH_2 + H_2 \rightarrow H_3C.CH_3$. Die Hydrogenisation des Äthylens vollzieht sich im flüssigen Palladiumhydrosol, welches in Gegenwart von Wasserstoff in Palladiumwasserstoffhydrosol übergeht, das seinen Wasserstoff auf das in der wässerigen Flüssigkeit gelöste Äthylen

¹⁾ Compt. rend. **158**, 1351 (1913); **159**, 190, 326 (1914). Zeitschr. f. angew. Chem. **28**, 365 (1915).

²⁾ C. Kelber, Ber. **49**, 55 (1916); **57**, 136, 142 (1924).

³⁾ Von zusammenfassenden Schilderungen des Gebietes erwähnen wir: A. Skita, Über katalytische Reduktion organischer Verbindungen. Chemie in Einzeldarstellungen, herausgegeben von J. Schmidt, 2. Bd. Stuttgart, Enke, 1912. A. Skita, Ber. **55**, 139 (1922). J. v. Braun, Zeitschr. f. angew. Chem. **37**, 349 (1924); dazu W. Meigen, ebenda, S. 735.

⁴⁾ Paal und Hartmann, Ber. **42**, 2239 (1909); O. Stark, Ber. **46**, 2335 (1913).

überträgt. Der Prozeß geht so lange fort, als noch Äthylen und Wasserstoff im Gasgemisch vorhanden sind.

Durch katalytische Hydrierung können die ungesättigten aliphatischen in die entsprechenden gesättigten Säuren übergeführt werden. So gelingt mit Hilfe von kolloidalem Palladium bei gewöhnlicher Temperatur durch Einwirkung von Wasserstoff die Hydrierung von Ölsäure zu Stearinsäure sowie diejenige verschiedener Gemische von Glycerinestern gesättigter und ungesättigter, aliphatischer Säuren, wie sie in pflanzlichen und tierischen Fetten vorliegen¹⁾. So z. B. können Ricinusöl, Olivenöl, Lebertran, die reich an Glyceriden ungesättigter Säuren sind, nach diesem Verfahren so gut wie vollständig hydriert und dadurch in hochschmelzende, kristallinische, talgähnliche Massen verwandelt werden. Technisch ist von Bedeutung, daß sich an Stelle von Palladium auch andere Katalysatoren, z. B. fein verteiltes Nickel, an Stelle von Wasserstoff auch technische Wasserstoffgemische verwenden lassen. Aus Ölen sowie weichem und niedrig schmelzendem Talg können auf diese Weise härtere, höher schmelzende Materialien erhalten werden, die sich in manchen Fällen auch durch sonstige Eigenschaften, wie besseren Geschmack und größere Haltbarkeit, vom Ausgangsprodukt unterscheiden. Die von Normann herrührende technische Fetthärtung mit Nickel als Katalysator hat deshalb praktische Bedeutung erlangt²⁾.

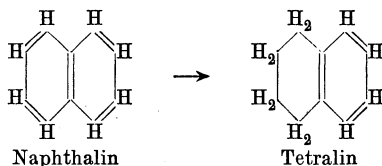
1, 2, 3, 4-Tetrahydronaphthalin oder Tetralin ist in neuerer Zeit durch die Laboratoriumsversuche von G. Schroeter³⁾ und durch die in den Tetralinwerken in großem Maßstab geleistete Arbeit zu einem besonders leicht zugänglichen Kohlenwasserstoff geworden. Zu seiner technischen Darstellung wird Naphthalin in geschmolzenem Zustand durch Behandeln mit fein verteilten, leicht schmelzbaren Metallen „entgiftet“, d. h. insbesondere von schwefelhaltigen, für Katalysatoren schädlichen

¹⁾ Paal und Roth, Ber. **41**, 2282 (1908); **42**, 1541 (1909).

²⁾ Man vergleiche die systematische Untersuchung über die modernen technischen Fetthärtungsverfahren von Ubbelohde und Svanoe, Zeitschr. f. angew. Chem. **32**, 257, 269, 276 (1919). Normann, Zeitschr. f. angew. Chem. **35**, 437 (1922). Jean de Roubaix, Bull. Soc. Chim. Belgique **33**, 193. Ch. Z. **1924**, II, 1031.

³⁾ G. Schroeter, Ann. **426**, 1, 17, 83 (1922).

Verbindungen befreit und dann bei Gegenwart von Nickelsalzen in Röhrautoklaven unter Druck mit Wasserstoff behandelt:



Nach Erreichung der Tetrahydrierung verlangsamt sich die Wasserstoffaufnahme.

Die Hydrierung verläuft exothermisch; Wärmezufuhr ist nur zur Einleitung der Reaktion erforderlich.

Das Tetralin des Handels ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedep. 206 bis 208°, besitzt gutes Lösungsvermögen für Schwefel, Fette, Harze und viele andere organische Substanzen. Es findet deshalb technische Verwendung als Lösungsmittel, zur Herstellung von Firnissen und Lacken, ferner in Mischung mit Benzol und Alkohol als Betriebsstoff für Motoren.

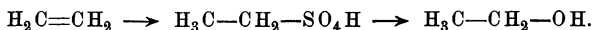
Die Substitutionsvorgänge in der aromatischen Hälfte des Tetralins folgen anderen Gesetzen als beim Naphthalin¹⁾. Reaktionen wie die Nitrierung, Bromierung, Chlorierung liefern ein Gemenge der hinterher durch Destillation und Ausfrieren zum Teil gut trennbaren *ar*- α - und *ar*- β -Substitutionsprodukte, während beim Naphthalin so gut wie ausschließlich α -Verbindungen entstehen und die entsprechenden β -Stoffe nur auf mehr oder weniger umständlichen Umwegen zugänglich sind; andere Reaktionen, so die bei Gegenwart von Aluminiumchlorid sich abspielende Angliederung von Carboxyl-, von Alkyl- und Acylresten, verlaufen fast ausschließlich in der β -Richtung, während umgekehrt beim Naphthalin unter denselben Bedingungen ein oft kaum zu trennendes Gemisch von α - und β -Verbindungen gebildet wird. Nun gibt das Tetralin recht leicht Wasserstoff ab, um sich in den Naphthalinkomplex zu verwandeln, und ebenso lassen sich seine Substitutionsprodukte wieder zu Naphthalinderivaten dehydrieren. So liegt hier eine Methode vor, um Glieder der Naphthalinreihe, die bisher nur mit großer Mühe zu fassen waren, auf dem Umweg über das Tetralin darzustellen.

¹⁾ J. v. Braun, E. Hahn und J. Seemann, Ber. **55**, 1687 (1922).

Bildung von Äthylchlorid¹⁾, Beschleunigung der Reaktion zwischen Äthylen und Schwefelsäure.

Die immer mehr an Bedeutung gewinnende Ausnutzung der Brennstoffe läßt es als dringende Notwendigkeit erscheinen, die wertvollen Bestandteile der Destillationsgase der Kohle nicht ausschließlich in wärmetechnischer Ausnutzung zu verbrennen, sondern sie der Synthese hochwertiger Produkte zuzuführen. Hierfür kommt unter anderen das Äthylen, ausgezeichnet durch seinen schon im vorstehenden hervorgehobenen ungesättigten Charakter und seine Reaktionsfähigkeit, in Frage. Das Äthylen steht jetzt durch die Untersuchung von Berl und Schmidt²⁾ über die Anreicherung von Gasbestandteilen aus Gasgemischen mittels aktiver Kohle als fast chemisch reiner Stoff zur Verfügung. Die Anlagerung von Chlorwasserstoffgas an Äthylen unter Bildung von Äthylchlorid wird durch die Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid günstig beeinflusst. Der Wert des Äthylchlorids liegt in seiner Verseifungsmöglichkeit zu Äthylalkohol, auch ist es brauchbar als Alkylierungsmittel und besitzt durch seine physiologischen Eigenschaften pharmazeutische Bedeutung.

Äthylalkohol kann, wie schon seit langem bekannt ist, erhalten werden, indem man Äthylen mittels Schwefelsäure in Äthylschwefelsäure überführt und letztere durch Kochen mit Wasser verseift.



Da das Äthylen aus Acetylen und letzteres aus Kohlenstoff und Wasserstoff gewonnen werden kann, so bedeutet diese Reaktion eine Totalsynthese des Alkohols aus den Elementen.

Um die Reaktion zwischen Äthylen und Schwefelsäure zur technischen Gewinnung von Alkohol aus dem Kokereigas nutzbar zu machen, haben Glud und Schneider³⁾ eine Reihe von Substanzen auf ihr Vermögen, diese Reaktion zu beschleunigen, untersucht. Wolfram-, Molybdän-, Uran-,

¹⁾ E. Berl und J. Bitter, Ber. **57**, 95 (1924).

²⁾ E. Berl und O. Schmidt, Zeitschr. f. angew. Chem. **35**, 633 (1922).

³⁾ W. Glud und G. Schneider, Ber. **57**, 254 (1924).

Vanadinsäure bei Gegenwart von Quecksilber leisteten zu wenig. Bei einigen weiteren Substanzen, z. B. bei Calciumsulfat, Bleisulfat, Ferrisulfat, Cuprisulfat (wasserfrei) und besonders auch bei Ferri-Ammoniumalaun war eine günstige Wirkung zu beobachten. Als hervorragender Beschleuniger wurde aber Silbersulfat erkannt, auch nach Untersuchungen von W. Lommel und R. Engelhardt¹⁾. Dieser Katalysator ermöglicht z. B. in gleicher Zeit schon bei gewöhnlicher Temperatur (etwa 20°) eine bedeutend größere Äthylenaufnahme, als mit gewöhnlicher Schwefelsäure erst bei 80° zu erreichen ist. Wird die mit dem Katalysator vorbereitete Säure auf etwa 40° erwärmt, so wird in gleicher Zeit fast das Dreifache an Äthylen absorbiert als ohne Katalysator bei 80°. Die Wirkung des Silbers ist im Gegensatz zu den anderen Beschleunigern, deren Wirkung meist schnell nachläßt, eine viel länger anhaltende, so daß man durch den Silberzusatz in gleichen Zeiten eine viel höhere Konzentration an Äthyl-Schwefelsäure erreichen kann. Als günstigste Zusatzmenge von Silbersulfat hat sich $\frac{1}{2}$ bis 1 Proz. des Gewichts an Schwefelsäure erwiesen. Abgesehen von der großen technischen Bedeutung, die dieser Katalysator hat — der sich übrigens durch Elektrolyse leicht zurückgewinnen läßt —, ist er auch für die Gasanalyse mit Erfolg anwendbar, um Äthylen neben anderen schweren Kohlenwasserstoffen zu bestimmen.

Synthese höherer Glieder der aliphatischen Reihe aus Kohlenoxyd²⁾.

Ein wichtiges Problem der Kohlenchemie ist die Herstellung von flüssigen, als Motorenbetriebsstoff geeigneten Verbindungen durch Aufbau aus Kohlenoxyd und Wasserstoff, den Produkten der restlosen Vergasung der Kohle. Franz Fischer und seine Schüler haben sich in den letzten Jahren eingehend mit diesem Problem beschäftigt

¹⁾ W. Lommel und R. Engelhardt, Ber. **57**, 848 (1924). Anmeldung F 50161, IV/120 und Auslandspatente der Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer u. Co., Leverkusen.

²⁾ Franz Fischer und H. Tropsch, Ber. **56**, 2428 (1923). Badische Anilin- und Soda-Fabrik, D. R.-P. 293 787, 295 202 und 295 203 (1914).

und haben zuerst die Bildung von Formiaten aus Kohlenoxyd und Basen und ihre thermische Zersetzung zu flüssigen Verbindungen wie Methylalkohol, Aceton usw. studiert¹⁾, ein Prozeß, der seit 50 Jahren wiederholt das Interesse der Chemiker erweckt hat. Sie haben dann weiter versucht, Bildung und Zersetzung der Formiate in einem Prozeß zu vereinigen und haben zahlreiche Kontakte, die zur vorübergehenden Formiatbildung mit den verschiedensten durch Kohlenoxyd unter Druck in Formiat umwandelbaren Basen und Salzen ausgestattet waren, geprüft. Die Verwendung von auf Trägern ausgebreiteten Basen, wie Lithiumcarbonat auf Bimsstein, Calciumoxyd usw., ergaben beim Überleiten von feuchtem Kohlenoxyd unter Druck bei 400° keine Bildung flüssiger organischer Reduktions- oder Kondensationsprodukte. Erst als das Alkali auf Metalle wie Eisenspäne aufgebracht wurde, erfolgte die Bildung von wässerigen und öligen Flüssigkeiten, die also als Reduktionsprodukte des Kohlenoxyds zu betrachten sind. Ähnliche Ergebnisse wurden erhalten, wenn statt Kohlenoxyd + Wasserdampf Wassergas zur Verwendung kam. Dabei sind sowohl die wasserstoffübertragenden Metalle als auch die erwähnten basischen Stoffe notwendig. Die wissenschaftliche Aufklärung des ganzen Prozesses fehlt noch.

Die Reduktion des Kohlenoxyds geschah in der Weise, daß Wassergas hergestellt, von Schwefelverbindungen möglichst gereinigt und dann auf 150 Atm. komprimiert wurde. Dann wurde das Gas durch einen rohrförmigen, elektrisch geheizten Hochdruckapparat bei einer Temperatur von 400 bis 450° geschickt. Der Kontaktraum war mit Frässpänen aus Eisen gefüllt, die z. B. mit Kaliumcarbonat überzogen waren. Unter diesen Bedingungen schied sich in dem unter Druck stehenden, kalt gehaltenen Auffanggefäß eine Reaktionsflüssigkeit aus, die aus einer wässerigen und aus einer öligen Schicht bestand, und zwar meist im Verhältnis von 1 Tl. Öl auf 2 Tle. wässrige Schicht; letztere bestand meist zu $\frac{1}{5}$ aus einem Gemisch von aliphatischen Alkoholen, Aldehyden und Ketonen neben freien Fettsäuren, so daß also das Hauptprodukt ölicher Natur war. Das Öl bestand aus Kohlenwasserstoffen, Fettsäuren, Estern,

1) Abh. Kohle 6, 330, 355, 366 (1921).

aliphatischen Aldehyden, Ketonen und Alkoholen. Es sind Säuren vorhanden bis zu $C_8H_{16}O_2$, der Aufbau der Säuren aus dem Kohlenoxyd geht also recht weit hinauf.

Die Zusammensetzung des im Druckapparat aus Wassergas erhaltenen Reaktionsproduktes läßt erkennen, daß hier ein äußerst komplexes Gemisch der verschiedensten aliphatischen Verbindungen vorliegt. Die niedrigsiedenden wie Aceton, Methylalkohol und eventuell auch noch Äthylalkohol werden sich durch fraktionierte Destillation verhältnismäßig leicht gewinnen lassen und so für chemische Zwecke oder als Lösungsmittel verwendbar sein. Die höher siedenden öligen Anteile, deren Trennung praktisch kaum möglich sein wird, kommen dagegen als Motorenbetriebsstoff in Frage.

Mit dem wasserdampf-flüchtigen Öl, das den Namen Synthol¹⁾ erhalten hat, wurden einige Fahrversuche ausgeführt, welche seine Brauchbarkeit als Motorenbetriebsstoff ergaben. Das Synthol läßt sich durch Erhitzen im Autoklaven auf 400 bis 450° in ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen umwandeln, dessen niedrig siedende Teile benzinartig sind, während die höher siedenden Bestandteile ausgesprochenen Petroleumgeruch zeigen. Sie erhielten die Bezeichnung Synthol²⁾.

Zusammenfassend läßt sich also anführen: Die aus Kohlenoxyd synthetisierten Gemische der wasser-schwerlöslichen oder wasser-unlöslichen, aus Alkoholen, Ketonen, Aldehyden usw. bestehenden Reaktionsprodukte werden mit dem Namen „Synthol“ belegt, von der Erkenntnis ausgehend, daß es sich weder um eine einheitliche chemische Verbindung, noch um eine einheitliche Klasse von chemischen Verbindungen handelt und in der Absicht, durch die Art des Namens zum Ausdruck zu bringen, daß synthetische Substanzen ölartiger Natur vorliegen. Die wasser-löslichen Produkte Methylalkohol, Äthylalkohol, Propylalkohol und Aceton sind die Vorstufen zur Bildung der wasser-unlöslichen, ölartigen Stoffe, also des eigentlichen Synthols. Deshalb wird das wasser-unlösliche Gemisch der Vorstufen Prosynthol genannt. Beim Erhitzen des Synthols im Autoklaven unter Druck bei Abwesenheit von Kohlenoxyd, wenn also keine Möglichkeit

1) Synthol = synthetisches Öl.

2) Synthol = synthetisches Benzin.

einer weiteren Kohlenoxydanlagerung mehr vorliegt, geht es unter Abscheidung von Wasser in ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen mit ausgesprochenem Petroleumgeruch über. Vermutlich gehen hierbei die höheren Alkohole unter Wasserabspaltung in Olefine und diese unter Ringschließung in Naphthene über. Dieses in Petroleum bzw. Benzin umgewandelte Synthol erhält den Namen Synthin, so daß die Produkte des aus dem Kohlenoxyd durchgeführten Aufbaues genetisch geordnet die Reihe ergeben: Prosynthol \rightarrow Synthol \rightarrow Synthin, von denen die ersten beiden sauerstoffhaltig, das letztere sauerstofffrei ist.

Die technische Herstellung von Synthol muß sehr verbessert werden, bis sie wirtschaftlich wird. Es wäre von großer Bedeutung, wenn es gelingen würde, ausgehend von geeigneter Kohle, der man erst durch trockene Destillation den Urteer entzogen hat, auf dem Wege über die Vergasung des Halbkoks zu Wassergas, durch die Umwandlung des Wassergases zu Synthol, also zu leicht siedenden Motorenbetriebsstoffen in beliebigem Ausmaß zu gelangen in Ländern, die kein Erdöl, aber Kohle haben. Das Verarbeitungsschema der Kohle würde sich dann wie folgt darstellen. Aus der Kohle zunächst: Halbkoks, Urteer, Urbenzin und Urgas; aus dem Halbkoks: Wassergas, Ammoniak, Schwefelwasserstoff; aus dem Wassergas: Prosynthol, Synthol und eventuell Synthin.

Kontaktkondensation des Acetylens¹⁾.

Berthelot hat bereits 1858 festgestellt, daß Chloroform sich bei Rotglut unter dem Einfluß von metallischem Kupfer unter Bildung von Acetylen zersetzt, während Bromoform unter den gleichen Bedingungen, besonders aber beim Ersatz des Kupfers durch Eisen, neben Acetylen auch Benzol liefert. Diese wichtige Reaktion, die Berthelot auf eine Kondensation des Acetylens in statu nascendi zurückführte, zeigte den Übergang von einfacheren zu komplizierteren Formen und wurde so zur klassischen Grundlage der synthetisch-chemischen Theorien. Trotzdem blieb die pyrochemische Polymerisation des Acetylens zu Benzol, $3\text{C}_2\text{H}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_6$, lange Zeit ziemlich unbeachtet.

¹⁾ N. Zelinsky, Ber. 57, 264 (1924).

1912 beginnen dann die wichtigen Arbeiten von R. Meyer¹⁾ über die pyrogenen Kondensationen des Acetylens. Durch diese Versuche sollte die Frage entschieden werden, inwiefern die Produkte ähnlicher Kondensationen mit den im Steinkohlenteer vorkommenden Verbindungen identisch sind, und welche Ausbeuten an „Acetyleneer“ man bei der Kondensation des Acetylens erzielen kann. Bei den Versuchen von R. Meyer und seinen Mitarbeitern wurden aus diesem Teer über 30 Verbindungen isoliert, von denen die meisten auch bei der Destillation der Steinkohle gebildet werden. Die Reaktion verlief ohne Katalysatoren, das Acetylen wurde mit Wasserstoff oder indifferenten, methanreichen Gasen verdünnt. Trotz der Verdünnung verlief die Reaktion unter bedeutender Zersetzung des Acetylens, erkennbar an der Abscheidung von Ruß. Auch unter Berücksichtigung der späteren Versuche von Hilpert²⁾ sowie von Tschitschibabin scheint die Annahme begründet zu sein, daß das Problem einer glatten Umwandlung des Acetylens in aromatische Kohlenwasserstoffe bisher als ungelöst zu betrachten war.

In jüngster Zeit teilt Zelinsky die Ergebnisse von Versuchen mit über die Kondensation des Acetylens in Gegenwart von aktivierter Holzkohle als Kontaktsubstanz, die im Weltkrieg als Füllmaterial der Schutzmasken eine so wichtige Rolle gespielt hat. Die Kondensation des Acetylens geht hierbei so leicht vonstatten, daß sie als Vorlesungsversuch demonstriert werden kann. Die für die möglichst hohe Ausbeute an Kondensat günstigste Geschwindigkeit des Gasstromes beträgt 20 Liter pro Stunde, die Temperatur von 650° ist die geeignetste. Während die früheren Versuche zu dem Schluß führten, daß die Bildung aromatischer Kohlenwasserstoffe bei der Kondensation des Acetylens nur den Charakter eines Nebenvorganges hat und die Zersetzung des Acetylens in seine Elemente die dominierende Rolle spielt, ergaben die Versuche mit Holzkohle gerade das Entgegengesetzte: Die Hauptmasse des Acetylens kondensiert sich zu aromatischen Produkten,

¹⁾ R. Meyer, Ber. **45**, 1609 (1912); **46**, 3183 (1913); **47**, 2765 (1914); **50**, 422 (1917); **51**, 1571 (1918); **53**, 1261 (1920).

²⁾ J. Hilpert, Ch. Z. **1919**, I, 709.

unter denen Benzol vorherrscht, während ein nur ganz geringer Teil des Acetylens tiefergehende Zersetzung erleidet. Die Teerausbeute übersteigt 70 Proz. Außer Benzol wurden in den einzelnen Fraktionen nachgewiesen: Diacetylen, $\text{HC}:\text{C}:\text{C}:\text{CH}$, Toluol, p-Xylol, Styrol, Inden, Naphthalin, Fluören, Anthracen.

Der Acetylteer enthält also sämtliche Hauptrepräsentanten der aromatischen Kohlenwasserstoffe.

Vergleicht man die Angaben von R. Meyer mit denen von Zelinsky, so ersieht man, daß der unter der Kontaktwirkung der Holzkohle entstehende Acetylteer sich scharf von dem unter anderen Bedingungen erhältlichen unterscheidet. Ersterer ist unverhältnismäßig reicher an Leichtöl; das Mittel- und das Schweröl sind darin in Mengen enthalten, welche sich den Normen der Koksteerprodukte nähern und erheblich geringer sind als die im Meyerschen Teer vorhandenen Quantitäten. Was das Pech anbetrifft, so ist dessen Menge in ersterem Teer sehr gering (6,8 Proz.) im Vergleich zum Pechgehalt des Koksteers (30,5 bis 44,35 Proz.) und des Teers von Meyer (28,6 bis 41,6 Proz.).

Benzin aus Acetylen. Die Reduktion der bis zu 150° siedenden Anteile des Leichtöls aus Acetylteer über Nickel ergab ein Gemenge zyklischer Kohlenwasserstoffe mit überwiegendem Gehalt an Cyclohexan, Siedep. 70 bis 110°; das Produkt stellt ein synthetisches Benzin von guter Qualität dar. Die Kondensation von Acetylen unter dem Einfluß von Platin und Palladium ist mit dem gleichzeitigen Zerfall von einem Teil des Acetylens verbunden, und der Katalysator bedeckt sich mit Ruß. Frisch reduziertes Nickel ruft im Kontakt mit Acetylen bei 180° einen dreifachen Effekt hervor: 1. Rasche Spaltung von Acetylen unter Abscheidung von Kohle und Wasserstoffentbindung sowie Polymerisation zu aromatischen Kohlenwasserstoffen. 2. Kondensation von Acetylen zu einem festen Kohlenwasserstoff, welcher mit Cupren, $[\text{C}_7\text{H}_6]_x$, [wohl Hexaphenyl-cyclohexan, $\text{C}_6\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5)_6$] identisch ist. 3. Hydrogenisation von Acetylen und der aus letzterem entstandenen gesättigten und aromatischen Kohlenwasserstoffe. Allen diesen Kontaktsubstanzen gegenüber weist die Durchführung der Kondensation von Acetylen im Kontakt mit aktivierter Kohle

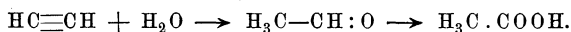
wesentliche Vorteile auf, und unter den Kondensationsprodukten nimmt Benzol den ersten Platz ein.

Daraus ergibt sich die Frage, ob die Synthese des Benzols aus Acetylen bzw. aus Calciumcarbid zu technischer Bedeutung gelangen könnte. Zelinsky beantwortet sie wie folgt: Da nunmehr erwiesen ist, daß auch eine glatte Kondensation des Acetylens zu Benzol möglich ist, so scheint es nicht ausgeschlossen zu sein, daß in absehbarer Zeit bei erhöhter Nachfrage nach aromatischen Kohlenwasserstoffen die letzteren nicht nur auf dem Umweg über den Steinkohlenteer, sondern vielleicht auch unmittelbar aus der Kohle über das Calciumcarbid mit wirtschaftlichem Erfolg gewonnen werden könnten. Die klassische Acetylen-Benzol-Synthese von Berthelot würde dann, wenn auch in modifizierter Form, die Grundlage der Fabrikation von Benzol, Naphthalin und anderen aromatischen Kohlenwasserstoffen bilden können.

Nach Versuchen von Ipatiew¹⁾ polymerisiert sich Äthylen und auch Isobutylen beim Erhitzen unter Druck zu naphthenartigen Kohlenwasserstoffen.

Darstellung von Essigsäure und Äthylalkohol aus Acetylen.

Durch Anlagerung von Wasser an Acetylen unter der katalytischen Wirkung von Quecksilbersalzen erhält man Acetaldehyd, der leicht zu Essigsäure oxydiert werden kann.



Die praktische Ausführung der Reaktion wurde in den letzten Jahren derart vervollkommnet, daß sie zu dem großen Erfolg der Essigsäurefabrikation geführt hat.

Der Acetaldehyd, der nach vorstehendem Schema unter dem Einfluß von Katalysatoren aus Acetylen bzw. Calciumcarbid erhalten wird, kann auch zu Alkohol reduziert werden, so daß das Calciumcarbid auch Bedeutung für die technische Gewinnung von Alkohol zu gewinnen scheint²⁾.

¹⁾ W. Ipatiew, Ber. **44**, 2978 (1911).

²⁾ Grünstein, Zeitschr. f. angew. Chem. **32**, 335 (1919).

Zweites Kapitel.

Bedeutung der Organomagnesiumhaloide für synthetische Zwecke.

Von Organometallen kamen bis vor 25 Jahren fast ausschließlich die Alkylverbindungen des Zinks und des Quecksilbers, sowie die Natrium- und Kupferverbindungen der Acetylene für Zwecke der Synthese in Betracht. Besonders wichtig erschienen die Zinkalkyle, deren Entdeckung durch Frankland in das Jahr 1849 fällt und deren Verwendung zur synthetischen Darstellung von primären, sekundären, tertiären Alkoholen, Oxy-säuren usw. allgemein bekannt ist.

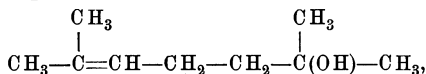
Der erste Versuch, an Stelle der Zinkalkyle die Magnesiumalkyle, MgR_2 , für synthetische Zwecke zu verwenden, wurde im Laboratorium Lothar Meyers im Jahre 1893 von H. Fleck¹⁾ unternommen, ergab aber ein ungünstiges Resultat. Es war leicht zu erkennen, daß freie Magnesiumalkyle wegen ihrer Unlöslichkeit in den gewöhnlichen Lösungsmitteln, Nichtflüchtigkeit und Unschmelzbarkeit in der synthetischen Chemie nicht denjenigen Wert, welchen die historisch so wichtigen zinkorganischen Verbindungen behalten haben, gewinnen können.

Erst in neuerer Zeit, als sich herausgestellt hatte, daß man die freien Magnesiumalkyle durch die meist leicht löslichen primären Einwirkungsprodukte von Halogenalkylen auf Magnesium von der allgemeinen Formel $Alkyl \cdot Mg \cdot Halogen$ ²⁾ ersetzen kann, sind magnesiumorganische Verbindungen vielfach mit glänzendem Erfolg zu Synthesen verwertet worden. Die Zinkalkyle und Quecksilberalkyle werden selten mehr benutzt, und auch die Würtz-Fittigsche Reaktion ist fast ganz außer Gebrauch gekommen.

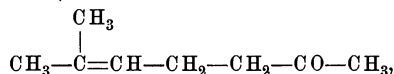
¹⁾ Ann. 276, 134 (1893).

²⁾ Im folgenden werde ich diese Formel abgekürzt $R \cdot Mg \cdot Hlg$ schreiben. Hierbei bedeutet R irgend ein einwertiges Alkyl, Hlg bedeutet Halogen.

Im Jahre 1898 benutzte Ph. Barbier¹⁾ bei der Darstellung von Dimethylheptenol,



aus Methylheptenon,



anstatt des gewöhnlich bei der Reaktion von Saytzev gebrauchten Zinks, das Magnesium. Es ergab sich, daß keine Notwendigkeit vorliegt, erst freies Magnesiummethyl darzustellen, sondern daß man mit Methyljodid auf die Ätherlösung von Methylheptenon in Gegenwart von Magnesium einwirken kann.

Barbier hatte auch sofort versucht, seine neue Reaktion auf andere Beispiele zu übertragen, und Grignard hatte schon 1898 bei diesen Versuchen Hilfe geleistet; die erhaltenen Resultate waren aber so unregelmäßig, unbefriedigend und wenig ermutigend, daß Barbier nur das einzige, oben angeführte Beispiel der Synthese des Dimethylheptenols veröffentlicht hat.

Kurze Zeit nachher zeigte Grignard²⁾ in einer Reihe von Abhandlungen, daß Magnesium und zahlreiche organische Haloidverbindungen, besonders leicht Alkyljodid bzw. -bromid, in Gegenwart von trockenem Äther miteinander reagieren und Verbindungen von der allgemeinen Formel R. Mg. Hlg, die sich im Äther auflösen, bilden. Er fand sogleich, daß die ätherischen Lösungen dieser gemischten Organomagnesiumverbindungen sehr gut auf Ketone, Aldehyde, Acetylchlorid, Ameisensäure- und Essigsäureester reagieren, indem diese in die entsprechenden Alkohole umgewandelt werden.

Barbier hat also das Verdienst, das Magnesium zuerst in die organische Synthese eingeführt zu haben, und man bezeichnet als „Barbiersche Reaktion“ die Verwendung nicht fertiger Organomagnesiumverbindungen, sondern eines Gemenges von Halogenalkyl, Magnesium und dem in Reaktion zu bringenden

¹⁾ Barbier, Compt. rend. **128**, 110 (1899).

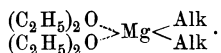
²⁾ Grignard, Compt. rend. **130**, 1322 (1900); **132**, 336, 558, 560 usw. (1901). Eine sehr genaue Vorschrift für die Darstellung von Magnesiummethyljodid, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{Mg} \cdot \text{J}$, findet man z. B. Ann. chim. phys. **24**, 437 (1901).

Körper (Aldehyd, Keton u. a.), mit oder ohne Zusatz von Äther. Das Anwendungsgebiet dieser Reaktion ist deswegen nicht groß, weil die magnesiumorganischen Verbindungen zu ihrer Entstehung meist eines Katalysators bedürfen; als solcher kommt entweder die magnesiumorganische Verbindung selbst oder das aus Jod, Äther und Magnesium entstehende, in Äther leicht lösliche Ätherat des Magnesiumjodids in Betracht. In Gegenwart mancher Ketone oder Aldehyde oder anderer reaktionsfähiger Körper werden diese Katalysatoren oft ausgefällt, und die Reaktion zwischen Halogenalkyl und Magnesium kommt dadurch sofort zum Stillstand. Die „Grignardsche Reaktion“ stellt dagegen das allein überall allgemein anwendbare Verfahren dar, indem hier die als negative Katalysatoren wirkenden Aldehyde oder Ketone nicht zugegen sind und, in richtiger Erkenntnis der überaus wichtigen Rolle des Äthers, werden hier direkt die leicht löslichen Ätherate der Alkylmagnesiumhalogenide gesondert erzeugt und dann erst mit sauerstoffhaltigen oder halogenhaltigen Körpern in Reaktion gebracht. Die Verbindungen von der allgemeinen Formel $R \cdot Mg \cdot Hal$ bezeichnet man als gemischte magnesiumorganische Verbindungen oder Organomagnesiumhaloide.

Die Bildung derselben findet auch in anderen Lösungsmitteln, wie Benzol, Toluol, Xylol, bei Gegenwart einer Spur von Äther langsam statt. Hierbei fallen die Verbindungen in einer Menge aus, die im Vergleich zu derjenigen des angewandten Äthers unverhältnismäßig groß ist. Daraus kann geschlossen werden, daß dem Äther in der Grignardschen Reaktion die Rolle eines Katalysators zukommt. Die nach der üblichen Grignardschen Methode dargestellten Magnesiumverbindungen enthalten zwei Moleküle Äther, sind also nach der Formel $Alk \cdot Mg \cdot Hal + 2(C_2H_5)_2O$ zusammengesetzt. Nach J. Meisenheimer und J. Casper¹⁾ werden die Grignardschen Reaktionen gut verständlich, wenn man die magnesiumorganischen Verbindungen als Komplexverbindungen des Magnesiums betrachtet, in denen das Magnesium als Zentralatom mit der

¹⁾ J. Meisenheimer und J. Casper, Ber. **54**, 1655 (1921). Man vergleiche dazu J. v. Braun, Ber. **54**, 2687 (1921); K. Hess und W. Wustrow, Ann. **437**, 272 (1924); H. Rheinboldt und H. Roleff, Ber. **57**, 1921 (1924).

Koordinationszahl 4 auftritt, wie das die Formel zum Ausdruck bringt:



In dieser Formulierung sind also das Alkyl und das Halogen durch Hauptvalenz, die beiden Äthermolekeln durch Nebenvalenz an das Magnesium gebunden.

Wie Grignard gefunden hat, wirken Brom- oder Jodalkyle in ätherischer Lösung ohne weiteres auf Magnesium ein, während bei Anwendung von Brom- oder Jodbenzol und analogen Verbindungen es in der Regel notwendig ist, die Reaktion durch besondere Kunstgriffe einzuleiten. Sie gehen darauf hinaus, das Magnesium hinreichend zu aktivieren und können bestehen im Zufügen von Jod oder von Bromäthyl zur Reaktionsflüssigkeit, oder darin, daß man das fein verteilte Magnesium vor dem Zusammenbringen mit Äther mit einem dünnen Überzug von Magnesiumjodid versieht¹⁾. Derartige kleine Kunstgriffe dürfen, wenn sie auch bei oberflächlicher Betrachtung nebensächlich erscheinen, nicht unterschätzt werden. Denn die Grignardsche Reaktion hat sich in den letzten Jahrzehnten so fruchtbringend erwiesen, daß eine jede Verbesserung derselben als ein wichtiger Fortschritt in der Laboratoriumstechnik betrachtet werden muß.

Wegen ihrer großen Reaktionsfähigkeit haben nämlich die gemischten Organomagnesiumverbindungen ganz allgemeines Interesse gewonnen, und den ersten Untersuchungen von Grignard über dieselben folgte alsbald eine ganze Reihe von Arbeiten anderer, in erster Linie französischer Forscher. Diese Arbeiten haben zunächst ergeben, daß für synthetische Zwecke anstatt Zink in vielen Fällen Magnesium gebraucht werden kann; sie machten die klassischen Synthesen von Frankland, Butlerow, Saytzeu u. a. sehr zugänglich und bequem zur Ausführung. Weitere Arbeiten von Grignard selbst und seinen Schülern, sowie von zahlreichen anderen Chemikern der verschiedensten Nationen dehnten dann diese Synthesen so weit aus, daß man jetzt mit Hilfe der magnesiumorganischen Verbindungen vom Typus R. Mg. Hlg eine sehr große Anzahl von organischen Substanzen, welche den verschiedensten Körperklassen angehören, darstellen kann.

¹⁾ Baeyer, Ber. **38**, 2759 (1905).

Somit haben die organischen Magnesiumverbindungen vom Typus R.Mg.Hlg für die synthetische Chemie eine Bedeutung erlangt, mit der sich diejenige anderer Verbindungsklassen kaum vergleichen läßt. Den Organozinkverbindungen sind sie durch bequemere Handhabung, allgemeinere Verwertbarkeit und bessere Ausbeuten überlegen.

Trotz des hohen Preises des Magnesiums hat auch die Industrie die Grignardschen Verfahren, wenigstens für die Herstellung pharmazeutischer Präparate, in ihren Dienst gestellt. Die Lokalanästhetika Stovain¹⁾, Alypin werden mit Hilfe dieser Verfahren gewonnen; außer der Herstellung des für die Riechstoffindustrie wichtigen Phenyläthanol wurde auch die Darstellung des Hexylalkohols²⁾ aus Isobuttersäure, ferner die Darstellung von Aminoalkoholen³⁾ patentiert. Für die Großfabrikation dürfte die Reaktion wohl kaum in Betracht kommen, und so wird die originelle Idee von Zelinsky⁴⁾, aus Erdölkohlenwasserstoffen durch Chlorieren, Behandeln mit Magnesium und nachher mit Kohlendioxyd hochmolekulare Fettsäuren zur technischen Synthese von Fetten zu bereiten, wohl kaum im großen durchführbar sein.

Wir möchten zur näheren Orientierung auf eine monographische Bearbeitung der Organomagnesiumverbindungen, die wir an anderer Stelle gegeben haben, verweisen⁵⁾ und zunächst nur kurz folgendes bemerken:

Mit Hilfe der gemischten Organomagnesiumverbindungen R. Mg. Hlg hat man Synthesen durchgeführt von Kohlenwasserstoffen, primären, sekundären und tertiären Alkoholen, Äthern,

¹⁾ Fournéau, Compt. rend. **138**, 766 (1904).

²⁾ Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co., D. R.-P. 166898, 166899. Chem.-Ztg. 1905, S. 38; 1906, S. 68.

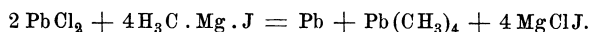
³⁾ J. D. Riedel Akt.-Ges., D. R.-P. 169746, 169819, 183361.

⁴⁾ Zelinsky, D. R.-P. 151880. Wegryzn, Petroleum **13**, 241; Ch. Z. **1919**, II, 121.

⁵⁾ Julius Schmidt, „Die organischen Magnesiumverbindungen und ihre Anwendung zu Synthesen“. I. Sammlung chem. u. chem.-technischer Vorträge von Ahrens, Bd. 10, Heft 3/4, 1905. II. Ebenda Bd. 13, 1908; siehe auch V. Grignard, Über die Verwendung des Magnesiums in der organischen Chemie, Chem.-Ztg. **34**, 529 (1910); J. Schmidlin, Chem.-Ztg. **36**, 1449 (1912).

Ketonen, Aldehyden, Carbonsäuren und Thiocarbonsäuren, Phenolen und Thiophenolen, verschiedenen N-haltigen Verbindungen, Terpenen, Kampfern, Alkaloiden sowie von anderen Alkylmetallverbindungen.

So z. B. erhält man die Alkylbleiverbindungen am bequemsten durch Umsetzung der Alkylmagnesiumhaloide mit Bleichlorid ¹⁾:



Auch die Darstellung von Chrom-²⁾, Aluminium-³⁾ und von Zinn-Organoverbindungen ⁴⁾ ist mit Hilfe der Alkylmagnesiumhaloide möglich.

Einige weitere Beispiele über die Verwendung der Organomagnesiumverbindungen R.Mg.Hlg für synthetische Zwecke werden wir in späteren Kapiteln behandeln: Hier sei nur noch erwähnt, daß man durch Einwirkung von Acetylen auf Äthyl- oder Phenyl-magnesiumbromid Acetylen-monomagnesiumbromid, HC:CMgBr, und Acetylen-dimagnesiumbromid erhält, welche zur Synthese von mono- bzw. von disubstituierten Acetylderivaten dienen können ⁵⁾.

Drittes Kapitel.

Synthesen von organischen Arsenverbindungen ⁶⁾.

Die großen Erfolge P. Ehrlichs auf dem Gebiete der Arsenverbindungen haben diesem lange Zeit nur wenig bearbeiteten Gebiet eine überaus eifrige Pflege zugeführt, so daß

¹⁾ P. Pfeiffer, Ber. **37**, 319, 1125, 4617, 4618 (1904); Hibbert, Ber. **39**, 160 (1906). G. Grüttner und E. Krause, Ber. **50**, 574 (1917). Ann. d. Chem. **415**, 338 (1918).

²⁾ F. Hein, Ber. **54**, 1905, 2727 (1921).

³⁾ E. Krause und B. Wendt, Ber. **56**, 466 (1923).

⁴⁾ G. Grüttner, Ber. **50**, 1808 (1917).

⁵⁾ J. Salkind und A. Rosenfeld, Ber. **57**, 1690 (1924).

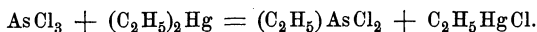
⁶⁾ Wir verweisen auf „Chemie in Einzeldarstellungen“, herausgegeben von Julius Schmidt, 4. Bd.: Handbuch der organischen Arsenverbindungen von A. Bertheim. Stuttgart 1913.

dieses früher wenig beachtete Spezialkapitel jetzt viele Hunderte von Verbindungen umfaßt. Zum Teil ist das auch darin begründet, daß Arsenverbindungen im Kriege als Kampfgase verwendet wurden. So z. B. das

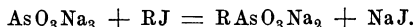
Methyldichlorarsin¹⁾, CH_3AsCl_2 . Zu seiner Darstellung wird Natriumarsenit mit Dimethylsulfat bei 85° methyliert, das gebildete Dinatriummethylarsenit, $\text{Na}_2\text{CH}_3\text{AsO}_3$, durch Behandlung mit schwefliger Säure in Methylarsinoxyd übergeführt, welches mit gasförmigem Chlorwasserstoff Methyldichlorarsin, CH_3AsCl_2 , bildet. Es wird durch fraktionierte Destillation von Methylalkohol und Salzsäure getrennt. Siedep. 130 bis 132° .

Wichtige Synthesen aliphatischer Arsenverbindungen.

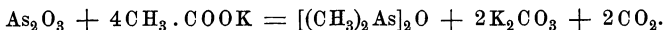
Primäre Halogenarsine können durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Quecksilberdialkyl erhalten werden:



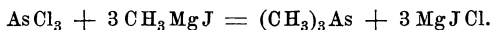
Primäre Arsinsäuren entstehen in Form ihrer Natriumsalze ganz allgemein durch Einwirkung von Trinatriumarsenit auf Halogenalkyle:



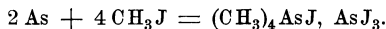
Durch Destillation von Arsentrioxyd mit essigsäurem Kalium resultiert im wesentlichen Kakodyloxyd, der bekannteste Vertreter sekundärer Verbindungen:



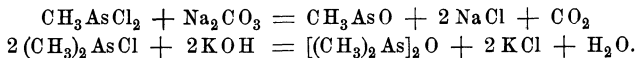
Tertiäre Arsine werden durch Einwirkung von Zinkalkyl oder Magnesiumhalogenalkyl auf Arsentrichlorid erhalten:



Durch Erhitzen von elementarem Arsen mit Jodalkyl entstehen Doppelverbindungen aus Tetraalkylarsoniumverbindungen mit Arsentrijodid:



Primäre und sekundäre Halogenarsine geben mit Alkalien die entsprechenden Oxyde:

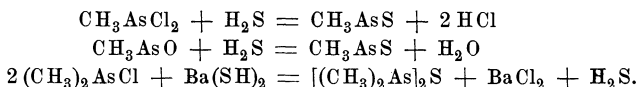


¹⁾ Uhlinger und Cook, Ch. Z. 1919, III, 597.

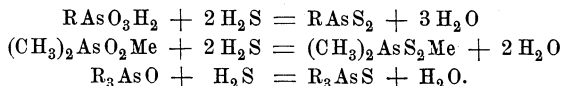
Die quartären Arsoniumhalogenide liefern mit feuchtem Silberoxyd die entsprechenden Hydroxyde:



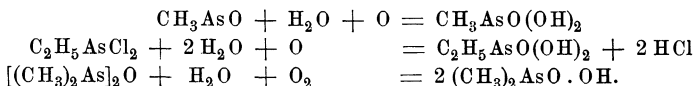
Primäre und sekundäre Halogenarsine sowie die zugehörigen Arsinoxyde gehen durch Schwefelwasserstoff in die entsprechenden Sulfide über:



Die primären und sekundären Arsinsäuren sowie die tertiären Arsinoxyde werden durch Schwefelwasserstoff in die entsprechenden (höheren) Sulfide übergeführt:



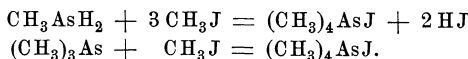
Sauerstoff oder Schwefel lagert sich an die tertiären Arsine an, $R_3As + O = R_3AsO$. Oxydation der primären und sekundären Arsine, Halogenarsine, Arsinoxyde, Arsinverbindungen mit verdoppeltem Arsenatom führt zu den entsprechenden Arsinsäuren:



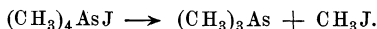
Reduktion der primären und sekundären Arsinsäuren liefert Arsine:

$$CH_3AsO_3H_2 + 3H_2 = CH_3AsH_2 + 3H_2O.$$

Alkylärmere gehen in alkylreichere Verbindungen über bei Einwirkung von Halogenalkyl:



Quartäre Arsoniumverbindungen geben bei Destillation über Kali tertiäre Arsine:

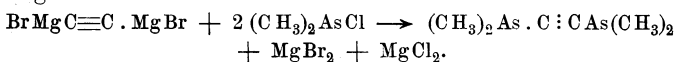


Nach Wieland¹⁾ und Blömer kann man mit Hilfe von Aluminiumchlorid Arsen trichlorid an Acetylen anlagern; es entstehen dabei β -Chlorvinylarsindichlorid, Di- β , β' -chlorvinylarsinchlorid und Trichlorvinylarsin, alle drei Ver-

¹⁾ Wieland und Blömer, Ann. 431. 60 (1923).

bindungen sind bei gewöhnlicher Temperatur farblose Öle, unzersetzt destillierbar, besitzen Geruch nach Geranium; die beiden Chloride reizen die Schleimhäute von Nase und Augen, starke Alkalien spalten sie in Acetylen und arsenige Säure, mit Wasserstoffperoxyd werden sie oxydiert zu den entsprechenden Arsinsäuren $(\text{CHCl}:\text{CH})\text{As}:\text{O}(\text{OH})_2$ und $(\text{CHCl}:\text{CH})_2\text{AsO}(\text{OH})$, die durch Alkali in Acetylen + Arsenat gespalten werden.

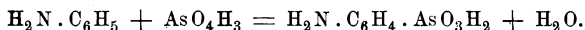
In Gemeinschaft mit H. Wesche stellte Wieland fest: Kakodylcarbid entsteht aus Kakodylchlorid nach der Gleichung:



Im Vakuum unzersetzt destillierbare Flüssigkeit von unangenehmem Geruch und mäßiger Giftigkeit; explodiert mit Salpetersäure unter Feuererscheinung, bildet mit Alkalien Acetylen.

Wichtige Synthesen aromatischer Arsenverbindungen.

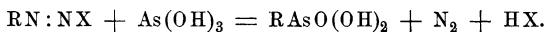
Beim Verschmelzen von primären Aminen mit Arsensäure tritt der Arsensäurerest in die Parastellung zum Stickstoff, so daß p-Amino-aryl-arsinsäuren gebildet werden. Der Prozeß ist in Parallele zu setzen mit der Entstehung der Sulfosäuren, wird deshalb auch entsprechend der Sulfurierung als Arsenierung bezeichnet. Ist die Parastellung besetzt, so erfolgt entweder keine derartige Arsenierung, oder es entstehen o-Amino-aryl-arsinsäuren:



Auch manche andere Körper, wie Phenole, manche Indole, z. B. α -Methylindol, lassen sich in gleicher Weise arsenieren:



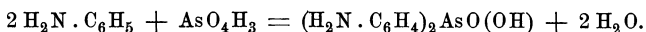
Bei der Einwirkung von arseniger Säure bzw. deren Salzen auf Diazoverbindungen wird die Diazogruppe durch Arsen ersetzt, derart, daß primäre Arsinsäuren entstehen¹⁾:



¹⁾ H. Bart, D. R.-R. 250264; Ch. Z. **1912**, I, 882; Ann. **429**, 55 (1922). E. Sakellarios, Ber. **57**, 1514 (1924). O. Margulies, Ch. Z. **1924**, II, 1272. E. Maschmann, Ber. **57**, 1759 (1924).

Mit dieser Diazosynthese kann man sowohl den Arsinsäure-rest als auch den Antimonsäurerest in aromatische Verbindungen einführen. Läßt man Antimonoxyd auf diazotierte Amino-phenylarsinsäuren einwirken — oder auch umgekehrt, Arsenit auf diazotierte Amino-phenyl-stibinsäuren —, so entstehen Phenylen-arsinsäure-stibinsäuren¹⁾, $(C_6H_4 \cdot AsO_2 \cdot SbO_2 \cdot nH_2O)_x$.

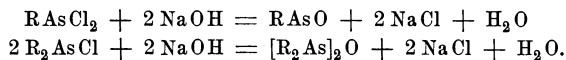
Beim Verschmelzen von primären Aminen mit Arsensäure werden, neben primären Amino-aryl-arsinsäuren, sekundäre (p, p')-Diamino-diaryl-arsinsäuren erhalten:



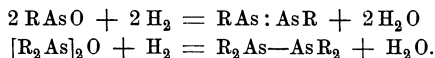
Arsentrichlorid reagiert mit Phenylmagnesiumbromid unter Bildung von tertiären Arsenen:



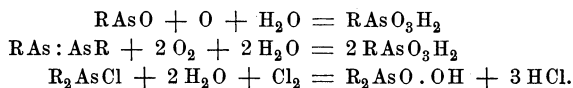
Primäre und sekundäre Halogenarsine geben mit Alkalien die entsprechenden Oxyde:



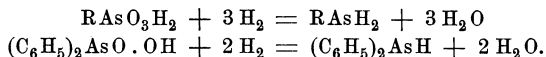
Primäre Arsinoxyde lassen sich zu Arsenverbindungen, sekundäre Arsinoxyde zu Tetraaryldiarsinen (Arylkakodylen) reduzieren:



Primäre und sekundäre Arsine, Halogenarsine, Arsinoxyde, Arseno- und Kakodylverbindungen lassen sich zu den entsprechenden Arsinsäuren oxydieren:



Primäre und sekundäre Arsinsäuren werden durch naszierenden Wasserstoff zu Arsenen reduziert:



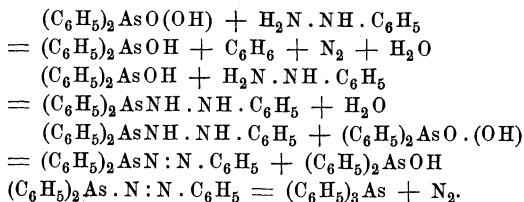
H. Wieland²⁾ und A. Kulenkampff haben festgestellt, daß sich mit Hilfe der Friedel-Craftsschen Reaktion Arsentrichlorid direkt in den Benzolkern einführen läßt, wenn man auf 1 Mol. Arsentrichlorid 2 bis 3 Mol. Aluminiumchlorid ver-

¹⁾ Hans Schmidt, Ber. **57**, 1142 (1924).

²⁾ H. Wieland und Mitarbeiter, Ann. **431**, 30 (1923).

wendet. Im besten Falle gelingt die Umsetzung von 45 Proz. Arsenrichlorid; es entstehen nebeneinander Phenylarsindichlorid, Diphenylarsinchlorid und am meisten Triphenylarsin.

Nach Versuchen von Wieland und W. Madelung erhält man beim Erwärmen von Phenylhydrazin mit Diphenylarsinsäure schließlich Triphenylarsin. Der Verlauf der Reaktion ist wahrscheinlich folgender:



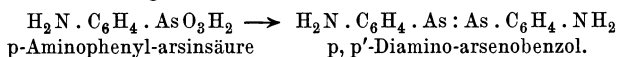
Dieselbe Reaktion tritt mit Phenylarsinsäure ein; Arsensäure selbst wird zu arseniger Säure reduziert.

Hierzu kommen noch weitere Synthesen, die ähnlich sind denjenigen von aliphatischen Arsinverbindungen. Wichtig ist, daß außerdem im Gegensatz zur aliphatischen in der aromatischen Reihe auch die bekannten kernsynthetischen Reaktionen eine Rolle spielen. Die große Bereicherung, die das Material namentlich der primären aromatischen Arsenverbindungen in der neuesten „biologischen“ Periode der Arsenchemie erfahren hat, ist zu einem großen Teil der Anwendung der Kernsynthese, also der Einführung und Umformung von Substituenten am Benzolkern zu verdanken. So zeichnen sich die Aminoarylsinsäuren durch große Reaktionsfähigkeit aus, die die Grundlage für zahlreiche Synthesen bildet. Besonders hervorzuheben ist ihre Diazotierbarkeit. Die Diazo-arylsinsäuren zeigen einerseits die typischen Diazospaltungen, andererseits kuppeln sie mit Azofarbstoffkomponenten zu Farbstoffen, die selbst bei Verwendung basischer Komponenten — infolge Anwesenheit des Arsensäurerestes — alkalilöslich sind. Der Arsensäurerest, AsO_3H_2 , verhält sich meist wie die Sulfogruppe, SO_3H , manchmal auch wie die Carboxylgruppe, CO_2H .

Durch Untersuchungen von Ehrlich und Bertheim wurde erwiesen, daß die im Jahre 1863 von Béchamps durch Erhitzen von arsensaurem Anilin dargestellte Verbindung, die unter dem Namen Atoxyl medizinische Verwendung fand, nicht, wie

Béchamps annahm, ein Arsensäureanilid, sondern eine Arsin-säure, die p-Aminophenyl-arsinsäure, Arsanilsäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$, ist. Das Natriumsalz dieser besonders wichtigen Amino-arylarsinsäure, das als Atoxyl Verwendung gegen Schlafkrankheit und Syphilis fand, wurde zuerst im Jahre 1902 in den Handel gebracht. In das gleiche Jahr fallen die grundlegenden chemotherapeutischen Versuche von Ehrlich und Shiga, parasitäre Erkrankungen durch Injektion von Chemikalien zu heilen. Bei ihren Arbeiten versuchten die beiden Forscher auch die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen, wurden so zu Versuchen mit Arsenikalien geführt, deren schönster Erfolg die Entdeckung des Salvarsans war.

Bei energischer Reduktion gehen die Arylarsinsäuren in Arsenoverbindungen über:



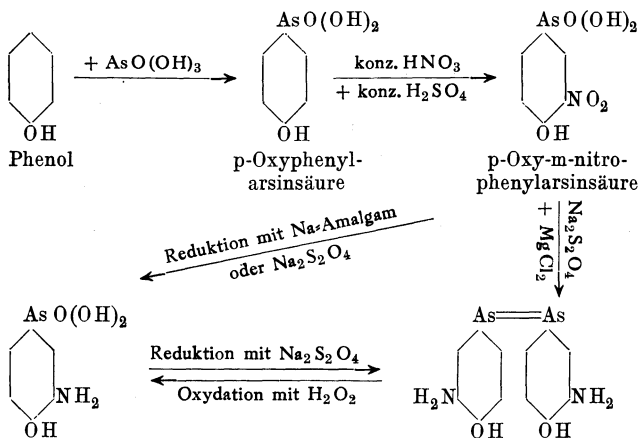
Durch die Reduktion erfährt die p-Aminophenylarsinsäure eine außerordentliche Erhöhung ihrer toxikologischen Eigenschaften. Als Grund dieser Erscheinung konnte festgestellt werden, daß die Chemoceptoren der Parasiten nur imstande sind, den dreiwertigen Arsenrest, nicht aber den fünfwertigen zu verankern. Entsprechend dieser Toxizitätssteigerung ist aber auch die trypanozide Wirkung des p, p'-Diaminoarsenobenzols erheblich gesteigert. Die Erkenntnis, daß nur Radikale mit dreiwertigem Arsen befähigt sind, direkte trypanozide Wirkung auszuüben, ist der Ausgangspunkt für die weitere synthetische Ausbildung der Arsentherapie geworden, indem es zweckmäßig erschien, dem Körper die Mühe der Reduktion abzunehmen und dem Organismus gleich die fertigen Präparate zuzuführen. Dieser Weg führte schließlich zur Synthese des Salvarsans.

p-Dioxy-m-diamido-arsenobenzol [Base des Salvarsans] ¹⁾.

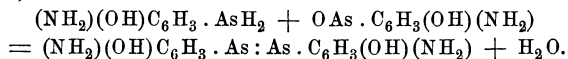
Diese Verbindung, deren Dichlorhydrat Salvarsan das größte Allgemeininteresse wachgerufen hat, wird dargestellt, indem man p-Oxyphenyl-arsinsäure, welche nach vorstehendem aus Phenol und Arsensäure ähnlich der p-Phenolsulfosäure er-

¹⁾ Ehrlich und Bertheim, Ber. **45**, 756 (1912). D. R.-P. 224 953, Ch. Z. **1910**, II, 701.

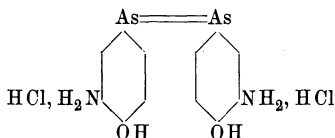
halten: werden kann, nitriert und die entstehende p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure stufenweise oder total reduziert, wie es nachfolgendes Schema zum Ausdruck bringt:



Auch auf dem Wege der Kondensation, durch Einwirkung von 3-Amino-4-oxy-phenylarsin auf 3-Amino-4-oxy-phenylarsin-oxyd, ist das 3, 3'-Diamino-4, 4'-dioxy-arsenobenzol erhalten worden ¹⁾:



**Dichlorhydrat des p-Dioxy-m-diamido-arsenobenzols,
„Salvarsan“, 606.**



Zur Darstellung des Dichlorhydrates löst man die nach vorstehendem Verfahren erhaltene Rohbase in Methylalkohol und der theoretischen Menge methylalkoholischer Salzsäure und rührt die Lösung in ein mehrfaches Volumen stark gekühlten Äthers ein. Alle diese und die folgenden Operationen sollen unter möglichstem Luftabschluß vorgenommen werden. Das als

¹⁾ Kahn, Ch. Z. 1912, 1099; D. R.-P. 254187.

fester, mikrokristallinischer Niederschlag ausgeschiedene salzsaure Salz wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet, worauf es sofort in hochevakuierte oder mit einem indifferenten Gas gefüllte Röhren eingeschmolzen wird.

Das Salvarsan ist ein gelbes, kristallinisches Pulver. Sehr bedeutsam für seine praktische Anwendung ist die Tatsache, daß es gleich anderen Arsenverbindungen leicht oxydabel ist. Der Luft ausgesetzt, enthält es alsbald einen größeren oder geringeren Prozentsatz an dem weit toxischeren Amino-oxy-phenyl-arsinoxyd und ist infolgedessen selbst toxischer geworden¹⁾. Die Injektion solcher Präparate wäre für die Patienten gefährlich. Daher wird es nur in luftleeren Gläschen aufbewahrt, oder in luftleer gemachten und dann mit einem indifferenten Gase gefüllten Ampullen abgegeben.

Das Salvarsan wurde von Ehrlich und Bertheim dargestellt, von Ehrlich und Hata in eingehendster Weise nach der biologischen Seite erprobt. Es dient als hervorragendes Spezifikum gegen die schweren Spirillosen des Menschen, insbesondere Syphilis, Framboesie, Recurrens und ist auch bei anderen Krankheiten, wie Malaria tertiana, ferner in der Tierheilkunde bei der Brustseuche der Pferde und der afrikanischen Rotzkrankheit mit Erfolg angewandt worden.

Neosalvarsan. Diamino-dioxy-arsenobenzol, die Base des Salvarsans, kondensiert sich mit Formaldehydsulfoxylat, wobei ein oder zwei Sulfoxylatreste in das Molekül eintreten. Das Natriumsalz der Verbindung mit einem Sulfoxylatrest wird unter dem Namen „Neosalvarsan“ in den Handel gebracht. Es bietet den Vorteil, daß es mit Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung ohne weiteres eine zur Injektion geeignete Lösung liefert²⁾.

Auch komplexe Arsenometallverbindungen, besonders das sogenannte Kupfer-Salvarsan und das Silber-Salvarsan, sind wegen ihrer vorzüglichen therapeutischen Eigenschaften zu größerer Bedeutung gelangt³⁾.

¹⁾ Ehrlich und Bertheim, Ber. **45**, 764 (1912).

²⁾ Ehrlich, Ch. Z. **1912**, 637.

³⁾ P. Karrer, Ber. **52**, 2319 (1919). Farbwerke, vorm. Meister, Lucius und Brüning, D.R.-P. 270 253 (1912). A. Binz, Bauer und Hallstein, Ber. **53**, 416 (1920).

Beziehung zwischen der therapeutischen Wirkung der aromatischen Arsinsäuren und ihrer Konstitution¹⁾. Ausgedehnte Versuche bei Trypanosomeninfektion von Mäusen mit substituierten aromatischen Phenylarsinsäuren zeigten, daß man keine sicheren Gesetze über Beziehung von Konstitution zu therapeutischer Wirkung ableiten kann. Einführen von NH_2 in p-Stellung verstärkt die therapeutische, verringert die toxische Wirkung. NH_2 in o-Stellung macht sehr giftig und unwirksam. Einführung eines zweiten NH_2 in o-Stellung zur ersten liefert 3,4-Diaminophenylarsinsäure als sehr ungiftige, aber auch wenig wirksame Substanz, die äußerst schnell den Körper durch die Nieren wieder verläßt. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist immer von erheblicher Bedeutung.

2,5- und 2,4-Diaminophenylarsinsäure sind etwa fünfmal giftiger als 3,4, die Triaminosäure noch mehr. Sie alle sind wenig wirksam. Auch bei anderen Phenylarsinsäuren ist NH_2 -Einführung in p-Stellung meist am günstigsten. Die Phenolgruppe spielt eine ebenso wichtige Rolle für Giftigkeit und Wirksamkeit wie die Aminogruppe. Die o-Stellung ist auch hier ungünstig. Zwischen m- und p-Stellung ist wenig Unterschied. Einführung von Formyl vermehrt, von Acetyl vermindert die Giftigkeit, aber nur beim Arsacetin ist die therapeutische Wirkung gesteigert. Im allgemeinen nimmt die trypanozide Wirkung bei Einführung von Acetyl in eine p- NH_2 -Gruppe zu, in o- und m- ab. Der Rest der Aminobenzoesäure vermehrt im allgemeinen die Giftigkeit der Aminophenylarsinsäuren; nur beim Atoxyl steigt die therapeutische Wirkung erheblich. Aminobenzoylatoxyl hat keine Nervenwirkung.

3-Acetylamino-4-oxyphenylarsinsäure (= Stovarsol, Nr. 190) ist an der Luft haltbar, per os konstant und nur eine Spur weniger wirksam als Präventivmittel und Heilmittel als Nr. 189 (3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure) gegen Syphilis.

Die Nervenwirkung, d. h. die Erzeugung von Tanzmäusen, bleibt aus bei Phenylarsinsäuren mit Gruppen in Stellung 3, 4, 5; ferner bei vielen Derivaten der Aminobenzoesäure und bei Besetzung von 2, 4.

¹⁾ Fourneau, A. Navarro-Martin, Herr und Frau Tréfouel, Ann. Inst. Past. **37**, 551 (1923); Ch. Z. **1923**, III, 1052.

Viertes Kapitel.

Einige synthetische Ergebnisse aus der Zuckergruppe. Glucoside. Asymmetrische Synthese.

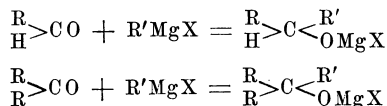
Die berühmten Synthesen von E. Fischer in der Zuckergruppe sind wiederholt monographisch bearbeitet worden¹⁾ und auch in den meisten Lehrbüchern der organischen Chemie eingehend dargelegt. Sie sollen also, trotzdem sie einen außerordentlich großen Formenreichtum zutage förderten und für die Theorie vom asymmetrischen Kohlenstoffatom eine erfolgreiche systematische Prüfung im großen Stil bedeuten, hier nicht weiter behandelt werden.

Anlagerung von Kohlenwasserstoffresten an Hexosen.

Die Verlängerung des Kohlenstoffskeletts in den Molekülen der einfachen Zuckerarten durch Anlagerung eines oder mehrerer Kohlenstoffatome ist bekanntlich zunächst nur auf dem Wege der Blausäureaddition gelungen, die E. Fischer zu seinen klassischen Synthesen der Aldoheptosen, -octosen und -nonosen geführt hat.

Eine Anlagerung von Kohlenwasserstoffresten an die Kohlenstoffkette von Hexosen ist von Paal²⁾ und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden mit Hilfe der vorstehend behandelten Grignardschen Reaktion (s. S. 21).

Mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden und Ketonen reagieren nämlich die Organomagnesiumhaloide im allgemeinen nach folgenden Gleichungen:



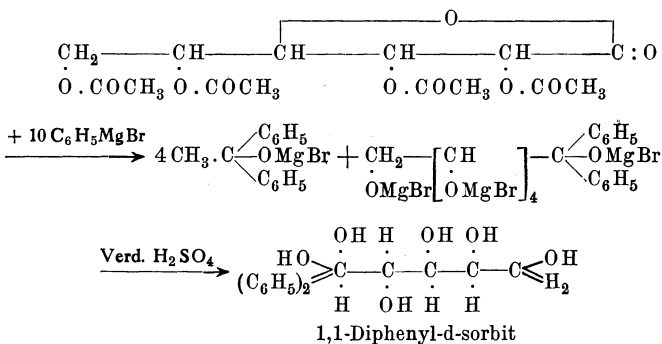
¹⁾ Vgl. E. Fischer, „Synthesen in der Zuckergruppe“, Ber. **23**, 2114 (1890); **27**, 3189 (1894); „Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie“, Verlag von Hirschwald, Berlin 1894; „Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe“. Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1903.

²⁾ Paal und Hörnstein, Ber. **39**, 1361, 2823 (1906). Paal und Kinscher, Ber. **44**, 3543 (1911). Man vergleiche auch E. Fischer und K. Hess, Ber. **45**, 912 (1912).

Durch Wasser und verdünnte Säuren werden die Reaktionsprodukte zerlegt; aus den Aldehyden entstehen sekundäre, aus den Ketonen tertiäre Alkohole.

Auch auf Lactone wirken Organomagnesiumsalze unter Bildung tertiärer Alkohole ein¹⁾. Da nun die durch Oxydation der Aldo-hexosen entstehenden Pentaoxycarbonsäuren sehr leicht in Lactone übergehen, lag es, da die Hexosen selbst nicht geeignet erschienen, nahe, Organomagnesiumsalze auf solche Lactone einwirken zu lassen. Aus praktischen Gründen wurden dieselben in Gestalt ihrer Acetyl-derivate angewandt.

In der Tat führte die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf das acetylierte Lacton der d-Glykonsäure zur Synthese eines 1,1-Diphenylhexits, der auf Grund seiner Bildungsweise aus einem Derivat des Traubenzuckers höchst wahrscheinlich als 1,1-Diphenyl-d-sorbit aufzufassen ist.



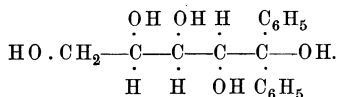
Auch die Einwirkung des Phenylmagnesiumbromids auf das Tetraacetyl-d-Galactolacton liefert einen 1,1-Diphenyl-hexit, dessen sterische Konfiguration noch nicht sicher bekannt ist.

Paal und Kinscher haben die Versuche auch auf ein Pentose-Derivat ausgedehnt, und zwar gingen sie von der relativ leicht zugänglichen l-Arabinose aus, die sie in die l-Arabin-säure bzw. in deren Lacton und dieses in seine Triacetyl-Verbindung überführten.

Durch Behandlung mit Phenylmagnesiumbromid und Zerlegung des Produktes mit verdünnter Säure gelangten sie

¹⁾ Houben, Ber. **37**, 489 (1904).

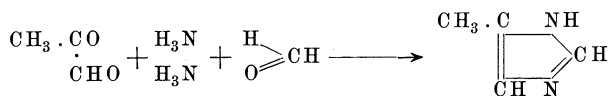
zum Diphenyl-methyl-carbinol und 1,1-Diphenyl-l-arabit,



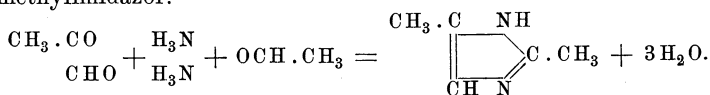
In gleicher Weise erhielten sie durch Einwirkung von p-Tolyl- und Benzyl-Magnesiumbromid auf das Triacet-l-arabonsäurelacton den 1,1-Di-p-tolyl- und den 1,1-Dibenzyl-l-arabit.

Überführung von Traubenzucker in Methylimidazol.

Von synthetischen Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Zuckergruppe stehen, soll weiter der Befund von Windaus¹⁾ und Knoop angegeben werden, daß Traubenzucker beim Behandeln mit Ammoniak unter Zusatz von Zinkhydroxyd oder Kalilauge in α -Methylimidazol übergeht. Zur Deutung dieser Reaktion haben die genannten Forscher angenommen, daß Traubenzucker unter den angewandten Versuchsbedingungen in Glycerinaldehyd zerfalle, dieser sich in Methylglyoxal umlagere und sich dann nach der bekannten Glyoxalinsynthese mit Formaldehyd und Ammoniak zu α -Methylimidazol kondensiere:



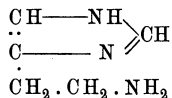
In guter Übereinstimmung mit dieser Erklärung steht die Tatsache, daß durch Zusatz von Formaldehyd zu einer Auflösung von Traubenzucker in Zinkhydroxydammoniak die Ausbeute an α -Methylimidazol wesentlich verbessert werden kann und daß man durch Zusatz homologer Aldehyde zu den entsprechenden μ -substituierten α -Methylimidazolen gelangt. So entsteht bei Zusatz von Acetaldehyd zu einer Auflösung von Traubenzucker in Zinkhydroxydammoniak neben α -Methylimidazol das α, μ -Dimethylimidazol:



¹⁾ Windaus und Knoop, Ber. **38**, 1166 (1905); **39**, 3886 (1906); **40**, 799 (1907).

Die Synthese von Methylimidazol aus Traubenzucker und Ammoniak verdient insbesondere deshalb Interesse, weil damit eine enge genetische Beziehung zwischen zwei scheinbar so entfernten Klassen, von Verbindungen wie den Zuckern und den Imidazolen aufgefunden ist. Durch den in der Neuzeit erbrachten Nachweis, daß sowohl unter den Alkaloiden (Pilocarpin) als auch unter den Kernen der Eiweißkörper [Histidin]¹⁾ Imidazol-derivate vorkommen, hat diese Körperklasse für den Chemiker und für den Physiologen Bedeutung gewonnen. Es liegt die Vermutung nahe, daß auch die physiologische Synthese der in der Natur verbreiteten Imidazolabkömmlinge (z. B. des Alkaloids Pilocarpin) auf ähnlichem Wege über die Kohlenhydrate vor sich gehe, und daß die im Glucosespaltungsgemisch stattfindende Kuppelung des Stickstoffs auch bei der Synthese von Eiweißkernen im Pflanzenorganismus von Bedeutung sein könnte.

Windaus und Vogt²⁾ haben die Synthese des β -Imidazyl-äthylamins



beschrieben. Die Verbindung hat biochemisches Interesse. Sie entsteht aus dem Histidin unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien und läßt sich demgemäß auch aus Eiweißfäulnisgemischen isolieren. Auch in der frischen Dünndarmschleimhaut ist sie vorhanden. Besonders interessant ist die Entdeckung von Barger und Dale³⁾, daß das Imidazyläthylamin in Mutterkornpräparaten vorkommt und für die Wirksamkeit der Droge von Bedeutung ist, da es Kontraktionen der Uterusmuskulatur hervorruft.

Diese Tatsachen haben Windaus⁴⁾ und Opitz veranlaßt, einige Homologe und Derivate des Imidazyl-äthylamins darzustellen und einer physiologischen Prüfung zu unterziehen.

1) Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 513 (1904); Knoop und Windaus, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144 und **8**, 406; F. Knoop, ebenda **10**, 111 (1907).

2) A. Windaus und Vogt, Ber. **40**, 3691 (1907).

3) Barger und Dale, Zentr.-Bl. f. Physiol. **24**, 885 (1910).

4) Windaus und Opitz, Ber. **44**, 1721 (1911).

Zusammenhang von carboligatischer Synthese mit carboxylatischem Abbau¹⁾.

Die Verknüpfung synthetischer Vorgänge mit der biochemischen Zuckerspaltung gibt sich ohne weiteres dadurch zu erkennen, daß Hefe in einer Lösung von Kohlenhydraten und Nährstoffen niedrigen Molekulargewichts sich vermehrt, d. h. daß sie aus einfachen Materialien ihre komplizierten Leibessubstanzen aufbaut. Ein ähnliches Verhalten tritt als Gesamtleistung im Stoffwechsel aller Organismen zutage. Einen Einblick indessen, wie, losgelöst von der lebenden Zelle, auf rein enzymatischem Wege, die Synthese von längeren Kohlenstoffketten aus kürzeren Gliedern zuwege kommt, gewann man erst durch die Auffindung der Carboligase²⁾. Dieses Enzym vermag Aldehyde mit einem Bruchstück des Zuckers zu vereinigen, das im Verlauf des Gärungsprozesses auftritt. Bringt man beispielsweise Benzaldehyd mit einer gärenden Zuckerlösung zusammen, so erfolgt durch formale Vereinigung des zugefügten Bittermandelöls mit einem intermediären Spaltungsprodukt des Zuckers, mit dem Acetaldehyd, der Aufbau von optisch aktivem [α -Oxy- β -oxo-n-propyl]-benzol: $C_6H_5 \cdot CHO + HOC \cdot CH_2 = C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot CH_2$.

Wie Benzaldehyd verhalten sich bei dieser Reaktion auch andere Aldehyde³⁾. Der biologische Charakter des Vorganges ergibt sich daraus, daß die Produkte dieser Kohlenstoffketten-synthese ein starkes Drehungsvermögen besitzen.

Von Belang für die Deutung des synthetischen Prozesses ist die Feststellung, daß anstatt des Zuckers die Brenztraubensäure Verwendung finden kann⁴⁾. Diese Säure ist die biologische Vorstufe des Acetaldehyds, indem sie durch die bekannte Carboxylasewirkung auf fermentativem Wege in Kohlendioxyd und Acetaldehyd zerfällt. Da nun bei der Brenztraubensäurevergärung Acetaldehyd gebildet wird, der mit noch nicht gespaltener Brenztraubensäure zusammentrifft, ist es verständlich, daß, wie Hirsch⁵⁾ bewiesen hat, auch bei der Einwirkung von

1) C. Neuberg und O. Rosenthal, Ber. **57**, 1436 (1924).

2) C. Neuberg und J. Hirsch, Biochem. Zeitschr. **115**, 282 (1921).

3) C. Neuberg und L. Liebermann, ebenda **121**, 311 (1921).

4) C. Neuberg und J. Hirsch, l. c.

5) Hirsch, Biochem. Zeitschr. **131**, 178 (1922).

Hefe allein auf Brenztraubensäure gleichfalls der carboligatische Effekt zu beobachten ist, der in diesem Falle zum Acetoin (Acetyl-methyl-carbinol) führt: $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{HOC} \cdot \text{CH}_3 = \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Nach allen bisherigen Erfahrungen scheint ein zugefügter Aldehyd nicht mit fertig vorliegendem Acetaldehyd zu reagieren, sondern lediglich mit solchem Acetaldehyd, der durch carboxylatische Spaltung bei der Gärung — sei es von Zucker, sei es von Brenztraubensäure — erzeugt wird. Mit anderen Worten: der hinzutretende fremde Aldehyd wird carboligatisch nur mit naszierendem Acetaldehyd vereinigt.

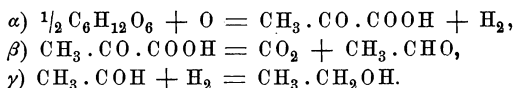
Von wesentlicher Bedeutung ist dabei das Verhalten eines zugegebenen Acetaldehyds, und zwar deshalb, weil diese Substanz bei zahlreichen physiologischen Umsetzungen der pflanzlichen und tierischen Zelle als intermediäres Abbauprodukt des Zuckers von Neuberg erkannt ist. Da sich aber im allgemeinen Acetaldehyd nicht in den Enderzeugnissen des normalen Stoffwechsels anhäuft, so muß die synthetische Verwendung dieses als Zwischenstufe so reichlich und häufig gebildeten Körpers in der belebten Natur eine Rolle spielen. In sinnfälliger Weise offenbart sich dies bei Untersuchungen über die Umformung des Acetaldehyds, den man zu gärenden Zuckerlösungen fügt.

Neuberg und Reinfurth¹⁾ haben dargetan, daß die normale alkoholische Gärung eine vollständige Abartung erfährt, wenn man den Maischen Acetaldehyd beigibt. Einerlei, ob das vergärende Kohlenhydrat Traubenzucker, Fructose, Rohrzucker oder Maltose ist, in allen Fällen kommt es mit Ausbeuten, die bis zu 100 Proz. in bezug auf den zugefügten Acetaldehyd reichen, zur Bildung des carboligatischen Aufbauproduktes Acetoin.

Diese Tatsache verdient nach verschiedenen Richtungen Interesse. Obgleich nach unseren heutigen Kenntnissen während der natürlichen alkoholischen Zuckerspaltung Acetaldehyd entsteht, wird dieser Acetaldehyd niemals zu Acetoin synthetisiert, und zwar aus dem einfachen Grunde nicht, weil der bei der intermediären Erhebung eines Zuckerhalbmoleküls auf die Stufe der Brenztraubensäure frei werdende Wasserstoff für die korre-

¹⁾ C. Neuberg und Reinfurth, Biochem. Zeitschr. **143**, 553 (1923).

lative Reduktion des carboxylatisch aus Brenztraubensäure hervorgegangenen Acetaldehyds dient:



Stört man aber diese Wechselbeziehung, indem man fertigen Acetaldehyd einführt, so erleben wir die seltsame Erscheinung, daß beim Zusammentreffen von ungewöhnlichen Mengen eines intermediären Stoffwechselproduktes, des Acetaldehyds, mit seiner in normaler Umwandlung begriffenen Muttersubstanz (der gärfähigen Zuckerart) eine Umkehr auf der Straße des Abbaus erfolgt, und der Weg der Synthese beschritten wird.

Wenn sich also der Abbau des Zuckers durch Zugabe von Acetaldehyd verändern läßt, indem die Richtung des carboxylatischen Wiederaufbaus eingeschlagen wird, so war nicht vor auszusehen, wie sich eine durch Zusatz von freiem Acetaldehyd komplizierte Vergärung von Brenztraubensäure gestalten würde.

Die Bilanz der Brenztraubensäurevergärung ist von Neuberg und v. May¹⁾ aufgestellt und dahin geklärt worden, daß bei einfacher Vergärung von Brenztraubensäure Acetaldehyd und Acetoin entstehen. Sorgt man jedoch für eine Bindung des primär durch die Carboxylase aus der Brenztraubensäure freigemachten Acetaldehyds, beispielsweise durch Kupplung mit zugefügtem schwefligsauren Salz, so wird in praxi alle Brenztraubensäure im Sinne der einfachen carboxylatischen Reaktion der Ketosäuren zerlegt, durch Übertragung dieser Methode auf höhere α -Ketosäuren hat Sen²⁾ zeigen können, daß auch die Homologen der Brenztraubensäure sich in dieser Hinsicht ebenso verhalten. In Gegenwart eines Abfangmittels, das den bei der Brenztraubensäurevergärung gebildeten Acetaldehyd als solchen durch eine Art Veresterung ($CH_3 \cdot CHO + H \cdot SO_3Na = CH_3 \cdot CH[OH] \cdot O \cdot SO_2Na$) fixiert, tritt also die reine Carboxylasespaltung zutage.

Anders liegen nun die Dinge, wenn man als Abfangmittel den gleichen Stoff Acetaldehyd selbst — und zwar in fertigem Zustand — benutzt, um den naszierenden Acetaldehyd zu

¹⁾ Biochem. Zeitschr. **140**, 299 (1923).

²⁾ Ebenda **140**, 447; **143**, 195 (1923).

fesseln. Dann wird nämlich der Weg der Synthese begangen. Beide, aus verschiedenen Quellen stammenden Acetaldehydteile werden in die Reaktion hineingezogen, es erfolgt ihr carboligatischer Zusammenschluß zum Acetoin.

Um die Bedingungen hierfür so klar wie möglich zu wählen, wurde die Umsetzung der Brenztraubensäure rein enzymatisch, mit zellfreien Säften, bei solchen Acetaldehydzusatzversuchen vorgenommen.

Eine Zugabe von freier Brenztraubensäure beeinträchtigt bereits die Gärkraft der empfindlichen Zymaselösungen. Diese Schädigung nimmt zu, wenn von vornherein noch der nicht irrelevante Acetaldehyd anwesend ist. Es wurde auch, um keine Komplikationen zu schaffen, von einer dauernden Korrektur der Wasserstoffionenkonzentration Abstand genommen, obgleich sich ersichtlicherweise im Verlauf der Vergärung von Brenztraubensäure zu Acetaldehyd und Kohlendioxyd die Acidität ändert¹⁾, und Neuberg beschränkte sich darauf, die Einleitung des Gäraktes dadurch zu fördern, daß ein Gemenge von 1 Mol. freier Brenztraubensäure und 1,5 Mol. Dikaliumphosphat zur Anwendung gelangte. Eine solche Lösung beider Stoffe kann mit Hefensaft gemischt werden, ohne daß eine Flockung auftritt; höchstens stellt sich eine Trübung ein. Neuberg und Rosenthal überzeugten sich zunächst davon, daß neben der gewöhnlichen carboxylatischen Spaltung die Bildung von Acetoin geschieht. Fügt man zu solchen Gärproben unter sonst genau gleichen Bedingungen Acetaldehyd, so steigt die Menge des carboligatischen Erzeugnisses, indem in allen Fällen der Zusatz von Acetaldehyd eine Vermehrung des Acetoin's um das Doppelte und mehr veranlaßt.

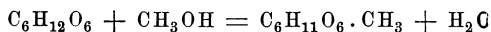
Daraus ergibt sich folgendes: Bei dem einfachen Vorgang der Brenztraubensäurevergärung, bei dem an sich Acetaldehyd und durch dessen „Acyloinkondensation“ Acetoin entsteht, wird durch eine besondere Beigabe des normalen Spaltungsproduktes Acetaldehyd verstärkte Umdrehung von Abbau in Aufbau der mehrgliedrigen Kohlenstoffkette erzwungen. Dabei wird Acetaldehyd durch Acetaldehyd „abgefangen“ und kernsynthetisch verwendet. Es handelt sich um einen „paarigen“ Aufbau, der

1) C. Neuberg und v. May, Biochem. Zeitschr. **140**, 299 (1923).

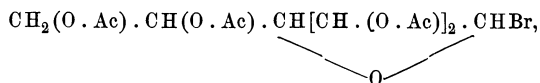
sein physiologisches Gegenstück in dem bekannten „paarigen“ Abbau besitzt.

Synthese von Glucosiden.

Die im Pflanzenreich weit verbreiteten Glucoside sind als ätherartige Verbindungen eines Zuckers, meist des Traubenzuckers, mit irgend einem oder mehreren anderen Stoffen aufzufassen. Die einfachsten Glucoside hat E. Fischer schon vor längerer Zeit synthetisch dargestellt durch Vereinigung der Zucker, z. B. Glucose, mit Alkoholen unter dem Einfluß verdünnter Salzsäure,



Ein in der Neuzeit vielfach angewandtes Verfahren der Glucosidsynthese bedient sich der Aceto-halogenzucker, insbesondere der Aceto-bromglucose



die allgemeine Bedeutung für Synthese von Zuckerderivaten erlangt hat¹⁾. Sie entsteht aus der Pentacetyl-glucose bei Behandlung mit Bromwasserstoff.

Synthese des Mandelnitril-glucosids, Sambunigrins und ähnlicher Stoffe²⁾.

Durch die Entdeckungen von E. Bourquelot und seinen Schülern, sowie von Dunstan und Mitarbeitern hat sich die Zahl der kristallisierten cyanhaltigen Glucoside in den letzten Jahrzehnten rasch vermehrt. Gleichzeitig haben die Botaniker die ziemlich weite Verbreitung solcher Glucoside oder auch der freien Blausäure in den Blättern, Früchten und der Rinde ganz verschiedener Pflanzenfamilien nachgewiesen. Die Vermutung, daß die Blausäure bei der Assimilation des Stickstoffs eine Rolle spielt, verdient deshalb Beachtung. Der synthetische Ausbau der Gruppe kann diesen Studien nützlich sein, da er die Auf-

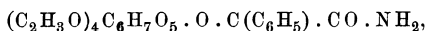
¹⁾ Man vgl. z. B. M. Bergmann u. Mitarbeiter, Ber. **54**, 440, 2150 (1921); K. Hess u. Messmer, Ber. **54**, 499 (1921); K. Freudenberg u. Ivers, Ber. **55**, 929 (1922).

²⁾ E. Fischer u. M. Bergmann, Ber. **50**, 1047 (1917).

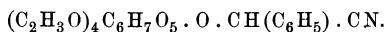
suchung der Produkte im Pflanzenreich erleichtern und vielleicht auch einige Anhaltspunkte für ihre natürliche Bildung geben wird.

Die cyanhaltigen Glucoside, deren ältester Vertreter das Amygdalin ist, waren bis vor kurzem der Synthese nicht zugänglich.

E. Fischer war wiederholt ohne Erfolg bemüht, sie aus Cyanhydrinen und Acetobromglucose aufzubauen. Schließlich führte folgender Weg zum Ziele. Wird inaktiver Mandelsäureäthylester mit Acetobromglucose und Silberoxyd geschüttelt, so entsteht der gut kristallisierende Tetracetyl-glucosido-mandelsäureäthylester, ein Gemisch von zwei Stereoisomeren, die als Derivate der d- und l-Mandelsäure zu betrachten sind. Durch Ammoniak wird daraus ein Gemisch der Glucoside von d- und l-Mandelamid erzeugt. Beide Amide, die sich mit Pyridin trennen lassen, können durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin — die mildeste Art der Acetylierung von Hydroxylgruppen — leicht in Tetracetylderivate von der Formel

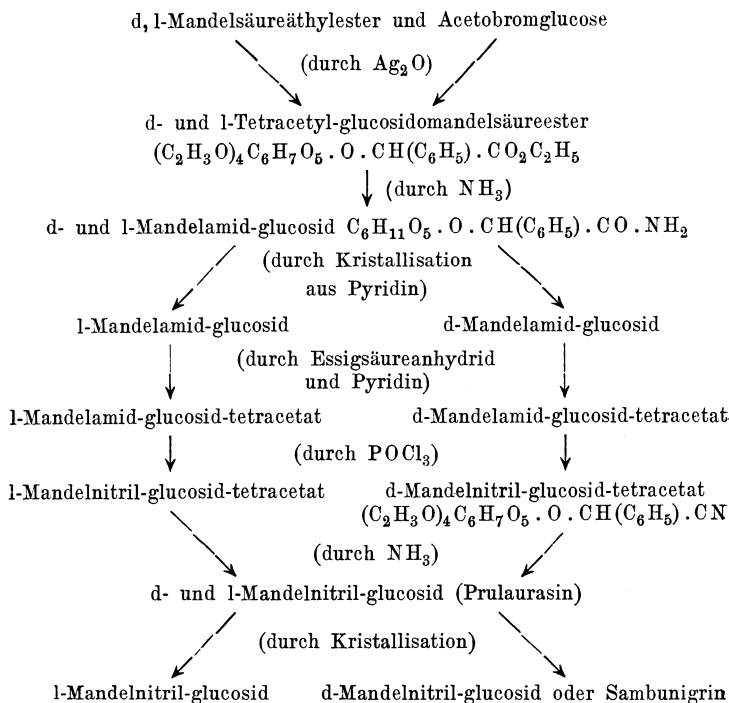


verwandelt werden, und diese geben beim Erwärmen mit Phosphoroxychlorid glatt die beiden ebenfalls gut kristallisierenden Mandelnitrilglucosidtetraacetate,



Das eine ist identisch mit der Acetylverbindung des Mandelnitrilglucosids, für das andere konnte nachgewiesen werden, daß es auch aus dem Sambunigrin durch Behandlung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid entsteht. Um die Synthese der beiden natürlichen Glucoside zu vollenden, waren jetzt noch die vier Acetylgruppen zu entfernen. Das hat besondere Schwierigkeiten gemacht, denn die Cyangruppe ist gegen Alkalien oder Bariumhydroxyd recht empfindlich. Erst durch Anwendung von methylalkoholischem Ammoniak bei 0° ist es gelungen, die Verseifung so zu leiten, daß die Ausbeute an Glucosid befriedigt. Aber auch diese Präparate sind kein reines d- oder l-Mandelnitrilglucosid, sondern ein Gemisch von beiden. Es läßt sich durch Kristallisation in die beiden Bestandteile zerlegen.

Der etwas komplizierte Gang der Synthese wird durch folgendes Schema veranschaulicht.



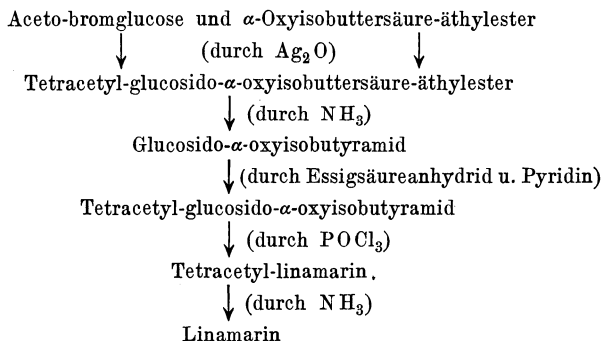
Synthese des Linamarins und Glykolnitril-cellosids¹⁾.

Das Verfahren, das für die Synthese des Mandelnitril-glucosids und Sambunigrins gedient hat, läßt sich auf die aliphatischen Oxysäuren übertragen. So konnte ohne Schwierigkeit das Glucosid des Aceton-cyanhydrins, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CN}$, erhalten werden, das im Pflanzenreich recht verbreitet zu sein scheint und wegen seiner Entdeckung im Flachs (*Linum usitatissimum*) den Namen Linamarin erhalten hat. Von Dunstan und Henry wurde es Phaseolunatin genannt, doch wurde der erstere, kürzere Name von E. Fischer vorgezogen.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese dienten Aceto-bromglucose und α -Oxyisobuttersäure-äthylester. Durch ihre Ver-

¹⁾ E. Fischer und Gerda Anger, Ber. 52, 854 (1919).

einigung entsteht Tetracetyl-glucosido- α -oxyisobuttersäure-äthylester. Bei der Behandlung desselben mit Ammoniak werden die 4 Acetylreste abgespalten und gleichzeitig die Estergruppe in die Amidgruppe verwandelt. Um nun die letztere in das Nitril überzuführen, ist es nötig, den Zuckerrest wieder durch Einführung von 4-Acetylen widerstandsfähig gegen Phosphoroxychlorid zu machen. Dann geht die Umwandlung in das Tetracetat des Linamarins ziemlich glatt vonstatten und durch nachträgliche Abspaltung der Acetylgruppen mit methylalkoholischem Ammoniak entsteht das Linamarin selbst. Die Synthese läßt sich also in folgendes Schema zusammenfassen:



Alle Produkte der Synthese wurden kristallisiert erhalten. Die Ausbeuten sind meist befriedigend. Infolge der zahlreichen Operationen wird aber die Synthese doch mühsam und sie kann deshalb als praktische Darstellungsmethode des Glucosids mit der Gewinnung aus Pflanzenstoffen nicht in Wettbewerb treten. Armstrong¹⁾ und Horton haben die Ansicht vertreten, daß das Linamarin ein β -Glucosid ist. Dafür spricht nun auch das Resultat der Synthese, die bisher unter den gleichen Bedingungen immer β -Glucoside geliefert hat. Außerdem besitzen alle synthetischen Produkte von Acetylglucosidoester bis zum Linamarin eine ziemlich starke Linksdrehung, während die α -Glucoside in der Regel nach rechts drehen.

Das Glykolnitril-cellosid, die Verbindung der Cellose mit dem Glykolnitril entsteht nach demselben Schema wie das

¹⁾ H. E. Armstrong und E. Horton, Proc. Royal Soc. **82**, 349 (1910). Ch. Z. **1910**, II, 1064.

Linamarin, wenn man von dem Glykolsäure-äthylester und der Aceto-Bromcellose ausgeht.

Synthese des natürlichen l-Amygdalins.

Der wichtigste Repräsentant der cyanhaltigen Glucoside ist das Amygdalin, das Derivat eines Disaccharides. Seine Synthese ist vor kurzem fast gleichzeitig von Zemplén und Kunz, von Campbell und Haworth, von Kuhn und Sobotka durchgeführt worden. Der Weg zum künstlichen Aufbau des Amygdalins war durch die Prunasinsynthese von E. Fischer¹⁾ und M. Bergmann vorgezeichnet.

Campbell und Haworth²⁾ verfahren folgendermaßen: Heptaacetyl- β -bromgentiobiose, durch gleichzeitige Bromierung und Acetylierung von Gentiobiose (Lösen in mit Bromwasserstoff gesättigtem Essigsäureanhydrid) erhalten, wird mit d, l-Mandelsäureäthylester in Gegenwart von Silberoxyd kondensiert. Der entstehende Heptaacetyl-d, l-amygdalinsäureester ist identisch mit einem aus dem Heptaacetylderivat der natürlichen Amygdalinsäure³⁾ sowie durch Acetylierung von Amygdalinsäureester, der aus dem Silbersalz dieser Säure gewonnen wird, hergestellten. Mit Ammoniak in Alkohol liefert er Amygdalinamid, das bei neuer Acetylierung in Gegenwart von Pyridin Heptaacetyl-amygdalinamid in zwei isomeren Formen, jede mit 1 Molekül Pyridin liefert, von denen die eine vom Schmelzp. 166 bis 167° sich als Derivat des d-Amygdalinamids erweist. Mit Phosphor-pentoxyd in Xylol gibt es hauptsächlich Heptaacetylamygdalin, dessen Umwandlung in Amygdalin nach dem im vorstehenden beschriebenen Verfahren von E. Fischer und Bergmann gelingt, also durch Behandlung mit methylalkoholischem Ammoniak bei 0°.

Ganz ähnlich ist der Gang der Synthese, welche G. Zemplén⁴⁾ und A. Kunz beschreiben. Durch Erhitzen von Aceto-Bromgentiobiose mit l-mandelsaurem Silber in trockenem

¹⁾ E. Fischer und M. Bergmann, Ber. **50**, 1047 (1917).

²⁾ R. Campbell und W. N. Haworth, Journ. Chem. Soc. **125**, 1337; Ch. Z. **1924**, II, 847. R. Kuhn und H. Sobotka, Ber. **57**, 1767 (1924).

³⁾ Vgl. Schiff, Ann. **154**, 350 (1870).

⁴⁾ G. Zemplén und A. Kunz, Ber. **57**, 1357 (1924).

Benzol erhalten sie neben Heptaacetyl-gentiobiosido-l-mandelsäureester, $C_{12}H_{14}O_{11}(CO.CH_3)_7 \cdot [CO.CH(OH).C_6H_5]$, das Hexaacetyl-l-amygdalinsäurelacton, $(O.CO).CH(C_6H_5).O.C_{12}H_{14}O_9 \cdot (CO.CH_3)_6$. Letzteres liefert mit ammoniakalischem trockenem Methylalkohol das Heptaacetyl-l-amygdalinsäureamid, $H_2N.CO.CH(C_6H_5).O.C_{12}H_{14}.O_{10}(CO.CH_3)_7$. In Gegenwart von Phosphoroxychlorid geht das Säureamid in das Nitril über, wobei sich Heptaacetyl-l-amygdalin bildet. Letzteres ist durch Verseifung in l-Amygdalin überführbar.

Asymmetrische Synthese.

Synthetisch dargestellte Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoffatom zeigen bekanntlich — falls die Synthese ohne Anwendung bereits aktiver Verbindungen durchgeführt wird — nie optische Aktivität. Sie gehören meist dem racemischen Typus an, weil bei einer derartigen chemischen Synthese stets gleichmolekulare Mengen der rechtsdrehenden und linksdrehenden Konfiguration gebildet werden. ·Beteiligen sich an der chemischen Synthese intermediär optisch aktive Verbindungen, so ist, wie neuerdings gefunden wurde, die Bildung einer aktiven Substanz aus einer inaktiven, symmetrisch konstruierten Verbindung unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges möglich. Durch diese sogenannte „asymmetrische Synthese“ kann also in gewisser Weise die Tätigkeit des lebenden Organismus nachgeahmt werden.

Die Anregung zu solchen Versuchen, auf rein chemischem Wege die biologischen Vorgänge in gewisser Weise nachzuahmen, hat E. Fischer ¹⁾ durch die Hypothese gegeben, daß die Kohlensäure von den komplizierten optisch aktiven Substanzen des Chlorophyllkernes bzw. der assimilierenden Pflanzenzelle gebunden wird und daß dann die synthetische Umwandlung in Zucker unter dem Einfluß der schon bestehenden Asymmetrie des Moleküls auch in asymmetrischem Sinne vonstatten geht. Zur Stütze dieser Hypothese wurden die Erfahrungen bei dem Aufbau kohlenstoffreicher Zucker durch die Cyanhydrinreaktion herangezogen, denn hier hat sich gezeigt, daß der Aufbau in der

¹⁾ E. Fischer, Ber. **27**, 3230 (1894).

Regel einseitig, d. h. im asymmetrischen Sinne vor sich geht¹⁾. Hiernach war zu erwarten, daß in Molekülen, welche einen leicht abspaltbaren asymmetrischen Rest enthalten, durch synthetische Erzeugung eines neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms und durch spätere Entfernung des ursprünglichen optisch aktiven Teiles ein neues aktives Molekül entstehen werde. Mit der Verwirklichung dieses Gedankens haben sich zunächst Cohen und Whiteley²⁾, Kipping³⁾, sowie E. Fischer und Slimmer⁴⁾ beschäftigt, ohne indessen das gewünschte Ziel zu erreichen. Den Untersuchungen dieser Forscher war eine Idee gemeinsam. Symmetrische Verbindungen, welche eine Äthylenbindung oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung enthielten, wurden mit einer optisch aktiven Substanz zu einem Ester bzw. Glucosid vereinigt. In der so gebildeten asymmetrischen Verbindung wurde durch geeignete Reaktionen die Doppelbindung so gelöst, daß in dem Molekül ein neues, asymmetrisches Kohlenstoffatom entstand. Aus der stereochemischen Theorie folgt, und diese Folgerung ist namentlich durch die Studien von E. Fischer in der Zuckergruppe vielfach bestätigt worden, daß bei der Entstehung eines neuen, asymmetrischen Kohlenstoffatoms im Molekül einer asymmetrischen Verbindung sich die beiden theoretisch möglichen Formen keineswegs in gleicher Menge zu bilden brauchen. Man konnte also erwarten, daß auch in den vorliegenden Fällen ein Gemisch zweier Verbindungen in ungleicher Menge entstehen würde. Es hätte dann nach der Hydrolyse des Reaktionsproduktes an Stelle der optisch inaktiven, ungesättigten Verbindung, von der man ausgegangen war, eine optisch aktive, gesättigte Verbindung auftreten müssen. Indessen fielen die Versuche durchweg negativ aus, wohl deshalb, weil bei den angewandten Reaktionen die Entstehung der beiden Konfigurationen wenigstens praktisch gleich begünstigt war⁵⁾.

¹⁾ E. Fischer, Ann. **270**, 68 (1892); Ber. **22**, 370 (1889); **27**, 3208 (1894).

²⁾ Cohen und Whiteley, Proc. Chem. Soc. **16**, 212 (1901).

³⁾ Kipping, ebenda **16**, 226 (1901).

⁴⁾ E. Fischer und Slimmer, Ber. **34**, 629 (1901); **36**, 2575 (1903); Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch., Berlin 1902, S. 597.

⁵⁾ E. Fischer und Slimmer, Ber. **34**, 629 (1901); **36**, 2575 (1903); Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch., Berlin 1902, S. 597.

Als erste asymmetrische Synthese hat nun W. Marckwald¹⁾ diejenige der optisch aktiven Valeriansäure durchgeführt. Er ging dabei von der Methyläthylmalonsäure, $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{H})_2$, aus. Sie ist nicht nur nach sterischen Gesichtspunkten, sondern auch in bezug auf die Lage der beiden Carboxylgruppen zum Gesamtmolekül symmetrisch konstruiert. Ersetzt man aber je eines der ionisierenden Wasserstoffatome durch Metall, so erhält man zwei Formelbilder, deren Projektion



zeigt, daß die beiden Salze nicht identisch sind, sondern in Spiegelbildisomerie stehen. Beim Eindampfen der Lösung eines solchen Salzes, z. B. derjenigen des sauren methyläthylmalonsauren Kaliums, erhält man, da d- und l-Salz sich in gleichen Mengen aus der Lösung abscheiden, ein inaktives Gemenge der beiden Salze bzw. deren Racemverbindungen.

Bildet man hingegen das saure Salz einer optisch aktiven Base, so sind die beiden Formen verschieden löslich und man erhält beim Eindampfen nur das eine Salz. Scheidet man aus dem Salz die Säure wieder ab, so muß das inaktive Ausgangsmaterial, das ja nicht asymmetrisch konstituiert ist, zurückgewonnen werden.

Alle Malonsäuren spalten nun beim Erhitzen leicht Kohlendioxyd ab und gehen in Monocarbonsäuren über. So entsteht aus der Methyläthylmalonsäure die Methyläthyllessigsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{CO}_2\text{H}$, welche ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Analog verhalten sich die sauren Salze der Malonsäurereihe, indem sie hauptsächlich die freie Carboxylgruppe als Kohlendioxyd abspalten.

Marckwald führte den Versuch mit dem sauren Brucin-salz der Methyläthylmalonsäure durch. Es spaltet beim Erhitzen auf 170° Kohlendioxyd ab und nach dem Zerlegen des Rückstandes mit verdünnter Schwefelsäure und Abblasen der

¹⁾ W. Marckwald, Ber. **37**, 349, 1368 (1904). Man vgl. auch S. Tijnstra Bz., Ber. **38**, 2165 (1905).

Valeriansäure mit Wasserdampf resultiert ein Produkt, das etwa 10 Proz. l-Valeriansäure, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$, enthält.

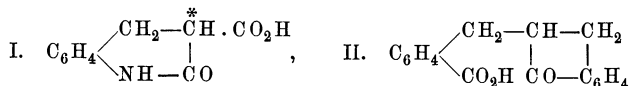
Hierdurch ist bewiesen, daß aus der Methyläthylmalonsäure durch Abspaltung von Kohlensäure unter asymmetrischen Reaktionsbedingungen direkt optisch aktive Valeriansäure dargestellt werden kann.

Asymmetrische Synthese der optisch aktiven Weinsäuren¹⁾. Bei der Oxydation von l-Bornylfumarsäureester mit Kaliumpermanganat in Eisessig entsteht ein sehr geringer Überschuß von l-Weinsäure, bessere Resultate werden bei der Oxydation des sauren l-Bornylfumarsäureesters erhalten. Analoge Versuche mit dem l-Menthylfumarsäureester ergaben die größere Wirkung der Menthylgruppe.

Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese²⁾. Nachdem Bredig und Fajans zunächst den symmetrischen Abbau von dl-Camphocarbonsäure durch die katalytische Wirkung von Chinin und Chinidin durchgeführt hatten, versuchten sie die asymmetrische Synthese optisch aktiver Mandelsäure aus Blausäure und Benzaldehyd durch die katalytische Wirkung derselben Alkaloide. Es gelingt in der Tat, diese von Rosenthaler³⁾ auf fermentativem Wege, nämlich mit Hilfe des Emulsins, durchgeführte asymmetrische Synthese durch die Katalysatoren Chinin und Chinidin nachzuahmen.

Asymmetrische Umlagerung⁴⁾.

Der aus dem öligen o-Nitrobenzyl-malonester leicht durch Reduktion zu erhaltende Hydrocarbostyryl- β -carbonsäureester liefert bei der Verseifung glatt die zugehörige Säure I.



Da die Säure ein asymmetrisches C-Atom enthält (durch * gekennzeichnet), mußte es möglich sein, sie in die optischen

¹⁾ A. McKenzie und H. Wien, Journ. Chem. Soc. **91**, 1215; Ch. Z. **1907**, II, 972; A. McKenzie und H. A. Müller, Journ. Chem. Soc. **95**, 544 (1909).

²⁾ G. Bredig und P. S. Fiske, Biochem. Zeitschr. **46**, 7 (1912).

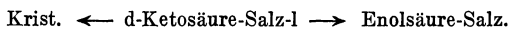
³⁾ Biochem. Zeitschr. **14**, 238 (1908).

⁴⁾ H. Leuchs, Ber. **54**, 830 (1921).

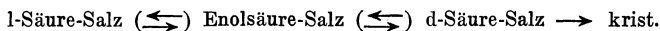
Antipoden zu zerlegen. Mit Hilfe des Chinidinsalzes gelang es nun leicht, die Säure in aktiver Form zu gewinnen. Aber es zeigte sich die auffallende Erscheinung, daß die ganze Salzmenge aus Methylalkohol sofort einheitlich auskristallisierte und die darin enthaltene Säure nicht inaktiv war, sondern stark nach rechts drehte: $\alpha_D = + 56,4^0$, so daß die l-Form völlig verschwunden war.

Eine ähnliche Beobachtung wurde bei dem β -(Benzyl-o-carbonsäure)- α -hydrindon (II) gemacht¹⁾. Auch hier war das aus kaltem Aceton quantitativ auskristallisierende Brucin-salz einheitlich und drehte die daraus gewonnene Säure stark nach rechts.

Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich die Beweglichkeit des Wasserstoffs am asymmetrischen C-Atom, die durch die Nachbarschaft der enolisierbaren Ketogruppe veranlaßt wird. Kristallisiert nämlich das Salz der vorhandenen oder aus der Enolform entstandenen d-Ketosäure aus, so kann nur das Salz der l-Ketosäure enolisiert werden:



Das Enolsalz kann aber nur zu d-Salz ketisiert werden, denn das chemische Gleichgewicht:



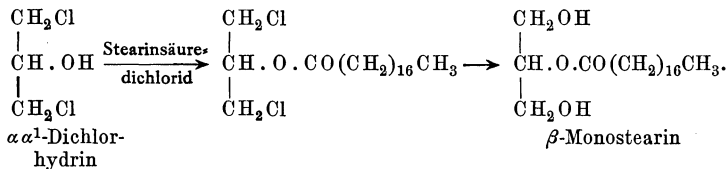
wird stets zugunsten der Bildung des d-Salzes verschoben, da dieses auskristallisiert. Die Umwandlung der l- in die d-Form erfolgt also nicht auf dem Wege über den Racemkörper, sondern über einen Stoff ohne asymmetrisches Atom, der durch Umlagerung ausschließlich den einen optischen Antipoden liefert. Der Fall erfüllt also die Bedingungen der sogenannten asymmetrischen Synthese nur insofern nicht, als dabei die Molekülgröße unverändert bleibt. Die Reaktion wurde deshalb als „asymmetrische Umlagerung“ bezeichnet, um die grundsätzliche Übereinstimmung zu betonen.

¹⁾ H. Leuchs und J. Wutke, Ber. **46**, 2425 (1913).

Fünftes Kapitel.

Synthese von Säureglyceriden und Fetten¹⁾.

Berthelot erhielt durch Erhitzen von Glycerin mit den entsprechenden Fettsäuren in Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln, wie z. B. Schwefelsäure, Mono-, Di- und Triglyceride. Die Synthesen Berthelots lassen nicht erkennen, welche Gruppe des Glycerins, ob eine α - oder β -Hydroxylgruppe durch die Fettsäure verestert ist. Es ergab sich aber aus verschiedenen Gründen die Aufgabe, Fette von bekannter Konstitution aufzubauen, d. h. Fette, bei denen die Fettsäuren an ganz bestimmte Hydroxylgruppen gebunden sind. Sie wurde gelöst vor allem von Grün²⁾ und seinen Schülern. Sie gingen dabei aus von Halogenhydrinen und tauschten durch Umsetzung mit einem Natrium- oder Silbersalz der entsprechenden Fettsäure das Halogenatom gegen die Fettsäure aus. So ließ sich aus dem α -Chlorhydrin ein α -Glycerid gewinnen. Die β -Monoglyceride stellte Grün, um unerwünschte Nebenreaktionen auszuschließen, in der Weise her, daß er die Hydroxylgruppe des α, α' -Dichlorhydrins mit Fettsäurechlorid, z. B. Stearinsäurechlorid, veresterte und dann die beiden Chloratome durch Erhitzen mit Silbernitrit entfernte.



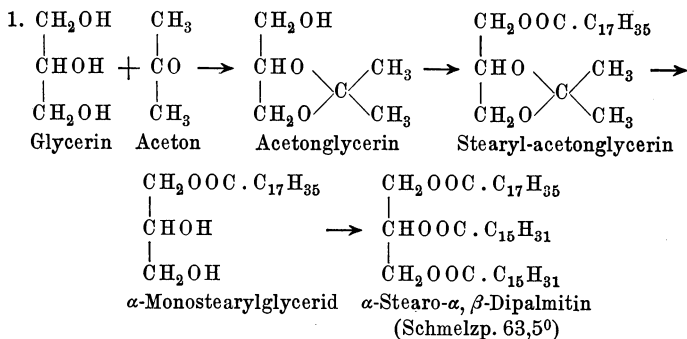
Dabei entstehen vorübergehend die salpétrigsuren Ester, die aber ohne weiteres die salpétrige Säure abspalten und durch Hydroxylgruppen ersetzen. Mit Hilfe solcher Methoden konnte Grün die verschiedensten einfachen und gemischten Glyceride bestimmter Konstitution aufbauen. Nur die Synthese optisch

¹⁾ E. Eichwald, Zeitschr. f. angew. Chem. **35**, 21 (1922); R. Dietzel u. K. Täufel, ebenda **37**, 158 (1924).

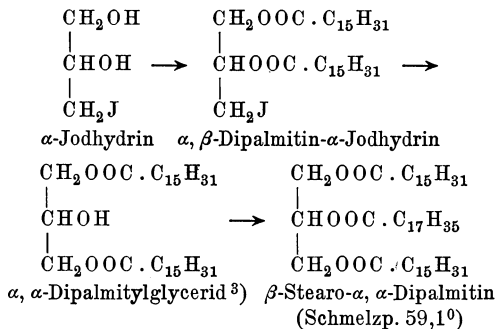
²⁾ Grün, Ber. **38**, 2284 (1905); **40**, 1779 (1907); **42**, 3751 (1909); **43**, 1288 (1910); **54**, 273, 290 (1921).

aktiver Fette, und zwar solcher, die im Glycerinmolekül optisch aktiv sind, blieb ein noch ungelöstes Problem. Sie ist dann auf verschiedenen Wegen Abderhalden¹⁾ und Eichwald sowie Bergmann²⁾ und seinen Schülern gelungen.

Bei der E. Fischerschen Acetonglycerinmethode geht man vom Acetonglycerin bzw. Acylacetonglycerin aus. Sie wurde z. B. von C. Amberger zur Identifizierung der beiden isomeren Glyceride des Gänsefettes benutzt:



2. Die Darstellung des isomeren β -Stearo- α, α -Dipalmitins wurde folgendermaßen durchgeführt:



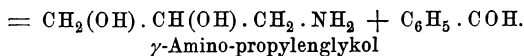
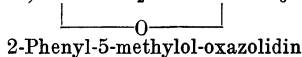
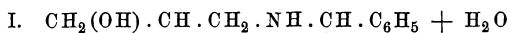
¹⁾ Abderhalden und Eichwald, Ber. **47**, 1856, 2880 (1914); **48**, 1847 (1915); **49**, 2095 (1916); **51**, 1308 (1918).

²⁾ Bergmann und Mitarbeiter, Ber. **54**, 936 (1921); Zeitschr. f. physiol. Chem. **137**, 27, 47 (1924); F. Stather, Ber. **57**, 1392 (1924).

³⁾ Durch Verfeinerung der Halogenhydrinmethode, die E. Fischer dadurch erreichte, daß er die Jodhydrinverbindung in siedender wässrig-alkoholischer Lösung mit Silbernitrit umsetzte, wird die vollständige Umlagerung des α, β -Diacyljodhydrins in das α, α -Diacylglycerin bewirkt.

Da die durch diese beiden Synthesen erhaltenen Glyceride hinsichtlich des Schmelzpunktes mit den aus dem Gänsefett isolierten Stearo-dipalmitinen übereinstimmen, sind letztere als α -Stearo- α , β -Dipalmitin und β -Stearo- α , α -Dipalmitin gekennzeichnet. In analoger Weise konnte auch die Konstitution der aus anderen natürlichen Fetten (z. B. Schweinefett) isolierten Glyceride ermittelt werden durch Vergleich mit den synthetischen Produkten hinsichtlich Schmelzpunkt, Löslichkeit usw. Allerdings weist A. Grün darauf hin, daß diese Konstitutionsbestimmung unsicher ist, da die Verbindungen in verschiedenen Modifikationen auftreten können. Insbesondere hat die Tatsache, daß die Säurereste der Glyceride unter Bedingungen, wie sie bei derartigen Synthesen zur Anwendung kommen, ihre Stellung innerhalb des Moleküls verändern können¹⁾, das Vertrauen in die strukturelle Zuverlässigkeit dieser synthetischen Verfahren erschüttert.

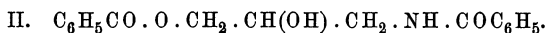
M. Bergmann ging nun von der Überlegung aus, daß eine Methode zur Darstellung gemischter Glyceride nur dann Aussicht auf vielseitige Verwendbarkeit haben wird, wenn sie ermöglicht, die drei Hydroxyle des Glycerins derartig zu differenzieren, daß ihre präzise unterschiedliche Behandlung in den einzelnen Phasen des Arbeitsganges gewährleistet wird. Das Ausgangsmaterial für solche Versuche ist also so zu wählen, daß zwei von den drei substituierbaren Gruppen des Glycerins zunächst verdeckt sind und erst im weiteren Gange der Synthese schrittweise freigelegt werden. Diesen Zweck hat das leicht zugängliche 2-Phenyl-5-methylol-oxazolidin (I) erfüllt. Zunächst stellt es, wie ein Blick auf die Formel zeigt, nur eine alkoholische Gruppe für die Veresterung zur Verfügung. Eine zweite kann geschaffen werden, wenn man sich die Empfindlichkeit des Oxazolidins gegen Säuren zunutze macht, welche unter hydrolytischer Abspaltung von Bittermandelöl den Rest des γ -Amino-propylenglykols freilegen:



¹⁾ E. Fischer, Ber. **53**, 1621 (1920).

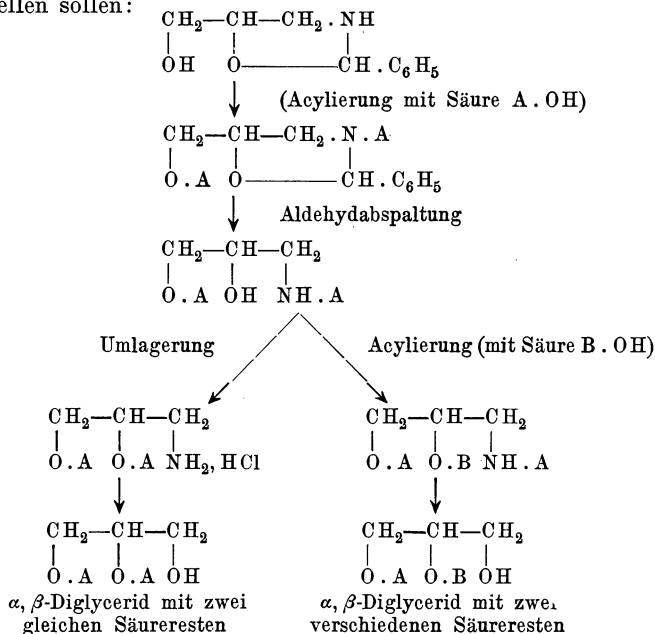
Die Behandlung der Glykolbase mit salpetriger Säure liefert schließlich das dritte Hydroxyl. Ein Vorteil des Ausgangsmaterials liegt in seinem Stickstoffgehalt, der auch den Zwischenprodukten der Synthese erhalten bleibt. Ihre Reinigung und die analytische Kontrolle ihrer Reinheit wird dadurch erleichtert, und eine von Zweifeln freie strukturelle Aufklärung aller Zwischenphasen erzielt. Vor allem aber wird die Möglichkeit geboten, die Glyceride selber, soweit sie asymmetrisch gebaut sind, in optisch aktivem Zustand zu gewinnen — ein wertvolles Hilfsmittel bei der Entscheidung zweifelhafter Strukturfragen. Die Methode ist vorläufig hauptsächlich bei der Synthese von Glyceriden der Essigsäure, Benzoesäure und Nitrobenzoesäure erprobt, aber auch schon mit Erfolg für die Synthese von Glyceriden der natürlichen Fettsäuren verwendet worden.

Bei der Behandlung des Phenyl-methylol-oxazolidins (I) mit Benzylchlorid und Pyridin und nachträglicher Abspaltung des Benzaldehyds entsteht ein neutrales Dibenzoyl-amino-propylen-glykol, das sich wie ein Säureamid verhält. Von den beiden Benzoylresten sitzt also nur einer am Sauerstoff, der andere aber am Stickstoff:

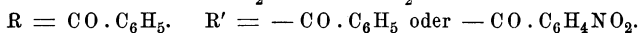
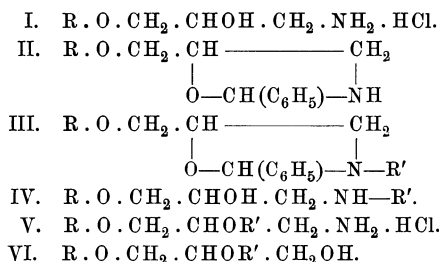


Dieses Esteramid mit seiner freien Hydroxylgruppe stellt einen Wendepunkt der Synthese vor, indem man die Richtung der Weiterarbeit zu wechseln hat, je nach dem erstrebten Endziel. Arbeitet man auf ein gemischtes Diglycerid hin, so führt man in die freie Hydroxylgruppe der Verbindung II nach dem bekannten Acylierungsverfahren einen zweiten Säurerest ein und tauscht dann den Säureamidkomplex gegen Hydroxyl aus. Viel einfacher gestaltet sich das Verfahren, wenn ein homogenes Diglycerid bereitet werden soll. Hier ist es am bequemsten, zur Veresterung des Hydroxyls das Acyl der benachbarten Amidgruppe (s. Formel II) zu verwenden, d. h. es durch intramolekulare Umlagerung nach dem sekundären Hydroxyl hin zu verschieben, denn dabei wird gleichzeitig die Aminogruppe aus der Verbindung mit dem Acyl frei und der Einwirkung von salpetriger Säure zugänglich gemacht. Die beiden verschiedenen Arbeitswege lassen sich durch folgendes kurze Schema wieder-

geben, in welchem A und B zwei verschiedene Säureradikale vorstellen sollen:



Im Mittelpunkt des Konstitutionsproblems steht das α, β -Dibenzoylglycerin, das gemäß der Formeln I bis VI dargestellt und kristallisiert erhalten wurde:



Die stärkste Stütze für seine Konstitution besteht darin, daß es nach Spaltung von V in die optisch aktiven Komponenten in einer optisch aktiven Form gewonnen werden konnte.

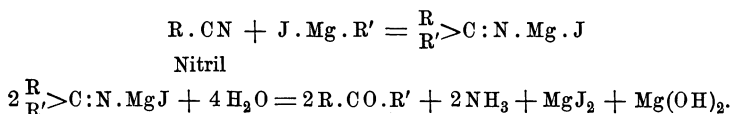
Sechstes Kapitel.

Synthetische Reaktionen, welche zu Aldehyden und Ketonen führen.

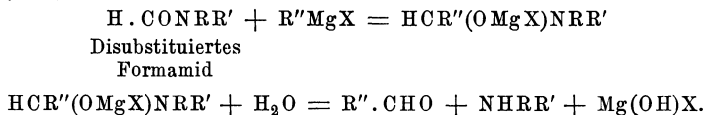
a) Synthesen mit Hilfe der Organomagnesiumverbindungen, der Natriumalkyle und Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Diazomethan.

In erster Linie möge hier die Verwendung der gemischten Organomagnesiumverbindungen, R . Mg . Halogen, angedeutet werden.

Die Organomagnesiumverbindungen geben mit Cyan, sowie mit Nitrilen und Amiden kristallisierte Verbindungen, welche beim Zersetzen mit Wasser Ketone bilden¹⁾:



Würde sich diese Reaktion auch auf das einfachste Nitril, die Cyanwasserstoffsäure, ausdehnen lassen, so könnte man auf diese Weise Aldehyde darstellen. Das ist indessen nicht der Fall. Auch das einfachste Amid, das Formamid, reagiert abweichend von den höher molekularen Amiden und liefert keinen Aldehyd. Verwendet man an Stelle des freien Formamids disubstituierte Formamide, so erhält man glatt die erwarteten Aldehyde²⁾:

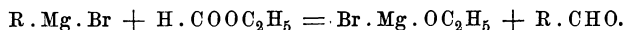


Wenn man auf einen Überschuß von Ameisensäureester (3 Mol.) die Organomagnesiumverbindungen (1 Mol.) einwirken läßt, so entstehen neben sekundären Alkoholen Aldehyde, deren

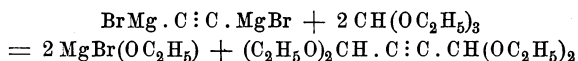
¹⁾ Blaise, *Compt. rend.* **132**, 38 (1901); **133**, 299 (1901); Béis, *Compt. rend.* **137**, 575 (1903).

²⁾ Bouveault, *Compt. rend.* **137**, 987 (1903).

Bildung, über Zwischenreaktionen verlaufend, in letzter Linie auf folgende Gleichung hinauskommt¹⁾:

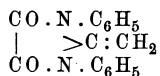


Wohl²⁾ und Mylo gingen vom Brommagnesiumdoppelsalz des Acetylens $BrMg.C:C.MgBr$ aus, das nach Jotsitch aus Äthylmagnesiumbromid und Acetylen gewonnen wird und erhielten nach der Gleichung



das Doppelacetal des Acetylendialdehyds, das sie in Weinsäuredialdehyd, $CHO.CH(OH).CH(OH).CHO$, überführen konnten.

L. Tschugaeff hat zum Aufbau der α -Diketone die Organomagnesiumverbindungen mit dem Oxalsäurerest $CO.CO$ in der Form der von v. Pechmann entdeckten Verbindung



in Reaktion gebracht. Die letztere, von ihrem Entdecker als Vinylidenoxanilid bezeichnet, läßt sich leicht durch Kochen von Oxanilid mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid darstellen. Die Synthese wurde von Tschugaeff mit $CH_3.MgJ$ und $C_2H_5.MgBr$ durchgeführt und es wurden die entsprechenden Diketone, das Diacetyl und das Dipropionyl, erhalten³⁾.

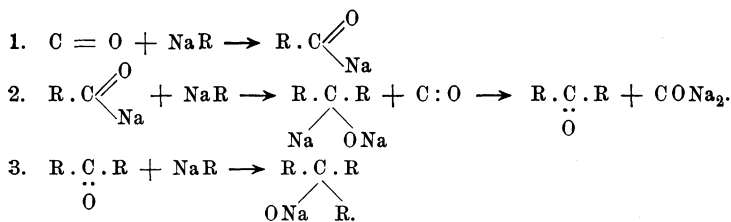
In der Einwirkung von *Kohlenoxyd auf Natriumalkyle* liegt eine einfache Bildungsweise von Ketonen und tertiären Alkoholen vor⁴⁾. Von dem Reaktionsmechanismus, der zu diesen Produkten führt, kann man sich nach den vorliegenden Beobachtungen folgendes Bild machen:

¹⁾ Gattermann und Maffezzoli, Ber. **36**, 4152 (1903); Tschitschibabin, Ber. **37**, 850, 874 (1904). Über weitere Synthesen von Aldehyden mit Hilfe von Organomagnesiumverbindungen vgl. man Sachs und Lövy, Ber. **37**, 874 (1904); Houben, Ch. Z. 1905, S. 667; Wohl und Lange, Ber. **41**, 3612 (1908); Grignard und Abelmann, Ch. Z. **1910**, II, 967.

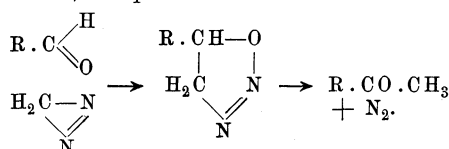
²⁾ Wohl und Mylo, Ber. **45**, 322 (1912).

³⁾ L. Tschugaeff, Ber. **40**, 186 (1907).

⁴⁾ H. H. Schlubach, Ber. **52**, 1910 (1919).



Interessant ist eine von F. Schlotterbeck¹⁾ gefundene Bildungsweise von Methylketonen aus Aldehyden. Sie besteht in der *Einwirkung von Diazomethan auf Aldehyde*. Schlotterbeck gelangte z. B. vom Benzaldehyd zum Acetophenon, vom Önanthol zum Methylhexylketon, vom Isovaleraldehyd zum Methylisobutylketon. Wahrscheinlich entstehen hierbei primär Furodiazole, die sehr wenig beständig sind und in Keton und Stickstoff zerfallen, entsprechend dem Schema:



Die Reaktion wurde auf eine Reihe negativ substituierter Aldehyde ausgedehnt und hat sich als eine sehr gute Darstellungsmethode speziell für solche chlorierte Ketone erwiesen, welche auf anderem Wege nicht oder schwer zugänglich sind. So z. B. entsteht aus Chloral und Diazomethan das α -Trichloracetons $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$.

b) Synthesen aromatischer Aldehyde und Ketone, synthetische Verwendung des Knallquecksilbers.

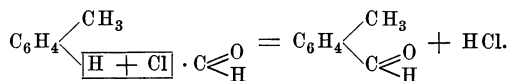
Drei interessante Synthesen aromatischer Aldehyde hat L. Gattermann beschrieben²⁾:

- I. die Kohlenoxydmethode,
- II. die Blausäuremethode,
- III. Synthesen aus Organomagnesiumverbindungen,
 - a) mit Ameisensäureester,
 - b) mit Äthoxymethylenanilin.

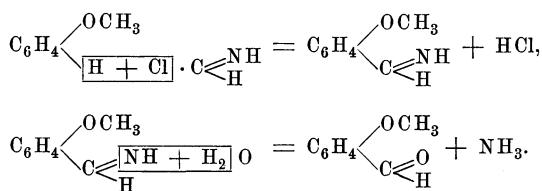
¹⁾ F. Schlotterbeck, *Ber.* **40**, 479 (1907); **42**, 2559 (1909).

²⁾ L. Gattermann, *Ann.* **347**, 347 (1906); **357**, 313 (1907); **393**, 215 (1912); R. Adams und E. Montgomery, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **46**, 1518; *Ch. Z.* **1924**, II, 1189.

Die Kohlenoxyd methode, welche auf aromatische Kohlenwasserstoffe anwendbar ist, besteht darin, daß man auf diese bei Gegenwart von Aluminiumchlorid und Kupferchlorür ein Gemisch von Kohlenoxyd und Salzsäure einwirken läßt. Letztere verhalten sich bei Anwesenheit von Kupferchlorür wie das im freien Zustand nicht beständige Chlorid der Ameisensäure, welches unter dem Einfluß des Aluminiumchlorids mit dem Kohlenwasserstoff eine normale Friedel-Craftssche Reaktion eingeht, z. B.:



Mit Hilfe dieser Methode gelingt es nicht, die Aldehydgruppe in Phenole und Phenoläther einzuführen; zu diesem Zwecke wendet man die Blausäuremethode an, welche darauf beruht, daß man auf Phenole und Phenoläther Blausäure und Salzsäure einwirken läßt, wobei in gewissen Fällen die Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie Aluminiumchlorid oder Chlorzink, erforderlich ist¹⁾. Die Reaktion kommt derart zustande, daß Blausäure und Salzsäure sich zu dem Chlorid der Imidoameisensäure vereinigen, welches mit dem Phenol oder Phenoläther unter Abspaltung von Salzsäure reagiert, wobei primär Aldimide erhalten werden, welche durch Erhitzen mit verdünnten Säuren leicht in die Aldehyde selbst übergehen, z. B.:

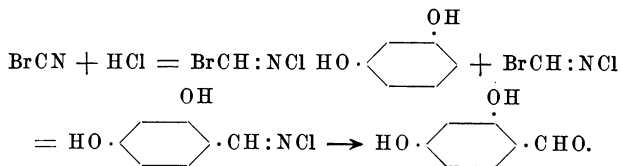


P. Karrer²⁾ untersuchte die Wirkung von Bromcyan auf mehrwertige Phenole. Hierbei bilden sich in sehr guter

¹⁾ Diese Gattermannsche Aldehydsynthese mit wasserfreier Blausäure und trockenem Chlorwasserstoff in absolut ätherischer Lösung ist von Hans Fischer und seinen Mitarbeitern mit Erfolg in die Pyrrol- und Indolreihe eingeführt worden. Ber. **55**, 1942 (1922); **56**, 2368 (1923).

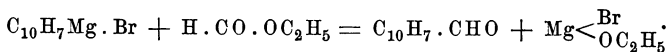
²⁾ P. Karrer, Helv. chim. Acta **2**, 89 (1919).

Ausbeute die Aldehyde. Die Reaktion dürfte wie folgt verlaufen:

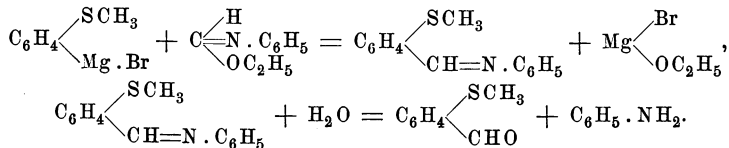


Diese Synthese der Oxyaldehyde hat vor der Gattermannschen den Vorteil voraus, daß an Stelle der wasserfreien Blausäure das leicht darstellbare Bromcyan benutzt werden kann.

Während bei den beiden ersten Methoden von Gattermann ein Wasserstoffatom des Benzolkerns durch die Aldehydgruppe ersetzt wird, findet bei der dritten, im vorstehenden bereits angedeuteten Reaktion der Ersatz eines Halogenatoms (Brom oder Jod) über die Organomagnesiumverbindung durch die Aldehydgruppe statt. Ein solcher ist in zweierlei Weise zu ermöglichen. Läßt man auf Organomagnesiumverbindungen a) einen Überschuß von Ameisensäureester einwirken, so wird, wie auf S. 59 ausgeführt, die Mg-Halogengruppe durch die Aldehydgruppe ersetzt, z. B.:

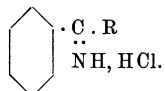


An Stelle des Ameisensäureesters kann man zu diesem Zwecke auch b) Äthoxymethylenanilin verwenden, wobei in erster Linie die Kondensationsprodukte der Aldehyde mit Anilin entstehen, die beim Erhitzen mit verdünnten Säuren leicht in Aldehyd und Anilin gespalten werden, z. B.:



Die beiden letzten Reaktionen wurden bislang auf die Halogenderivate der aromatischen Kohlenwasserstoffe und Thiophenoläther angewandt. Sie ergänzen sich gegenseitig, indem in manchen Fällen die erste, in anderen die zweite die beste Ausbeute ergab, oder die Durchführung der Reaktion allein ermöglichte.

K. Hoesch¹⁾ gelangte zu den aromatischen Ketonen durch Einwirkung der aliphatischen und aromatischen Cyanide auf Phenole in Gegenwart von Chlorwasserstoff. Als Zwischenprodukte entstehen hierbei die Ketimidhydrochloride:



Eine weitere Synthese aromatischer Aldehyde und Nitrile wurde von R. Scholl²⁾ in Gemeinschaft mit seinen Schülern ausgearbeitet und bedeutet eine interessante synthetische Verwendung des Knallquecksilbers.

Bringt man Benzol mit Knallquecksilber und käuflichem Aluminiumchlorid zur Reaktion, so erhält man ein Gemisch von Synbenzaldoxim, Benzonitril und Benzaldehyd neben kleinen Mengen von Benzamid. Für den Verlauf der Reaktion ist nicht nur die Beschaffenheit der anzuwendenden Mischung von Bedeutung, sondern auch die Reihenfolge, in welcher die wirksamen Reagenzien zur Anwendung gelangen.

Man erhält nämlich Benzaldoxim in einer Ausbeute von etwa 70 Proz. der Theorie, auf das in Reaktion tretende Knallquecksilber berechnet, wenn man Knallquecksilber unter Benzol bei 40 bis 45° mit einer innigen Mischung von sublimiertem Aluminiumchlorid mit kristallwasserhaltigem Chlorid ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Aluminiumhydrat zusammenbringt. Das festgestellte Mischungsverhältnis der beiden Chloride entspricht der Bildung von Aluminiumoxytetrachlorid, Al_2OCl_4 , und es ist wohl in diesem Produkt die besondere Ursache des günstigen Reaktionsverlaufes zu erblicken. Das Aluminiumhydrat hat nur eine mechanische Wirkung, indem es ein Zusammenbacken der Pulvermischung unmöglich macht.

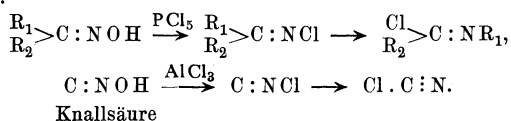
In dem Maße, wie das kristallwasserhaltige Aluminiumchlorid in der Pulvermischung vermindert wird, je mehr sich letztere also in ihrer Zusammensetzung vom Aluminiumoxytetrachlorid entfernt und dem Aluminiumchlorid nahe kommt, um so mehr geht die Nitril- ausbeute auf Kosten des Aldoxims in die Höhe. Die Ausbeute

¹⁾ K. Hoesch, Ber. **48**, 1122 (1915); **50**, 462 (1917).

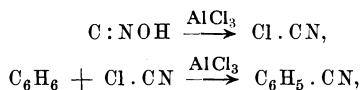
²⁾ R. Scholl, Ber. **32**, 3492 (1899); **36**, 10, 322 (1903).

an Benzonitril erreicht dann ihren höchsten Wert, nämlich an 80 Proz. der auf das angewandte Knallquecksilber berechneten theoretischen Menge, wenn man Benzol, Knallquecksilber und Aluminiumchlorid in umgekehrter Reihenfolge zur Reaktion bringt wie bei der Synthese von Aldoximen, also das Aluminiumchlorid mit Benzol überschichtet und dann das Knallquecksilber in kleinen Portionen einträgt, wenn man mit anderen Worten bei einem steten Überschuß von Aluminiumchlorid arbeitet. In dieser Form kann die Reaktion also zur Darstellung aromatischer Nitrile verwendet werden.

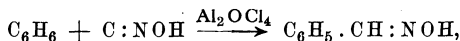
Zur Erklärung der Nitrilbildung nimmt Scholl an, daß als Zwischenprodukt hier aus dem Knallquecksilber zunächst Chlorocyan entsteht, das den Reaktionsvermittler spielt, ähnlich wie die substituierten Imidchloride als Zwischenprodukte bei der Beckmannschen Umlagerung der Oxime durch Phosphorpentachlorid auftreten:



Von den beiden Vorgängen, der Bildung von Nitril,



die unter der Einwirkung von reinem, sublimiertem Aluminiumchlorid, und der Bildung von Aldoxim,

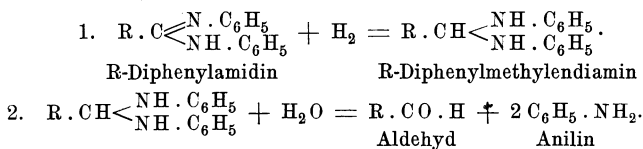


die schon unter Einwirkung von Aluminiumoxytetrachlorid erfolgt, verläuft der erste, wie die Beobachtung des Wärmeverlaufs zeigt, mit ungleich größerer Geschwindigkeit. Dementsprechend verschwindet bei ihm im Falle eines beständigen Überschusses an Aluminiumchlorid das Aldoxim unter den Reaktionsprodukten fast ganz.

Übrigens wird die praktische Bedeutung der Reaktion dadurch vermindert, daß bei den Benzolhomologen meist o- und p-Derivate nebeneinander entstehen und infolge des geringen Unterschiedes in den Siedepunkten nur schwer getrennt werden können.

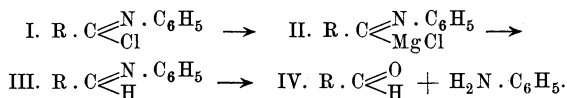
c) Umwandlung von Carbonsäuren in ihre Aldehyde.

Bei Arbeiten, die auf die Synthese von Riechstoffen gerichtet sind, kommt man oft in die Lage, hydroaromatische Carbonsäuren in ihre Aldehyde verwandeln zu müssen. Ein Verfahren hierzu ist von G. Merling¹⁾ ausgearbeitet worden. Es besteht darin, daß man die Carbonsäuren nach bekannten Methoden in Diphenylamidine verwandelt, diese zu Diphenylmethyldiaminbasen reduziert und die letzteren mit verdünnten Mineralsäuren erhitzt, wobei sie in Anilin und die gewünschten Aldehyde zerfallen. Der Vorgang wird durch die folgenden Gleichungen veranschaulicht:



Dieses Verfahren eignet sich, wie erwähnt, vornehmlich zur Umwandlung hydroaromatischer Carbonsäuren in ihre Aldehyde. Die Ausbeute an letzteren schwankt hier zwischen 50 und 80 Proz. der berechneten Menge. Einer allgemeinen Anwendbarkeit aber als Darstellungsmethode für Aldehyde ist die Methode in ihrer gegenwärtigen Form nicht fähig.

Eine weitere Methode zur Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Aldehyde scheint durch Anwendung der Organomagnesiumverbindungen ermöglicht zu werden²⁾. Bei den aus den Säuren erhaltlichen Imidchloriden (I) reagiert das Chloratom mit Magnesium. Durch Zersetzung der Magnesiumverbindungen (II) mit Wasser erhält man Schiffsche Basen (III), die sich leicht in Aldehyde spalten lassen; mit Säuren kann man aus ihnen direkt Aldehyde (IV) erhalten:

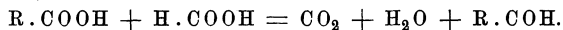


Die Reaktion ist wegen der Unbeständigkeit der meisten aliphatischen Schiffschen Basen von beschränkter Bedeutung.

¹⁾ G. Merling, Ber. **41**, 2064 (1908).

²⁾ Staudinger, Ber. **41**, 2217 (1908).

Katalytische Darstellung der Aldehyde aus den Säuren¹⁾. Leitet man die Dämpfe eines Gemisches aus einer aliphatischen Säure und überschüssiger Ameisensäure bei etwa 300° über Titanoxyd, so wird die Ameisensäure in Kohlenoxyd und Wasser zersetzt und gleichzeitig die aliphatische Säure reduziert:



Es wurde so in den korrespondierenden Aldehyd umgewandelt: Essigsäure (Ausbeute 50 Proz.), Propionsäure (Ausbeute 40 Proz.), Buttersäure (Ausbeute 55 Proz.), Isobuttersäure (Ausbeute 65 Proz.), Isovaleriansäure (Ausbeute 75 Proz.), Isobutylessigsäure (Ausbeute 80 Proz.), Octylsäure (Ausbeute 90 Proz.), Nonylsäure (Ausbeute 85 Proz.). Benzoesäure läßt sich auf diese Weise nicht mit Vorteil reduzieren, wohl aber Phenylessigsäure. Thoroxyd eignet sich als Katalysator weniger gut.

K. W. Rosenmund²⁾ hat gezeigt, daß Säurechloride durch Einwirkung von Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium und anderen Katalysatoren in einem indifferenten Lösungsmittel von geeignetem Siedepunkt in guter Ausbeute in Aldehyde übergeführt werden können. Dieses Verfahren ist von allgemeinerer Anwendbarkeit.

Es wurde auch untersucht, ob die Darstellung ungesättigter Aldehyde möglich sei, bei welcher insofern Komplikationen zu erwarten waren, als die mehrfache C=C-Bindung Angriffspunkte für die Katalyse bot. Es war die Frage offen, ob durch Partialvergiftung (durch Chinolin usw.) der Katalysator wie in anderen Fällen — CO-, NO₂-Gruppe — spezifisch im wesentlichen auf das Chloratom des Säurechlorids eingestellt werden konnte.

Die Versuche über die Darstellung des Zimt- und o-Chlorzimaldehyds haben gezeigt, daß dies der Fall ist. Befriedigende und gleichmäßige Resultate werden dann erhalten, wenn von reinsten Palladiumpräparaten ausgegangen wird und diese durch Zusätze beeinflußt werden. Weniger reine Kataly-

¹⁾ P. Sabatier und A. Mailhe, Compt. rend. **154**, 561; Ch. Z. **1912**, I, 1290.

²⁾ K. W. Rosenmund und Mitarbeiter, Ber. **51**, 585 (1918); Ber. **55**, 609 (1922); **56**, 1481 (1923).

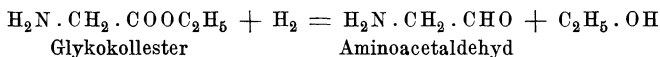
satoren, auch solche, mit denen sonstige Reduktionen glatt durchzuführen waren, versagten häufig insofern, als bei ihrer Gegenwart höher molekulare Produkte, aber weniger Aldehyde entstanden.

Auch bei Abwesenheit von Zusatzstoffen wird kein Aldehyd gebildet. Den Zusatzstoffen muß im Falle der Herstellung ungesättigter Aldehyde größere Aufmerksamkeit zugewandt werden, da frisch hergestelltes geschwefeltes Chinolin — Chinolin-S — gleichmäßigere Resultate gibt als ältere Präparate. Dagegen gab kristallisiertes Thiochinanthren stets gute Aldehydausbeuten.

Für die Darstellung des Zimt- und o-Chlorzimtaldehyds war es zweckmäßig, unter vermindertem Wasserstoffdruck zu arbeiten.

Ganz gute Ergebnisse hat man auch bei der Überführung von Säuren in Aldehyde auf indirektem Wege. So kann man in den Imidchloriden den Austausch des Chlors gegen Wasserstoff leicht durch Zinnchlorür in ätherischer Lösung bewirken¹⁾. Es entstehen Verbindungen, die wahrscheinlich Zinndoppelsalze der Schiffischen Basen sind und sich durch Erhitzen mit verdünnten Säuren leicht in die entsprechenden Aldehyde und Anilinsalze spalten lassen. Die Methode ist bis jetzt insbesondere auf aromatische Säuren angewandt worden.

d) Synthesen von Aminoaldehyden und Amino-ketonen. Aminoaldehyde. Die Verwandlung von Aminosäuren in Aminoaldehyde gelingt auf einem kleinen Umweg, nämlich über die Aminosäureester²⁾. Die Reduktion wird am besten mit Natriumamalgam ausgeführt und verläuft z. B. nach der Gleichung:



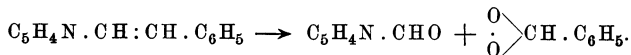
Besonders ist noch die Synthese des α -Pyridylaldehyds zu erwähnen. Kaufmann³⁾ und Valette haben gezeigt, daß sich α -Picolinjodmethylat nach der Sachsschen Reaktion mit Nitrosodimethylanilin kondensieren läßt, woraus bei der Spaltung auf etwas umständlichem Wege Pyridylaldehyd gewonnen wird.

¹⁾ A. Sonn und E. Müller, Ber. **52**, 1927 (1919).

²⁾ C. Neuberg, Ber. **41**, 956 (1908); E. Fischer und Mitarbeiter, Ber. **41**, 1019 (1908); Ann. **365**, 7 (1909).

³⁾ Kaufmann und Valette, Ber. **45**, 1742 (1912).

Nach Lénart kann man aus Picolylkondensationsprodukten, wie $C_5H_4N \cdot CH:CH \cdot CH_3$ oder $C_5H_4N \cdot CH:CH \cdot C_6H_5$, durch Spaltung mit Ozon den α -Pyridylaldehyd gewinnen, z. B.:

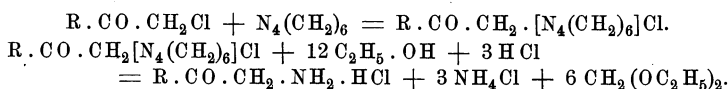


α -Aminoketone sind früher hauptsächlich auf drei Wegen dargestellt worden: durch Einwirkung von Ammoniak auf α -Halogenketone, durch Reduktion von Isonitrosoketonen sowie durch Kondensation von α -Halogenketonen mit Phthalimidkalium und Abspaltung des Phthalsäurerestes. Alsdann hat Gabriel¹⁾ eine weitere Methode angegeben, die auf der Einführung von Phthalylglycylchlorid in den Benzolkern mit Hilfe von Aluminiumchlorid beruht.

Die erste Methode, die ja sonst zum Ersatz von Halogen durch die NH_2 -Gruppe allgemein benutzt wird, ist für die Gewinnung von Aminoketonen nur sehr beschränkter Anwendung fähig, da die α -Aminoketone in alkalischer Lösung meist unbeständig sind und Kondensationsprodukte liefern, von denen sich nur die Dihydropyrazine wieder zu den Aminen aufspalten lassen.

Mannich²⁾ und Hahn haben nun für den Austausch des Halogens der α -Halogenketone gegen die Aminogruppe das Hexamethylentetramin benutzt. Dabei entstehen zunächst Additionsprodukte, weiße kristallinische Körper von salzartigem Charakter.

Sie lassen sich zu Salzen von Aminoketonen aufspalten, am besten beim Behandeln mit einem größeren Überschuß von Alkohol und 38 proz. Salzsäure in der Kälte. Der Reaktionsverlauf läßt sich also durch folgende Gleichungen ausdrücken:



e) Synthese von Cumar- und Coniferaldehyden³⁾.

Hinsichtlich der Natur des Lignins hat Klason⁴⁾ neuerdings wiederholt die Hypothese aufgestellt, Lignin sei zum Teil polymerisierter Coniferaldehyd. H. Pauly und K. Wäscher

¹⁾ S. Gabriel, Ber. **40**, 2649 (1907).

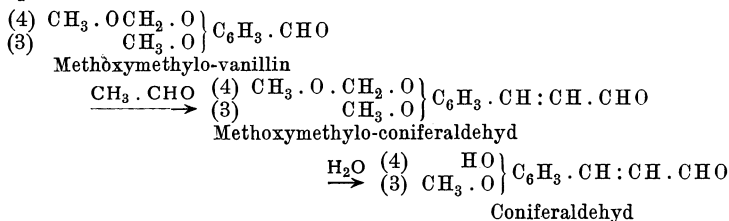
²⁾ C. Mannich und F. L. Hahn, Ber. **44**, 1542 (1911).

³⁾ H. Pauly und K. Wäscher, Ber. **56**, 603 (1923).

⁴⁾ P. Klason, Ber. **53**, 1864 (1920); **55**, 448 (1922); **56**, 300 (1923).

teilen eine Methode mit, nach der man allgemein Phenolacroleine, also auch Coniferaldehyd, in verhältnismäßig glatter Weise synthetisch erhalten kann.

Sie gelangten, ausgehend vom Methoxymethyläther des Vanillins, zum Methoxymethyläther des Coniferaldehyds, und es gelang auch die Abspaltung des beweglichen Ätherrestes entsprechend dem Schema:

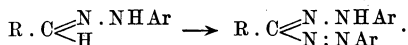


Es wurden nach dieser Methode verschiedene Phenolacroleine dargestellt.

o-Cumaraldehyd (o-Oxyzimtaldehyd), hellgelbe Kristalle, Fp. 133°. p-Cumaraldehyd (p-Oxyzimtaldehyd), blaßgelbe Nadeln von Fp. 134°, leicht löslich in Äther und Essigäther, etwas weniger in Alkohol, ziemlich schwer in kaltem Benzol, wenig löslich in Ligroin und Wasser. — o-Coniferaldehyd (o-Oxym-methoxy-zimtaldehyd), blaßgelbe, glitzernde Blättchen, Fp. 131°, leicht löslich in Alkohol, schwerer in Benzol, fast unlöslich in Wasser. Mit Eisenchloridlösung in wässrig-alkoholischer Mischung entsteht ein schmutziger Niederschlag. — p-Coniferaldehyd (Ferulaaldehyd), hellgelbe Nadeln, die bei 82,5° schmelzen (Tiemann gibt den Fp. mit 84° an). Sie besitzen einen eigentümlichen, ganz schwach aromatischen, aber nicht vanillinartigen Geruch; beim Kochen mit Eisenchlorid tritt infolge von Oxydation deutlicher Vanillingeruch auf. Coniferaldehyd ist auch im Gegensatz zu Vanillin deutlich blaßgelb.

f) α -Diketone aus α -Ketoaldoximen mit Hilfe der Diazoverbindungen.

Aldehydarylhydrazone vereinigen sich mit aromatischen Diazoverbindungen leicht zu sogenannten Formazyilverbindungen¹⁾:

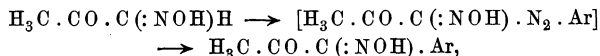


¹⁾ Näheres hierüber siehe Ber. **27**, 147, 320, 1679 (1894).

Es ist zunächst nicht möglich gewesen, eine analoge Reaktion bei den Aldoximen zu realisieren, doch konnten die den Formazylverbindungen entsprechenden Azoaldoxime auf anderen Wegen erhalten werden.

Ausgehend von der Überlegung, daß vielleicht in denjenigen Aldoximen, in denen der Gruppierung $\text{CH}:\text{NOH}$ eine Carbonylgruppe unmittelbar benachbart ist, das Wasserstoffatom der Aldehydgruppe beweglicher und deshalb Diazoverbindungen gegenüber ähnlich reaktionsfähig sein würde wie in den Hydrazonen, hat W. Borsche¹⁾ Diazobenzol und einige andere aromatische Diazokörper auf eine alkalische Lösung des leicht zugänglichen Methylglyoxalmonoxims (Isonitrosoacetons) einwirken lassen.

Dabei zeigte sich, daß die Azoaldoxime, die sich allem Anschein nach zunächst bilden, äußerst unbeständig sind und sich alsbald unter lebhafter Gasentwicklung wieder zersetzen; es entstehen Verbindungen, in denen das Wasserstoffatom der Aldehydgruppe durch das Radikal der Diazoverbindung ersetzt ist, Monoxime von aliphatisch-aromatischen α -Diketonen:



aus denen diese selbst durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure leicht erhalten werden können. Und zwar ist die Ausbeute an Diketonmonoxim in vielen Fällen so beträchtlich (20 bis 30 Proz. der theoretisch möglichen), daß die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf Isonitrosoaceton bei Gegenwart von Alkali zurzeit wohl die bequemste Darstellungsmethode für die betreffenden aliphatisch-aromatischen α -Diketonmonoxime und damit auch für die ihnen zugrunde liegenden α -Diketone sein dürfte.

g) Verfahren zur Darstellung der Acetale von Aldehyden und Ketonen²⁾. Zur Darstellung von Acetalen der Aldehyde und Ketone stehen im wesentlichen bisher zwei Verfahren zur Verfügung: das von E. Fischer³⁾ mit alkoholischer

¹⁾ W. Borsche, Ber. **40**, 737 (1907).

²⁾ B. Helferich und J. Hausen, Ber. **57**, 795 (1924).

³⁾ E. Fischer, Ber. **30**, 3053 (1897); **31**, 545 (1898).

Salzsäure und das von Claisen¹⁾ mit fertigem oder naszierendem Orthoameisensäureester. B. Helferich und J. Hausen beschreiben das folgende neue Verfahren. Mit dem den Orthoameisensäureestern ganz analog gebauten Silicoorthoameisensäuremethylester läßt sich ebenfalls eine Acetalisierung — analog der Claisenschen — erreichen. Von dieser Beobachtung ausgehend, wurden die Orthoester der Kieselsäure selbst untersucht, die aus Siliciumtetrachlorid und jedem beliebigen Alkohol bequem und leicht zugänglich sind. Es stellte sich heraus, daß sich in vielen Fällen eine glatte Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen erreichen läßt. Ein Nachteil des neuen Verfahrens ist, daß es nicht in allen Fällen zum Ziel führt. Gegenüber dem Claisenschen Verfahren bietet es den Vorteil, daß die Orthoester der Kieselsäure viel leichter und bequemer darzustellen sind als die Orthoameisensäureester, und daß in einigen Fällen auch aus ungesättigten Aldehyden und Ketonen Acetale ohne Anlagerung von Alkohol an die Doppelbindung gewonnen werden konnten.

Die praktische Ausführung des Verfahrens ist in der Originalabhandlung genau beschrieben.

Katalytische Synthese von Acetalen²⁾. Dimethylacetal und Diäthylacetal werden dargestellt, indem in Methyl- bzw. Äthylalkohol bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und Mercurisulfat (z. B. 500 g Methylalkohol, 50 ccm Schwefelsäure, 5 g Mercurisulfat) Acetylen eingeleitet wird. Bei Gegenwart von höheren Alkoholen wird das Acetylen zum großen Teil in Kondensationsprodukte des Acetaldehyds übergeführt. Die Absorptionsgeschwindigkeit nimmt mit steigendem Molekulargewicht des Alkohols ab; sie ist größer bei normalen als bei sekundären Alkoholen; sie ist ferner der Menge des Katalysators proportional.

¹⁾ Claisen, Ber. **29**, 1005 (1896); **40**, 3904 (1907).

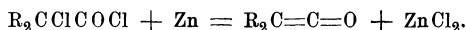
²⁾ J. S. Reichert, J. H. Bailey und J. A. Nieuwland, Journ. Amer. Chem. Soc. **45**, 1552 (1923); Ch. Z. **1923**, III, S. 1262.

Siebentes Kapitel.

**Entstehung von Ketenen und Synthesen
mit Hilfe derselben¹⁾.**

Als ersten Vertreter einer Ketene genannten Körperklasse von der allgemeinen Formel $R_2C:C:O$, die sich also von der Muttersubstanz Keten, $H_2C:C:O$, ableitet, hat Staudinger im Jahre 1905 das Diphenylketen, $(C_6H_5)_2C:C:O$, dargestellt.

1. Die meisten Ketene sind bisher aus halogensubstituierten Säurehaloiden durch Behandeln mit Metallen — am besten Zink — in hydroxylfreien Lösungsmitteln erhalten worden und entstehen dabei nach folgender Gleichung²⁾:



2. Die allgemeinste Darstellungsmethode von Ketenen wäre die Umwandlung von Säuren und Säurederivaten durch Entziehung von Wasser, Alkohol oder Ammoniak nach folgender Gleichung: $R_2CH.CX:O = R_2C:C:O + HX$.

Doch werden nach dieser Methode Ketene nur selten gewonnen, weil die Säuren bzw. die Säurederivate zu beständig sind. Nur das leicht flüchtige Kohlensuboxyd konnte von Diels und Wolf durch Abspaltung von Alkohol aus dem Malonester erhalten werden; und zwar wurde Phosphorpentoxyd zur Durchführung der Reaktion angewandt (s. S. 4).

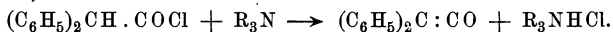
Wedekind ließ starke Tertiärbasen auf Säurechloride einwirken, wobei sich die Salzsäure quantitativ in Form des salzsauren Salzes der Tertiärbase abspalten ließ, aber nicht die freien Ketene erhalten wurden, sondern immer Polymerisationsprodukte derselben³⁾. Bringt man aber starke Ter-

¹⁾ Zur näheren Orientierung verweisen wir auf „Chemie in Einzel-darstellungen“, herausgegeben von J. Schmidt, 1. Band: Die Ketene, von H. Staudinger. Stuttgart 1912. Ferner auf die zahlreichen Ab-handlungen von H. Staudinger und seinen Schülern in *Helv. chim. Acta*, Bd. 1 bis 6 (1918 bis 1924).

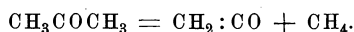
²⁾ Staudinger und Bereza, *Ber.* **44**, 536 (1911).

³⁾ E. Wedekind, *Ann.* **378**, 261 (1910); Bistrzycki und Landtwing, *Ber.* **42**, 4720 (1909).

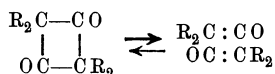
tiärbasen auf solche Säurechloride zur Einwirkung, deren entsprechende Ketene sich nicht oder nur schwer polymerisieren, so erhält man diese Ketene in freiem Zustand. So ist aus Diphenylacetylchlorid fast quantitativ Diphenylketen darzustellen¹⁾.



3. Das einfache Keten erhält man am besten aus Aceton beim Durchleiten seiner Dämpfe durch eine dunkelrot glühende Glasröhre, die mit Tonscherben gefüllt ist²⁾,

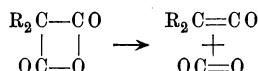


4. Vierringe haben allgemein die Tendenz, bei höherer Temperatur in zwei ungesättigte Spaltungsstücke zu zerfallen, und als solche können bei geeignetem Bau der Ringe Ketene auftreten³⁾. In diese Gruppe von Reaktionen gehört die Spaltung der Diketocyclobutanderivate, der dimolekularen Polymerisationsprodukte der Ketene:



Zur Reindarstellung von Ketenen hat diese Reaktion in solchen Fällen Wert, wo das Polymere leichter zu isolieren ist als das freie Keten.

Eine Vierringspaltung stellt ferner die Zersetzung der substituierten Malonsäureanhydride in Ketene und Kohlensäure dar⁴⁾:



Geradeso wie ein Vierring durch Erhitzen in zwei ungesättigte Körper zerfallen kann, so läßt sich auch der sonst so beständige Sechsring zersetzen. So liefert z. B. das Carvon, wenn man seine Dämpfe mittels glühender Platinspirale in ver-

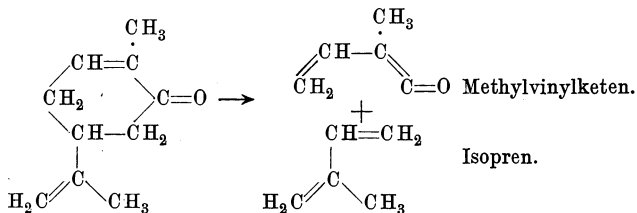
¹⁾ Staudinger, Ber. **44**, 1619 (1911).

²⁾ J. Schmidlin und M. Bergmann, Ber. **43**, 2821 (1910); Ch. de W. Hurd und P. B. Cochran, Journ. Amer. Chem. Soc. **45**, 515 (1923); Ch. Z. **1923**, III, 208.

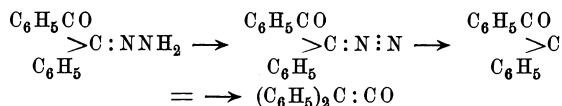
³⁾ Staudinger, Ber. **44**, 521 (1911); Ann. **380**, 302 (1911).

⁴⁾ Man vgl. über Darstellung von Ketenen aus Malonsäureanhydriden Staudinger und Mitarbeiter, Helv. chim. Acta **6**, 287 (1923).

dünntem Zustand (Vakuum von etwa 10 bis 20 mm) auf hohe Temperatur erhitzt, neben Isopren das Methylvinylketen.



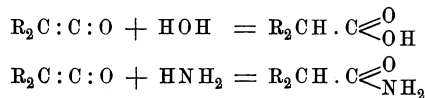
5. Die Bildung von Ketenen aus Diazomethanderivaten ist von Schroeter¹⁾ beobachtet worden. Das Phenylbenzoylazomethylen zersetzt sich beim Erhitzen unter Stickstoffentwicklung, und das entstehende Methylenderivat lagert sich in Diphenylketen um.



Die Zersetzung des Diazomethanderivates erfolgt glatt und fast quantitativ beim Erwärmen der Benzollösung. Es liegt hier die einfachste und bei der leichten Zugänglichkeit des Hydrazins nach dem Raschigschen Verfahren auch die billigste Methode zur Darstellung von Diphenylketen vor.

Reaktionen der Ketene.

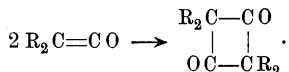
Wie andere Verbindungen mit „Zwillingsdoppelbindung“, z. B. die Isocyanate, $\text{RN}:\text{C}:\text{O}$, so sind auch die Ketene, $\text{R}_2\text{C}:\text{C}:\text{O}$, sehr reaktionsfähig und haben deshalb in synthetischer Richtung Bedeutung, wenn auch nur vom rein theoretischen Standpunkt aus, gewonnen. So addieren sie Wasser, Alkohole, Ammoniak, Amine, Phenylhydrazin an eine der Doppelbindungen und gehen dabei in Säuren bzw. Säurederivate über:



Zum Teil sind die Ketene sehr unbeständig und gehen leicht in polymere Produkte über. Was die Reaktionsprodukte bei der

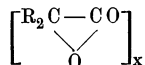
¹⁾ Schroeter, Ber. **42**, 2345 (1909).

Polymerisation betrifft, so kommt man nach den bisherigen Erfahrungen in vielen Fällen zu verschiedenartigen Produkten, je nachdem sich die Ketene in reinem Zustand oder bei Gegenwart von Kondensationsmitteln polymerisieren. In ersterem Falle entstehen fast allgemein dimolekulare Produkte, Cyclobutan-derivate.



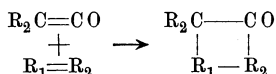
So sind von fast allen Ketenen als Polymere Vertreter von diesem bisher noch fast unbekanntem Ringsystem erhalten worden. Ein beständiges Cyclobutan-derivat liegt z. B. im Tetramethyldiketocyclobutan vor, das man durch Polymerisation von Dimethylketen erhält.

Viele Ketene sind autoxydabel, und es entstehen bei der Autoxydation unter anderem Ketenoxycyde von der allgemeinen Zusammensetzung

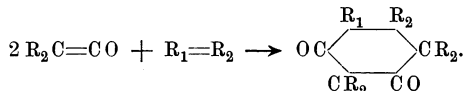


und von großer Reaktionsfähigkeit.

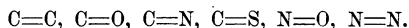
Weiter ist hervorzuheben die Fähigkeit der Ketene, sich an ungesättigte Körper anzulagern. Dabei entstehen in der Regel Vierringe, indem 1 Mol. Keten mit 1 Mol. des ungesättigten Körpers reagiert:



In einigen Fällen wurde auch die Bildung von Sechsringen beobachtet, die dadurch entstehen, daß sich 2 Mol. Keten mit 1 Mol. der ungesättigten Verbindung vereinigen:

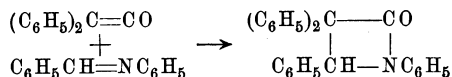


Bisher wurden hauptsächlich bei folgenden ungesättigten Gruppen die oben angeführten Additionen beobachtet:



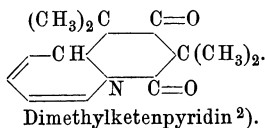
So z. B. reagieren die Schiffischen Basen leicht mit Ketenen

unter Bildung von β -Lactamen¹⁾, die man als gut kristallisierende Körper bequem isolieren kann.

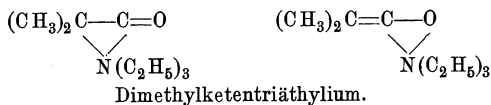


Durch diese Reaktion sind Vertreter dieser Körperklasse leicht und in größerer Anzahl zugänglich geworden.

Solche Tertiärbasen, die eine C:N-Doppelbindung enthalten, wie die Verbindungen der Pyridin-, Chinolin- und Isochinolinreihe, treten mit Keten in Reaktion unter Bildung der sogenannten Ketenbasen. Sie entstehen durch Vereinigung von 1 Mol. einer tertiären Base mit 2 Mol. eines Ketens, z. B.



Von den Ketenbasen unterscheiden sich die Keteniumverbindungen, die von Wedekind und M. Miller³⁾ entdeckt wurden, sowohl in ihrer Zusammensetzung wie auch in ihren Reaktionen. Sie werden durch Einwirkung von starken Tertiärbasen auf Säurechloride — z. B. Isobuttersäurechlorid — als Nebenprodukt erhalten, hauptsächlich entstehen sie aus gechlorten Säurechloriden, wie aus Chloracetylchlorid und Phenylchloracetylchlorid. Es sind hochsiedende, farblose, teils feste, teils flüssige Substanzen, von der Zusammensetzung 1 Mol. Keten + 1 Mol. starker Tertiärbase, und es kommt ihnen eine der beiden folgenden Formeln zu:



1) Über Bildung von Diketopiperidinderivaten aus Schiff'schen Basen mit Ketenen, siehe Staudinger, Klever und Kober, Ann. **374**, 11 (1910).

2) H. W. Klever, Ann. **374**, 1 (1910).

3) E. Wedekind und M. Miller, Ber. **42**, 1271 (1909).

Achtes Kapitel.

Dimethylsulfat als Methylierungsmittel.

Gelegentlich der Untersuchungen über Amidoacridiniumverbindungen wurde die Aufmerksamkeit von Ullmann und Wenner auf das von Dumas und Peligot¹⁾ dargestellte, bis dahin als Alkylierungsmittel nur wenig benutzte Dimethylsulfat²⁾ gelenkt. Die letztgenannten Forscher hatten 1835 mitgeteilt, daß Dimethylsulfat beim Erhitzen mit Kochsalz Chlormethyl liefert, und ebenso hatten sie die Bildung von Cyanmethyl, ameisensaurem und benzoesaurem Methyl aus den entsprechenden Kalium- und Natriumsalzen beobachtet.

Obwohl also Dumas und Peligot, die das Dimethylsulfat und das Jodmethyl gleichzeitig entdeckten, in der eben zitierten Arbeit schon die große Reaktionsfähigkeit des ersteren hervorgehoben hatten, wurde doch in der Folge das Jodmethyl, wohl wegen seiner leichteren Darstellungsweise, fast ausschließlich benutzt, um Methylderivate zu bereiten. Chlormethyl und Brommethyl wurden dann später angewandt, aber selten bei wissenschaftlichen Arbeiten.

Erst in neuerer Zeit ist der große Wert des Dimethylsulfats als Methylierungsmittel erkannt worden. Ende der neunziger Jahre wurde es von der Société chimique des Usines du Rhône in St. Fons fabrikatorisch gewonnen, um in der Technik als Methylierungsmittel verbraucht zu werden. Man suchte nach einer Verwertung des in der Antipyrynfabrikation aus den Methylierungsapparaten entweichenden Methyläthers und führte ihn dann durch Auffangen über Schwefelsäureanhydrid in Dimethylsulfat über. Auch das erste Patent, welches das Dimethylsulfat benutzt, wurde von den Usines du Rhône eingereicht; es betrifft die Bildung von Vanillin aus Protocatechualdehydkohlensäureester, also die Methylierung eines Phenolhydroxyls³⁾.

¹⁾ Dumas u. Peligot, *Ann. chim. phys.* **58**, 32 (1835); *Chem. Zentralblatt* 1835, S. 279.

²⁾ *Ber.* **13**, 1700 (1880). *D. R.-P.* 102 634.

³⁾ *D. R.-P.* 93 187 (1896). *Ch. Z.* **1897**, II, 1016.

Ullmann¹⁾ und Wenner haben es dann unternommen, die Alkylierung der verschiedensten Körperklassen mittels Dimethylsulfat zu studieren. Sie zeigten, daß diese überaus reaktionsfähige Substanz in vielen Fällen das Jodmethyl ersetzen kann, aber meistens noch bedeutend rascher und besser als dieses wirkt.

So erhält man aus primären aromatischen Aminen und Dimethylsulfat bei gewöhnlicher Temperatur das methylschwefelsaure Salz und die entsprechende sekundäre Base nach der Gleichung:



Daneben bilden sich geringe Mengen tertiärer Base.

Erhitzt man dagegen primäre Basen, wie z. B. Nitroanilin, mit Dimethylsulfat auf höhere Temperatur, so lassen sich nach Belieben die entsprechenden sekundären oder tertiären Basen erhalten.

Die tertiären Basen lassen sich endlich leicht und quantitativ in ätherischer oder Benzollösung in die Ammoniumverbindungen verwandeln²⁾.

Für die Alkylierung der Phenole eignet sich Dimethylsulfat ganz vortrefflich und kann das Jodmethyl vorteilhaft ersetzen³⁾.

Aromatische Sulfonsäuren lassen sich in Form ihrer Natriumsalze gut in die entsprechenden Methylester mittels Dimethylsulfat verwandeln. Das Verfahren ist einfacher und verläuft rascher als die sonst gebräuchliche Umsetzung des Sulfonsäurechlorids mit Methylalkohol und kann vielleicht vorteilhaft auch zur raschen Charakterisierung von Sulfonsäuren Verwendung finden.

Nachdem Ullmann und Wenner durch vorstehend geschilderte Studien auf den Wert des Dimethylsulfats als Methylierungsmittel hingewiesen hatten und seitdem dasselbe billig im Handel zu haben ist, bürgerte es sich rasch auch bei wissenschaftlichen Arbeiten ein und es scheint, daß es in der bei weitem

¹⁾ Ullmann und Wenner, Ber. **33**, 2476 (1900). Ann. **327**, 104 (1903).

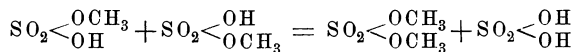
²⁾ Man vgl. auch H. Decker, Ber. **38**, 1147 (1905).

³⁾ Über die Ausführung der Reaktion s. Klemenc, Monatsh. f. Chem. **38**, 553 (1918); Karrer und Nägeli, Helv. chim. Acta **4**, 199 (1921).

größten Zahl der Methylierungen das Jodmethyl ganz allgemein verdrängt.

Es erlaubt infolge seines hohen Siedepunktes (188°) stets das Arbeiten in offenen Gefäßen und reagiert weit energischer als Halogenalkyl. In den meisten Fällen genügt das Schütteln der wässerig-alkalischen Lösung der zu methylierenden Substanz mit ungefähr der berechneten Menge Dimethylsulfat. Allerdings ist beim Arbeiten mit demselben und namentlich beim Destillieren große Vorsicht anzuraten, da es sehr giftig ist und stark ätzende Eigenschaften besitzt. Weil die Dämpfe des Dimethylsulfats einen angenehmen, pfefferminzähnlichen Geschmack und Geruch besitzen, so können leicht größere Mengen davon eingeatmet werden. Dasselbe zersetzt sich dann im Kehlkopf, der Luftröhre, der Lunge und greift diese Organe stark an. Die hierbei auftretenden Erscheinungen sind dieselben, welche bei Ätzungen mittels Schwefelsäure beobachtet worden sind. Da der Ester auch durch die Haut resorbiert wird, so sind die damit in Berührung gekommenen Stellen mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit einzureiben, die Dimethylsulfat sehr rasch zersetzt.

Was die Darstellung von Dimethylsulfat im Laboratorium anbelangt¹⁾, so kommt nur die Zersetzung der Methylschwefelsäure bei höherer Temperatur in Betracht:



Die Methylschwefelsäure kann man sowohl aus Chlorsulfonsäure und Methylalkohol, wie aus rauchender Schwefelsäure und Alkohol erhalten.

Das Dimethylsulfat besitzt also verschiedene Vorzüge vor dem Jodmethyl und es ist nicht überraschend, daß es sich in der Neuzeit für Zwecke der Methylierung immer mehr eingebürgert hat.

So wurde es von einer Reihe von Chemikern zur Herstellung der Methylester von Carbonsäuren benutzt. Wegscheider²⁾, Gräbe und Martz, Hans Meyer, Haller und Guyot, Werner und Seybold³⁾, sowie Hans von Liebig

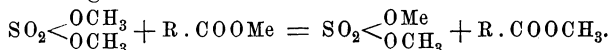
¹⁾ Claesson, Ber. **13**, 1699 (1880). Journ. prakt. Chem. (2) **19**, 244. Ullmann, Ann. **327**, 104 (1903).

²⁾ Wegscheider, Monatsh. f. Chem. **23**, 383 (1902).

³⁾ Werner und Seybold, Ber. **37**, 3658 (1904).

haben Angaben über Darstellung der Methylester mittels Dimethylsulfat gemacht.

Es genügt, wie vorstehend erwähnt, gewöhnlich kurzes Schütteln der alkalischen Lösung der Säure mit ungefähr der berechneten Menge Dimethylsulfat, um eine fast quantitative Methylierung zu erreichen. Die Umsetzung erfolgt hierbei nach der Gleichung:

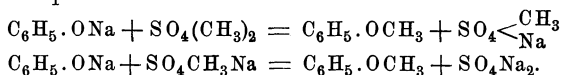


Nach dieser Methode können auch solche Ester dargestellt werden, die sich infolge sterischer Hinderungen nach den gewöhnlichen Veresterungsmethoden mit Alkoholen nicht bilden. So haben z. B. Werner und Seybold (l. c.) nach dieser Methode den 2,4,6-Tribrom- und den 2,4,6-Trinitrobenzoesäureester in guter Ausbeute erhalten.

Die Methylierung der Mono-, Di- und Polysaccharide, die sonst nur durch Behandlung mit Jodmethyl und Silberoxyd gelingt, kann auch mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung durchgeführt werden¹⁾.

Mit Sicherheit kann man behaupten, daß das Esterifizieren mittels Dimethylsulfat in den Fällen von Wert sein wird, in denen man bisher gezwungen war, die Silbersalze und Jodmethyl anzuwenden.

Gräbe hat auch die *Einwirkung von Dimethylsulfat auf Phenole* einem erneuten Studium unterzogen²⁾ und festgestellt: Man gelangt zu den besten Ausbeuten, wenn man den Versuch so einrichtet, daß außer der Einwirkung des Dimethylsulfats auch noch diejenige des gebildeten methylschwefelsauren Natriums ergänzend hinzutritt. So lassen sich gut 2 Mol. Phenol durch 1 Mol. Dimethylsulfat in Anisol verwandeln; es spielt sich hierbei das Methylieren in zwei aufeinander folgenden Reaktionen ab, von denen die erstere rasch und bei niederer Temperatur erfolgt, während die zweite eine höhere Temperatur erfordert und längere Zeit in Anspruch nimmt:



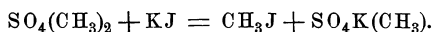
¹⁾ Haworth, Ch. Z. **1919**, I, 515; **1920**, I, 158; Karrer, Helv. Chim. Acta **4**, 182, 192, 253 (1921).

²⁾ Gräbe, Ann. **340**, 207 (1905).

Vielfach läßt sich bei schwer alkylierbaren Verbindungen, z. B. den Nitrophenolen, Oxyanthrachinonen u. a., eine glatte Methylierung dadurch erzielen, daß man die festen, gut getrockneten Alkalisalze mit überschüssigem Dimethylsulfat, eventuell unter Zusatz eines geeigneten Lösungsmittels, wie Benzol oder Nitrobenzol, erhitzt¹⁾.

Ferner konnte Gräbe (l. c.) mit Hilfe von Dimethylsulfat aromatische Oxysäuren in Methoxysäuren überführen. Dabei hat sich als allgemeine Regel ergeben, daß die in Meta- und Parastellung befindlichen Hydroxyle viel leichter zu methylieren sind wie die in Orthostellung. Bei allen Methylierungen der Oxybenzoesäuren in alkalischer Lösung durch Dimethylsulfat entstehen neben den Methoxysäuren immer auch die Methylester derselben, und zwar meist in Mengen von 15 bis 20 Proz. Es ist deshalb zur Zerstörung der letzteren nach dem Methylieren nötig, das erhaltene Produkt noch mit Alkali zu kochen.

Darstellung von Halogenalkylen. Nach Weinland²⁾ und Schmid reagieren die Metallhalogenide auf Dialkylsulfate und führen leicht zu Halogenalkylen. Beim Zusammenbringen von Dimethyl- und Diäthylsulfat mit Metallhalogeniden in *wässriger Lösung* tritt eine der beiden Alkylgruppen in Reaktion, z. B.:



Die Darstellung der Halogenalkyle mit den genannten Dialkylsulfaten ist sehr einfach, man erhält sie direkt rein und in nahezu quantitativer Ausbeute. Will man z. B. Jodmethyl darstellen, so löst man Jodkalium in dem gleichen Gewicht Wasser und läßt unter schwachem Erwärmen die berechnete Menge Dimethylsulfat zufließen: Das Jodmethyl destilliert sogleich rein ab.

Ebenso lassen sich die anderen Methylhalogenide darstellen, sowie die Äthylverbindungen; bei den letzteren verläuft die Reaktion etwas langsamer.

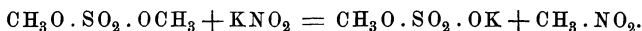
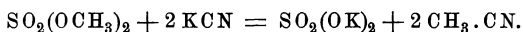
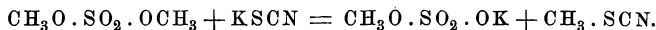
Darstellung von aliphatischen Sulfoeyaniden, Cyaniden und Nitrokörpern. P. Walden³⁾ hat mit-

¹⁾ Ott und Nauen, Ber. **55**, 922 (1922).

²⁾ F. Weinland und K. Schmid, ebenda **38**, 2327 (1905).

³⁾ P. Walden, Ber. **40**, 3214, 4301 (1907). Es muß hervor-
gehoben werden, daß schon früher F. Kaufler und C. Pomeranz
(Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien, Math.-naturw. Kl. CX, II,

geteilt, daß Dimethyl- und Diäthylsulfat, insbesondere das Methylderivat, sich bei niedriger Temperatur mit konzentrierten, wässerigen Lösungen der Alkalicyanide bzw. -rhodanide und -nitrite (z. B. KCN bzw. KSCN und KNO₃) leicht umsetzen und in befriedigender Ausbeute die entsprechenden alkylierten Cyanide, Rhodanide und Nitrokörper liefern.



Darstellung von Euporphin und Eukodin. Die Methylierungen mit Dimethylsulfat haben nicht nur Bedeutung für die Laboratoriumstechnik, sondern, wie auf S. 78 schon angedeutet ist, weitergehendes praktisches Interesse. Als Beispiel hierfür führen wir an, daß durch Überführung des Apomorphins in die verschiedenen quaternären Salze Präparate erhalten wurden, die die spezifische Brechwirkung des Apomorphins besitzen, vor diesen indes den Vorzug haben, in Wasser äußerst leicht löslich zu sein (und mit Ausnahme des Jodmethylats) in Substanz wie in Lösung eine erhöhte Haltbarkeit zeigen¹⁾.

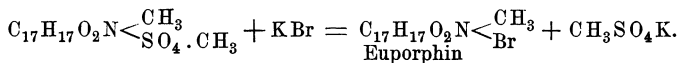
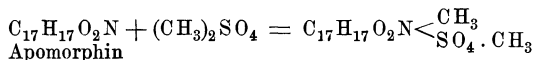
Am geeignetsten für therapeutische Zwecke erwies sich das Apomorphinbrommethylat, welches unter dem Namen Euporphin in den Handel gebracht wird. Es besitzt vor dem Apomorphin den Vorzug, in geringerem Grade Brechreiz hervorzurufen, auf das Herz bedeutend weniger einzuwirken und länger ohne Schaden für die Kranken gebraucht werden zu können. Die Darstellung des Apomorphinbrommethylats erfolgt nach Pschorrs Verfahren folgendermaßen:

Apomorphin wird mit Dimethylsulfat behandelt; das zuerst entstandene methylschwefelsaure Salz des Methylapomorphins

901) über eine Untersuchung berichtet haben, welche die Umsetzung des Dimethylsulfats mit wässrigem Kaliumcyanid, Kaliumnitrit und Rhodankalium zum Gegenstand hat.

¹⁾ R. Pschorr, Verfahren zur Herstellung leicht löslicher, haltbarer Alkylapomorphiniumsalze. D. R.-P., Kl. 12p, Nr. 158 620 vom 30. Juli 1903. Ch. Z. **1905**, I, S. 702. J. D. Riedel, Aktiengesellschaft, Berlin, Verfahren zur Herstellung leicht löslicher, haltbarer Alkylapomorphiniumsalze. Zus.-Pat. zu Nr. 158 620. Ch. Z. **1906**, I, 1067.

wird sodann mit einer gesättigten Bromkaliumlösung umgesetzt und gleichzeitig ausgesalzen:



Der entsprechende Abkömmling des Kodeins, das Kodeinbrommethyolat, kommt unter dem Namen Eukodin in den Handel.

Organomagnesiumhalogenide und Diäthylsulfat¹⁾. H. Gilman und Rachel E. Hoyle suchten nach einem Mittel, um bei Verbindungen, die in verschiedener Weise mit Grignardreagenzien zusammentreten können, den Angriffspunkt der MgX-Gruppe (X = Halogen) zu bestimmen, und verfielen auf die Dialkylsulfate. Sie haben daher zunächst die Wechselwirkung zwischen Grignardverbindungen und Diäthylsulfat untersucht und festgestellt, daß dieselbe ganz allgemein der Gleichung entspricht: $\text{RMgX} + (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4 = \text{RC}_2\text{H}_5 + \text{C}_2\text{H}_5(\text{MgX})\text{SO}_4$. Unter R ist nicht nur ein Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, sondern irgend ein organischer Rest, d. h. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4$, reagiert auch auf die sekundären Grignardprodukte, wie sie durch Anlagerung von Grignardreagens an dazu geeignete Verbindungen gebildet werden. Man hat es daher mit einer neuen Äthylierungsmethode zu tun, die besonders da mit Vorteil angewendet werden kann, wo die bekannten Verfahren Schwierigkeiten machen. Der Umweg über die Grignardverbindung kann z. B. schon von Vorteil sein, um bei der Äthylierung eines primären Amins die Bildung der tertiären Stufe zu umgehen.

¹⁾ H. Gilman und Rachel E. Hoyle, Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 2621 (1922); Ch. Z. **1923**, I, 1364.

Neuntes Kapitel.

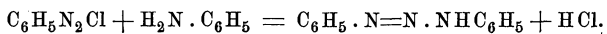
Synthesen mit Hilfe von Aziden, Stickstoffwasserstoff und Azodicarbonester.

Das so überaus reaktionsfähige Diazobenzolimid und seine Analogen gehen nach mehreren Typen Kondensationen ein und bilden so das Ausgangsmaterial für die Synthese verschiedener Körperklassen.

I. Synthesen von Diazoaminoverbindungen oder Triazenen,

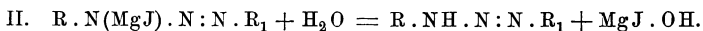
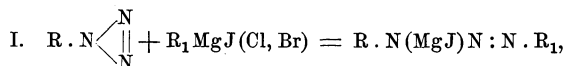


Für die Synthese von Diazoaminoverbindungen stand bis vor kurzem im wesentlichen nur die von Peter Griess aufgefundene zur Verfügung, welche in der Wechselwirkung zwischen äquimolekularen Mengen Diazoniumsalz und primären oder sekundären aromatischen Aminen besteht, z. B.:



Sie gestattet vor allem, eine sehr große Anzahl der rein aromatischen Glieder dieser Körperklasse darzustellen.

Einen größeren Geltungsbereich als diese Synthese besitzt eine neuerdings von O. Dimroth¹⁾ aufgefundene Reaktion. Sie beruht auf der Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf die Alkyl- und Arylderivate der Stickstoffwasserstoffsäure. Es entstehen dabei magnesiumhaltige Zwischenprodukte, aus welchen durch Wasser die Diazoaminoverbindungen in Freiheit gesetzt werden. Das allgemeine Schema der Reaktion ist:

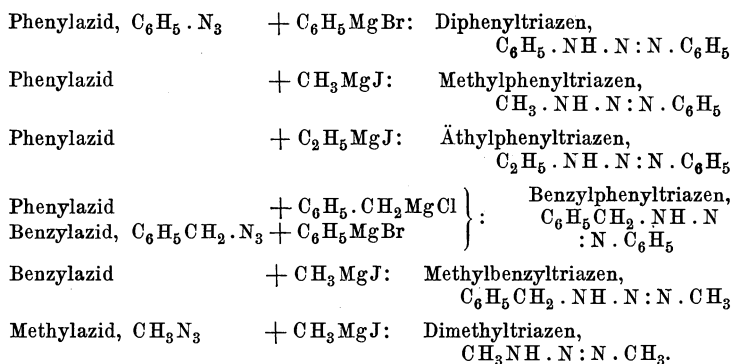


Sie hat, wie aus obigem hervorgeht, für die Darstellung der rein aromatischen Triazene kein präparatives Interesse, um so mehr aber für die gemischten aromatisch aliphatischen und die rein aliphatischen Glieder dieser Körperklasse. Fett-

¹⁾ O. Dimroth, Ber. **36**, 909 (1903); **38**, 670 (1905); **39**, 3906 (1906); **43**, 2757 (1910).

aromatische Diazoaminoverbindungen können nämlich nur in beschränktem Umfang nach der Methode von Griess erhalten werden; denn es reagieren von den Aminen der Fettreihe zwar die sekundären Basen stets normal mit Diazoniumsalzen¹⁾, während von den primären Basen mit aliphatischem Charakter nur diejenigen vom Typus des Benzylamins mit Diazoverbindungen unter Bildung der einfachen Diazoaminoverbindungen zusammentreten²⁾. Die Basen der Methylaminreihe dagegen kondensieren sich sofort mit 2 Mol. einer Diazoverbindung zu Bisdiazoaminokörpern. Solche Substanzen, in welchen die Diazoaminogruppe beiderseits an aliphatische Kohlenwasserstoffreste gebunden ist, sind mit der Griessschen Synthese nicht zu erhalten und daher lange Zeit unbekannt gewesen.

Dimroth erhielt nun aus:

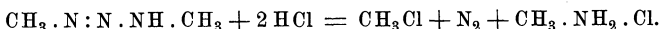


In dem Dimethyltriazen liegt der einfachste Repräsentant der wichtigen Klasse der Diazoaminoverbindungen vor. Es ist eine farblose, leicht zersetzliche Flüssigkeit, erstarrt im Kohlensäureäthergemisch zu Kristallen, die bei -12° schmelzen. Der Siedepunkt bei Atmosphärendruck liegt bei 92° . Bringt man ein Tröpfchen in die Flamme, so explodiert es. Die wässrige Lösung reagiert alkalisch. Im Gegensatz zu den aromatischen und fettaromatischen Diazoaminoverbindungen ist also das Dimethyltriazen eine Base. Doch bildet es mit Säuren keine Salze, sondern

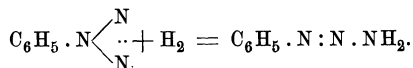
¹⁾ Man vgl. z. B. Baeyer und Jäger, Ber. **8**, 148, 893 (1875); Wallach, Ann. **235**, 233 (1886).

²⁾ H. Goldschmidt und Holm, Ber. **21**, 1016 (1888); H. Goldschmidt und Badl, Ber. **22**, 933 (1889).

zersetzt sich auch mit den schwächsten unter Stickstoffentwicklung. Mit Salzsäure z. B. reagiert es nach der Gleichung:

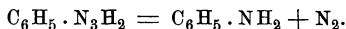


O. Dimroth konnte auch ein Monosubstitutionsprodukt des Triazens, das Phenyltriazen (Diazobenzolamid), gewinnen durch Reduktion des Diazobenzolimids¹⁾:



Er wählte als Reduktionsmittel Zinnchlorür, doch nicht in wässriger, sondern in ätherischer Lösung. Zinnchlorür ist an sich in Äther kaum löslich, löst sich aber spielend beim Einleiten von Salzsäuregas, und zwar ist auf 1 Mol. Zinnchlorür etwa 1 Mol. Chlorwasserstoff erforderlich. Diese Lösung von Zinnchlorür-Chlorwasserstoff ist ein ausgezeichnetes Reduktionsmittel, das auch in anderen Fällen gute Dienste leisten wird, da es äußerst energisch wirkt und eine bequeme Isolierung der Reduktionsprodukte gestattet, die als Zinndoppelsalze ausfallen. Für den speziellen Fall war von Wichtigkeit, daß die Methode gestattet, bei beliebig niederer Temperatur zu arbeiten. Das ist hier von besonderer Bedeutung, weil im Phenyltriazen ein Stoff von der allergrößten Zersetzlichkeit vorliegt, der in Lösung nur bei sehr niederen Temperaturen, nämlich unter -15° , existenzfähig ist.

Das Phenyltriazen bildet Blättchen, die bei 50° unter lebhafter Gasentwicklung schmelzen. Es zerfällt unter Einwirkung der gelindesten Agenzien glatt in Anilin und Stickstoff:



Auch freiwillig, ohne äußeren Anlaß, erfolgt dieser Zerfall mit größter Leichtigkeit.

Bei seinen chemischen Umwandlungen reagiert das Phenyltriazen einerseits nach der Formel I, andererseits nach der Formel II eines Phenylcyclotriazans, ist also zu den tautomeren Verbindungen zu zählen:

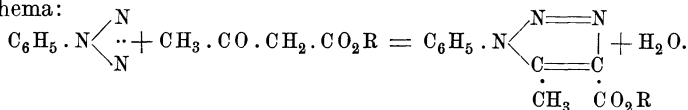


¹⁾ Dimroth, Ber. **40**, 2376 (1907).

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß das Phenyltriazen die interessante Eigenschaft zeigt, sich spontan in ein niedriger schmelzendes Isomeres umzulagern. Welche Art von Isomerie hier vorliegt, kann zurzeit noch nicht entschieden werden.

II. Synthesen von Triazolen mit Diazobenzolimid¹⁾.

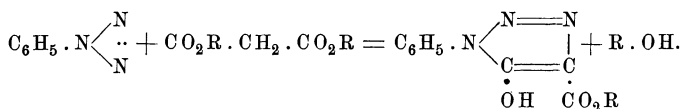
1. Diazobenzolimid vereinigt sich unter der Einwirkung von Natriumäthylat mit Acetessigester zu einem Derivat des 1,2,3-Triazols (Pyrrö- α , β -diazols), dem 1-Phenyl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäureester, entsprechend dem Schema:



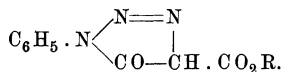
Diese Synthese läßt sich, wie Dimroth und seine Mitarbeiter dargetan haben, verallgemeinern.

2. Ganz analog wie Acetessigester verhält sich Benzoylessigester; er liefert in glatter Reaktion die 1,5-Diphenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure, die zum 1,5-Diphenyl-1,2,3-triazol abgebaut werden kann.

3. Die Ester der Malonsäure führen unter Abspaltung von Alkohol zu sauerstoffhaltigen Abkömmlingen des Triazols, und zwar zu den 1-Phenyl-5-oxy-1,2,3-triazol-4-carbonsäureestern nach folgender Gleichung:



Diese Körper sind insbesondere dadurch von Interesse, daß zwei desmotrop-isomere Formen derselben isoliert werden konnten; nämlich außer dem eben formulierten Enolester auch der-Ketoester:



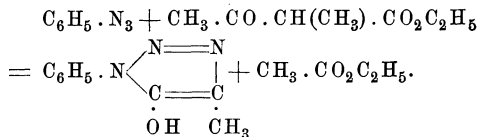
Besonders am Methylester ist diese Desmotropieerscheinung gut studiert²⁾, da beide Isomere gut kristallisieren und relativ be-

¹⁾ O. Dimroth, Ber. **35**, 1029, 4041 (1902); Ann. **399**, 91 (1913).

²⁾ Dimroth, Ann. **335**, 1 (1904).

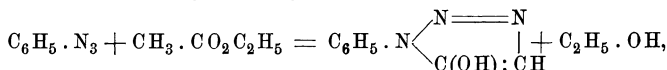
ständig sind. Sie zeigen die charakteristischen Unterschiede von keto-enol-desmotropen Verbindungen, und es ist bei ihnen die Möglichkeit geboten, den Umlagerungsprozeß in *wässriger* Lösung mit allen hier zu Gebote stehenden Mitteln zu verfolgen.

4. Methylacetessigester vereinigt sich mit Diazobenzolimid, derart, daß Essigester austritt und 1-Phenyl-4-methyl-5-oxy-1,2,3-triazol entsteht:



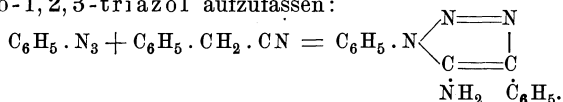
Dieselbe Verbindung entsteht auch aus Diazobenzolimid und Methylmalonsäureester unter Abspaltung von Kohlensäure. Beide, Methylacetessigester und Methylmalonsäureester, verhalten sich also wie „naszierender“ Propionsäureester.

5. Auch Propionsäureester und ebenso Essigester kondensieren sich unerwarteterweise mit Diazobenzolimid. Letzterer liefert das 1-Phenyl-5-oxy-1,2,3-triazol:

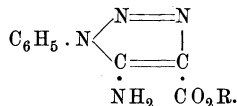


Propionsäureester bildet das vorstehend genannte Homologe.

6. Benzylcyanid lagert sich unter der Einwirkung von alkoholischem Natriumäthylat leicht an Diazobenzolimid an, und die entstehende Verbindung ist wahrscheinlich als 1,4-Diphenyl-5-amino-1,2,3-triazol aufzufassen:



7. Cyanessigester verhält sich dem Benzylcyanid analog und liefert mit Diazobenzolimid den 1-Phenyl-5-amino-1,2,3-triazol-4-carbonsäureester¹⁾ von der Formel:

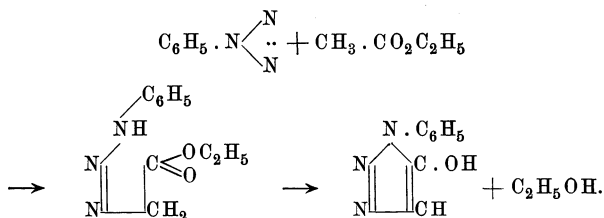


Die durch Verseifung aus dem Ester entstehende Säure spaltet

¹⁾ Dimroth, Ann. **364**, 183 (1909).

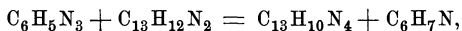
beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Kohlendioxyd ab und geht in 1-Phenyl-5-amino-1,2,3-triazol über.

Um die hier geschilderten Kondensationsreaktionen des Diazobenzolimids von einheitlichem Gesichtspunkt aus zu formulieren, kann man die Annahme machen, daß zunächst als Zwischenprodukte Diazoaminoverbindungen entstehen¹⁾, so daß z. B. die Kondensation mit Essigester nach dem Schema verläuft:

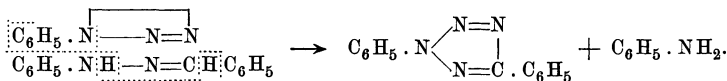


III. Synthesen von Tetrazolen aus Diazobenzolimid.

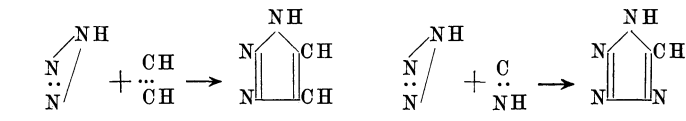
Nach Dimroth und Merzbacher²⁾ erhält man 1,3-Diphenyltetrazol, wenn man Diazobenzolimid mit Benzalphenylhydrazon in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat erhitzt. Die Reaktion, die der Verallgemeinerung fähig sein dürfte, verläuft unter Abspaltung von Anilin nach der Bruttogleichung



wahrscheinlich entsprechend dem Schema:



Stickstoffwasserstoffsäure addiert Acetylen und Blausäure unter Bildung von 1,2,3-Triazol bzw. von Tetrazol³⁾:

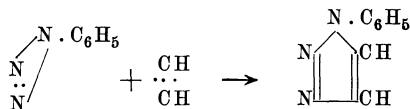


¹⁾ Man vgl. Dimroth, Ann. **335**, 111 (1904).

²⁾ Dimroth und Merzbacher, Ber. **40**, 2402 (1907); **43**, 2899 (1910).

³⁾ Dimroth und Fester, Ber. **43**, 2219 (1910).

Unter ähnlichen Bedingungen wie Stickstoffwasserstoffsäure vereinigt sich Phenylazid (Diabenzolimid) mit Acetylen zu 1-Phenyl-2,3-triazol:

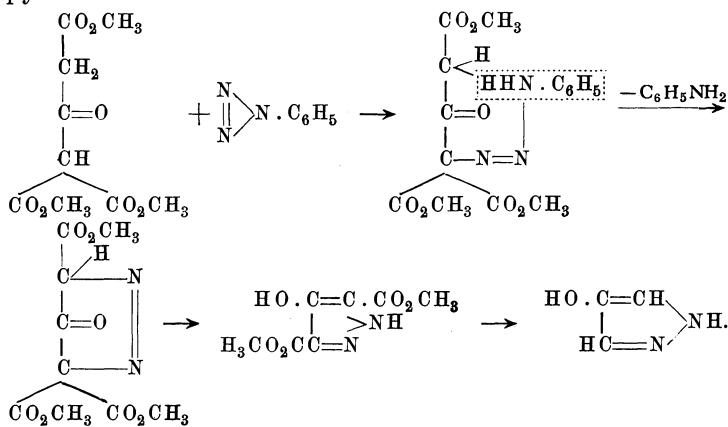


Stickstoffwasserstoffsäure gibt in Alkohollösung mit wasserfreier Blausäure so glatt Tetrazol, daß dies zurzeit die vorteilhafteste Darstellungsmethode für diese Substanz ist. Phenylazid aber addiert sich unter diesen Umständen nicht an Blausäure und ebensowenig an Cyan.

IV. Synthesen eines Pyrazolderivats aus Diazobenzolimid.

Bei der Kondensation von Diazobenzolimid mit Malonsäuremethylester vollzieht sich neben der auf S. 88 geschilderten Triazolsynthese auch diejenige eines Pyrazolderivats¹⁾.

Es kondensieren sich nämlich hierbei 2 Mol. Natriummalonsäureester zu Natriumacetontricarbonsäureester und dieser tritt mit 1 Mol. Diazobenzolimid zu einer Diazoaminoverbindung zusammen, worauf unter Abspaltung von Anilin und eines Carboxyls Ringschluß zum 4-Oxy pyrazol-3,5-dicarbonsäure-methylester erfolgt. Mit Salzsäure im Rohre wird derselbe verseift, es spalten sich zugleich 2 Mol. Kohlendioxyd ab, so daß 4-Oxy pyrazol entsteht:

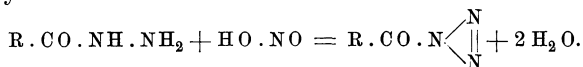


¹⁾ Dimroth, Ann. 335, 107 (1904).

V. Synthesen von Aminen und von Aldehyden mit Hilfe der Säureazide.

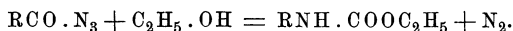
Durch Eintritt von Säureresten in das Hydrazin entstehen Monoacylhydrazide oder primäre Hydrazide, $R \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2$, und symmetrische Diacylhydrazide oder sekundäre Hydrazide, $R \cdot CO \cdot NH - NH \cdot CO \cdot R$.

Bei Einwirkung von salpetriger Säure auf die primären Säurehydrazide erhält man die Säureazide:

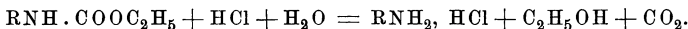


Mit ihrer Hilfe ist es möglich, das Carboxyl einer Säure durch die Amidogruppe zu ersetzen, also von einer einbasischen Säure zu der um ein Kohlenstoffatom ärmeren Aminbase, von mehrbasischen Säuren zu entsprechenden Polyaminbasen zu gelangen¹⁾. Es eröffnet sich also hier ein Weg zur Gewinnung von Aminen, die auf anderen Wegen nicht oder nur schwierig darstellbar sind.

Die Säureazide gehen nämlich beim Kochen mit Alkohol in die Urethane über gemäß der Gleichung:



Durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure oder mit Alkali zerfallen diese Urethane glatt in Amin, Alkohol und Kohlendioxyd:

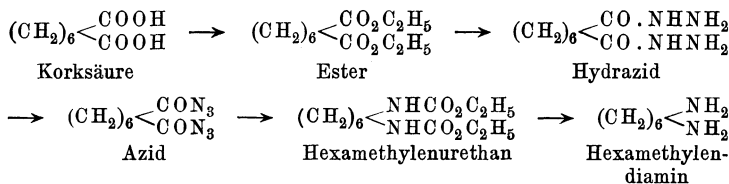


Um also Carboxyl einer Säure durch Amid zu ersetzen, ist folgendermaßen zu verfahren:

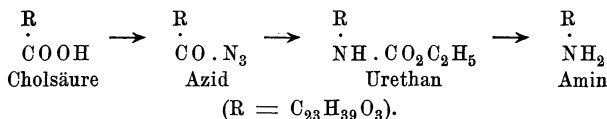
Man esterifiziert die betreffende Säure, ersetzt mittels Hydrazinhydrat Oxäthyl durch $(-NH \cdot NH_2)$, verwandelt das Säurehydrazid, $R \cdot CO \cdot NHNH_2$, mittels salpetriger Säure in das Azid, $R \cdot CO \cdot N_3$, kocht letzteres mit Wasser oder Alkohol und spaltet aus dem entstehenden Harnstoff oder Urethan durch konzentrierte Salzsäure die betreffende alkylierte Base ab.

Curtius und Klemm führten die Reaktion z. B. an der Korksäure durch, und sie ist hier durch folgendes Schema zu erläutern:

¹⁾ Curtius, Ber. **27**, 779 (1894); Journ. f. prakt. Chem. [2] **50**, 295 (1894); Ber. **29**, 1166 (1896); **39**, 1389 (1906).

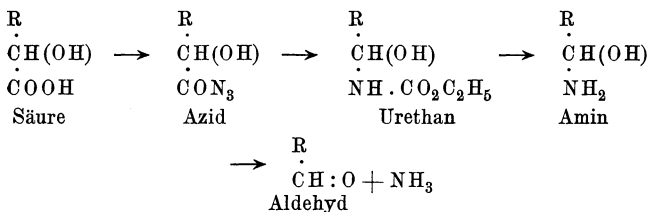


Auch konnte Curtius¹⁾ so die Umwandlung von Cholalsäure, $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_3 \cdot \text{COOH}$, in Cholamin, $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_3 \cdot \text{NH}_2$, bewirken:



In der Phenanthrenreihe ist die Methode benutzt worden von Pschorr und Schröter zur Umwandlung der Phenanthren-9-carbonsäure in 9-Aminophenanthren, von Knorr und Hörlein zur Gewinnung von 3,4-Dimethoxy-9-aminophenanthren aus 3,4-Dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure.

Statt desamins kann sich nach zahlreichen bekannten Beispielen bei der Hydrolyse von Urethanen, die, wie vorstehend beschrieben, aus Aziden entstehen, auch ein Aldehyd der um ein Kohlenstoffatom ärmeren Säure bilden; nämlich dann, wenn die Carboxylgruppe der ursprünglichen Säure mit einer sekundären Carbinolgruppe unmittelbar verbunden ist:



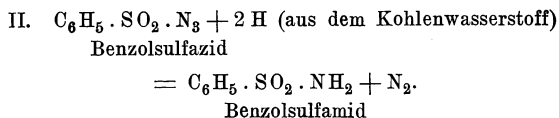
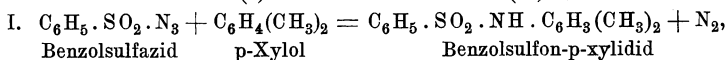
VI. Synthesen mit Hilfe von starren Aziden.

Unter starren Aziden sollen nach einem Vorschlag von Th. Curtius solche die Gruppe $(\text{N}_3)'$ enthaltende organische Körper verstanden werden, welche 1 Mol. Stickstoff elementar verlieren können, ohne in sich eine Veränderung durch Um-

1) Curtius, Ber. **39**, 1389 (1906).

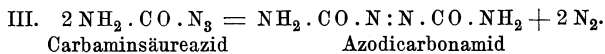
lagerung zu erleiden. Bei den Carbonsäureaziden, $R \cdot CO \cdot N_3$, tritt dieser starre Zustand nur ausnahmsweise ein; bei den Aziden der Sulfonsäuren, $R \cdot SO_2 \cdot N_3$, bildet dieses Verhalten die Regel: es entstehen zweifach ungesättigte starre Reste von der Konstitution $R \cdot SO_2 \cdot N <$, die nur als kurzlebige Zwischenprodukte anzusehen sind.

Die Einwirkung von Sulfonylaziden auf aromatische Kohlenwasserstoffe verläuft je nach den angewandten Bedingungen in zweierlei Weise¹⁾. Man erhält entweder substituierte Amide (I) oder reine Amide (II)

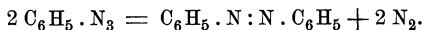


Die Reaktion (I) tritt neben der Reaktion (II) beim Erhitzen mit dem Kohlenwasserstoff unter gewöhnlichem Druck ein. Die Reaktion (II) wird aber beim Erhitzen namentlich unter erhöhtem Druck die bevorzugte.

Eine dritte Möglichkeit ergibt sich, wenn aus Säureaziden unter Stickstoffabspaltung zwei Azidreste, ohne daß der Kohlenwasserstoff bei der Reaktion sich beteiligt, sich zu einem Azokörper vereinigen. Ein solcher wurde bei der Zersetzung der Sulfonylazide zwar bisher nicht beobachtet, bei derjenigen des Carbaminsäureazids traten jedoch partiell zwei Reste $NH_2 \cdot CO \cdot N <$ unter Bildung von Azodicarbonamid zusammen²⁾:



Das starre Phenylazid liefert beim Erhitzen mit Benzol unter Druck Azobenzol:

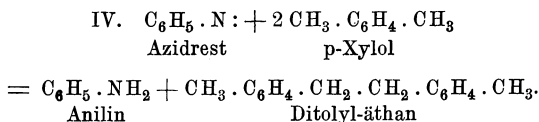


Erhitzt man Phenylazid mit p-Xylol, so entstehen beträchtliche Mengen Anilin. Der Azidrest $C_6H_5 \cdot N <$ holt sich dabei

¹⁾ Th. Curtius und Mitarbeiter, Zeitschr. f. angew. Chem. **26**, 134 (1913); Journ. prakt. Chem. [2] **102**, 86 (1921); Ber. **55**, 1571 (1922). A. Bertho, Ber. **57**, 1138 (1924).

²⁾ Über das Verhalten des Diphenylcarbaminsäureazids vgl. R. Stollé, Ber. **57**, 1063 (1924).

aus zwei Methylgruppen zweier p-Xylolmoleküle je ein Atom Wasserstoff unter Verknüpfung derselben zu dem symm. p, p-Ditolyläthan (IV):

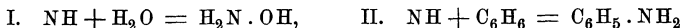


Synthesen mit Hilfe von Stickstoffwasserstoff¹⁾.

Stickstoffwasserstoff selbst, den man als das einfachste starre Azid, $\text{H} \cdot \text{N}_3$, bezeichnen kann, reagiert allerdings nur bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure analog wie die Sulfazide nach (I).

Die älteren Untersuchungen über den Zerfall des Azoimids haben zu Ammoniak geführt. Neuerdings hat K. F. Schmidt festgestellt, daß unter dem Einfluß von konzentrierter Schwefelsäure bei mäßigem Erwärmen eine Lösung entsteht, die Hydroxylamin in erheblichen Mengen enthält. Bedeutend leichter, aber in anderem Sinne, wird in Benzol gelöste Stickstoffwasserstoffsäure an einer Berührungsoberfläche mit konzentrierter Schwefelsäure zersetzt. Dabei bildet sich Hydrazin und Anilin.

Diese Umsetzungen sind nur als Reaktionen des Restes NH zu erklären, der aus dem Azoimid durch Abspaltung eines Moleküls Stickstoff entsteht; sie zeigen deshalb auch zahlreiche Analogien mit den Reaktionen der aus Aziden durch Stickstoffabspaltung entstehenden Reste. Für die Bildung von Hydroxylamin und Anilin bedürfen die Gleichungen:

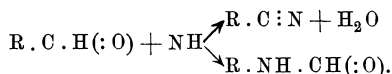


keiner Erklärung. Die Bildung von Hydrazin aus NH erfolgt über das Diimin, $2 \text{NH} \rightleftharpoons \text{HN} : \text{NH}$, das seinerseits weiter in Stickstoff und Hydrazin zerfällt: $2 \text{HN} : \text{NH} \rightarrow \text{N}_2 + \text{H}_2\text{N} \cdot \text{NH}_2$.

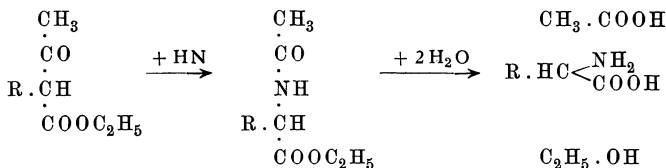
Durch Zusatz von anlagerungsfähigen Verbindungen (Carbonylverbindungen) wird die Zersetzung der Stickstoffwasserstoffsäure durch Schwefelsäure stark beschleunigt, das entstehende Radikal NH der oxydierenden Einwirkung der konzentrierten

¹⁾ K. F. Schmidt, Ber. 57, 704 (1924).

Schwefelsäure entzogen, so daß es für synthetische Zwecke abgefangen werden kann. Ketone (Benzophenon, Aceton) liefern dabei Säureamide nach dem Schema: $R.CO.R + NH \rightarrow R.CO.NH.R$. Für Aldehyde ist Umsatz in zwei Richtungen möglich:

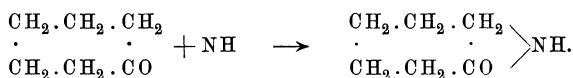


Die Verwendung von α -Ketonsäuren zum Abfangen des Iminrestes hat eine vorzügliche Synthese für α -Aminosäuren ermöglicht, die allgemein anwendbar und den bisherigen Methoden an Einfachheit und Ausbeuten überlegen ist.

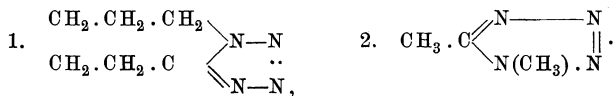


Glykokoll, α -Aminobuttersäure, Leucin, α -Aminoisoamylessigsäure, Phenylalanin, Asparaginsäure und Dibenzylaminoessigsäure wurden bisher auf diese Weise hergestellt.

Cyclische Ketone lagern NH unter Ringerweiterung an, aus Cyclohexanon entsteht so das ϵ -Leucinlactam



Verwendet man aber die Stickstoffwasserstoffsäure im Überschuß, so erfolgt gleichzeitig noch Anlagerung eines Moleküls N_3H unter Wasserabspaltung und Entstehung der Verbindung 1.



Auch acyclische Ketone bilden mit überschüssiger Stickstoffwasserstoffsäure und Schwefelsäure Tetrazole, in dem gleichzeitig NH und N_3H angelagert werden. Aus Aceton entsteht so eine Verbindung von der Formel 2.

VII. Verknüpfung von Aminosäuren mit Hilfe der Säureazide¹⁾.

Mit Hilfe der Azide, und zwar der Säureazide, ist Curtius auch die Lösung eines Problems gelungen, die vor ihm schon verschiedene andere Forscher vergebens versucht hatten.

Nämlich die Wiederverkettung der aus den Proteinstoffen bei der Hydrolyse entstehenden Aminosäuren zu größeren Atomkomplexen von bekannter Konstitution.

Daß fast zu gleicher Zeit Emil Fischer die Verknüpfung der Aminosäuren mit Hilfe der Säurechloride erreicht und in zahlreichen Untersuchungen durchgeführt hat, welche diejenigen von Curtius an umfassender Ausdehnung übertreffen, soll später dargelegt werden.

Zwar liegen schon ältere Versuche über die Verkettung von Aminosäuren vor. Emil Fischer und E. Fourneau²⁾ haben dieselben zusammengestellt und dabei betont, daß alle die früher beschriebenen Produkte amorphe, schwer charakterisierbare Substanzen seien, über deren Struktur man ebensowenig wie über den Grad ihrer Verwandtschaft mit den natürlichen Proteinstoffen etwas sagen kann, und daß man, um auf diesem schwierigen Gebiete weiter zu kommen, zuerst eine Methode finden müsse, welche es gestattet, sukzessive und mit definierbaren Zwischenstufen die Moleküle verschiedener Aminosäuren anhydridartig aneinanderzureihen.

Das ist dann, wie erwähnt, sowohl Curtius als auch Emil Fischer in Gemeinschaft mit ihren Mitarbeitern gelungen.

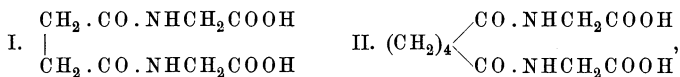
Curtius hat zuerst 1899 die Säureazide ähnlich wie das Benzoylchlorid zur Einführung des Acylrestes in Aminosäuren verwendet. So erhielt er aus Benzazid, $C_6H_5CO.N_3$, durch Schütteln mit einer alkalischen Lösung von Glykokoll³⁾, $H_2N.CH_2.COOH$, in guter Ausbeute Hippursäure, $C_6H_5CO.NH.CH_2.COOH$.

¹⁾ Vgl. Curtius, Verkettung von Aminosäuren; Journ. f. prakt. Chem. [2] **70**, 70 u. ff. (1904); Ber. **39**, 1389 (1906).

²⁾ E. Fischer und Fourneau, Ber. **34**, 2868 (1901).

³⁾ R. R. Hallaway, Über das Hydrazid und Azid der m-Nitrohippursäure. Inaug.-Diss., Heidelberg 1901. E. Darmstaedter, Über das Hydrazid der n-Tetramethylendicarbonsäure (Adipinsäure). Inaug.-Diss., Heidelberg 1902.

Weiter dehnte er die Reaktion auch auf die Azide zweibasischer Fettsäuren aus und erhielt gemeinschaftlich mit Pringsheim¹⁾ durch Vereinigung von Succinylazid mit Glykokoll das Succinylglykokoll (I):



aus Adipinsäureazid mit Glykokoll das Adipinylglycin (II).

Hallaway stellte weiter 1899 fest, daß ebenso wie die Azide gewöhnlicher ein- und zweibasischer Säuren auch Azide von substituierten Aminosäuren bei der Schotten-Baumannschen Reaktion das Verhalten der damals noch unbekannt gewesenen Aminosäurechloride zeigen. Er gewann so aus m-Nitrohippurazid und Glykokoll m-Nitrohippurylamidoessigsäure, $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO} \cdot \text{NHCH}_2\text{CO} \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$. Curtius und Wüstenfeld²⁾ stellten unter Benutzung des leicht zugänglichen Hippurazids das Hippurylglycin dar und gelangten unter wiederholter Anwendung der gleichen Reaktion sukzessive bis zur Benzoylpentaglycylaminoessigsäure³⁾, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_5 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$.

Curtius und Levy⁴⁾ haben die Untersuchung der benzoylierten Glycylketten noch erweitert, indem es ihnen gelang, auf verschiedenen anderen Wegen dieselben darzustellen und die Kette bis zum Benzoylhexaglycylglycin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CO})_6 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$, zu verlängern.

Vom Hippurazid ausgehend, stellten sie durch Kondensation mit Glycylglycinester in chloroform-ätherischer Lösung den Benzoyldiglycylglycinester, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_2 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, dar. Das hieraus gewonnene Benzoyldiglycylglycinazid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_2 \cdot \text{NHCH}_2\text{CON}_3$, wurde mit salzsaurem Glycylglycin nach Schotten-Baumann kondensiert. So wurde das Benzoyltetraglycylglykokoll, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_4 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$, erhalten. Der Äthylester dieser Säure entsteht außer durch Einwirkung von Jodäthyl auf das

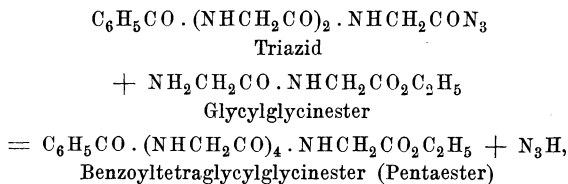
¹⁾ H. Pringsheim, Über das Hydrazid der Pentamethylendicarbon-säure. Inaug.-Diss., Heidelberg 1901.

²⁾ Curtius und Wüstenfeld, Ber. **35**, 3226 (1902).

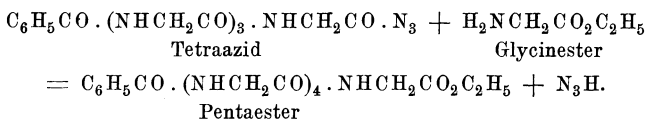
³⁾ Dieselben, Journ. f. prakt. Chem. [2] **70**, 65 (1904).

⁴⁾ Curtius und Levy, ebenda [2] **70**, 89 (1904).

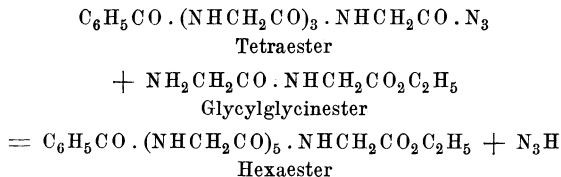
Silbersalz auch durch direkte Vereinigung von Benzoyldiglycylglycinazid mit Glycylglycinester nach der Gleichung:



sowie aus Benzoyltriglycylglycinazid und Glykokollester:



Das entsprechende Azid zu gewinnen, gelang nicht, und es wurde deshalb das Benzoylpentaglycylglycinhydrazid auf folgendem Wege dargestellt: Benzoyltriglycylglycinazid und Glycylglycinester ergeben nach der Gleichung:



den Benzoylpentaglycylglycinäthylester, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_5 \cdot \text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. Das aus diesem Ester entstehende Hydrazid konnte nicht rein erhalten werden, so daß es nicht zur Überführung in das Azid benutzt wurde. Der Benzoylpentaglycylglycinester entsteht auch durch Kombination der sogenannten Biuretbase¹⁾, das ist Aminoacetyl-bisglycyl-aminoessigsäure-äthylester von der Formel $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CO})_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, mit Hippurylamidoessigsäureazid. So ist also mit Hilfe der Biuretbase unter Umgehung des systematischen Aufbaues der Glycylketten, der durch die Unmöglichkeit, das Benzoyltetraglycylglycinazid darzustellen, unterbrochen wird, die Gewinnung des nächst höheren Homologen möglich. Aus Biuretbase und Benzoyldiglycylglycinazid konnte weiter der Benzoylhexa-

¹⁾ Curtius, Ber. 37, 1284 (1904).

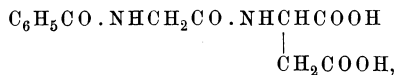
glycylglycinester, $C_6H_5CO \cdot (NHCH_2CO)_6 \cdot NHCH_2CO_2C_2H_5$, erhalten werden.

Bei den bisher beschriebenen Verkettungen mußten die Azide immer mit Amidosäuren oder deren Estern kondensiert werden, um daraus zunächst die Hydrazide und aus diesen die höheren homologen Azide zu erhalten. Es gelang nun Curtius und Levy, die Methode der Verkettung noch wesentlich zu vereinfachen.

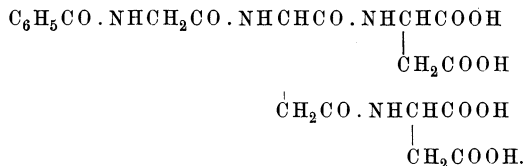
Sie fanden nämlich in dem aus Glycinester und Hydrazinhydrat in der Kälte glatt entstehenden Glycinhydrazid, $H_2NCH_2CO \cdot NHNH_2$, eine weitere, zum Aufbau von Glycinketten recht geeignete Substanz, deren Amidowasserstoffatome die gleiche Beweglichkeit aufweisen wie die des Glycinesters selbst. Bei der Einwirkung von Säurechloriden oder Säureaziden tritt das Säureradikal in die stärker basische Amidogruppe, während der Hydrazinrest als solcher erhalten bleiben kann. Man erhält also so unmittelbar das zur erneuten Kondensation erforderliche Azid, das nach dem ursprünglichen Verfahren aus der Säure erst unter Vermittlung des Esters und Hydrazids dargestellt werden muß.

Außer dem Glykokoll haben Curtius und seine Mitarbeiter¹⁾ zahlreiche andere Aminosäuren mit Hilfe der Azidmethode acyliert und wie beim Glycin zur weiteren Kettenbildung benutzt.

So z. B. gelang es, aus der Asparaginsäure unter „spalierartiger Verzweigung“ mehrbasische Säuren zu erhalten. Aus Hippurylazid und Asparaginsäure entsteht zunächst die schwer lösliche zweibasische Hippurylasparaginsäure:



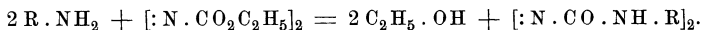
und hieraus die in Wasser leicht lösliche vierbasische Hippurylasparagylasparaginsäure:



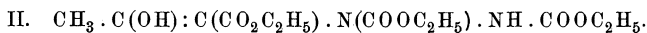
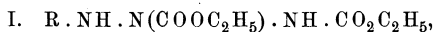
¹⁾ Man vgl. Näheres Curtius und Mitarbeiter, Journ. f. prakt. Chem. **70**, 89, 109, 137, 158, 195, 223, 230 (1904).

schiedensten Körperklassen: Aminen, Enolen, Phenolen und Kohlenwasserstoffen, meist glatt zu reagieren vermag.

Bei Aminen geschieht dies in zweifacher Weise: Ein Teil von ihnen — in erster Linie die starken, aliphatischen Stickstoffbasen — wird dabei in substituierte Azodicarbonamide übergeführt:

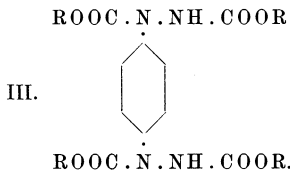


Die Mehrzahl von ihnen — vor allem die aromatischen Amine, β -Aminocrotonsäureester usw. — bilden dagegen mit Azoester gut kristallisierte, beständige Additionsprodukte. Diese gehören je nach dem Charakter des ihnen zugrunde liegenden Amins ganz verschiedenen Typen an, von denen wir den Anilintypus (I) als Beispiel herausgreifen.



Auch Enole vermögen — wie es scheint ausnahmslos — Azoester zu addieren; so entsteht z. B. aus der Enolform des Acetessigesters bei dieser „Azoesterreaktion“ die Verbindung II. Außerordentlich schnell verläuft die Azoesterreaktion bei Enolen, wenn man zu dem Gemisch der Komponenten eine ganz kleine Menge Kaliumacetat hinzufügt.

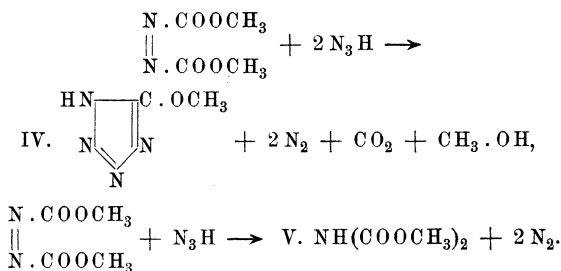
Stollé¹⁾ und Leffler gelang es, Azodicarbonester bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure auch an aromatische Kohlenwasserstoffe anzulagern und so, ausgehend von Benzol, zu Abkömmlingen des p-Phenylendihydrazins (III) zu gelangen.



Stickstoffwasserstoffsäure wirkt in äthyl- oder amyliätherischer Lösung auf Azodicarbonsäuredimethylester unter Bildung von Methoxy-5-tetrazol (IV) und Iminodicarbon-

¹⁾ R. Stollé und K. Leffler, Ber. **57**, 1061 (1924).

säuredimethylester (V) bei gleichzeitiger Entwicklung von Kohlensäure und Stickstoff ein¹⁾.



Zehntes Kapitel.

Methoden von E. Fischer zur Synthese von Polypeptiden.

Die hydrolytische Spaltung der Proteine hat die ersten und die wichtigsten Merkmale über deren Konstitution geliefert. Insbesondere, seit zur Isolierung und Trennung der Monoamino-säuren von E. Fischer die Estermethode ausgearbeitet wurde, sind zahlreiche Proteine hydrolytisch untersucht und ihre primären Spaltungsstücke festgestellt worden.

E. Fischer hat die Methoden so weit vervollkommen, daß es ihm auch gelungen ist, peptidartige Stoffe aus den Produkten der Hydrolyse zu isolieren und damit die ersten Andeutungen darüber zu gewinnen, in welcher näheren Anordnung die primären Spaltungsstücke in den Proteinen sich befinden.

Dadurch ist zunächst ein neues analytisches Arbeitsgebiet in der organischen Chemie erschlossen worden, welches einer großen Ausdehnung fähig ist und von welchem sehr wichtige Aufschlüsse erwartet werden können.

Aber auch für die synthetisch-organische Chemie dehnt sich hier ein fast unübersehbares Feld aus, das, wie wir im vorhergehenden schon angedeutet haben, in den letzten Jahrzehnten eifrig bestellt worden ist. Außer den bereits behandelten

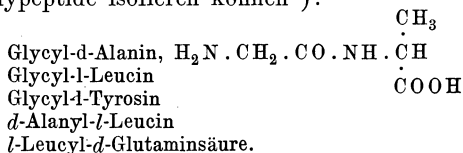
¹⁾ R. Stollé und G. Adam, Ber. 57. 1656 (1924).

Arbeiten von Curtius sind hier zunächst diejenigen von E. Fischer zu erörtern¹⁾.

E. Fischer hat, wie erwähnt, Methoden aufgefunden, um sukzessive und mit definierbaren Zwischenstufen die Moleküle verschiedener Aminosäuren durch amidartige Verkettung aneinanderzureihen. Er bezeichnet die so entstehenden Produkte, deren einfachster Vertreter das vom Glykokoll oder Glycin sich ableitende Glycylglycin, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO.NHCH}_2\text{COOH}$, ist, mit dem Sammelnamen Polypeptide. Nach der Anzahl der in ihnen enthaltenen Aminosäuren werden sie als Di-, Tri-, Tetrapeptide usw. unterschieden.

Sie sind für die Chemie der Eiweißkörper von außerordentlich großer Bedeutung, denn man hat mehrere solcher Polypeptide durch vorsichtige Spaltung von Proteinstoffen erhalten, und man kann erwarten, daß das Studium der Polypeptide wichtige Aufschlüsse über die Art der Verkettung der Aminosäuren in den Proteinstoffen und damit über deren Natur geben wird.

Man hat z. B. durch vorsichtige Spaltung von Proteinen folgende, vorher auf synthetischem Wege dargestellte und genau studierte Polypeptide isolieren können²⁾:



¹⁾ E. Fischer und seine Mitarbeiter, Ber. **34**, 2868 (1901); **35**, 1095 (1902); **36**, 2094, 2106, 2982 (1903); **37**, 2842, 3062, 3071, 3306, 4575, 4585 (1904); **38**, 605, 2375, 2914, 4173 (1905); Ann. **340**, 123 (1905); Ber. **39**, 453, 530, 551, 752, 2893 (1906); **40**, 943, 1754, 2048, 2737, 3544, 3704 (1907); Ann. **354**, 1 (1907); **357**, 1 (1907); **363**, 107 (1908); **365**, 167, 181 (1909); **369**, 247 (1909); **375**, 181, 199 (1910). L. Havestadt und R. Fricke, Ber. **57**, 2048 (1924). E. Fischer hat alle auf Aminosäuren, Polypeptide und Proteine bezüglichen Untersuchungen, die von ihm und seinen Mitarbeitern von Ende 1899 bis Ende März 1906 veröffentlicht wurden, zusammengefaßt in dem Buche: Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899 bis 1906). Berlin 1906. Verlag von Julius Springer. Als Einleitung hierzu wurde der von E. Fischer am 6. Januar 1906 vor der Deutschen chemischen Gesellschaft gehaltene Vortrag benutzt: Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine, Ber. **39**, 530 (1906).

²⁾ E. Fischer und Abderhalden, Ber. **39**, 752, 2315 (1906); Sitzungsber. K. Pr. Akad. Wiss., Berlin 1907, S. 574. Ber. **40**, 3544 (1907).

Ferner ein Tetrapeptid, das aus Glykokoll, d-Alanin und l-Tyrosin zusammengesetzt ist.

Da die bei der Spaltung von Eiweißkörpern entstehenden Aminosäuren fast alle optisch aktiv sind, so haben insbesondere optisch aktive Polypeptide Interesse. Um synthetisch derartige Verbindungen zu erhalten, muß man von aktiven Aminosäuren ausgehen.

Über die Bedeutung der Polypeptide schreibt E. Fischer: „Die höheren Glieder dieser synthetischen Körperklasse sind in bezug auf äußere Eigenschaften, gewisse Farbenreaktionen, Verhalten gegen Säuren, Alkalien und Fermente den natürlichen Peptonen so ähnlich, daß man sie als ihre nächsten Verwandten betrachten kann, und daß ich ihre Gewinnung als den Beginn der Synthese der natürlichen Peptone und Albumosen bezeichnen möchte.“

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß die weit aufsteigende Reihe der künstlichen Polypeptide, deren Zusammensetzung und Struktur sich aus der Synthese ergibt, eine gute Gelegenheit bietet, die Brauchbarkeit der modernen Molekulargewichtsbestimmungen für kompliziertere Systeme zu prüfen. E. Fischer hat den Anfang mit einigen Di-, Tri-, Tetrapeptiden und einem Hexapeptid gemacht, die bei der Gefrierpunktmethode leidlich stimmende Werte für das aus chemischen Gründen abgeleitete Molekulargewicht gaben¹⁾.

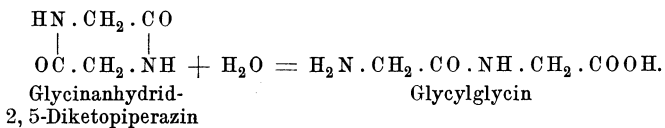
Die Synthesen von Polypeptiden mit Hilfe der Säureazide wurden auf S. 97 bereits besprochen. Im nachfolgenden sollen demnach insbesondere die von E. Fischer und seinen Mitarbeitern herrührenden Methoden behandelt werden.

1. Die Dipeptide lassen sich durch Aufspaltung der 2, 5-Diketopiperazine erhalten.

Der einfachste Repräsentant derselben, das von Curtius und Göbel näher untersuchte Doppelanhydrid des Glycins, genannt Glycinanhydrid, bildet den Ausgangspunkt der E. Fischer'schen Beobachtungen. Wird dasselbe nämlich mit konzentrierter Salzsäure kurze Zeit gekocht oder bequemer mit kaltem, verdünntem Alkali geschüttelt, so findet eine Aufspaltung des Piper-

¹⁾ E. Fischer, Ber. **40**, 3705 (1907).

azinringes statt, und es entsteht das Hydrochlorat des Glycylglycins entsprechend dem Schema:

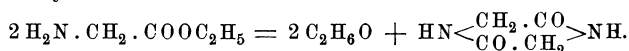


Ebenso leicht wie die freie Aminosäure läßt sich ihr Ester, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, aus dem Glycinanhydrid durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure bereiten.

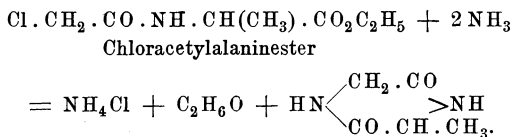
Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die Aufspaltung der Diketopiperazine durch Alkali, welche beim Glycinanhydrid so außerordentlich leicht eintritt, durch die Anwesenheit von Alkylgruppen so verlangsamt wird, daß die Reaktion z. B. bei dem Leucinanhydrid versagte¹⁾.

Die von aliphatischen Aminosäuren, mit Ausnahme des Glykokolls, sich ableitenden 2, 5-Diketopiperazine werden nach E. Fischer am leichtesten durch längeres Erhitzen der Säureester im geschlossenen Rohre auf 170 bis 180° erhalten. Sie entstehen aber auch, allerdings in schlechterer Ausbeute, durch die Wirkung von Natriumäthylat auf die alkoholische Lösung der Ester²⁾.

Curtius und Göbel fanden bei dem Glykokolläthylester, daß dieser sich schon in wässriger Lösung zum großen Teil in das Anhydrid verwandelt:



Für die praktische Darstellung der 2, 5-Diketopiperazine läßt sich auch die Wechselwirkung zwischen Ammoniak und den Estern der Aminosäuren, die ein α -Halogenacyl enthalten, verwenden³⁾. Zum Beispiel:



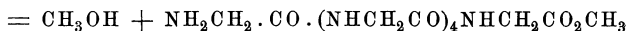
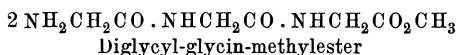
¹⁾ E. Fischer, Ber. **39**, 959 (1906).

²⁾ Man vgl. z. B. Vorländer, Ber. **33**, 2468 (1900).

³⁾ E. Fischer und Mitarbeiter, Ber. **36**, 2112 (1903); **37**, 4589 (1904).

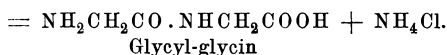
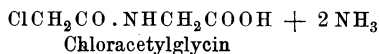
Ferner sei noch erwähnt, daß die Lactone mancher α -Amino- γ -oxysäuren, wie z. B. das Lacton der α -Amino- γ -oxyvaleriansäure, sich schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Umlagerung und Polymerisation in die entsprechenden Piperazinderivate verwandeln¹⁾.

2. Zum Aufbau komplizierterer Systeme von Polypeptiden kann die Abspaltung von 1 Mol. Alkohol, wie sie zwischen 2 Mol. mancher Aminosäureester und höherer Polypeptide eintritt, dienen²⁾. So z. B. geht der Methylester des Diglycyl-glycins bei 100° rasch nach der Gleichung:

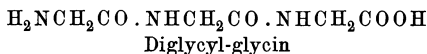


in den Methylester des Hexapeptids über, aus dem das Hexapeptid durch Verseifung erhalten werden kann.

3. Durch Behandlung der Aminosäuren oder ihrer Ester mit halogenierten Säurechloriden und nachträgliche Einwirkung von Ammoniak auf die entstandenen Produkte erhält man Dipeptide. So z. B. führt die Einwirkung von Chloracetylchlorid, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$, auf Glycin, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, zum Chloracetyl-glycin, das mit Ammoniak in Glycyl-glycin übergeht:



Das Glycyl-glycin kann von neuem mit Chloracetylchlorid kombiniert und das entstandene Produkt mit Ammoniak behandelt werden, wobei das



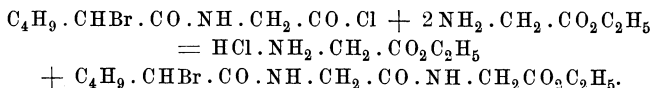
resultiert. Mit dieser Halogenacylmethode sind die meisten bisher bekannten Polypeptide gewonnen worden, da als Komponenten einerseits die verschiedensten Halogenacylchloride, andererseits außer den gewöhnlichen Aminosäuren und Polypeptiden auch die Oxyaminosäuren, Prolin und kompliziertere Substanzen wie Cystin verwendet werden können.

¹⁾ E. Fischer und Leuchs, Ber. **35**, 3798 (1902).

²⁾ Curtius, Ber. **37**, 1300 (1904); E. Fischer, Ber. **37**, 2501 (1904).

Das Halogenacyl kann in die Aminosäure oder das Polypeptid eingeführt werden, entweder durch Einwirkung des Halogenacylchlorids auf die alkalische Lösung der Aminosäure bzw. des Polypeptids oder auf die Lösung ihrer Ester. Der erste Weg ist der bequemere, während bei dem zweiten Verfahren, d. h. bei Anwendung der Ester, die Reaktion in der Regel glatter verläuft.

4. Die Kette der Aminosäuren kann auch auf der Seite des Carboxyls verlängert werden. Von den hierzu ausgearbeiteten Verfahren ist für die Synthese von Polypeptiden außer dem von Curtius herrührenden, auf S. 97 behandelten, das folgende am wichtigsten, das sich eng an die vorhergehende Methode anschließt. Beim Schütteln der Aminosäuren mit Acetylchlorid und Phosphorpentachlorid entstehen die Hydrochlorate der Aminosäurechloride, die sich leicht mit den Estern von Aminosäuren oder Polypeptiden verkuppeln lassen. So z. B. reagiert das Chlorid vom α -Bromisocapronylglycin mit Glycinester nach folgender Gleichung:



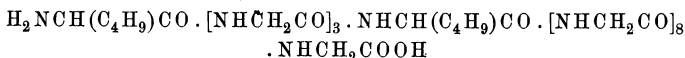
Der erhaltene Ester kann dann durch Verseifung und nachfolgende Behandlung mit Ammoniak in Leucylglycylglycin verwandelt werden.

Diese Methode ist besonders wichtig in ihrer Anwendung auf optisch aktive Aminosäuren, weil dabei optisch aktive Polypeptide erhalten werden. Sie sind von Interesse, einerseits weil die in der Natur vorkommenden Proteine sowie ihre Spaltungsprodukte — Albumosen, Peptone usw. — aktiv sind, andererseits weil die höheren Formen mit der großen Anzahl asymmetrischer Kohlenstoffatome in weitgehendem Maße Gelegenheit bieten, wichtige Schlußfolgerungen der Stereochemie zu prüfen.

Die eben angeführten Verfahren, die zunächst an den Monoaminosäuren erprobt wurden, lassen sich mit Ausnahme von dem unter 4. beschriebenen auch auf die Diaminosäuren und die später zu behandelnden Oxyaminosäuren übertragen, und so konnten bisher etwa 100 Polypeptide der verschiedensten Zusammensetzung hergestellt werden.

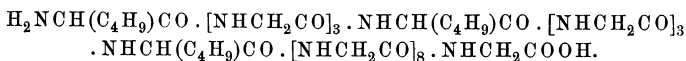
Es ist E. Fischer gelungen, die Synthese bis zu einem Octadecapeptid fortzusetzen¹⁾, das aus 15 Glykokoll- und 3 *l*-Leucinresten besteht.

Als Ausgangsmaterial dafür diente einerseits Pentaglycyl-glycin²⁾ und andererseits *d*- α -Bromisocapronyldiglycyl-glycin³⁾, $\text{BrCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{CO} \cdot [\text{NHCH}_2\text{CO}]_2 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$. Letzteres läßt sich leicht chlorieren und mit dem Hexapeptid verkuppeln. Aus der Bromverbindung entsteht dann durch flüssiges Ammoniak das *l*-Leucyl-octaglycyl-glycin, $\text{H}_2\text{NCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{CO} \cdot [\text{NHCH}_2\text{CO}]_8 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$. Dieses Peptid kann in derselben Art durch Kupplung mit *d*-Bromisocapronyldiglycyl-glycin und nachfolgende Amidierung in das Tetradecapeptid:



l-Leucyl-triglycyl-*l*-leucyl-octaglycyl-glycin

verwandelt werden, und durch abermalige Wiederholung der gleichen Reaktion entsteht das Octadecapeptid:



l-Leucyl-triglycyl-*l*-leucyl-triglycyl-*l*-leucyl-octaglycyl-glycin

Es ist ein farbloses, nicht deutlich kristallisiertes Pulver. Die warme, klar filtrierte, wässrige Lösung desselben wird in der Kälte opaleszierend, ohne wägbare Mengen der gelösten Substanz abzuschneiden. Ziemlich rasch erfolgt indessen die Ausscheidung auf Zusatz einer konzentrierten Lösung von Ammoniumsulfat. Von Phosphorwolframsäure wird das Peptid aus schwefelsaurer Lösung sofort gefällt, ebenso verhält sich Tanninlösung gegen die kalte wässrige oder schwefelsaure Lösung. Durch alle diese Eigenschaften nähert sich also das Produkt sehr einigen natürlichen Proteinen.

Das Octadecapeptid übertrifft mit dem Molekulargewicht 1213 die meisten Fette, von denen z. B. das Tristearin nur 891 hat. Es zählt deshalb zu den kompliziertesten Systemen von bekannter Konstitution, die man bisher durch Synthese darstellen konnte. Dieses

¹⁾ E. Fischer, Ber. **40**, 1754 (1907).

²⁾ Ber. **39**, 472 (1906).

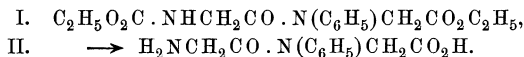
³⁾ Ber. **39**, 2907 (1906).

Polypeptid zeigt bereits in seinen äußeren Eigenschaften mit manchen natürlichen Proteinen die größte Ähnlichkeit. Denkt man sich an Stelle der vielen Glykokollreste andere Aminosäuren, wie Phenylalanin, Tyrosin, Cystin, Glutaminsäure usw., so würde man schon auf das zwei- bis dreifache Molekulargewicht kommen, also zu Werten, wie sie für einige natürliche Proteine angenommen werden.

E. Abderhalden und A. Fodor haben 9 Jahre später die Synthese noch weiter getrieben und nach den gleichen Methoden ein Peptid mit 19 Aminosäureresten bereitet, das noch einen Leucinrest mehr als Fischers Octadecapeptid enthält. Um welch komplizierte Gebilde es sich bei diesen Stoffen bereits handelt, ist daraus zu ersehen, daß nach E. Fischers Berechnungen 816 isomere Octadecapeptide der gleichen Zusammensetzung möglich sind. Für das Polypeptid Abderhaldens berechnet er die Zahl der Isomeren bereits zu 3876.

5. Die Möglichkeit einer weiteren Synthese von Peptiden, voraussichtlich allerdings bloß von solchen, in denen in γ -Stellung zur endständigen Aminogruppe eine durch Alkyl oder Aryl substituierte Iminogruppe vorhanden ist, ergibt folgende von H. Leuchs und Manasse¹⁾ festgestellte Tatsache:

Der N-Carbäthoxylglycyl-N-phenylglycinester (I) wird bei der Behandlung mit Alkali nicht allein verseift, sondern es wird gleichzeitig auch das am Stickstoff sitzende Carboxyl abgespalten und Peptid, nämlich N-Glycyl-N-phenylglycin (II) gebildet:



Es ist anzunehmen, daß hierbei zuerst eine N-Carbonsäure entstanden ist, welche gerade durch die leichte Ablösung von Kohlensäure als N-Carbonsäure eines wahren Peptids erscheint.

Anhang: Verkettung aromatischer Aminosäuren.

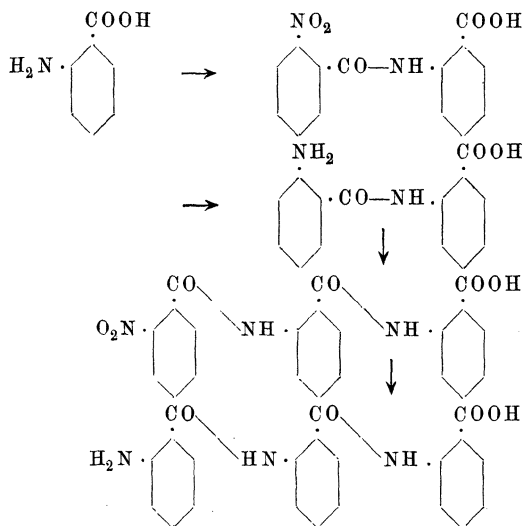
H. Meyer hat versucht, die Methoden, nach denen E. Fischer und Curtius die Vereinigung aliphatischer Aminosäurereste durchgeführt haben, auf die Benzolreihe anzuwenden²⁾. Doch war es weder mit den Estern noch mit den Chloriden möglich,

¹⁾ H. Leuchs und Manasse, Ber. **40**, 3235 (1907).

²⁾ Hans Meyer, Ann. **351**, 267 (1907).

amidartige Verkettungen zu erzielen. Dahingegen sind solche nach folgendem Verfahren gelungen.

Die primäre Aminosäure wird in ihr Nitrobenzoylderivat übergeführt und dieses in geeigneter Weise reduziert. Die so erhaltene Substanz wird wieder nitrobenzoyliert und reduziert usf.:



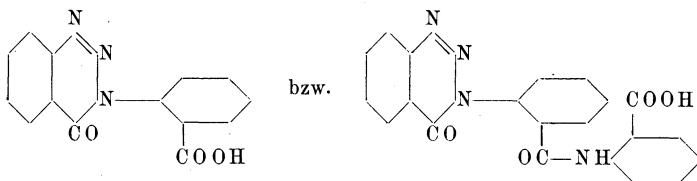
Die Einführung des Nitrobenzoylrestes geschieht am besten nach Art der Schotten-Baumannschen Reaktion unter Anwendung ätherischer Nitrobenzoylchloridlösung und der Alkalisalze der Aminosäuren bei Gegenwart von viel Wasser. Die Verwendung der leicht löslichen Lithiumsalze ist am vorteilhaftesten. Für die Reduktion der Nitroderivate erwies sich vor allem die elegante Titanchlorürmethode von Knecht und Hibbert¹⁾ brauchbar, die noch geeigneter gemacht werden konnte durch Verwendung kochend alkoholischer statt kochend wässriger Lösungen der Nitrokörper. Die mit steigendem Molekulargewicht rasch zunehmende Schwerlöslichkeit der Salze mit Säuren und Basen bereitet bei der experimentellen Durchführung Schwierigkeiten, auch sind die m- und p-Nitrobenzoylanthranilsäuren an sich viel schwerer löslich als die entsprechenden Derivate der Orthoreihe.

¹⁾ Knecht und Hibbert, Ber. **36**, 166, 1549 (1903).

Aus diesem Grunde und weil die Anthranilsäurederivate interessanten Orthokondensationen zugänglich sein können, wurden bisher nur die mittels o-Nitrobenzoylchlorid erhältlichen Polyaminosäuren näher untersucht.

Was die Eigenschaften der Anthranoylanthranilsäuren anbetrifft, so sind die zwei- und dreikernigen Verbindungen gut kristallisierende Produkte. Bei der Trianthranoylanthranilsäure scheint die Grenze der Kristallisierbarkeit erreicht zu sein.

Salpetrige Säure verwandelt die mehrkernigen o-Aminosäuren in Derivate des n-Phenylphen- β -triazons:



Elftes Kapitel.

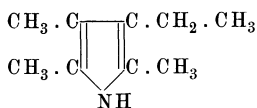
Synthesen von Pyrrolabkömmlingen (insbesondere Abbauprodukten des Blut- und Blattfarbstoffes).

Unter den fünfgliedrigen, stickstoffhaltigen Ringsystemen nimmt die Gruppe der Pyrrole eine hervorragende Stellung ein. Das Vorhandensein des Pyrrolringes ist zunächst in einer Reihe wichtiger Pflanzenbasen nachgewiesen worden, die man ursprünglich als Derivate des sechsgliedrigen Pyridinringes ansah; nämlich im Nicotin, Hygrin, Cuskygrin, Atropin, Hyoscyamin, Kokain, Tropakokain und anderen. Ferner wurde von E. Fischer als Spaltungsprodukt verschiedener Eiweißkörper die Pyrrolidin-2-carbonsäure gewonnen; von Nencki, Zalesky, Marchlewski, W. Küster, Willstätter und anderen Forschern wurde der Zusammenhang des Blutfarbstoffes Hämoglobin und des Blattfarbstoffes Chlorophyll mit Pyrrolabkömmlingen dargetan, und es ergaben sich dabei interessante Beziehungen zwischen Blut- und Blattfarbstoff. Hans Fischer hat gezeigt, daß auch

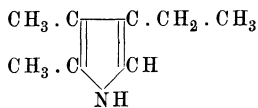
der Gallenfarbstoff zu den Pyrrolabkömmlingen zählt. An diesen Beispielen dürfte die Wichtigkeit der Pyrrolverbindungen genügend illustriert sein, und es erscheint verständlich, daß die Synthese derselben in der Neuzeit eifrig bearbeitet worden ist. Wir wollen im nachfolgenden den Aufbau von solchen Verbindungen behandeln, welche dem Blut-, dem Blatt- und dem Gallenfarbstoff nahestehen. Im Hinblick auf die Konstitution des Blut- und Gallenfarbstoffes, deren Pyrrolbausteine teilweise Vinylgruppen tragen, ist die Synthese derartiger Pyrrolabkömmlinge von großem Interesse.

Synthese von Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Dipyrrolymethenen.

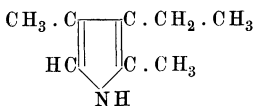
Nencki nannte das Pyrrolderivat, welches er sowohl aus Hämין als auch aus Chlorophyll abspaltete, Hämopyrrol und analysierte es in Form einer amorphen Quecksilberverbindung und eines kristallisierten Pikrats. Willstätter¹⁾ und Asahina haben Hämopyrrol aus Phylloporphyrin und anderen Chlorophyllderivaten gewonnen und haben es als ein Gemisch von nicht weniger als drei Komponenten erkannt, nämlich von



Phyllopyrrol



Isöhämopyrrol



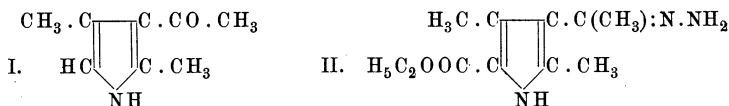
Kryptopyrrol

H. Fischer und Bartholomäus haben das Kryptopyrrol (2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrol) als Spaltprodukt des Blutfarbstoffes bei der Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff erhalten. Synthetisch ist es zuerst von Knorr²⁾ und Hess folgendermaßen gewonnen worden. Die Kombination von Nitroso-

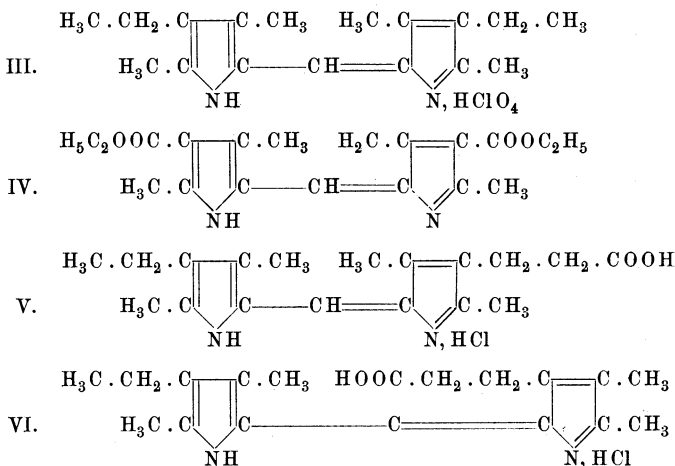
¹⁾ Willstätter und Asahina, Ann. **385**, 188 (1911).

²⁾ L. Knorr und K. Hess, Ber. **44**, 2758 (1911); Willstätter und Asahina, ebenda, S. 3707.

aceton und Acetylaceton nach einer von Knorr¹⁾ schon vor längerer Zeit aufgefundenen Synthese führt zu dem 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol (I). Die gleiche Verbindung kann besser durch Kombination von



Nitrosoacetessigester mit Acetylaceton zum 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol-4-carbonsäureäthylester, Verseifung des Esters und Destillation der Carbonsäure gewonnen werden. Dieses Pyrrol-derivat besitzt das gleiche Kohlenstoffskelett wie das Kryptopyrrol. Die Eliminierung des Sauerstoffs gelingt mittels einer Methode von L. Wolff. Er beobachtete, daß sich Ketone durch Erhitzen ihrer Hydrazone mit Natriumäthylat zu Kohlenwasserstoffen reduzieren lassen. Allerdings stößt die Methode hier auf Schwierigkeiten, und zwar in bezug auf die Ausbeute, denn Knorr und Hess, dann Willstätter und Asahina erhielten nur 20 Proz. Ausbeute. Nach H. Fischer²⁾ und M. Schubert gelingt es nun, bei Verwendung von 2,4-Dimethyl-3-acetyl-



¹⁾ Knorr, Ann. **236**, 317 (1886); Ber. **35**, 3002 (1902).

²⁾ H. Fischer und M. Schubert, Ber. **56**, 1202 (1923); **57**, 611 (1924).

5-carbäthoxy-pyrrol glatt das Hydrazon II zu erhalten. Wenn man dieses Hydrazon nicht isoliert, sondern direkt das Einwirkungsprodukt des Hydrazinhydrats auf das Pyrrol der Reduktion mit Natriumäthylat unterwirft, so erhält man hierbei das Kryptopyrrol in einer Ausbeute von etwa 40 Proz.

Das Kryptopyrrol wurde umgesetzt mit Chloracetonitril zum 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-chloracetylpyrrol, das mit Dimethylamin sich umsetzen läßt zu dem in Form des Chlorhydrats schön kristallisierenden 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-(dimethylaminoacetyl)-pyrrol.

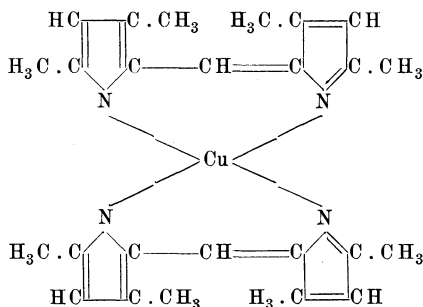
Mit Blausäure nach der Gattermannschen Methode entsteht der schön kristallisierende Kryptopyrrolaldehyd vom Schmelzp. 105 bis 106°. Er steht in naher Beziehung zum Phyllopyrrol. Das Semicarbazon gab in der Tat mit Natriumäthylat Phyllopyrrol. Kryptopyrrolaldehyd kondensiert mit Hilfe von Überchlorsäure zu dem schön kristallisierenden Perchlorat des Bis-(2,4-dimethyl-3-äthylpyrryl)-methens (III).

Die Kondensation erfolgt unter Abspaltung von Ameisensäure. Interessant verlief der Versuch der Kondensation des Kryptopyrrolaldehyds mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol. An Stelle des erwarteten Kondensationsproduktes aus den beiden genannten Körpern wurde erhalten das Bis-(2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl)methen (IV). Die Kohlenstoffbrücke ist also dem zugesetzten Pyrrolaldehyd entnommen worden, der seine Aldehydgruppe in Form von Ameisensäure hat hergeben müssen zur Erzeugung des genannten Methens. Es ist das Resultat um so überraschender, als hier die Reduktion über das Semicarbazon zum Phyllopyrrol glatt gegangen ist. Das berechtigt zu der Hoffnung, daß es gelingt, in dem oben beschriebenen Kryptopyrrolmethen die α -ständigen Methylgruppen schließlich durch Hydroxyl zu ersetzen und so das Ausgangsmaterial für die Synthese der Xanthobilirubinsäure zu erhalten.

Um so überraschender war es nun, daß die Kondensation des Kryptopyrrolaldehyds mit der Kryptopyrrolcarbonsäure sowohl als auch mit der Hämopyrrolcarbonsäure zu den Methenen V und VI glatt gelingt.

Die Methene V und VI sind schön kristallisiert in Form der Chlorhydrate. Damit ist die Hälfte des Blutfarbstoffs synthetisch zugänglich.

Die Autoren waren bemüht, Metalle in die neugewonnenen Methene komplex einzuführen, und dies ist auch gelungen mit ammoniakalischer Kupferlösung.



Nach der Analyse und Molekulargewichtsbestimmung enthält das Kupfersalz vier Pyrrolkerne auf ein Kupfer, und es kommt ihm demgemäß obenstehende Konstitutionsformel zu.

In die Methene V und VI gelingt es, nach der gleichen Methode ebenfalls Kupfer einzuführen. Diese Funde sind nach verschiedener Richtung hin von Wichtigkeit. Es ist damit ein weiterer Beweis geliefert, daß die Struktur der Dipyrrylmethene wirklich in nahe Beziehung zum Blutfarbstoff zu bringen ist.

Synthese der Kryptopyrrolcarbonsäure¹⁾.

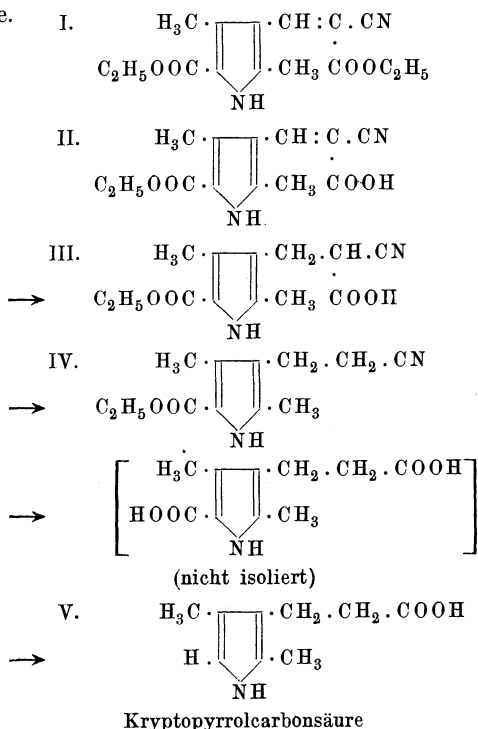
Die Kryptopyrrolcarbonsäure wurde von Hans Fischer und Röse gleichzeitig mit Piloty und Thannhauser durch analytischen Abbau der Gallenfarbstoffe gewonnen und von den zuerst genannten Autoren aus Blutfarbstoff in reinem Zustande isoliert. Ihre Konstitution im Sinne der angegebenen Formel V war zunächst nicht mit Sicherheit bewiesen.

Fischer ist damit beschäftigt, die sauren Spaltprodukte des Blutfarbstoffs zu synthetisieren durch Kondensation der nach seiner Methode gut darzustellenden Pyrrolaldehyde mit Körpern, die eine reaktionsfähige Methylengruppe enthalten.

2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-aldehyd wurde mit Cyanessigester alkalisch kondensiert und in guter Ausbeute das 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-[ω-cyan-ω-carbäthoxyvinyl]-pyrrol (I) erhalten.

¹⁾ Hans Fischer und B. Weiss, Ber. 57, 602 (1924).

Die katalytische Reduktion des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-[ω -cyan- ω -carboxyl-vinyl]-pyrrols (II) mit kolloidalem Palladium nach Paal zur Verbindung III gelingt leicht. Die hydrierte Säure III wird im Vakuum in kleinen Mengen auf höhere Temperatur erhitzt, wobei Kohlendioxyd abgespalten wird unter Bildung des schön kristallisierenden 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionitrils (IV), welches dann durch alkalische Verseifung und Abspaltung der Carbäthoxygruppe mit Hilfe von Eisessig-Jodwasserstoff die Kryptopyrrolcarbonsäure (V) gibt, die zunächst als Pikrat isoliert wurde.

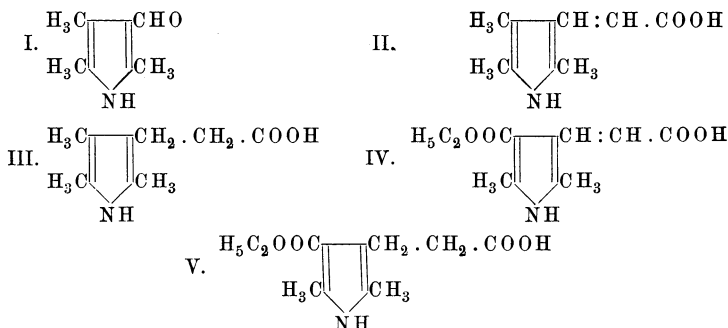


Synthesen der Phyllopyrrolcarbonsäure¹⁾.

Die synthetische Darstellung der Phyllopyrrolcarbonsäure (III, S. 118) gelang, indem durch Kondensation des Trimethyl-

¹⁾ H. Fischer und C. Nenitzescu, Ann. 439, 175 (1924).

pyrrolaldehyds (I) mit Malonsäure in Gegenwart von Piperidin die Trimethylpyrrolacrylsäure (II) dargestellt und diese zu Phyllopyrrolcarbonsäure reduziert wurde. Ferner wurde durch Erhitzen von Trimethyl-3-cyancarbonsäurevinylpyrrol



infolge Abspaltung von Kohlendioxyd das ungesättigte Nitril und aus diesem durch Reduktion und Verseifen Phyllopyrrolcarbonsäure erhalten. Schließlich wurde, analog Verbindung II, aus 2, 5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-formylpyrrol + Malonsäure das Akrylsäurederivat (IV), aus diesem (V) und hieraus durch Erhitzen mit Natriummethylat Phyllopyrrolcarbonsäure dargestellt.

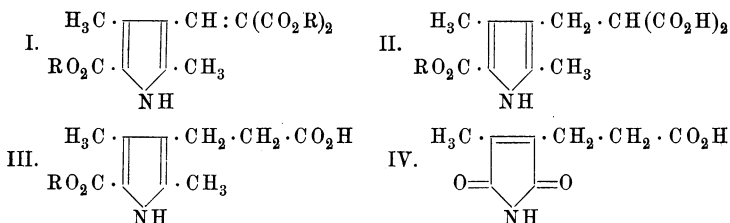
Synthese der Hämatinsäure¹⁾.

W. Küster hat früher Hämatine verschiedener Herkunft durch Chromsäure in Eisessiglösung oxydiert und dabei als wohlcharakterisierte Spaltungsprodukte die Hämatinsäuren $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ und $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5$ erhalten, welche zueinander im Verhältnis des Imids zum Anhydrid stehen. Die Säure $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$, kurzweg Hämatinsäure von der Formel IV genannt, ist das primäre Produkt und entsteht zu höchstens 50 Proz. Nunmehr haben Küster und Maurer in Anlehnung an die Arbeiten von Hans Fischer folgende Synthese derselben durchgeführt.

Durch Kombination von 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-aldehyd mit Malonester entsteht 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-[vinyl- ω, ω -dicarbonsäureester] (I), aus diesem mit Natriumamalgam 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-[äthyl- ω, ω -dicarbonsäure] (II) und hieraus

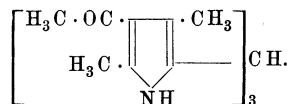
¹⁾ W. Küster und H. Maurer, Ber. 56, 2478 (1923).

durch Erhitzen über den Schmelzpunkt die 3,5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-propionsäure (III). Diese gibt mit Chromsäure in essigsaurer Lösung das Imid der Hämatsäure, aus dem durch Verseifung diese Säure selbst (IV) entsteht. Das Verfahren war vorher erprobt mit 3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-2-formylpyrrol, wobei über entsprechende Zwischenstufen die 3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-2-propionsäure erhalten wurde.



Synthese von Tripyrrylmethanen und Tetrapyrroläthanen.

H. Fischer¹⁾ und Ammann haben festgestellt, daß bei alkalischer Kondensation von Pyrrolaldehyden mit Pyrrolen Tripyrrylmethane entstehen, wie z. B. die Verbindung

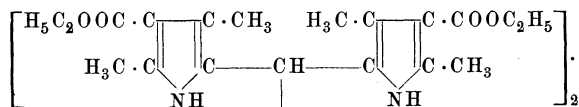


Die Tripyrrylmethane sind von weiterem Interesse deshalb, weil immerhin in Erwägung gezogen werden kann, ob eine derartige Vereinigung nicht auch bei den Blut- und Gallenfarbstoffen in Betracht kommt. In der Tat schreibt ja W. Küster dem Bilirubin eine tripyrrylmethanartige Konstitution zu. Die Eigenschaften der synthetischen Tripyrrylmethane müßten nun in Analogie stehen mit dem Verhalten des Mesobilirubinogens, der lichtempfindlichen Leukoverbindung des Mesobilirubins. Analogien sind zweifellos da.

Es lag nahe, Pyrrole mit Glyoxal alkalisch zu kondensieren, um auf diese Weise Tetrapyrroläthane zu erhalten. In der Tat gelang diese Reaktion glatt mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-

¹⁾ Hans Fischer und Ammann, Ber. 56, 2319 (1923).

pyrrol. H. Fischer¹⁾ und M. Schubert erhielten so das schön kristallisierende Tetra-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxyppyrryl-5]-äthan



H. Fischer erblickt in den Eigenschaften des synthetisch erhaltenen Tetrapyrroläthans eine Bestätigung der Auffassung, daß nicht der Blutfarbstoff, so wie es Willstätter im Ätioporphyrin annimmt, aus vier Pyrrolkernen, verknüpft durch eine C—C-Brücke aufgebaut ist, sondern daß diese Konstitution dem Gallenfarbstoff zukommt, entsprechend der Formulierung von H. Fischer. Er hält es mit Willstätter aber für wahrscheinlich, daß dasselbe System auch im Blutfarbstoff die Grundlage bildet; denn nachdem Fischer und Reindel nachgewiesen haben, daß in der Zelle leicht aus dem Blutfarbstoff Hämatoïdin, d. h. Gallenfarbstoff, entsteht, müssen enge verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den beiden Farbstoffen angenommen werden, so wie es die Häminformel von H. Fischer ausdrückt.

Er nimmt an, daß außer der Äthinbrücke noch zwei Methin-
gruppen in α -Stellung die Pyrrolkerne verknüpfen.

Synthesen

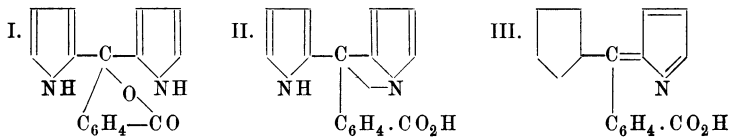
mittels Magnesylypyrrol-Pyrrolphthalein²⁾.

Bei der Einwirkung von Magnesylypyrrol auf Phthalylchlorid entsteht als Hauptprodukt das Pyrrolphthalein (I), daneben die Pyrrylpyrrolphenylmethan-o-carbonsäure (II oder III), die sich auch aus I durch Behandlung mit Alkali bildet. Das Pyrrolphthalein ist ein Analogon vom Phenolphthalein. Die Säure, die der Chinonform desselben entspricht, ist in saurer wie alkalischer Lösung gelb gefärbt, wird durch Zinn zur Leukoverbindung, der Dipyrrylphenylmethan-o-carbonsäure,

¹⁾ H. Fischer und M. Schubert, Ber. **56**, 2379 (1923).

²⁾ B. Oddo und F. Tognæchini, Gazz. chim. ital. **53**, 265 (1923); Ch. Z. **1923**, III, 924.

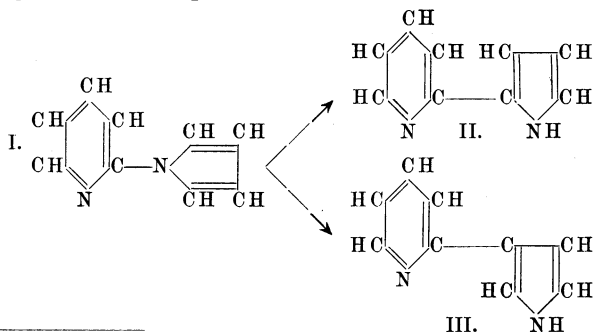
reduziert, die umgekehrt bereits durch Ferrichlorid wieder in die Farbsäure übergeführt wird.



Wie das Phenolphthalein kuppelt auch das Pyrrolphthalein mit Diazoverbindungen.

Synthese einiger Pyridylpyrrole¹⁾.

Unter Benutzung des β -Aminopyridins als Ausgangsmaterial hat A. Pictet die Synthese des Nikotins durchgeführt und zunächst durch Destillation von β -Aminopyridin mit Schleimsäure l- β -Pyridylpyrrol dargestellt. Nunmehr wurde versucht, die entsprechende α -Verbindung aus α -Aminopyridin aufzubauen. Destilliert man N- α -Pyridylpyrrol (25 g) mit Schleimsäure (28 g), so enthält das Destillat unter anderem eine Fraktion vom Kp_{15} 140 bis 145^o, hellgelbe Flüssigkeit von Formel I, kalt weiße Kristalle, Fp. 17,7^o, Kp_{760} 260 bis 261^o, Ausbeute 7 bis 8 g. Außerdem ist zu erwähnen eine weitere Fraktion vom Kp_{15} 170 bis 190^o, bestehend aus α, α -Dipyridylamin, Fp. 95^o. Destilliert man 25 g N- α -Pyridylpyrrol durch eine im elektrischen Ofen mit Bimsstein gefüllte Röhre bei 670^o, so läßt sich das entstehende Produkt mittels Wasserdampf in einen flüchtigen Stoff, Fp. 88^o, und einen in geringer Menge entstehenden nicht flüchtigen isomeren, Fp. 132 bis 132,5^o, trennen.



¹⁾ J. P. Wibaut u. Elisabeth Dingemans, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam, Wisk en Natk. Afd. **32**, 279 (1923); Ch. Z. **1923**, III, 926.

Welche von den beiden Formeln (II und III) dem Stoff mit niederem Schmelzpunkt bzw. Siedepunkt zukommt, wurde nicht aufgeklärt.

Synthesen hochmolekularer Pyrrolabkömmlinge.

Nach Untersuchungen von J. Schmidt¹⁾ und R. Schall sind die o-Amido-, p-Amido-, o,o'-Diamido- und p,p'-Diamidodiphensäure verhältnismäßig leicht zugängliche Substanzen geworden. Da hochmolekulare Pyrrolabkömmlinge wegen des Vorkommens vom Pyrrolring in kompliziert gebauten Naturprodukten (Alkaloiden, Eiweißkörpern) interessieren, haben sie die genannten Säuren benutzt, um an den Diphenylkern den Pyrrolring anzugliedern durch Wechselwirkung der reaktionsfähigen Amidogruppen mit γ -Diketoverbindungen²⁾.

So z. B. bildet die p-Amidodiphensäure (I) mit Acetonyl-aceton die p-(2,5-Dimethylpyrrol)-Diphensäure (II) entsprechend dem Schema S. 124.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß sich bei diesen Kondensationsreaktionen ähnliche *sterische Einflüsse* geltend machen, wie sie sich schon bei früheren Versuchen mit Amidodiphensäuren gezeigt haben (J. Schmidt und Schall, l. c.). Während nämlich die p-Amido- und p,p'-Diamidodiphensäure die eben erwähnte Kondensation zu Pyrrolabkömmlingen leicht eingehen, zeigen die o-Amido-, die o,o'-Diamido- und o-Amido-o'-oxydiphensäure dieselbe nicht, auch nicht unter den verschiedenartigst abgeänderten Versuchsbedingungen. Offenbar ist in diesem Falle zwischen den beiden Phenylresten nicht Raum genug für den Eintritt eines Pyrrolkernes³⁾.

Als γ -Diketone wurden bei den Kondensationen Acetonyl-aceton und β -Diacetbernsteinsäureester benutzt.

Auffallenderweise konnte bei Verwendung von Dibenzoylbernsteinsäureester an Stelle von Diacetbernsteinsäureester die Pyrrolkondensation nicht in einem einzigen Falle erzielt werden. Vielmehr wurde stets Diamidodiphensäure und der Dibenzoyl-

¹⁾ J. Schmidt und R. Schall, Ber. **38**, 3769 (1905).

²⁾ Dieselben, Ber. **40**, 3002 (1907).

³⁾ Auf ähnliche Gründe ist es wohl auch zurückzuführen, daß sich von den beiden NH₂-Gruppen der o,o-Diaminodiphensäure nur eine diazotieren läßt.

bernsteinsäureester unverändert zurückgewonnen. Es ist das ein lehrreiches Beispiel dafür, daß die Reaktionsfähigkeit der Carboxylgruppen durch die an ihr haftenden Radikale wesentlich beeinflußt wird.

Die mit Diacetbernsteinsäureester erhaltenen Pyrrolabkömmlinge zeichnen sich durch große Kristallisationsfähigkeit und sonstige angenehme physikalische Eigenschaften aus und eignen sich deshalb gut zur weiteren Bearbeitung.

Wie aus der Formel III (S. 124) des Reaktionsproduktes aus *p, p'*-Diamidodiphensäure und Diacetbernsteinsäureester zu ersehen ist, gelingt es durch die eben geschilderte Reaktion, verhältnismäßig komplizierte Verbindungen — Kombinationen von zwei Pyrrolkernen mit zwei Benzolkernen — zu synthetisieren.

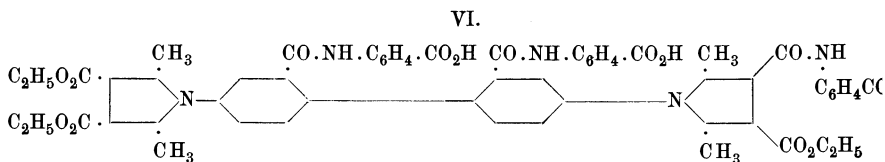
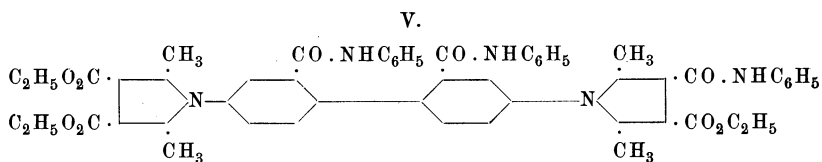
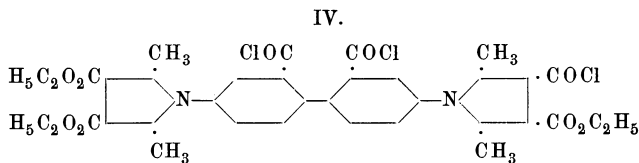
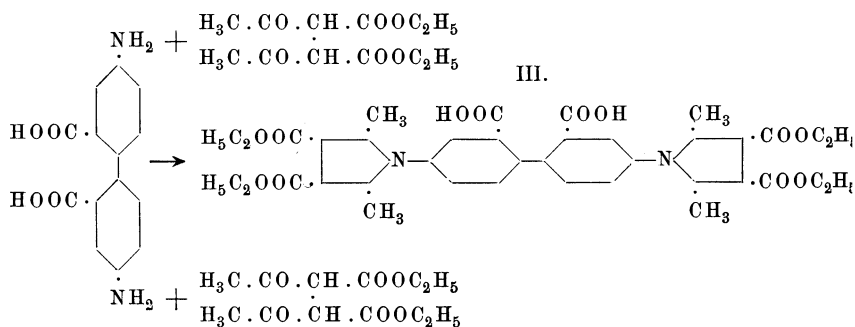
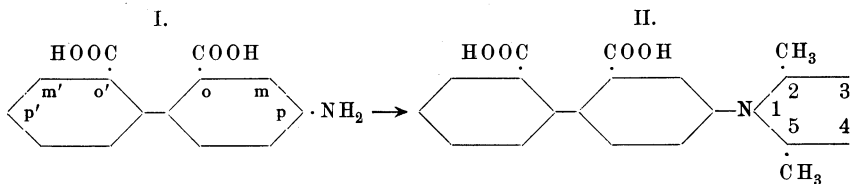
Es ist indessen nicht schwierig, gerade von der angeführten Verbindung aus zu noch höher molekularen Substanzen zu gelangen. Wenn man nämlich diese Verbindung mit Phosphorpentachlorid erwärmt, so werden die Hydroxylgruppen der beiden Carbohydroxyle und ferner das Äthoxyl einer Carbäthoxylgruppe — unbestimmt von welcher — gegen Chlor ausgetauscht, und man gelangt zu einem Säuretrichlorid von Formel IV (S. 124).

Dieses Trichlorid kann nun mit Amidoverbindungen verkettet werden, ähnlich wie sich nach E. Fischer (vgl. S. 108) die Chloride von Amidosäuren mit Amidosäuren zu Polypeptiden vereinigen lassen. So z. B. erhält man durch Kombination des Säuretrichlorids mit Anilin das Trianilid von der Formel V, durch Kondensation mit *p*-Amidobenzoessäure die Verbindung von der Formel VI.

Die Verbindung V hat das Molekulargewicht 913, die Verbindung VI das Molekulargewicht 1048.

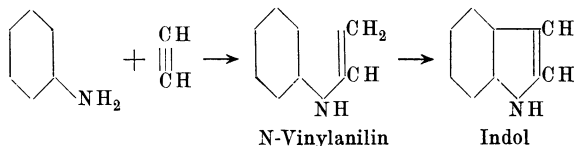
Beide können trotz ihres komplizierten Baues ohne Schwierigkeiten nach den gewöhnlichen Methoden bearbeitet werden. Sie kristallisieren zwar nicht mehr, sondern sind weiße, amorphe Pulver, lassen sich aber doch gut reinigen.

Sie zählen zu den komplizierteren Substanzen von bekannter Konstitution, welche bisher auf synthetischem Wege erhalten werden konnten, und sind z. B. höher molekular als die meisten Fette. Allerdings werden sie von dem von Emil Fischer beschriebenen Octadecapeptid (s. S. 109) mit dem Molekulargewicht 1213 übertroffen.



Synthetische Versuche in der Indolgruppe¹⁾.

R. Majima und seine Mitarbeiter konnten durch Erhitzen eines aus Acetylen und Kohlensäureanhydrid bestehenden Gasgemisches mit Anilin bei 600 bis 700° Indol in einer Ausbeute bis zu 34 Proz. gewinnen. Seine Bildung ist wohl auf die weitere Veränderung von intermediär gebildetem N-Vinylanilin zurückzuführen:



Unter den verschiedenen, durch hydrolytische Spaltung des Eiweißes gebildeten Aminosäuren gewann das 1901 von Cole und Hopkins aufgefundene, von Anfang an physiologisch sehr wichtige Tryptophan neuerdings erhöhtes Interesse durch die Entdeckung, daß es eine der wichtigsten Aminosäuren für die Tierernährung ist²⁾.

Seine chemische Synthese aus β -Indolaldehyd und Hippursäure wurde zuerst von Ellinger und Flamand ausgeführt, und damit war gleichzeitig seine chemische Konstitution als β -Indolylalanin festgestellt.

Eine andere synthetische Methode dieser wichtigen Aminosäure ist von Majima erforscht worden. Zunächst fand er eine neue, leichtere Darstellungsmethode für den β -Indolaldehyd auf.

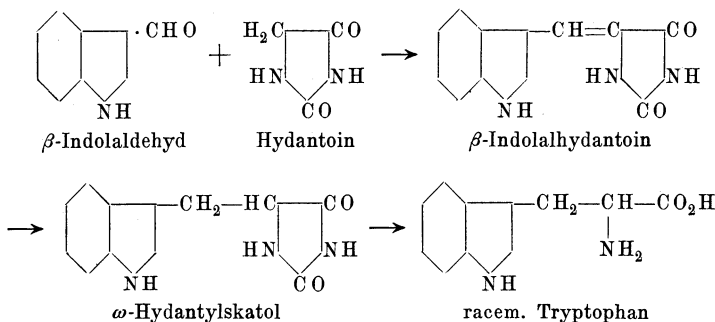
Sie besteht in der Einwirkung von Ameisensäureester auf Indolmagnesiumhaloid, wobei als Lösungsmittel Anisol dient. Beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat kondensieren sich β -Indolaldehyd und Hydantoin zu

Indolaldehydantoin. Letzteres läßt sich in alkalischer Lösung mit Natriumamalgam glatt zu ω -Hydantylskatol reduzieren,

¹⁾ R. Majima und Mitarbeiter, Ber., **55**, 3854, 3859 (1922); **57**, 1449, 1453 (1924).

²⁾ Willcock und Hopkins, Journ. Physiol. **35**, 88 (1907); Osborne und Mendel, Journ. Biolog. Chem. **20**, 351 (1915).

das durch Kochen mit gesättigtem Barytwasser leicht zu racemischem Tryptophan aufgespalten werden kann.



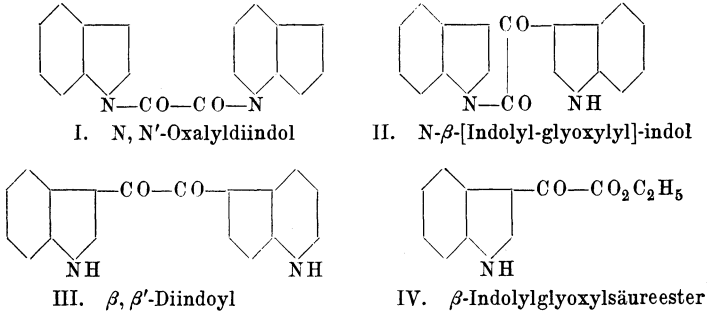
Bildung von N-Acylindolen¹⁾. Nachdem R. Majima und M. Kotake die verhältnismäßig leichte Bildung von Indolaldehyd bei Einwirkung von Ameisensäureester auf Indolmagnesiumjodid in Anisollösung gefunden hatten, lag eine Untersuchung über die Einwirkungsweise der höheren Fettsäureester auf dasselbe Indolderivat nahe. Dieser Versuch wurde erst mit Essigester angestellt, wobei man in anisolischer oder ätherischer Lösung die ausschließliche Bildung von N-Acetylindol beobachtete, nur mit dem Unterschied, daß die Ausbeute in ersterem Lösungsmittel etwas besser als in letzterem Solvens war. Hier ist also die Wirkung des niedrigsten Gliedes der Reihe von der des höheren ganz verschieden.

R. Majima und T. Shigematsu untersuchten dann weiter die Einwirkung von Oxalsäureester, Malonsäureester und Bernsteinsäureester auf Indolmagnesiumjodid; auch bei diesen Dicarbonsäureestern fanden sie denselben Unterschied zwischen der Wirkung des niedrigsten Gliedes und der der höheren Homologen:

Während im Falle des Oxalsäureesters sich außer der Bildung des N,N-Oxalyldiindols (I) noch die Entstehung zweier interessanter Verbindungen — nämlich des N-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indols (II) und des β -Indolylglyoxylsäureesters (IV) — konstatieren läßt, reagierte der Malonsäureester in Anisollösung

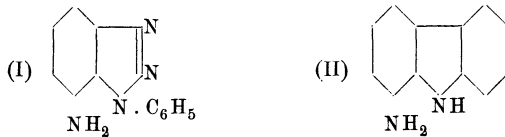
¹⁾ R. Majima und T. Shigematsu, Ber. 57, 1449 (1924).

fast gar nicht, und der Bernsteinsäureester gab nur N,N'-Succinyldiindol.



Synthese des 1-Amino-carbazols¹⁾.

Man erhält nach dem Ullmannschen Verfahren aus dem 2, 6-Dinitro-1-chlorbenzol über das 2, 6-Dinitro-diphenylamin und die zugehörige Nitroamino-Verbindung das 1-Phenyl-7-nitro-benzotriazol. Durch Reduktion der festen Nitroverbindung mit Zinnchlorür-Salzsäure entsteht das 1-Phenyl-7-amino-benzotriazol (I) vom Schmp. 163°. Es spaltet beim Erhitzen seiner Paraffinlösung auf etwa 300° lebhaft Stickstoff ab und geht in mäßiger Ausbeute in das 1-Amino-carbazol (II) über, das bei 193° schmilzt.



¹⁾ H. Lindemann und F. Werther, Ber. 57, 1316 (1924).

Zwölftes Kapitel.

Synthesen durch Aufspaltung und Umwandlungen zyklischer Basen.

Es sind in diesem Kapitel die in der Neuzeit von J. v. Braun durchgeführten Aufspaltungen von zyklischen Basen zu behandeln, die, obgleich sie in erster Linie Abbaureaktionen darstellen, doch auch eine Bereicherung der organischen Chemie nach der synthetischen Richtung hin bedeuten.

Aufspaltung mit Hilfe von Phosphorhaloiden¹⁾.

Die Reaktion führt zu aliphatischen halogenhaltigen Verbindungen. Man geht dabei von den Acidylverbindungen der sekundären zyklischen Amine aus, im allgemeinen von den am leichtesten zugänglichen und billigsten Benzoylderivaten dieser Basen. Es resultieren, indem das Stickstoffatom entweder einseitig von dem Kohlenstoffskelett des Ringes getrennt wird, Imidhaloide mit halogensubstituierten Alkylresten am Stickstoff, $R_1 \cdot C(Hal) : N \cdot R \cdot Hal$, die weiterhin in Acidylverbindungen primärer, halogensubstituierter Amine, $R_1 \cdot CO \cdot NH \cdot R \cdot Hal$, und schließlich in die halogensubstituierten Amine, $NH_2 \cdot R \cdot Hal$, übergehen, oder auch sie führt, indem der Stickstoff aus dem Ringe ganz herausgelöst wird, zu Dihalogenverbindungen, $Hal \cdot R \cdot Hal$, mit offener Kette.

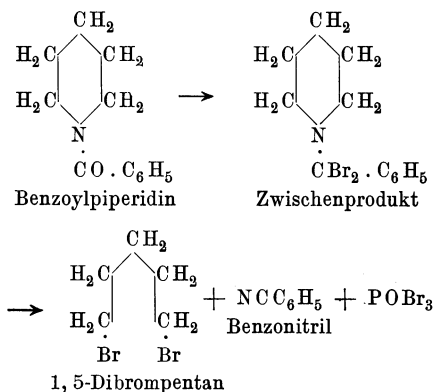
Die Reaktion, die auch bei der Lösung von Konstitutionsfragen gute Dienste leistet, eröffnete den Weg zur leichten Synthese einer ganzen Schar von Körpern, die bisher teils nur schwer, teils überhaupt nicht zugänglich waren.

Wir begnügen uns damit, sie hier am Piperidin und Tetrahydrochinolin zu erörtern.

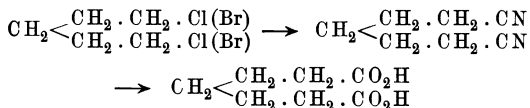
Die Acylderivate des Piperidins, z. B. Benzoylpiperidin, können mit Hilfe von Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid sehr leicht aufgespalten werden. Es entsteht dabei unter

¹⁾ J. v. Braun, Ber. **37**, 2915, 3210, 3583, 3588 (1904); **38**, 850, 2203, 2340, 3083, 3108 (1905); **39**, 4110 (1906).

gewissen Versuchsbedingungen 1, 5-Dichlorpentan bzw. 1, 5-Dibrompentan in so glatter Ausbeute, daß diese Spaltungsreaktion als Darstellungsmethode für die sogenannten Halogenverbindungen benutzt werden kann¹⁾:



Sowohl 1, 5-Dichlor- als auch 1, 5-Dibrompentan tauschen bei der Kondensation mit Cyankalium die beiden Halogenatome gegen Cyangruppen aus, und das entstehende Dicyanid liefert beim Verseifen glatt Pimelinsäure. Es liegt hier eine bequeme Darstellungsmethode der normalen Pimelinsäure vor:

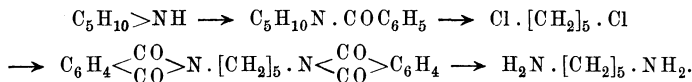


Da nun die Pimelinsäure bei der Destillation ihres Calciumsalzes in Cyclohexanon, $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{CO}$, übergeht, so ist durch die angeführte Reihe von Reaktionen der Ersatz einer ringförmig gebundenen Imidogruppe durch die Carbonylgruppe, folglich der Übergang einer zyklischen sekundären Base in ein zyklisches Keton erreicht.

Auch eine neue Synthese des seit langem bekannten und in physiologischer Hinsicht wichtigen Cadaverins, $\text{H}_2\text{N} \cdot [\text{CH}_2]_5 \text{NH}_2$, welches früher auf synthetischem Wege durch Reduktion

¹⁾ Auf die Amid- und Imidchloride bzw. Bromide, welche bei dieser Reaktion entstehen können, soll hier nicht eingegangen werden.

des Trimethylencyanids, $\text{CN}[\text{CH}_2]_3\text{CN}$, erhalten worden ist, läßt sich so erreichen. Sie kann bewerkstelligt werden, wenn man das bei der Aufspaltung des Benzoylpiperidins mit Chlorphosphor entstehende 1,5-Dichlorpentan zum Ausgangsmaterial nimmt: der direkte Ersatz der beiden Chloratome durch Amidogruppen bei der Einwirkung von Ammoniak gelingt zwar nicht glatt, wohl aber kommt man zum Ziel, wenn man nach der Gabrielschen Methode den Halogenkörper mit Phthalimidkalium umsetzt und das gebildete Phthalimidprodukt durch Salzsäure zerlegt. Der Weg, der vom Piperidin zum Pentamethyldiamin führt, läßt sich demnach kennzeichnen durch das Schema:

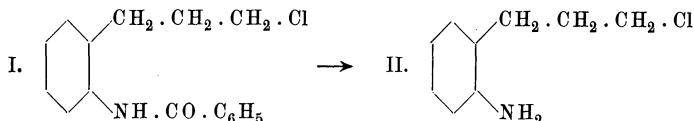


Auch die beiden bis jetzt sehr schwer zugänglichen Homologen des Pentamethyldiamins, das Hexamethyldiamin, $\text{H}_2\text{N} \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{NH}_2$, und das Heptamethyldiamin, $\text{H}_2\text{N} \cdot [\text{CH}_2]_7 \cdot \text{NH}_2$, lassen sich nunmehr unter Benutzung von Piperidin als Ausgangsmaterial leicht bereiten. Das erstere, welches von Solonina aus Korksäure, von Curtius nach dem Azidverfahren dargestellt worden ist, erhält man, wenn man das aus Benzoylpiperidin entstehende Benzoyl- ϵ -chloramylamin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{NH}[\text{CH}_2]_5 \cdot \text{Cl}$, in das entsprechende Nitril, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{NH}[\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CN}$, überführt, darin die Cyangruppe reduziert und den Benzoylrest abspaltet. Das Heptamethyldiamin wird glatt durch Reduktion des oben angeführten Pimelinsäurenitrils, $\text{CN} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CN}$, gebildet.

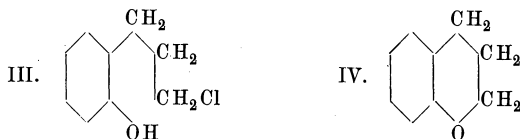
Vom 1,5-Dibrompentan aus konnten v. Braun und Steindorff über das Phenoxyhexylamin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{NH}_2$, und Chlor- oder Bromhexylamin, $\text{Cl}(\text{Br}) \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{NH}_2$, zum siebengliedrigen Ringhomologen des Piperidins, dem Hexamethylenimin, $(\text{CH}_2)_6 > \text{NH}$, gelangen. Bei analogen Versuchen zur Synthese des Heptamethylenimins zeigte sich, daß die Tendenz zur Ringschließung, die vom Pyrrolidin zum Hexamethylenimin beständig abnimmt, beim Heptamethylenimin bereits so gut wie gar nicht mehr vorhanden ist¹⁾.

¹⁾ v. Braun und Steindorff, Ber. **38**, 3083 (1905); **39**, 4110 (1906).

Tetrahydrochinolin liefert, wenn man es benzoiliert und mit Phosphorpentachlorid behandelt, *o*, γ -Chlorpropylbenzanilid (I). Durch Verseifen läßt sich diese Benzoylverbindung in das in freiem Zustande unbeständige, in Form von Salzen dagegen leicht zu handhabende *o*, γ -Chlorpropylanilin (II) überführen:



Eine interessante synthetische Verwendung findet dieses gechlorte Amin bei folgenden Reaktionen. Man kann aus demselben durch Diazotieren in der üblichen Weise das gechlorte Phenol (III) erhalten. Dieses geht schließlich in alkalischer Lösung quantitativ in Chroman (IV) über:



Das Endresultat der beim Tetrahydrochinolin beginnenden, beim Chroman endenden Reihe von Reaktionen besteht also in einem einfachen Ersatz der Imidogruppe durch ein Sauerstoffatom, in dem Übergang einer zyklischen Base in ein zyklisches Oxyd.

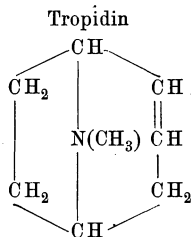
Umwandlung zyklischer Basen mit Hilfe von Bromcyan¹⁾.

Tertiäre zyklische Basen von der Formel $\text{X} \langle \rangle \text{N} \cdot \text{R}$ können sich mit Bromcyan auf zwei Weisen umsetzen: entweder es wird R als Bromalkyl Br R abgespalten und daneben das zyklische Cyanamid, $\text{X} \langle \rangle \text{N} \cdot \text{CN}$, gebildet, oder es wird eine im Ringe liegende Kohlenstoff-Stickstoffbindung angegriffen, so daß dann ein offenes gebromtes Cyanamid, $\text{Br} \cdot \text{X} \cdot \text{N} \left\langle \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{R} \end{array} \right.$, entsteht.

¹⁾ J. v. Braun, Chem.-Ztg. 1907, S. 920; Ber. **40**, 3914, 3933 (1907); **42**, 2219 (1909); **44**, 1252 (1911). Eine zusammenfassende Abhandlung „Über die Entalkylierung und Aufspaltung organischer Basen mit Hilfe von Bromcyan und Halogenphosphor“ hat J. v. Braun in der Wallach-Festschrift S. 313 ff. veröffentlicht.

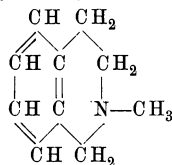
Die Möglichkeit für einen so verschiedenen Verlauf der Reaktion — je nach der Natur der tertiären Base — ist durch den verschiedenen Widerstand gegeben, den im allgemeinen Alkylreste von verschiedener Länge und verschiedenem Bau ihrer Lostrennung vom Stickstoff durch Bromcyan entgegensetzen: Allyl und Benzyl werden nach Untersuchungen von J. v. Braun, am leichtesten abgelöst, ihnen folgen Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl und endlich die aromatischen Reste, die besonders fest an den Stickstoff gebunden sind. Ist also der Stickstoff in einer Base $X \langle \diamond \rangle N R$ mit einem aromatischen Rest R oder mit einem längeren, d. h. fest haftenden Fettrest verbunden, oder sind endlich in der Ringkette X solche strukturelle Eigentümlichkeiten vorhanden, die (wie beim Allyl- und Benzylrest) eine besondere lockere Bindung dieser Kette an den Stickstoff bedingen, so ist mit Sicherheit auf eine Aufspaltung des Ringes durch Bromcyan zu rechnen.

Daß das der Fall ist, zeigten die Versuche am:



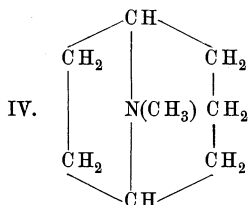
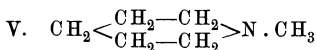
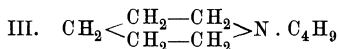
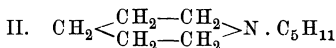
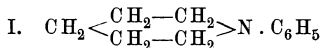
(Doppelbindung in $\beta : \gamma$ -Stellung zum N wie im Allylrest)

Methyltetrahydroisochinolin



(Ringförmig gebundener Benzylrest am N)

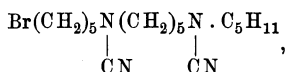
ferner am Phenylpiperidin (I) und anderen aromatischen Piperidinen, und endlich am Amylpiperidin (II) und Butylpiperidin (III); während umgekehrt z. B. im Tropan (IV) und Methylpiperidin (V) durch Bromcyan die N-Methylgruppen abgelöst werden:



Die neue Aufspaltungsmethode, die in letzter Linie — nach Verseifung der gebromten Cyanamide $\text{Br}-\text{X}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ — zu offenen gebromten, sekundären Amininen $\text{Br}-\text{X}-\text{NHR}$ führt, verläuft äußerst glatt, und es dürfte in ihr die einfachste unter allen bisher bekannten Aufspaltungsmethoden stickstoffhaltiger Ringe vorliegen.

Die so zu gewinnenden gebromten Cyanamide sind sehr reaktionsfähig und können in einer Reihe von Umsetzungen (Austausch des Broms gegen OH, CN, die Reste NHR der primären, NR_2 der sekundären Basen, die Reste des Acetessig- und Malonesters usw.) synthetische Verwendung finden.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß nach Einführung des Piperidinrestes in ein Amid $\text{BrX} \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$, z. B. in die aus Amylpiperidin entstehende Verbindung $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{smallmatrix}$, die resultierende Base $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{smallmatrix}$ mit Bromcyan wieder aufgespalten werden kann zu



und daß sich die Kondensation und Aufspaltung auch weiter beliebig wiederholen lassen. Hierdurch ist Möglichkeit zum Aufbau von Stickstoffkohlenstoffketten gegeben, die auf den den Peptiden nahestehenden Typus $\text{NH}_2(\text{X})\text{NH}(\text{X})\text{NH} \dots (\text{X})\text{NH}_2$ zu beziehen sind.

Synthesen von fettaromatischen Halogenverbindungen und Alkoholen¹⁾.

Die Gangbarmachung eines Weges, welcher ohne große Mühe und Zeitaufwand in das Gebiet höher molekularer Substanzen mit dem Komplex $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_x$ führt, ist erwünscht, nicht zuletzt deshalb, weil in vielen Bestandteilen der Harze mit großer Wahrscheinlichkeit Verbindungen mit einer solchen fettaromati-

¹⁾ J. v. Braun, H. Deutsch und O. Kruber, Ber. **44**, 2867 (1911).

schen Kette enthalten sein dürften. Mit Hilfe der Dihalogenide und halogenierten Phenyläther von der allgemeinen Formel $\text{Cl} \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{Cl}$ und $\text{Cl} \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, welche mit Hilfe der vorstehend behandelten Aufspaltungsreaktionen zugänglich geworden sind, ist es J. v. Braun gelungen, eine Methode auszuarbeiten, mit deren Hilfe es möglich ist, recht weit in dieses noch unbekanntes Gebiet vorzudringen.

So konnte er vom Phenylpropylchlorid, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$, aus zeigen, für welches er eine neue Darstellungsmethode aus Tetrahydrochinolin ausgearbeitet hatte, daß man unter Zuhilfenahme des Imidchloridspaltungsverfahrens zu Verbindungen der normalen Phenylbutanreihe aufrücken kann, daß aus letzteren auf analogem Wege Verbindungen der Phenylpentanreihe erhalten werden können, und daß man diese noch bequemer durch Anwendung der Friedel-Craftsschen Reaktion auf ein Gemenge von Benzol, C_6H_6 , und ϵ -Chloramylbenzamid, $\text{Cl} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_5 \cdot \text{N} \cdot \text{H} \cdot \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, fassen kann.

Beim weiteren Ausbau dieser synthetischen Versuche in dem Gebiet fettaromatischer Substanzen suchte v. Braun zunächst festzustellen, ob die von ihm angewandte Methode des Aufbaues einer Reihe von Verbindungen aus der nächst niederen homologen Reihe die zweckmäßigste ist, oder durch eine noch ergiebigere und bequemere ersetzt werden kann, um dann mit Hilfe der so gewonnenen Erfahrungen die Versuche von der Phenylpentanreihe aus weiter nach oben fortzusetzen.

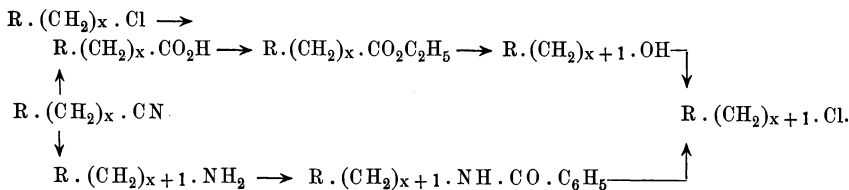
Es stehen, wie J. v. Braun ausführt, wenn wir einen Alkohol $\text{X} \cdot \text{OH}$ oder ein ihm entsprechendes Halogenderivat $\text{X} \cdot \text{Cl}$ zur Verfügung haben, im wesentlichen drei Methoden zu Gebote, die einen Aufbau der Homologen $\text{X} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ bzw. $\text{X} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ gestatten, und die alle drei neueren Datums sind:

1. Die Kondensation mit Cyankalium, Verseifung des Nitrils $\text{X} \cdot \text{CN}$ zur Säure $\text{X} \cdot \text{CO}_2\text{H}$, Esterifikation zum Ester $\text{X} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ und Reduktion des Esters zum Alkohol $\text{X} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ — nach Bouveault.

2. Die Umsetzung mit Magnesium zu $\text{X} \cdot \text{Mg} \cdot \text{Cl}$ und Überführung in den Alkohol $\text{X} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ durch Behandlung mit Trioxymethylen — nach Grignard.

3. Die Reduktion des Nitrils $\text{X} \cdot \text{CN}$ zur Base $\text{X} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ und Umsetzung ihrer Benzoylverbindung mit Chlorphosphor zum Chlorid $\text{X} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ — nach v. Braun.

Bei der Anwendung dieser Reaktion auf die Halogenwasserstoffester des Phenylpropylalkohols zeigte sich, daß sie alle ohne besondere Mühe zum Ziele führen, und daß die Grignardsche Methode, die auch die kürzeste ist, die relativ besten Ausbeuten an Phenylbutylalkohol liefert. Die Sachlage ändert sich aber, sobald man zu den höheren Reihen übergeht: Die synthetische Wirkung des Magnesiums nimmt dann zu, die Ausbeute am gesuchten Alkohol wird geringer, und es bleibt nur die Wahl zwischen der Bouveaultschen und der Chlorphosphormethode, die, wie sich herausstellte, beide mit annähernd derselben Ausbeute zum Ziele führen, von denen aber die Chlorphosphormethode, wie aus beifolgendem Schema ersichtlich ist, den Vorzug verdient.



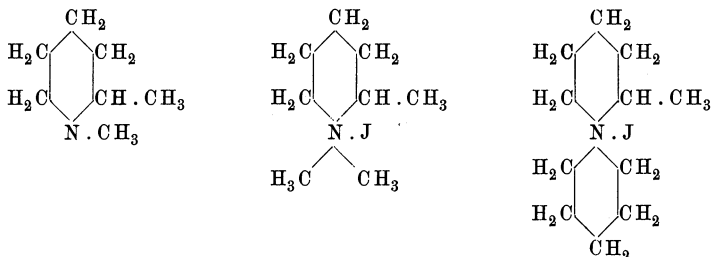
Mit Hilfe der beiden Methoden hat sich bisher der Aufbau bis zur Phenylheptanreihe glatt durchführen lassen. Auch Benzylcyanid, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$, kann nach dem oben geschilderten Schema in Phenyläthylchlorid, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{Cl}$, bequem umgewandelt werden.

Unter den von J. v. Braun dargestellten fettaromatischen Verbindungen bieten ein gewisses Interesse, und zwar in physiologischer Hinsicht, die Alkohole und ihre Acetate: es zeigte sich nämlich erstens, was die Intensität des Geruches anbelangt, daß er mit zunehmender Entfernung des Hydroxyls vom Benzolkern immer mehr abnimmt, so daß auf den Phenylbutylalkohol, der fast so stark wie der Phenyläthyl- und Phenylpropylalkohol riecht, der etwas schwächer riechende Phenylhexylalkohol und endlich der ganz schwach riechende Phenylheptylalkohol folgt, und daß dieselbe Reihenfolge auch die Acetate aufweisen; und zweitens zeigte sich, was die Qualität des Geruches betrifft, daß der Phenylbutyl- und der Phenylhexylalkohol wenig angenehm riechen, der Phenylamyl- und der Phenylheptylalkohol hingegen einen sehr angenehmen (leider schwach haftenden) Geruch besitzen; ersterer nach Citronen, letzterer nach Rosen.

Zyklische Imine und Bisimine.

J. v. Braun¹⁾ fand, daß sowohl Methylamin als auch Anilin, Dimethylamin und Piperidin mit 1, 6-Dijodhexan, welches mit ihnen sehr leicht reagiert, auch nicht spurenweise Derivate des Hexamethylenimins bilden; der größere Teil von ihnen wird so verändert, daß Derivate des 1, 6-Diaminohexans:

$[\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3, (\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2,$
 $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{C}_5\text{H}_{10} > \text{N} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{N} < \text{C}_5\text{H}_{10}$],
 und auch noch höher molekulare Verbindungen entstehen; daneben reagieren sie mit dem Dijodhexan zwar monomolekular, liefern aber dabei unter Ringverengerung Derivate des α -Pipercolins:



Das Hexamethylenimin, $\text{C}_6\text{H}_{12} : \text{NH}$, entsteht aus Bromhexylamin neben komplizierteren Umwandlungsprodukten nur in geringer Menge. Es ist nun interessant, daß, während die Substitution am Stickstoff die Siebenringbildung so erschwert, daß sich dieser Ring gar nicht mehr bildet, eine Alkylierung des zum Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatoms sie erleichtert: denn das α -Methylhexamethylenimin, welches von Gabriel²⁾ synthetisiert worden ist, bildet sich aus dem Aminoketon, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH}_2$, durch Reduktion (also offenbar durch Anhydrierung der zugehörigen Oxybase) in sehr guter Ausbeute.

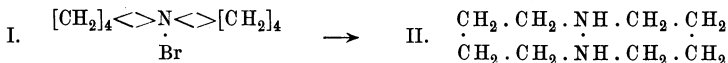
J. v. Braun³⁾ und seine Mitarbeiter wiesen einen bequemen Weg zur Darstellung des bisher recht schwer zugänglichen

¹⁾ J. v. Braun, Ber. **43**, 2853 (1910).

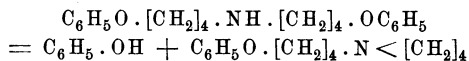
²⁾ S. Gabriel, Ber. **42**, 1259 (1909).

³⁾ J. v. Braun, G. Blessing und F. Zobel, Ber. **57**, 185 (1924).

Bis-pyrrolidiniumbromids (I), dessen Druckbehandlung mit Ammoniak Bispyrrolidin (II) lieferte:



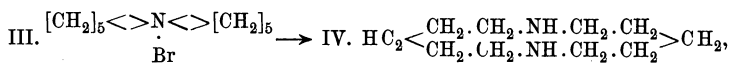
Am einfachsten erhält man Bis-pyrrolidiniumbromid (I) vom γ -Phenoxy-butyronitril, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CN}$, aus. Dieses läßt sich zu einem Gemisch von δ -Phenoxy-butylamin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot [\text{CH}_2]_4 \cdot \text{NH}_2$, und Di-phenoxybutyl-amin, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot [\text{CH}_2]_4)_2\text{NH}$, hydrieren ¹⁾. Letzteres erleidet bei langsamem Destillieren eine im Sinne der Gleichung



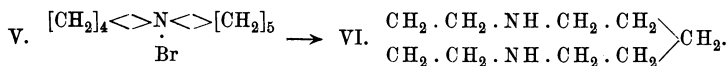
verlaufende Spaltung. Das so entstandene Phenoxybutylpyrrolidin liefert beim Erwärmen mit rauchender Bromwasserstoffsäure unter Druck das δ -Brombutylpyrrolidin. Die wässrige Lösung des bromwasserstoffsäuren Brombutylpyrrolidins scheidet auf Zusatz von genau 1 Mol. Natriumhydroxyd Bis-pyrrolidiniumbromid aus, das beim Erhitzen mit konzentriertem Ammoniak auf 170 bis 180° das Bispyrrolidin (II) liefert. Letzterer Reaktion liegt die Beobachtung von Scholtz zugrunde, welcher gefunden hat, daß Ammoniumbromide von der Formel $\text{R} \langle \rangle \underset{\text{Br}}{\text{N}} \langle \rangle \text{R}$, die einen aromatischen

Rest enthalten, bei der Einwirkung von Ammoniak in zyklische Bis-imine $\text{R} \langle \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} \rangle \text{R}$ übergehen.

Analog der Synthese des Bis-pyrrolidins läßt sich diejenige des Bis-piperidins (IV) entsprechend dem Schema durchführen:



und auch das zwischen II und III stehende Mittelglied V liefert bei der Behandlung mit Ammoniak unter Druck das zyklische Bis-imin, nämlich das Tetramethylen-pentamethylenbisimin (VI):



¹⁾ Ber. 56, 1988 (1923).

Die Synthese der Basen III und IV hat die Zahl der theoretisch möglichen Dimeren von der allgemeinen Formel $[-(\text{CH}_2)_n \cdot \text{NH}-]_2$ vervollständigt. Sie mögen im folgenden neben den monomeren Formen $[\text{CH}_2]_n > \text{NH}$ unter Angabe der Siedepunkte und Dichten — soweit diese bestimmt sind — zusammengestellt werden:

1. $[\text{CH}_2]_2 > \text{NH}$ Kp. 55 bis 56°, $d_4^{18} = 0,8321$.
2. $[\text{CH}_2]_3 > \text{NH}$ Kp. 63°, $d_4^{20} = 0,8436$.
3. $[\text{CH}_2]_4 > \text{NH}$ Kp. 87 bis 88°, $d_4^{20} = 0,879$.
4. $[\text{CH}_2]_5 > \text{NH}$ Kp. 106°, $d_4^{20} = 0,861$.
5. $[\text{CH}_2]_6 > \text{NH}$ Kp. etwa 125°.
6. $[\text{CH}_2]_2 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_2$ Kp. 145 bis 146°, (fest)
7. $[\text{CH}_2]_3 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_3$ Kp. 186 bis 188°, (fest)
8. $[\text{CH}_2]_4 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_4$ Kp.₁₂ 95°, $d_4^{18} = 0,9020$.
9. $[\text{CH}_2]_5 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_5$ Kp.₁₂ 108 bis 110°, $d_4^{18} = 0,9195$.
10. $[\text{CH}_2]_3 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_2$ Kp. 167°, (fest)
11. $[\text{CH}_2]_5 < \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array} > [\text{CH}_2]_4$ Kp.₁₄ 110 bis 112°, $d_4^{11} = 0,920$.

In Wasser sind die Basen sowohl der linken wie der rechten Vertikalreihe sämtlich leicht löslich, und zwar mit stark alkalischer Reaktion. Bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften ist es zunächst bemerkenswert, wie wenig sich sowohl bei den niedriggliedrigen als auch bei den hochgliedrigen Ringen (1 und 2, 8, 11 und 9) die Siedepunkte durch Hinzutritt eines weiteren Methylengliedes im Vergleich zu den Ringen mit mittlerer Gliederzahl (3, 4 und 5, 6, 10 und 7) verändern; es ist ferner bemerkenswert, wie sehr der Ersatz einer Imino-Gruppe durch eine Methylengruppe (4 und 6, 5 und 10) den Aggregatzustand beeinflusst. In chemischer Beziehung sind die Mono-imine und die niedriggliedrigen Bis-imine durch Stabilität ausgezeichnet; die höhergliedrigen neigen zu einem thermischen Zerfall, der im Sinne der punktierten Linie verläuft und um so

leichter eintritt, je größer die Gliederzahl des Ringes ist: das Bis-pyrrolidin kann man noch aus dem Bis-pyrrolidiniumbromid mit erträglicher Ausbeute fassen, beim Bis-piperidin ist die Ausbeute eine so geringe, daß es nur dank der relativen Leichtzugänglichkeit des Bis-piperidiniumbromids möglich war, das Bis-piperidin (neben Piperidin) in einer zur Untersuchung ausreichenden Menge zu isolieren, die gemischte Base 11 nimmt eine Mittelstellung ein. Man kann daher mit größter Wahrscheinlichkeit sagen, daß das Bis-hexamethylenimin sich kaum wird gewinnen lassen, auch dann, wenn es möglich sein sollte, das quartäre Bromid $[\text{CH}_2]_6 > \text{N}(\text{Br}) < [\text{CH}_2]_6$ darzustellen; aber auch dieses ist wenig wahrscheinlich. Es scheint somit, als läge im Bis-piperidin das Endglied der überhaupt experimentell zugänglichen Reihe von Polymethylen-bisiminen mit symmetrischem Bau vor. Unsymmetrische Glieder, von denen die zwei bisher bekannten (10 und 11) in die Zusammenstellung mit hineingenommen wurden, werden sich dagegen vermutlich noch in größerer Anzahl fassen lassen und ihre Untersuchung dürfte insbesondere bezüglich des Vergleichs ihrer Stabilität mit den symmetrisch gebauten Isomeren von Interesse sein. Dasselbe gilt auch für die theoretisch in außerordentlich großer Zahl denkbaren, in den Ketten alkylierten Verbindungen. Außer einer ganzen Reihe chemischer Fragen, die bei der Betrachtung dieser vielgliedrigen Ringe und ihrer Alkyl- und sonstigen Derivate auftauchen, bieten diese Verbindungen auch Interesse vom pharmakologischen Gesichtspunkt ¹⁾.

¹⁾ J. v. Braun und J. Pohl, Ber. **57**, 480 (1924).

Dreizehntes Kapitel.

Synthesen auf dem Gebiete der Alkaloidchemie, der künstlichen Arzneimittel und in der Puringruppe.

Synthesen von Alkaloiden und verwandten Verbindungen.

Auf dem Gebiete der Alkaloidchemie hat die synthetische Forschung in der Neuzeit verschiedene recht wichtige Erfolge gezeitigt.

Dieselben wurden von mir in mehreren Schriften¹⁾ eingehend dargelegt, und ich kann mich deshalb hier auf nachfolgende kurze Zusammenfassung beschränken.

Galegin²⁾.

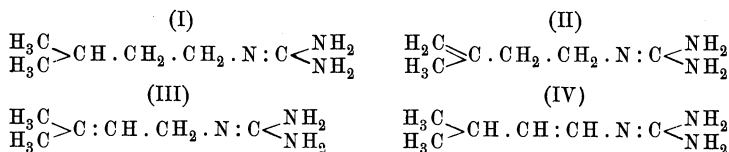
G. Tanret³⁾ hat aus dem Geisklee (*Galega officinalis*) eine alkaloidartige Verbindung isoliert, welcher er den Namen Galegin gab. Er ermittelte für sie die Formel $C_6H_{13}N_3$ und isolierte bei ihrer Spaltung mit Barytlaug außer Harnstoff eine Base, die er für 3-Methyl-pyrrolidin hielt. Wie nun Späth und Prokopp festgestellt haben, ist die Spaltbase des Galegins nicht mit 3-Methyl-pyrrolidin identisch. Um über ihre wahre Natur Aufklärung zu erhalten, haben sie zunächst Galegin bei Anwesenheit von Palladium-Tierkohle katalytisch hydriert und so in Dihydro-galegin (I) übergeführt. Bei der Spaltung des Dihydro-galegins mittels Barytlaug entstand Isoamylamin. Wegen der gleich-

¹⁾ Man vgl. Julius Schmidt: „Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide“, Stuttgart 1900; „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904“, Stuttgart 1904; „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904 bis 1907“, Stuttgart 1907. „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911“, Stuttgart 1911. „Alkaloide“, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgegeben von E. Abderhalden, Berlin 1922.

²⁾ E. Späth und S. Prokopp, Ber. **57**, 474 (1924).

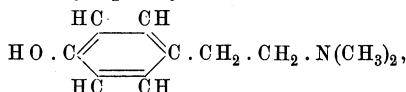
³⁾ G. Tanret, Compt. rend. **1914** II, 52, 146, 646, 721.

zeitigen Bildung von Harnstoff bei der Zersetzung des Dihydrogalegins mußte dieser Verbindung die Formel I zukommen.

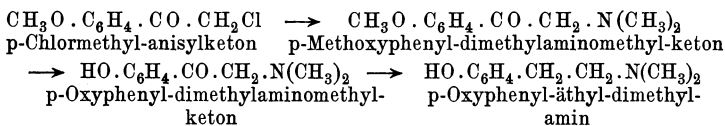


Dieses Guanidin konnte aus Isoamylamin und Cyanamid leicht synthetisch dargestellt werden, und es wurde mit dem Dihydrogalegin identisch befunden. Wegen dieser eindeutigen Synthese, die sicher zu einem Guanidin führen muß, konnte die durch Reduktion aufgehobene Doppelbindung des Galegins nicht im Guanidinkomplex selber liegen, sondern mußte im Amylrest vorhanden sein. Es waren daher die Formeln II—IV für das Galegin denkbar. Die Entscheidung gelang durch Oxydation des Galegins mit Kaliumpermanganat. Bei II war Formaldehyd, bei III Aceton und bei IV Isobutyraldehyd unter den mit Wasserdampf flüchtigen Produkten zu erwarten. Formaldehyd und Isobutyraldehyd waren nicht vorhanden, Aceton ließ sich leicht nachweisen. Es ist somit kein Zweifel, daß dem Galegin die Formel III zukommt.

Hordenin, p-Oxyphenyl-dimethyläthylamin, Dimethylamino-äthyl-p-oxybenzol,



findet sich in den Gerstenkeimen, ist ein gutes Mittel gegen Hypochlorhydrie, Asystolie, Diarrhöe und Dysenterie. Vorstehende Formel, die auf analytischem Wege ermittelt wurde, fand durch die Synthesen volle Bestätigung. Eine derselben, die für Oxyphenyl-äthylaminbasen allgemeinere Bedeutung hat, verläuft im Sinne der nachstehenden Reaktionsfolge¹⁾:

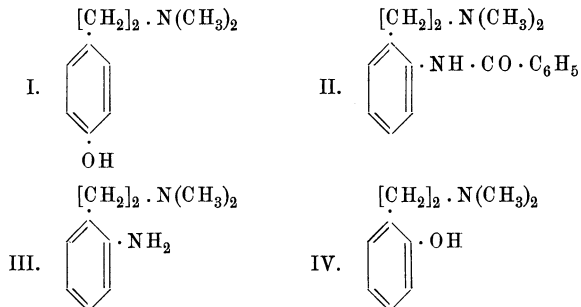


¹⁾ H. Vosswinkel, Ber. **45**, 1004 (1912). Weitere Synthesen des Hordenins s. E. Späth und Ph. Sobel, Monatsh. f. Chem. **41**, 77 (1920).

J. v. Braun und H. Deutsch haben höhermolekulare Phenolbasen aufgebaut, und zwar Verbindungen vom Typus des Hordenins, in welchen die $N(CH_3)_2$ -Gruppen weiter als im Hordenin vom Benzolkern entfernt sind ¹⁾.

Ortho-Hordenin²⁾.

Schon vor längerer Zeit hat J. v. Braun sich mit der Frage beschäftigt, welche Veränderungen wohl die pharmakologischen Wirkungen des Hordenins (I) bei einer Verschiebung des Phenol-Hydroxyls aus der para- in die ortho-Stellung (IV) erleiden würden.



Diese Frage konnte nunmehr gelöst werden, nachdem durch katalytische Reduktion des Indols das Dihydro-indol leicht zugänglich geworden ist ³⁾. Man gewinnt aus ihm das o- β -Chloräthylbenzanilid, $C_6H_4(NH.CO.C_6H_5).CH_2.CH_2.Cl$, von dem ein glatter Weg über die schön kristallisierenden Zwischenglieder II und III zum o-Hordenin führt.

Das ortho-Hordenin ist ein bei 136 bis 137⁰ siedendes, schwach gelb gefärbtes Öl, das sich im Gegensatz zum leicht kristallisierenden Hordenin auch durch lang andauerndes Abkühlen nicht fest erhalten läßt. Es ist ziemlich dickflüssig, geruchlos, leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, auch in Wasser. Seine pharmakologische Untersuchung führte zu dem bis zum gewissen Grade erwarteten Resultat, daß die Hydroxylverschiebung eine weitgehende Schwächung der Hordenin-

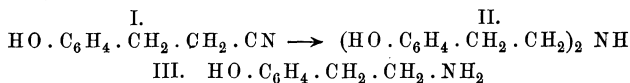
¹⁾ J. v. Braun und H. Deutsch, Ber. **45**, 2504 (1912).

²⁾ J. v. Braun und O. Bayer, Ber. **57**, 913 (1924).

³⁾ J. v. Braun, Ber. **57**, 392 (1924).

wirkungen nach sich zieht. Das Resultat steht im Einklang mit den inzwischen in der Oxyphenyl-äthyl-(Tyramin-) Reihe festgestellten Ergebnissen ¹⁾.

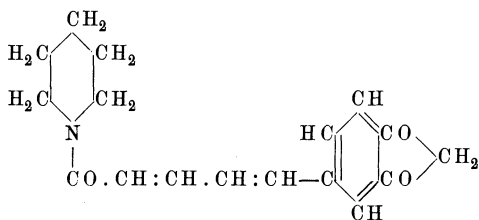
Durch katalytische Hydrierung von p-Oxybenzylcyanid (I) haben J. v. Braun ²⁾ und G. Blessing das Bis-(oxyphenyl-äthyl)-amin (II) erhalten. Es ist im Vergleich zum p-Oxyphenyl-äthylamin oder Tyramin (III) außerordentlich schwach wirksam.



Es scheint also, daß zwei an denselben Stickstoff angegliederte Reste $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ — sich in ihrer pharmakologischen Wirkung gegenseitig stören.

In neuerer Zeit ist auch eine interessante Synthese von Arecaidin und Arecolin durchgeführt worden ³⁾.

Das in Früchten und Samen verschiedener Pfefferarten enthaltene Piperin, der wirksame Bestandteil derselben, läßt sich aus seinen Spaltungsprodukten Piperidin und Piperinsäure wieder aufbauen. Das Piperidin ist bekanntlich schon im Jahre 1885 von Ladenburg durch Destillation des salzsauren Pentamethyldiamins synthetisch dargestellt worden. Auch die Synthese der Piperinsäure hat Ladenburg in Gemeinschaft mit Scholtz ausgeführt ⁴⁾, so daß die Synthese des Piperins eine totale zu nennen ist:



Piperin

Für eine technische Herstellung künstlichen Pfeffers, die seit dem Steigen der Pfefferpreise lohnend erschien, kam eine

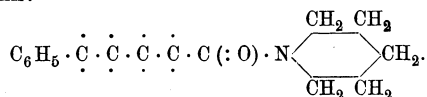
¹⁾ Pyman, Journ. Chem. Soc. **111**, 1123 (1917).

²⁾ J. v. Braun und G. Blessing, Ber. **56**, 2155 (1923).

³⁾ A. Wohl und Johnson, Ber. **40**, 4712 (1907).

⁴⁾ Ladenburg und M. Scholtz, Ber. **27**, 2958 (1894).

direkte Synthese des Piperins nicht in Betracht, da man dabei von zu kostbaren Ausgangsmaterialien hätte ausgehen müssen. H. Staudinger¹⁾ hat deshalb gemeinsam mit seinen Schülern die Beziehungen zwischen Konstitution und Pfeffergeschmack in einer Reihe von Arbeiten systematisch untersucht. Die Untersuchungen haben ergeben, daß das Molekül des Piperins ziemlich weit verändert werden kann, ohne daß der Pfeffergeschmack verloren geht. Wesentlich für den Pfeffergeschmack ist die säureamidartige Bindung des Piperidins mit einer aliphatisch-aromatischen Säure. Und zwar tritt der Geschmack bei Derivaten der d-Phenyl-n-valeriansäure am schärfsten hervor, so daß man folgende Gruppierung als wichtig für das Auftreten von Pfeffergeschmack bezeichnen kann:



Derartige Verbindungen sind zum Teil leicht zugänglich, und so war es möglich, eine einfache Synthese von scharf schmeckenden Substanzen durchzuführen, die als Ersatz für den natürlichen Pfeffer Verwendung finden können.

Zuerst wurde untersucht, ob die Dioxymethylengruppe des Piperins zur Erzeugung des Pfeffergeschmackes notwendig ist. Zur Prüfung dieser Frage wurde das Piperidid der β -Cinnameryl-acrylsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}[\text{CH}_2]_5$, vom Schmelzpunkt 92° hergestellt. Es besitzt nun überraschenderweise dieselben physiologischen Eigenschaften wie Piperin, ja sogar in verstärktem Maße, so daß eine $2\frac{1}{2}$ proz. Mischung dieses Stoffes ungefähr gerade so scharf schmeckt wie gemahlener Pfeffer, der 5 bis 10 Proz. Piperin enthält. Die Dioxymethylengruppe des Piperins ist also zur Hervorbringung von reinem Pfeffergeschmack nicht notwendig. Auch die Doppelbindungen sind, wie besonders nachgewiesen wurde, für die Hervorbringung des Pfeffergeschmackes fast bedeutungslos. Auch das Tetrahydro-piperin, das sich durch katalytische Reduktion des Piperins leicht erhalten läßt, besitzt Pfeffergeschmack.

¹⁾ H. Staudinger und H. Schneider, Ber. **56**, 699 (1923); H. Staudinger und Fritz Müller, ebenda, S. 711.

Von den verschiedenen Verbindungen, die untersucht wurden, ist sowohl das

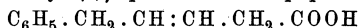
δ -Phenyl- α , β -pentensäure-piperidid,



(dickflüssiges Öl, das zwischen 164 bis 169° bei 0,2 mm siedet),

wie auch das

δ -Phenyl- β , γ -pentensäure-piperidid,



(dickflüssiges Öl, das zwischen 163 bis 165° bei 0,2 mm siedet),

leicht zugänglich. Sie können das Piperin völlig ersetzen und haben sogar vor dem natürlichen Piperin den Vorzug, weder starkes Durstgefühl hervorzurufen noch Eiweißausscheidungen bei Genuß größerer Mengen zu bewirken. Mischungen dieser Piperidide nach Zusatz von ätherischen Ölen (Phellandren) kamen als Pfefferersatz in den Handel.

Unbedingt notwendig für das Zustandekommen eines ausgesprochenen Pfeffergeschmackes sind sowohl die Phenylgruppe wie die vier Kohlenstoffatome in der Seitenkette. Das Piperidid der Sorbinsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}[\text{CH}_2]_5$, ebenso die Piperidide der Valeriansäure, der Capronsäure und der Heptylsäure besitzen keinen Pfeffergeschmack mehr, sondern schmecken unangenehm brennend.

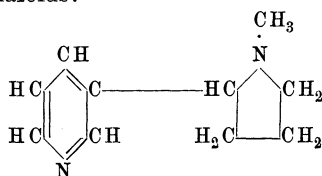
Daß auch die aliphatische Seitenkette des Piperins für den Pfeffergeschmack von Bedeutung ist, zeigte die Untersuchung rein aromatischer Säuren, wie der Benzoessäure und der Naphthoesäuren. Das Benzoessäurepiperidid schmeckt sehr unangenehm, die Derivate der Naphthoesäuren sind fast geschmacklos.

Zur Untersuchung der Piperidide von fett-aromatischen Säuren haben H. Staudinger und F. Müller Derivate von einer größeren Reihe von aliphatisch-aromatischen Säuren mit verschieden langer Seitenkette hergestellt und auf Pfeffergeschmack geprüft. Sie fanden, daß der Geschmack der Piperidide durch die Giedierzahl der fett-aromatischen Reihe beeinflußt wird, und zwar schmecken die Derivate der Säuren mit 2-, 4-, 6- CH_2 -Gruppen schärfer als die mit 1-, 3- und 5- CH_2 -Gruppen. Somit ist der Geschmack, ähnlich wie der Geruch ¹⁾, oszillierend auf die Glieder der ω -Phenyl-Fettsäure-

¹⁾ J. v. Braun, Ber. **43**, 2837 (1910); **44**, 2867 (1911).

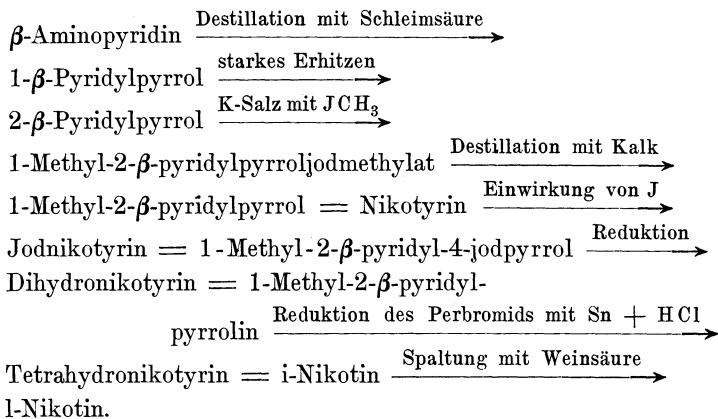
piperidide verteilt. Ganz besonders ausgeprägt ist der Pfeffergeschmack beim Piperidid der δ -Phenyl-valeriansäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_4 \cdot COOH$. Daß sich die physiologischen und chemischen Eigenschaften in einer homologen Reihe oszillierend ändern, ist schon von verschiedenen Seiten gezeigt worden. So hat K. Spiro in einer Abhandlung „Über β -Oxydation und paarische Bindung“ nachgewiesen, daß sich die Oxydation von aliphatischen Säuren wie von fett-aromatischen Verbindungen im Organismus oszillierend mit der Gliederzahl ändert.

A. Pictet konnte in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern die vollständige Synthese des in den Tabakblättern vorkommenden Nikotins durchführen¹⁾. Unter Benutzung des β -Aminopyridins als Ausgangsmaterial geht die vollständige Synthese des Alkaloids:



Nikotin

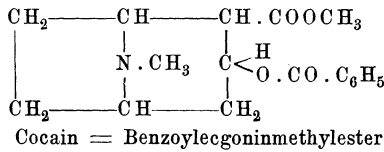
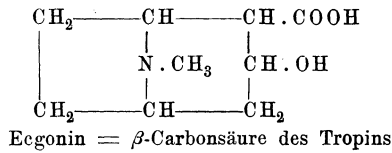
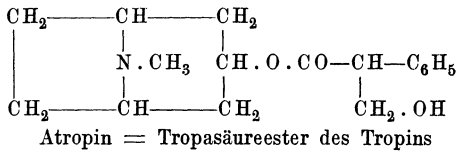
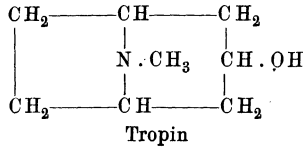
der Reihe nach über die folgenden Verbindungen:



Die von Willstätter vollzogene synthetische Darstellung des Tropidins und Überführung desselben in

¹⁾ A. Pictet und A. Rotschy, Ber. **37**, 1225 (1904).

ψ -Tropin und Tropin¹⁾ bedeutet die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Atropamin und Belladonin,



welche bekanntlich Ester des Alkohols Tropin mit Tropasäure und Atropasäure sind und nach A. Ladenburgs Untersuchungen aus den Komponenten dargestellt werden können. Das gleiche gilt von der Synthese des Hyoscyamins, das sich nach den Arbeiten von Gadamer ebenfalls aus inaktivem Tropin und aus l-Tropasäure zusammensetzt. Ein Cocaalkaloid, das Tropacocain, ist der Ester von ψ -Tropin mit Benzoesäure; da es sich nach C. Liebermann aus diesen Bestandteilen leicht zusammensetzen läßt, so ist es gleichfalls auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden. Durch die Arbeiten von Willstätter und Bode²⁾ ist auch die vollständige Synthese eines Cocains durchgeführt, welches hinsichtlich der Struktur mit dem natürlichen Cocain identisch ist, sich von diesem aber

¹⁾ Willstätter, Ann. **317**, 204 (1901); **326**, 1 (1903).

²⁾ Willstätter und Bode, Ber. **33**, 411 (1900); Ann. **326**, 42 (1903).

durch seine optische Inaktivität unterscheidet. Eine wichtige hierher gehörige Errungenschaft ist also, wenn sie auch der praktischen Bedeutung entbehrt, die gesamte Atropinsynthese, die sich nunmehr folgendermaßen gestaltet ¹⁾:

1. Synthese des Glycerins (Faraday, Kolbe, Melsens, Boerhave, Friedel und Silva).

2. Aus Glycerin: Glutarsäure (Berthelot und de Luca, Cahours und Hofmann, Erlenmeyer, Lermantoff und Markownikoff).

3. Glutarsäure in Suberon (C. Brown und Walker, Boussingault).

4. Suberon in Tropicidin (Willstätter).

5. Tropicidin in Tropin (Willstätter, Ladenburg).

6. Synthese der Tropasäure (Berthelot, Fittig und Tollens, Friedel, Ladenburg und Rügheimer).

7. Aus Tropin und Tropasäure: Atropin (Ladenburg).

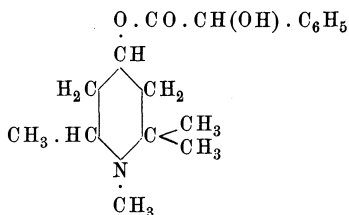
Es muß noch erwähnt werden, daß sich das Tropin ebenso wie mit Tropasäure auch mit anderen Säuren esterifizieren läßt. Auf diese Weise sind von Ladenburg eine Reihe von Verbindungen, die sogenannten Tropeine, hergestellt worden, welche dem Atropin, zum Teil auch in ihrer physiologischen Wirkung, nahe verwandt sind ²⁾. Unter ihnen ist das aus Tropin und Mandelsäure entstehende Phenylglykolyltropein, $C_8H_{14}N(O.CO.C_7H_7O)$, Homatropin genannt, hervorzuheben, da es wegen seiner weniger lang andauernden mydriatischen Wirkung an Stelle des Atropins in Form seines Bromhydrats Anwendung findet. Für das Zustandekommen der mydriatischen Wirkung eines Tropeins scheinen dann die günstigsten Bedingungen vorzuliegen, wenn es einen Benzolkern und ein fettes Hydroxyl an demselben Kohlenstoffatom enthält, das die Carboxylgruppe trägt.

Fußend auf die nahen Beziehungen des Tropins zu den synthetischen Basen der Triacetonaminreihe, auf welche E. Fischer zuerst bei seinen Versuchen über Triacetonalkamin aufmerksam

¹⁾ Diese Zusammenstellung wurde von A. Ladenburg gegeben; vgl. Ber. **35**, 1162 (1902).

²⁾ Ladenburg, Ann. **217**, 82 (1883). Jowett und Hann, Proc. Chem. Soc. **22**, 61; Journ. Chem. Soc. **89**, 357 (1906). Jowett und Pyman, Proc. Chem. Soc. **22**, 317; Journ. Chem. Soc. **91**, 92 (1907).

gemacht hat, hat Harries¹⁾ Tropeine der Triacetonaminreihe dargestellt. Unter ihnen hat besonders das



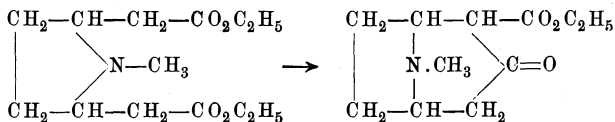
Phenylglykolyl-N-methyl-β-vinyldiacetonalkamin

Euphtalmin genannt, als ein kräftiges, die Akkommodation nicht beeinflussendes Mydriatikum Bedeutung erlangt.

Der wichtigste Erfolg auf dem Alkaloidgebiete ist die in jüngster Zeit gelungene Synthese des natürlichen Cocains.

Synthetisches Cocain, identisch mit dem natürlichen, und seine Stereoisomeren²⁾.

ψ-Cocain, das Racemat des in kleiner Menge in der Coca-pflanze vorkommenden Rechts-Cocains, ist von Willstätter³⁾, Pfannenstiel und Bommer durch innermolekulare Acetessig-esterkondensation des N-Methyl-pyrrolidindiessigesters auf dem Wege über Tropinoncarbonsäureester gewonnen worden:



Die Tropinoncarbonsäure ist zum ersten Male durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf Tropinonnatrium erhalten⁴⁾ und ohne Isolierung durch Reduktion mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung auf racemisches Ecgonin weiterverarbeitet

¹⁾ Harries, Ann. **296**, 328 (1897).

²⁾ R. Willstätter, O. Wolfes und H. Mäder, E. Mercks Jahresbericht, 36. Jahrg. (1923), I—VI. Ann. **434**, 111 (1923).

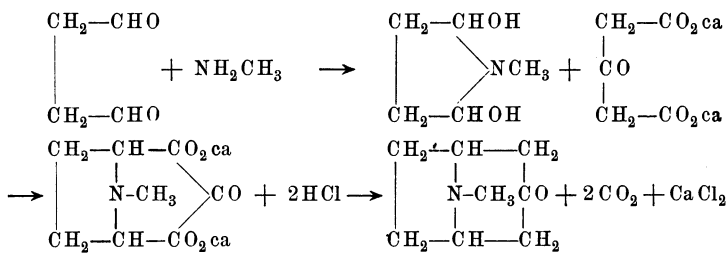
³⁾ R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Ann. **422**, 1 (1918); R. Willstätter und M. Bommer, ebenda, S. 15.

⁴⁾ R. Willstätter und A. Bode, Ber. **34**, 1457 (1901); Ann. **326**, 42 (1902).

worden. Die neuere Untersuchung beginnt mit der Isolierung der Tropinoncarbonsäuremethyl- und -äthylester. Die Verbindungen sind zugleich Analoga des Acetessigesters und tertiäre Basen.

Synthese des Cocains aus Succinaldehyd.

Von dem Ausgangsmaterial der Synthese, der Acetondicarbonsäure, führt noch ein zweiter Weg zu den Tropanderivaten. R. Robinson¹⁾ erhielt Tropinon, indem er Succinaldehyd mit Acetondicarbonsäure oder ihrem Ester bei Gegenwart von Methylamin reagieren ließ.



Die beiden Carboxyle der Acetondicarbonsäure sind bei der Tropinonsynthese von Robinson als Kohlensäure abgespalten worden. Wenn man nach Willstätter und Pfannenstiel die Dicarbonsäure durch die Estersäure ersetzt, wird nur das freie Carboxyl abgespalten und das andere, das gebundene, bleibt erhalten. Dann führt dieser synthetische Weg ebenfalls in die Cocainreihe, Willstätter und Mitarbeiter erhielten so den Ester der Tropinoncarbonsäure, der sich identisch erwies mit dem Kondensationsprodukt des Methylpyrrolidin-diessigesters.

Zwei racemische Ecgonine.

Bei der Reduktion des Tropinoncarbonsäureesters durch Natriumamalgam in einer durch Salzsäure eben sauer gehaltenen Lösung tritt als Nebenerscheinung Abspaltung des Carboxyalkyls ein, und es entsteht ψ -Tropin als Nebenprodukt der Ecgoninester. Aus dem öligen Reduktionsgemisch kristallisiert der schon bekannte ψ -Ecgoninmethylester aus. Neben ihm tritt

¹⁾ R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **111**, 762 (1917).

ein Isomeres auf, das dem gewöhnlichen Cocain zugehört. Dieser zweite r-Ecgoninester ist, in sein kristallisiertes Chlorhydrat umgewandelt und durch seine schöne Benzoylverbindung gereinigt, ein racemisches Cocain, das in seinen Merkmalen dem gewöhnlichen Cocain ebenso nahesteht, wie das früher beschriebene ψ -Racemat dem natürlichen Rechts-Cocain.

Die Spaltung dieser Racemate ist gelungen. Das wegen seiner Beziehungen zum natürlichen Cocain wichtigere zweite Racemat läßt sich durch Kristallisation des Bitartrats zerlegen. Das schwerer lösliche Salz ist das der l-Base und diese hat sich als identisch mit natürlichem Cocain erwiesen. Die Synthese des natürlichen Cocains ist dadurch vollendet. Von den Cocainen sind somit zwei d- und zwei l-Formen und zwei Racemate zugänglich und auch wirklich rein dargestellt worden.

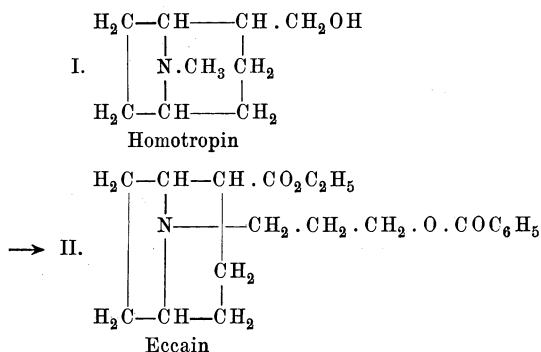
Die pharmakologische Untersuchung der synthetischen Cocaine. Die im vorstehenden angeführten isomeren Cocaine bieten ein willkommenes Material für vergleichende pharmakologische Prüfung, insbesondere hinsichtlich der stereochemischen Spezifität der anästhesierenden Wirkung auf die Nerven. Die von R. Gottlieb¹⁾ durchgeführte Untersuchung hat bisher ergeben, daß das Anästhesievermögen an den peripheren Nervenelementen und die Giftwirkung im Zentralnervensystem durch die räumliche Lage der Gruppen im Cocainmolekül in verschiedener Weise beeinflußt werden. Dadurch eröffnet sich die Aussicht, unter den Isomeren Anästhetika von stärkerer Wirksamkeit und gleichzeitig von geringerer Giftigkeit wie das Blättercocain aufzufinden. Die räumliche Anordnung in der ψ -Reihe scheint das Anästhesievermögen zu begünstigen. Die stärkste Wirkung bei direktem Kontakt mit den Nervenendigungen kommt dem d, ψ -Cocain zu. In gleicher Weise ist das Tropacocain (Benzoyl- ψ -tropein) dem Benzoyltropein überlegen. Auch das Racemat der ψ -Reihe wirkt stärker als das Racemat des gewöhnlichen Cocains, es anästhesiert aber schwächer als sein d-Anteil, weil die l-Form etwa viermal weniger wirksam ist. Hier hängt also die Wirksamkeit auch von der optischen Isomerie ab. Beim gewöhnlichen Cocain ist

¹⁾ R. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **97**, 113 (1923).

dagegen die Wirkungsstärke des Racemats ungefähr gleich der des l- und des d-Anteils.

In beiden Reihen erwiesen sich die d-Formen bei der allmählichen Resorption vom subkutanen Zellgewebe aus als wesentlich ungiftiger für das zentrale Nervensystem als die linksdrehenden. So ist das d, ψ -Cocain höchstens halb so giftig wie das Blättercocain, das l, ψ -Cocain dagegen bedeutend giftiger; die Giftigkeit des Racemats steht in der Mitte. Ebenso hat der optische Antipode des Blättercocains weit geringere resorptive Giftwirkungen als dieses, und dementsprechend ist auch das Racemat schon freier von den gefährlichen Nebenwirkungen des Anästhetikums.

Psicain¹⁾. Bei den Cocainsynthesen entstehen, wie im vorhergehenden dargelegt wurde, zwei racemische Alkaloide, von denen das eine zum gewöhnlichen, linksdrehenden Cocain gehört. Das andere, d, l- ψ -Cocain, vom Schmelzp. 81,5° ließ sich in Form des durch Abspaltung der Benzoesäure entstehenden Egoninesters durch Kombination mit einer Bromkampfersulfonsäure in Essigesterlösung in seine optisch aktiven Komponenten zerlegen, von denen die d-Form nach Gottlieb durch stärkste Wirkung bei direktem Kontakt mit den Nervenendelementen und verhältnismäßig geringe Giftigkeit ausgezeichnet ist. Sie wird in Form des Tartrates, $C_{17}H_{21}O_4N \cdot C_4H_6O_6$, als Psicain bezeichnet. Es ist ein mikrokristallinisches Pulver. Die Lösungen schmecken bitter, rufen auf der Zunge langdauernde Unempfindlichkeit hervor und bleiben bei einstündigem Sterilisieren in strömendem Dampfe, auch bei 110° unverändert.



¹⁾ R. Willstätter, Münch. med. Wochenschr. 71, 849 (1924).

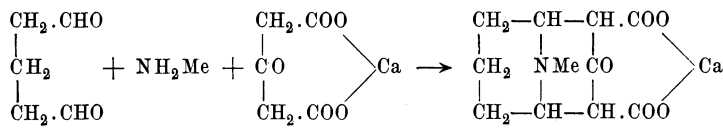
Homotropeine und Eccain aus Cocain¹⁾. Ausgehend vom Anhydroecgonin (Ecgonidin), das man leicht aus Cocain gewinnen kann, und über seinen Äthylester und den Ester²⁾ des Hydroecgonidins hinwegschreitend, konnten J. v. Braun und E. Müller durch Reduktion der Carboxäthylgruppe den Aminoalkohol (I) erhalten, den sie als Homotropin bezeichneten (Nadeln vom Fp. 85°).

Er trägt, wie das Tropin, ein zum Stickstoff γ -ständiges Hydroxyl und kann mit einer Reihe von Säuren, z. B. auch mit der Tropasäure, verestert werden. Die physiologische Untersuchung zeigte, daß die Acidylderivate des Homotropins — die Homotropeine, wie sie genannt werden — den Tropeinen ganz analog wirken, und daß insbesondere die Verbindung mit der Tropasäure ein Mydriatikum von der Stärke des Atropins ist. Sie wird Mydriasin genannt.

Entmethyliert man das Cocain zum Cyannorcocain, verseift dieses zu Norecgonidin, führt letzteres in den Norecgonidinerester und durch Reduktion in den Norhydroecgonidinerester über und gliedert schließlich an den sekundären Stickstoff den γ -Benzoyloxypropylrest an, so erhält man eine Verbindung II, die kurz als Eccain bezeichnet wird. Sie ist nicht nur anästhetisch stärker wirksam als das Cocain, sondern außerdem noch atoxisch, ferner in wässriger Lösung gut sterilisierbar, stellt also ein Anästhetikum von idealen Eigenschaften dar²⁾. Es ist ölig, sein Chlorhydrat schmilzt bei 117°.

Synthese des ψ -Pelletierins³⁾.

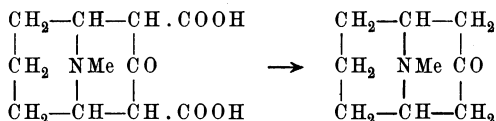
Ganz entsprechend der Synthese des Tropinons aus Succinaldehyd, Methylamin und einem reaktionsfähigen Acetonderivat bauen R. Ch. Menzies und R. Robinson das ψ -Pelletierin aus Glutardialdehyd, Methylamin und acetondicarbonsaurem Calcium auf, gemäß folgender Formeln:



¹⁾ J. v. Braun und E. Müller, Ber. **51**, 235 (1918).

²⁾ W. Wichura, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **20**, 1 (1919).

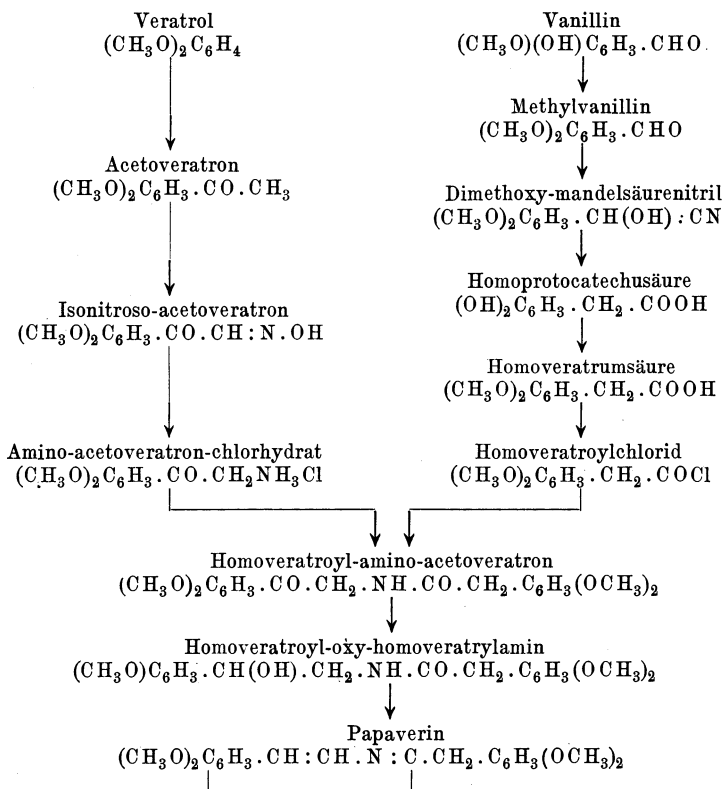
³⁾ R. Ch. Menzies und R. Robinson, Journ. Chém. Soc. **125**, 2163 (1924); Ch. Z. **1925**, I, 229.



Der Glutardialdehyd wurde durch Einwirkung von Ozon auf Cyclopenten erhalten.

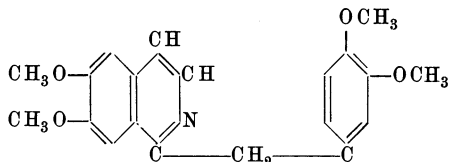
Das gewonnene ψ -Pelletierin wird aus Petroläther in Kristallen vom Fp. 48,5° erhalten und zeigt alle Eigenschaften des natürlichen ψ -Pelletierins.

Von den Opiumalkaloiden möge zunächst angeführt werden, daß bei Morphin, Kodein und Thebain, deren Konstitution noch nicht mit aller Sicherheit feststeht, die synthetische Forschung sich bisher auf den Aufbau von Spaltungs-



produkten beschränken mußte. Hierbei spielte die Phenanthrensynthese von Pschorr, die später näher behandelt werden soll, eine wichtige Rolle.

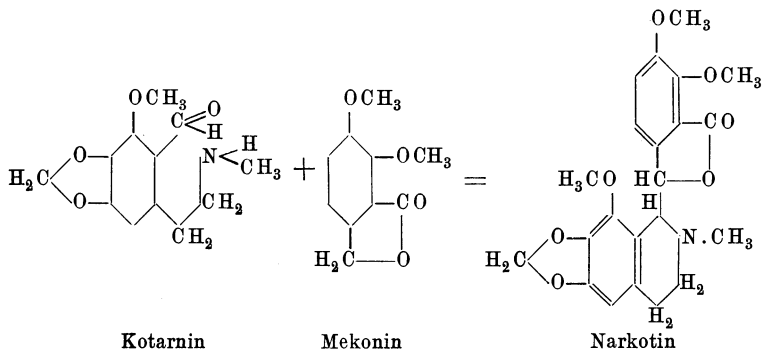
Die Synthese des Papaverins (Tetramethoxybenzyliso-chinolins)



verdanken wir A. Pictet¹⁾ und A. Gams. Sie fassen die bei dieser Synthese ausgeführten Reaktionen in nebenstehender Tabelle zusammen.

Das Laudanin, das im Opium in sehr geringer Menge vorkommt, ist von E. Späth²⁾ und N. Lang synthetisch dargestellt worden. Die Totalsynthese des Laudanosins ist Pictet³⁾ in Gemeinschaft mit Frl. M. Finkenstein gelungen.

Das Opiumalkaloid Narkotin wird, wie schon lange bekannt ist, durch Erhitzen mit Wasser auf 140° in Mekonin und Kotarnin gespalten. Perkin⁴⁾ und Robinson konnten durch Kochen von Kotarnin und Mekonin in alkoholischer Lösung mit Kaliumcarbonat wieder Narkotin erhalten. Die Kondensation vollzieht sich nach dem Schema:



¹⁾ A. Pictet und A. Gams, Ber. **42**, 2943 (1909).

²⁾ E. Späth und N. Lang, Monatsh. f. Chem. **42**, 281 (1921).

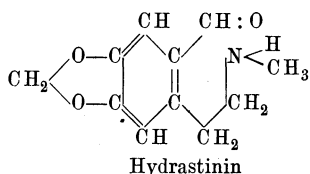
³⁾ A. Pictet und Marie Finkenstein, Ber. **42**, 1979 (1909).

⁴⁾ W. H. Perkin jun. und Robinson, Proc. Chem. Soc. **26**, 46 und 131 (1910).

Da die Mekoninsynthese im Jahre 1898 von Fritzs¹⁾ ausgeführt wurde und die Synthese des Kotarnins neuerdings Decker²⁾ gelungen ist, so liegt hiermit die vollständige Synthese des Narkotins vor.

Das mit dem Narkotin isomere Gnoskopin (racem. Narkotin) wurde ebenfalls synthetisch erhalten³⁾.

Das Hydrastin kommt in der Wurzel von *Hydrastis canadensis* L. vor, deren Extrakt therapeutische Verwendung findet als Mittel zur Bekämpfung uteriner Blutungen. Es steht in seiner Konstitution dem Narkotin sehr nahe, denn letzteres ist als ein in seinem stickstoffhaltigen Komplex methoxyliertes Hydrastin aufzufassen (s. Formel S. 155). Beim Erwärmen von Hydrastin mit verdünnter Salpetersäure auf 50 bis 60° entsteht außer Opiansäure eine basische Verbindung, das Hydrastinin von der Formel



Die verschiedenen, von H. Decker erschlossenen Wege, die zur synthetischen Darstellung des Hydrastinins führen, sind aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich⁴⁾.

Es sei noch bemerkt, daß Hydrastinin ein Heilmittel bei gewissen Arten uteriner Blutungen ist.

Die Angosturaalkaloide Cusparin und Galipin⁵⁾.

Die aus Südamerika eingeführten und dort als Heilmittel benutzten Angosturarinden wurden seit Ende des 18. Jahr-

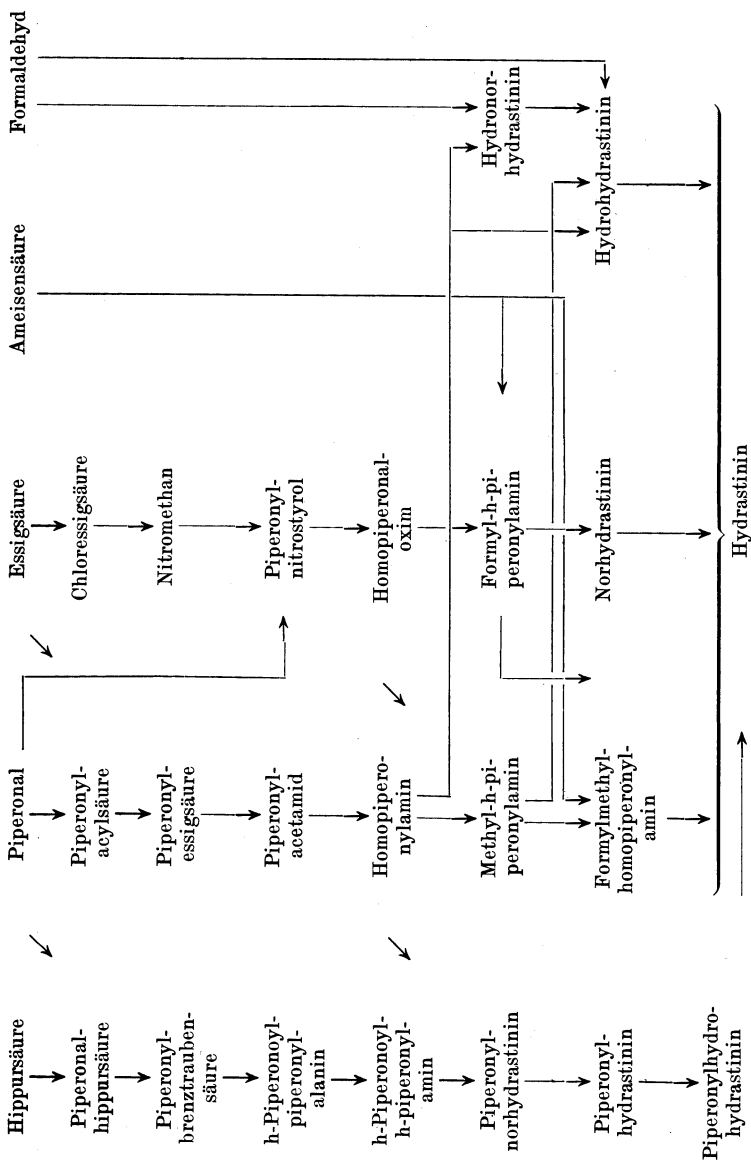
¹⁾ Fritzs, Ann. **301**, 352 (1898).

²⁾ H. Decker und P. Becker, Ann. **395**, 328 (1913).

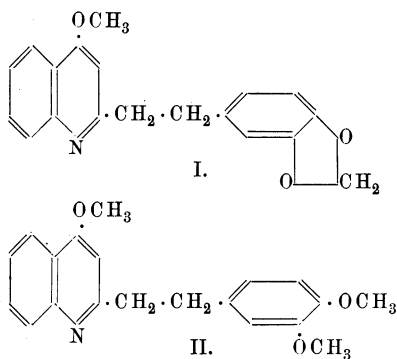
³⁾ W. H. Perkin jun. und H. Robinson, Journ. Chem. Soc. **99**, 775 (1911). Synthese des β -Gnoskopins s. E. Hope und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **105**, 2085 (1914).

⁴⁾ H. Decker, Ann. **395**, 321 (1913). Über eine weitere Synthese des Hydrastinins vgl. man K. W. Rosenmund, Ber. d. D. Pharm. Ges. **29**, 200 (1919).

⁵⁾ E. Späth und O. Brunner, Ber. **57**, 1243 (1924). E. Späth und H. Eberstaller, ebenda S. 1687.



hunderts auch in Europa vielfach als Fiebermittel verwendet. Da aber in mehreren Fällen Verwechslungen mit den Strychnosrinden zu Vergiftungen Anlaß gaben, wurden sie in den meisten Ländern als Arzneimittel wieder aufgelassen. Hingegen finden die Angosturarinden zur Herstellung von bitteren Likören noch immer ausgedehnte Verwendung. Diese Rinden enthalten neben ätherischen Ölen, Bitterstoffen und anderen Verbindungen auch Alkaloide, die aber nur bei der echten Angosturarinde, der Rinde von *Cusparia trifoliata* Engler (*Galipea officinalis* Hancock) genauer untersucht worden sind. Es handelt sich um die beiden Alkaloide Cusparin und Galipin, die insbesondere von H. Beckurts und von F. Tröger näher studiert worden sind. E. Späth und O. Brunner haben nunmehr auf synthetischem Wege ermittelt, daß dem Cusparin und Galipin die Formeln I und II zukommen:



Zur Synthese des Cusparins (I) wird 2-Methyl-4-methoxychinolin mit Piperonal kondensiert und das erhaltene, gelblich gefärbte Produkt, welches intensiv orangegefärbte Salze bildet, in essigsaurer Lösung katalytisch reduziert, bis die Lösung farblos ist. Die daraus erhaltene Base vom Schmelzpt. 91 bis 92° ist in allen Eigenschaften mit dem Cusparin identisch.

Zur Synthese des Galipins wird 2-Methyl-4-methoxychinolin mit Veratrumaldehyd bei Anwesenheit von wasserfreiem Chlorzink kondensiert. So entsteht eine Verbindung, die der Base II fast gleicht und nur bei der Stelle α eine Doppelbindung besitzt. Bei Anwesenheit von Palladiumtierkohle läßt sich diese Verbindung durch Wasserstoff an der Doppelbindung hydrieren,

ohne daß hierbei eine wesentliche Reduktion des Chinolinkerns eintritt. Die erhaltene Base ist in allen Eigenschaften mit dem natürlichen Galipin identisch.

Synthetische Versuche bei Chinaalkaloiden.

Bei den Chinaalkaloiden Chinin, Cinchonin usw. mußte man sich, da ihre Konstitutionsaufklärung große Schwierigkeiten bereitete, ähnlich wie bei Morphin, Kodein und Thebain, lange Zeit auf Versuche zur Synthese von Abbauprodukten beschränken. So z. B. wurde die Formel der Cincholoiponsäure endgültig von A. Wohl¹⁾ auf synthetischem Wege festgelegt, dem es gelang, die beiden theoretisch möglichen racemischen Verbindungen vom Chlorpropionacetal aus herzustellen. Er konnte die Racemate spalten, und von den entstehenden vier optisch aktiven Formen erwies sich eine in allen Eigenschaften identisch mit der von Skraup aus Chinin erhaltenen Cincholoiponsäure.

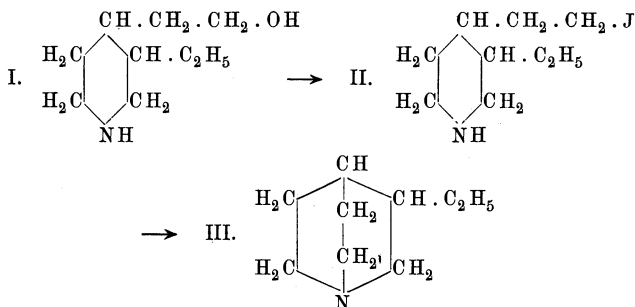
Die Existenzmöglichkeit einer Kohlenstoffbrücke zwischen dem p-Kohlenstoff- und dem Stickstoffatom des Chinolinkerns, wie sie zuerst Königs in den Formeln der Chinaalkaloide annahm, konnte er auf synthetischem Wege erweisen. Er erhielt gemeinschaftlich mit Bernhart ein Derivat der von ihm als Chinuclidin bezeichneten hypothetischen Base, das β -Äthylchинуclidin, synthetisch nach verschiedenen Methoden, z. B. nach der folgenden²⁾:

γ -Methyl- β -äthylpyridin wurde zunächst mit 1 Mol. Formaldehyd kondensiert zu dem Monomethylol- β -collidin, $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2 \cdot \text{C}_5\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N}$. Bei der Reduktion desselben mit Natrium und Alkohol entsteht das Monomethylolhexahydro- β -collidin (I), und aus diesem durch Kochen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor das Jodhydrat der jodhaltigen Base II. Letzteres kann mit Leichtigkeit in das β -Äthylchинуclidin übergeführt werden, indem man die jodhaltige Base vorsichtig in Freiheit setzt und die ätherische Lösung einige Zeit stehen läßt. Dabei tritt das an dem Kohlenstoff gebundene Jodatomb mit dem Imid-

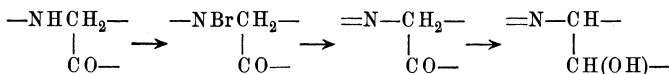
¹⁾ A. Wohl, Ber. **40**, 4679, 4711 (1907). Wohl und Maag, Ber. **42**, 627 (1909).

²⁾ Königs und Bernhart, Ber. **37**, 3244 (1904); **38**, 3049 (1905).

wasserstoff aus unter Bildung des Jodhydrats des tertiären β -Äthylchinuclidins (III).



Die Chinaalkaloide lassen sich beim längeren Erwärmen mit Essigsäure in sogenannte Chinatoxine umlagern unter Herausbildung einer C=O-Gruppe und Sprengung des Chinuclidinkerns. Die Rückverwandlung der Chinatoxine in die Chinaalkaloide konnte direkt noch nicht erreicht werden, wohl aber indirekt¹⁾ durch folgende Reaktionen. Die Chinatoxine werden durch Ersatz eines Wasserstoffatoms in Bromimine und diese Bromimine durch Abspaltung eines Moleküls Bromwasserstoff in Verbindungen verwandelt, die mit den Produkten der gemäßigten Oxydation der Chinaalkaloide (Chininon, Cinchoninon) identisch sind. Durch diese beiden ersten Schritte der Rückverwandlung wird das den Chinaalkaloiden eigentümliche Ringsystem mit Brückenbindung, der Chinuclidinkern, regeneriert. Die Chinaketone lassen sich dann zu den Chinaalkaloiden selbst reduzieren.

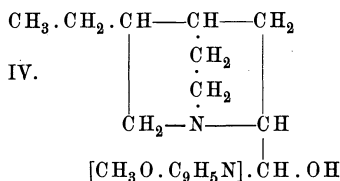
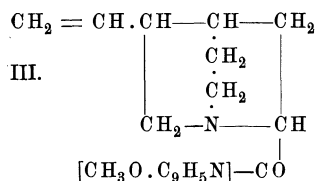
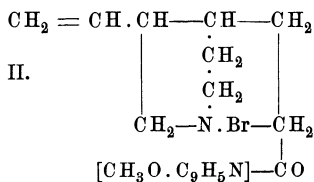
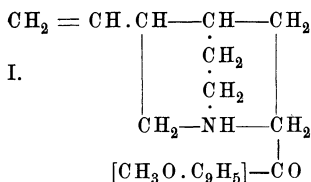


Die partielle Synthese des Chinins aus Chinatoxin oder Chinicin²⁾ gestaltet sich nach dieser Methode folgendermaßen. Das Chinicin (I) geht bei der Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium in das N-Bromchinicin (II) über; ihm wird mittels Alkali Bromwasserstoff unter Bildung des

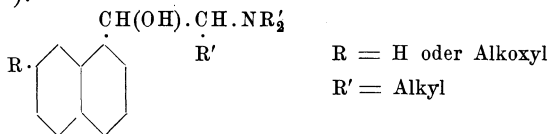
¹⁾ P. Rabe, Ber. **44**, 2088 (1911); **46**, 1023, 1026 (1913).

²⁾ P. Rabe und Kindler, Ber. **51**, 466 (1918).

Chininons (III) entzogen; endlich liefert das Chininon bei der Behandlung mit Aluminiumpulver in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat das Chinin (IV):



Nachdem die Stellung des Carbonyls in den Chinatoxinen bekannt, die Herausschälung des Chinuclidinringes aus den Alkaloiden und die Rückverwandlung von Chinatoxinen in Chinaalkaloide möglich war, konnte man mit Versuchen zum direkten Aufbau der Chinaalkaloide beginnen. Die Cinchonin- und Chininsäure bzw. deren Nitril oder Ester sind nun in den letzten Jahren zu den Ausgangsprodukten aller Arbeiten über den Aufbau der Chinaalkaloide oder ihnen nahe verwandten Basen geworden. Auf einer bequemen Synthese der Cyanchinoline fußend, hat Kaufmann mit Peyer die entsprechenden Säuren, mit Peyer und Kunkler die 4-Chinolylketone und schließlich die den Chinaalkaloiden nahe verwandten 4-(α -Oxy- β -dialkyl-aminoalkyl)-chinoline der folgenden Formel dargestellt¹⁾:



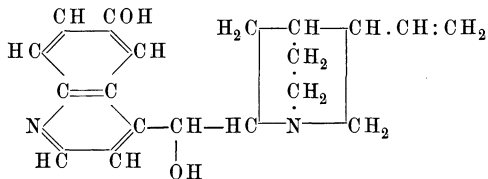
¹⁾ A. Kaufmann, H. Peyer und M. Kunkler, Ber. **45**, 3090 (1912); **46**, 57 (1913); **49**, 2302 (1916). Synthese der Chininsäure, s. A. Kaufmann und Mitarbeiter, Ber. **42**, 3775 (1909); **44**, 2061 (1911); **45**, 1800 (1912); **51**, 116 (1918); **55**, 614 (1922). J. Halberkann, Ber. **54**, 3079, 3090 (1921).

P. Rabe hat nachher mit seinen Schülern diese Untersuchungen vervollständigt¹⁾. Neben den Cyanchinolinen benutzte Rabe zu seinen Synthesen auch die Ester der Cinchoninsäuren als Ausgangsmaterial. Vom 4-Methylpyridin des Steinkohlenteers ausgehend, hat er die Synthese vinylfreier Chinatoxine und Chinaketone durchgeführt²⁾. So ist der Aufbau von Chinaalkaloiden aus Derivaten der Piperidin- und Chinolinreihe verwirklicht worden.

Zu erwähnen ist noch, daß die Hydroderivate der Chinaalkaloide, die an Stelle der Vinyl- die Äthylgruppe enthalten und in der Chinarinde vorkommen, z. B. Dihydrochin (Chinotin) und Dihydrocinchonin (Cinchotin), aus den Alkaloiden mit der Vinylgruppe durch Hydrierung herstellbar sind³⁾.

Neuere Chininderivate.

Die Muttersubstanz des Chinins ist das in derselben Pflanzenfamilie vorkommende Alkaloid Cuprein von der Formel



Chinin ist der Methyläther des Cupreins, steht also zu diesem in derselben Beziehung wie das Anisol zum Phenol und wie das Codein zum Morphin. Die Methylierung übt großen Einfluß auf die Wirkung aus, da das Cuprein viel weniger wirksam ist als das Chinin. Die synthetische Chemie hat sich in neuerer Zeit eifrig mit der Aufgabe beschäftigt, durch Veränderungen des Chinin- bzw. Cupreinmoleküls die parasitenfeindlichen Eigenschaften so zu entwickeln, daß sie sich auch auf andere Mikroorganismen als die Malariaamöben erstrecken. Das ist durch

¹⁾ P. Rabe und Mitarbeiter, Ber. **46**, 1023, 1026 (1913); **50**, 144 (1917); **51**, 1360 (1918).

²⁾ P. Rabe, K. Kindler und O. Wagner, Ber. **55**, 532 (1922). Über die Synthese von chininähnlichen Verbindungen vgl. man L. Ruzicka, Helv. chim. Acta **4**, 486 (1921).

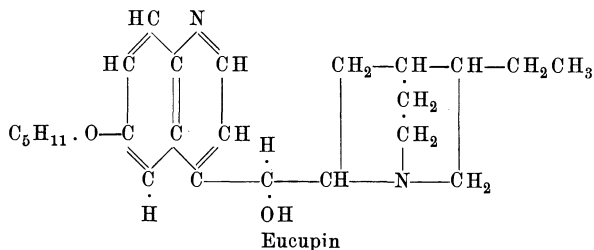
³⁾ P. Rabe, Ber. **44**, 2088 (1911); A. Skita, Ber. **45**, 3588 (1912).

Herstellung verschiedener Hydrocupreinderivate erreicht worden. Die Aufhebung der Doppelbindung in der Vinylseitenkette des Chininmoleküls führt zum Hydrochinin, das man auch als Methylhydrocuprein bezeichnen kann. Es wird durch katalytische Reduktion des Methylcupreins oder durch Methylieren des Hydrocupreins mittels Dimethylsulfat und Diazomethan erhalten. Während sich das dem Chinin zugrunde liegende Phenol, das Cuprein, aus dem Chinin nicht darstellen läßt, man daher zu seiner Gewinnung auf die sehr selten gewordene Rinde der *China cuprea* angewiesen ist, erhält man in ganz glatter Reaktion aus dem Hydrochinin durch Verseifung der Methoxylgruppe das in der Seitenkette hydrierte Cuprein, das Hydrocuprein. Aus ihm wurden von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. (D. R.-P. Nr. 254 712) die Homologen des Hydrochinins, die Alkylhydrocupreine dargestellt. Bei dem so erfolgenden Ersatz der Methylgruppe des Methylhydrocupreins durch andere Alkyle von 3 bis 12 C-Atomen erhält man eine homologe Reihe von Hydrocupreinabkömmlingen, die von Morgenroth auf ihre chemotherapeutischen Wirkungen gegen die wichtigsten Krankheitserreger geprüft worden sind. Dabei hat sich ergeben, daß ihnen allen die abtötende Wirkung gemeinsam ist, daß die bakteriziden Eigenschaften noch weiter zunehmen, wenn das Methyl durch höhere Alkyle ersetzt wird, und daß der Grad der Wirksamkeit gegen die verschiedenen pathogenen Bakterien innerhalb der homologen Reihe sehr verschieden ist. Die Pneumokokken sind außerordentlich empfindlich gegen Äthylhydrocuprein (Optochin), während die sekundäre Octylverbindung die stärkste Wirksamkeit gegen Streptokokken, Meningokokken und Gasbrandbazillen aufweist, und der Gipfelpunkt der Giftigkeit für Staphylokokken bei der Heptylverbindung, für Vibrionen und Diphtheriebazillen beim Isoamylhydrocuprein (Eucupin) erreicht wird¹⁾. Einigermaßen parallel mit der bakteriziden Kraft nimmt auch die lokalanästhesierende Wirkung zu, die viel anhaltender ist als die des Cocains, deren Ausnutzung jedoch durch die gewebeschädigenden Eigenschaften der Chininderivate begrenzt wird.

¹⁾ Morgenroth und Tugendreich, Biochem. Zeitschr. **79**, 257 (1916).

Äthylhydrocuprein wird durch Entmethylierung des Hydrochinins und Äthylierung des so erhaltenen Hydrocupreins dargestellt, unter dem Namen **Optochin** als salzsaures Salz in den Handel gebracht. Es zeichnet sich vor dem Chinin durch eine sehr starke Wirkung auf Pneumokokken aus und ist deshalb ein wertvolles Mittel gegen die Pneumokokkeninfektion des Auges. Innerlich hat man es bei Pneumonie gegeben.

Isoamylhydrocuprein oder **Eucupin**¹⁾, das als solches sowie in Form seines Hydrochlorids und Bihydrochlorids in den Handel kommt, und sekundär Octylhydrocuprein oder **Vuzin**²⁾ werden in der Chirurgie als Antiseptika gebraucht. Eucupin ist auch innerlich gegen Malaria versucht worden³⁾.



E. Merck⁴⁾, Diehl und Mayer haben gefunden, daß der Acetylsalicylsäureester des Chinins und seine Derivate (Äthylhydrocuprein) temperatursteigernde Wirkung besitzen. Dargestellt werden diese Ester durch Behandeln der Chinaalkaloide mit Acetylsalicylsäurechlorid. Die gleichen Körper erhält Bayer⁵⁾ in Elberfeld durch Behandeln des unter dem Namen Salochinin verwendeten Salicylsäurechininesters mit acetylierenden Mitteln. Das acetylsalicylsaure Salz dieses Chininesters kommt unter dem Namen Aspochin⁶⁾ in den Handel.

¹⁾ E. Mercks Jahresbericht **33**, 304 (1916). J. Tugendreich, Berl. klin. Wochenschr. **1916**, S. 242.

²⁾ R. Klapp, Deutsche med. Wochenschr. **43**, 1380 (1917). Ch. Z. **1919**, I, 122.

³⁾ Über weitere hierher gehörige Verbindungen s. H. Thorn, Neuere Heilmittel aus der Gruppe der Chinaalkaloide, Zeitschr. f. angew. Chem. **57**, 17 (1924).

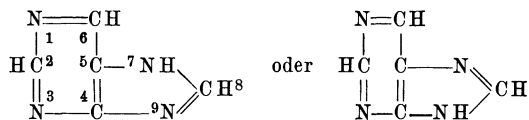
⁴⁾ E. Merck, Diehl und Mayer, D. R.-P. Nr. 338 853.

⁵⁾ Farbenfabriken, vorm. Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld, D. R.-P. Nr. 365 682.

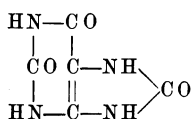
⁶⁾ Pharm. Zentralh. **21**, 459; **22**, 124.

Synthesen in der Puringruppe.

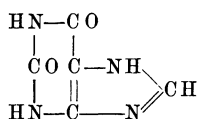
Von großem wissenschaftlichen und praktischen Interesse sind die schönen Erfolge, welche die synthetische Chemie in der **Puringruppe** errungen hat. Es gehören hierher nicht nur die bekannten Pflanzenalkaloide Theobromin, Theophyllin und Kaffein, sondern auch sehr wichtige Erzeugnisse des Tierleibes, wie Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Guanin. Ein Blick auf die nachfolgenden Formeln lehrt sogleich die nahen Beziehungen, in welchen diese Verbindungen stehen:



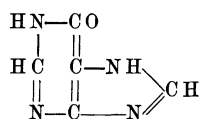
Purin



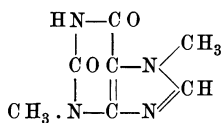
Harnsäure,
2, 6, 8-Trioxypurin



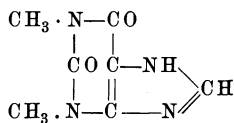
Xanthin,
2, 6-Dioxypurin



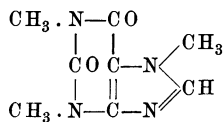
Hypoxanthin,
6-Oxypurin



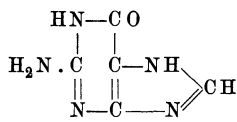
Theobromin,
3, 7-Dimethyl-2, 6-dioxypurin



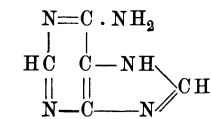
Theophyllin,
1, 3-Dimethyl-2, 6-dioxypurin



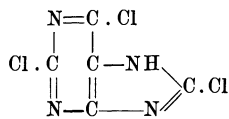
Kaffein,
1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-dioxypurin



Guanin
2-Amido-6-oxypurin



Adenin, 6-Amidopurin



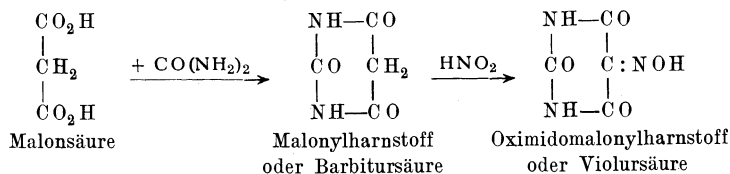
2, 6, 8-Trichlorpurin

Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Guanin sind Bestandteile des Zellkernes, der morphologisch der wichtigste Teil der lebenden Zelle ist. Sie gehören mithin zu denjenigen chemischen Verbindungen, an welche die Lebensfunktionen direkt gebunden sind.

Synthesen finden wir bei Körpern der Puringruppe in mannigfaltigster Weise durchgeführt. Es sind nicht nur die 12 natürlich vorkommenden, sondern insgesamt gegen 200 Glieder der Reihe künstlich aufgebaut worden. Die Methoden, welche hierzu gedient haben, brauchen an dieser Stelle nicht näher behandelt zu werden, da sie bereits in neueren Lehrbüchern der organischen Chemie eingehend dargelegt sind¹⁾. Es möge deshalb das Nachfolgende hierüber genügen.

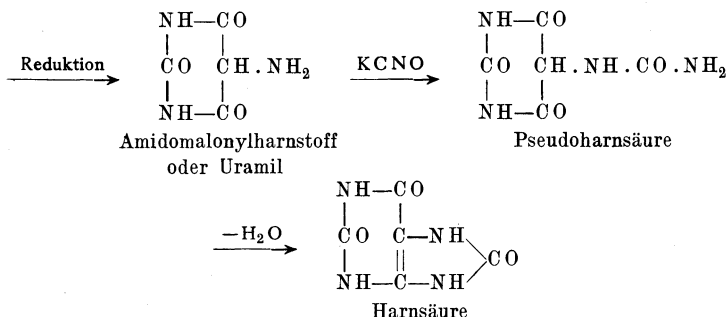
In erster Linie muß hier der umfassenden Arbeiten von E. Fischer gedacht werden, die im Jahre 1894 begannen und durch Umwandlung der Harnsäure und ihrer Methyl-derivate zur künstlichen Darstellung einer großen Anzahl von Purinabkömmlingen führten.

Fischer und Ach konnten zunächst eine sehr einfache, wiederholt von anderer Seite versuchte Synthese der Harnsäure realisieren, indem sie der aus Malonsäure erhältlichen Pseudoharnsäure durch Schmelzen mit Oxalsäure oder bequemer durch Kochen mit starker Salzsäure die Elemente des Wassers entzogen²⁾:



¹⁾ Man vgl. z. B. Julius Schmidt: Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie, 3. Aufl., Stuttgart 1922, S. 349 ff. Von wichtigen Originalabhandlungen über Synthesen auf diesem Gebiete seien die folgenden angeführt: E. Fischer, Ber. **32**, 435 (1899). W. Traube, ebenda **33**, 1371, 3035 (1900); Ann. **331**, 64 (1904); Ber. d. deutsch. pharm. Ges. **14**, 5 (1904). E. Fischer hat seine sämtlichen Untersuchungen, welche Verbindungen der Puringruppe betreffen, zusammengefaßt in dem Buche: „Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906)“. Verlag von Springer, Berlin 1907.

²⁾ E. Fischer und L. Ach, Ber. **28**, 2473 (1895).



In analoger Weise konnten sie aus den methylierten Pseudoharnsäuren methylierte Harnsäuren synthetisieren, bei denen die Stellung der Methylgruppen im Molekül durch ihre Bildungsweise gegeben war.

Es gelang dann weiter, die billige Harnsäure in Xanthine überzuführen, und zwar steht im Mittelpunkt dieser Synthesen das Trichlorpurin. Erhitzt man nämlich Harnsäure unter Druck mit einem großen Überschuß von Phosphoroxchlorid, so werden zunächst zwei ihrer Sauerstoffatome durch Chlor ersetzt, und das so entstehende Produkt tauscht bei nochmaligem Erhitzen mit Phosphoroxchlorid auch das dritte Sauerstoffatom gegen Chlor aus. Die drei Chloratome des so entstehenden 2,6,8-Trichlorpurins sind leicht beweglich und können deshalb in der mannigfaltigsten Weise durch Wasserstoff, Sauerstoff, stickstoffhaltige oder schwefelhaltige Gruppen ersetzt werden. So geht es beim Behandeln mit Jodwasserstoff und sodann Zinkstaub in den Stammkörper der ganzen Verbindungs-klasse, das Purin¹⁾, über.

Zur Darstellung des Xanthins wird das Trichlorpurin zunächst mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung erhitzt, wobei 2,6-Diäthoxy-8-chlorpurin entsteht, das beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium Xanthin liefert.

Behandelt man 2,6,8-Trichlorpurin mit Ammoniak, so entsteht 2-Amino-6,8-dichlorpurin, das bei Einwirkung von Jodwasserstoff und Jodphosphonium unter Ersatz des Chlors durch Wasserstoff in Adenin übergeht.

¹⁾ Eine weitere Synthese des Purins siehe O. Isay, Ber. **39**, 250 (1906).

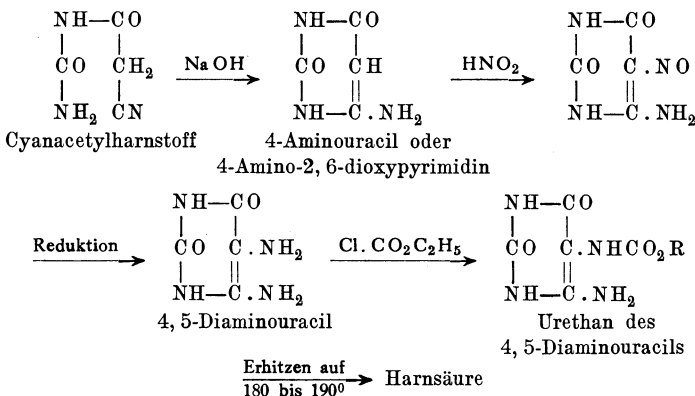
Wird das Trichlorpurin mit Kalilauge auf 100° erwärmt, so entsteht 6-Oxy-2,8-dichlorpurin. Dasselbe tauscht bei der Reduktion mit Jodwasserstoff die beiden Chloratome gegen Wasserstoff aus und gibt Hypoxanthin; es kann auch in Guanin übergeführt werden, indem zuerst durch Erhitzen mit Ammoniak eines der beiden Chloratome durch die Amidogruppe und sodann das zweite vermittelst Jodwasserstoffsäure durch Wasserstoff ersetzt wird.

In ganz analoger Weise wie die Harnsäure in Xanthine, lassen sich — und das ist, wie unten näher ausgeführt wird, praktisch recht wichtig geworden — die alkylierten Harnsäuren über die Chlorverbindungen hinweg in Alkylderivate der Harnsäure überführen.

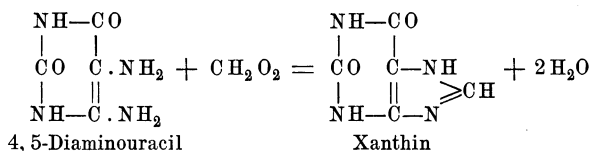
So wurde aus der 3-Methylharnsäure das 3-Methylxanthin erhalten, das bei der Methylierung erst in Theobromin oder 3,7-Dimethylxanthin und darauf in Kaffein oder 1,3,7-Trimethylxanthin übergeht. Aus der 1,3-Dimethylharnsäure gewann E. Fischer das Theophyllin oder 1,3-Dimethylxanthin, das durch Methylierung direkt Kaffein liefert.

Bald nach dem Erscheinen der E. Fischerschen Arbeiten konnte W. Traube zeigen, daß sich die Purinkörper auch auf einem anderen als dem vorstehend beschriebenen Wege ohne Vermittlung der Harnsäure synthetisch bereiten lassen.

Als Ausgangspunkt dient hier Cyanessigsäure, die aus Chloressigsäure leicht darstellbar ist. Aus Cyanacetylharnstoff, dem Kondensationsprodukt von Cyanessigsäure mit Harnstoff, erhält man die Harnsäure entsprechend dem Schema:



Das 4-Aminouracil liefert mit salpetriger Säure eine Isonitrosoverbindung, die sich leicht zum 4, 5-Diaminouracil reduzieren läßt. Das Diamin kann durch Kochen mit Ameisensäure wie andere o-Diamine in die zugehörige Methylenverbindung, das Xanthin, übergeführt werden:



Das aus dem symmetrischen Dimethylharnstoff und Cyanessigsäure zu gewinnende 4-Amino-1, 3-dimethyluracil gibt in analoger Weise 1, 3-Dimethylxanthin oder Theophyllin und das 4-Amino-3-methyl-uracil aus Monomethylharnstoff das 3-Methylxanthin, welches sich durch Einführung weiterer Methylene leicht in Theobromin und Kaffein verwandeln läßt.

Auch die Synthese von Guanin, Hypoxanthin und Adenin ließ sich von der Cyanessigsäure bzw. von ihrem Nitril, dem Malonitril oder Methylencyanid, $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, aus realisieren¹⁾.

Die verschiedenen Methoden zur Synthese von Xanthinbasen entbehren nicht der praktischen Bedeutung. Bekanntlich sind von den in der Natur vorkommenden Xanthinbasen zwei schon seit längerer Zeit als Medikamente im Gebrauch, nämlich Kaffein und Theobromin; ersteres als nervenerregendes und die Herztätigkeit belebendes Mittel, das letztere als Diuretikum. Sie mußten aus Tee und Kakao durch Extraktion bereitet werden. Die Fabrikation ist nicht ganz unbedeutend, denn man darf ihren Wert auf mehr als eine Million Mark jährlich schätzen.

Theobromin und Theophyllin werden nunmehr von den Farbenfabriken, vormals Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld auf direktem synthetischen Wege fabrikmäßig hergestellt, nachdem in dem wissenschaftlichen Laboratorium der genannten Fabrik die Traubeschen Methoden zur Darstellung der beiden Verbindungen weiter ausgearbeitet und in wesentlichen Punkten verbessert worden sind.

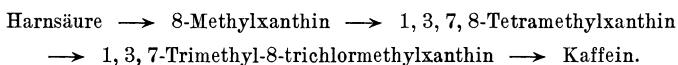
¹⁾ W. Traube, Ann. **331**, 64 (1904).

Das Theobromin wird von Friedrich Bayer & Co. in der Form von Agurin in den Handel gebracht, welches die Doppelverbindung des Theobrominnatriums mit Natriumacetat darstellt und als Diuretikum Anwendung findet.

Das Theophyllin, welches in seiner diuretischen Wirkung das Theobromin übertrifft, wird von den Elberfelder Farnefabriken unter dem Namen Theocin in den Handel gebracht, nachdem die Resultate der pharmakologischen Prüfung durch klinische Untersuchung Bestätigung gefunden haben.

Auch die Bemühungen, Xanthinbasen technisch aus Harnsäure darzustellen, hatten Erfolg, insofern auch auf diesem Wege von der Firma C. F. Böhringer & Söhne gewonnenes Theophyllin sowie Kaffein in den Handel kommt.

Der Gang des *Fabrikationsverfahrens für das Kaffein* ist durch die folgenden Schritte gekennzeichnet:



Für die *Gewinnung des Theophyllins* ist der Fabrikationsgang ähnlich, mit der Abänderung, daß das 8-Trichlormethylkaffein (= 1, 3, 7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin) durch weitere Chlorierung in 1, 3-Dimethyl-7-chlormethyl-8-trichlormethylxanthin übergeführt wird, welches dann bei der Hydrolyse Theophyllin liefert.

Die diesen Verfahren zugrunde liegenden Methoden sind in den nachstehenden Deutschen Reichspatenten beschrieben: D. R.-P. Nr. 121 224, 128 212, 146 714, 146 715, 151 113.

Aber nicht nur zu neuen fabrikatorischen Gewinnungsmethoden für bereits bekannte sowie für neue Medikamente haben die Synthesen in der Puringruppe geführt, auch die Physiologie, die Biologie und praktische Medizin hat aus denselben Nutzen ziehen können. So hat man, nachdem durch die Synthese die nahe Verwandtschaft von Harnsäure und Xanthinbasen und die Überführbarkeit derselben ineinander bewiesen war, Versuche angestellt, welche ergaben, daß die Xanthinbasen als eine der wichtigsten Quellen für die Entstehung von Harnsäure im Organismus betrachtet werden müssen. Damit ist ein neuer Gesichtspunkt für die praktische Medizin gewonnen, indem man bei Personen, welche zu harnsaurer Diathese neigen, solche Stoffe zur Ernährung vermeiden wird, die reich an Xanthinbasen sind.

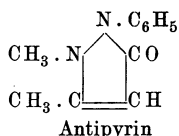
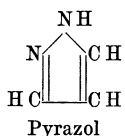
Synthetische Arzneimittel.

Mit den Forschungen auf dem Alkaloidgebiet stehen häufig, wie schon im vorhergehenden angedeutet wurde, im Zusammenhang die Synthesen neuer Arzneimittel. In zahlreichen Fällen, in denen der Bau der Pflanzenalkaloide und auch derjenige von anderen Bestandteilen wirksamer Drogen so kompliziert ist, daß man sie auf synthetischem Wege noch nicht herzustellen vermochte, wurde zunächst erforscht, auf welchem Teile des Moleküls die Wirkungen der Substanzen beruhen. Alsdann wurden analog konstituierte Körper künstlich aufgebaut unter der Annahme, daß die Ähnlichkeit in der Konstitution der Verbindungen analoge physiologische Wirkung derselben im Organismus bedinge. So schufen die synthetischen Chemiker auf Grund von Erfahrungen, die an Alkaloiden und auch an zahlreichen anderen natürlich vorkommenden Heilmitteln gemacht wurden — nicht selten auch auf Grund von glücklichen Spekulationen —, eine Unzahl von physiologisch wirksamen Substanzen, aus denen die wirklich guten und brauchbaren von den Ärzten für die Verwendung als künstliche Arzneimittel ausgesucht wurden. Die synthetisch gewonnenen, physiologisch wirksamen Körper mit therapeutisch verwertbaren Eigenschaften zählen schon nach Tausenden, und wir müssen uns natürlich hier damit begnügen, aus der Fülle des Materials einige Beispiele herauszugreifen. Übrigens ist wiederholt darauf hingewiesen worden¹⁾, daß die moderne synthetische Chemie, welche sich mit Arzneimitteldarstellung beschäftigt, nur scheinbar eine so ungeheure Anzahl von denselben erzeugt hat; verfolgt man kritisch die Entwicklung dieser Richtung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, so ist zu erkennen, daß nur wenige wirksame Grundsubstanzen tatsächlich gefunden wurden, und daß dann eine ganze Reihe von Variationen gleichwertiger oder minderwertiger Art, welche von diesen Grundsubstanzen ausgingen und sich voneinander nur in unwesentlichen Gruppen unterschieden, als Konkurrenzpräparate in den Handel kamen. Aber diesen verhältnismäßig wenigen prinzipiell neuen Ideen verdankt man doch sehr wertvolle Errungenschaften für die chemische Technik, die pharmakologische Wissenschaft und die leidende Menschheit.

¹⁾ Man vgl. z. B. S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese.

Die größten Erfolge der synthetischen Arzneimittelchemie dürften wohl auf dem Gebiete der antipyretischen Mittel, der Schlafmittel und der Antiseptika (siehe auch Arsenverbindungen, S. 27 ff.) liegen.

So war die Entdeckung des Antipyryns durch Knorr im Jahre 1883 für die Medizin von hervorragender Bedeutung; gleichzeitig wurde dadurch die Gruppe der Pyrazole¹⁾ aufgeschlossen, die unter den fünfgliedrigen, stickstoffhaltigen Systemen eine wichtige Stellung einnimmt. Im Jahre 1899 wurde an Antipyryrin ein Ausführungsüberschuß von 17 000 kg im Werte von etwa 700 000 Mark erzielt.



= 1-Phenyl-2, 3-dimethyl-5-pyrazolon

Auch Anilinderivate, wie Acetanilid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{COCH}_3$, von Gerhardt 1853 dargestellt, und Paraamidophenolderivate, wie Phenacetin, $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \cdot \text{COCH}_3 \end{array}$, erfreuen sich nebst einer Reihe ähnlicher Präparate ausgedehnter Anwendung als Antipyretika.

Eine Reihe von diesen Bestrebungen, die hier nicht weiter geschildert werden kann, ging davon aus, einen dem Chinin analogen Körper aufzubauen, und es ist aus den vorstehenden Darlegungen erklärlich, weshalb diese Absicht bisher nicht realisiert werden konnte.

Es muß als wünschenswertes Bestreben der Synthetiker bezeichnet werden, ein Antipyretikum aufzubauen, welches außerdem spezifische Wirkung beim Sumpffieber hat und so mit dem Chinin konkurrieren könnte.

¹⁾ Literatur: L. Knorr, Ann. **279**, 188 (1894); **293**, 1 (1896); **328**, 62 (1903). Georg Kohn, Tabellarische Übersicht der Pyrazolderivate, Braunschweig 1897; Pharmakologie und Toxikologie der Pyrazolderivate, Pharmaz. Zentralhalle 1898, S. 895 u. 923. J. W. Brühl, Chemie der fünfgliedrigen heterozyklischen Systeme, Braunschweig 1898. J. Schmidt, Über die Pyrazolgruppe, Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge von Ahrens, 4. Bd., Stuttgart 1899.

Schlafmittel.

Wir unterscheiden mit Rücksicht auf die Anwendung zwei verschiedene Typen von Schlafmitteln: die Verbindungen der Fettreihe und das Morphin. Ist die Schlaflosigkeit eine Folge von geistiger Überanstrengung und Unruhe („nervöse Schlaflosigkeit“), so verwendet man Chloralhydrat oder ein anderes Schlafmittel der Fettreihe. Bilden die Ursache der Schlaflosigkeit Schmerzen oder eine andere sensitive Reizung, so kommt Morphin in erster Linie in Frage.

Die Grundwirkung bei den Hypnoticis der Fettreihe ist die gleiche wie bei den Narkoticis, nur mit dem Unterschied, daß von den Schlafmitteln bloß eine leichte Lähmung des Großhirns verlangt wird, und daß die Wirkung der Schlafmittel wesentlich länger anhält als die der Narkotika. Die letzteren sind Gase oder sehr flüchtige Flüssigkeiten, als Schlafmittel dienen weniger flüchtige Flüssigkeiten oder feste Körper, die längere Zeit im Organismus verbleiben und ihre Wirkung auf mehrere Stunden oder eine ganze Nacht ausdehnen. Die synthetische Chemie hat eine große Zahl solcher Verbindungen geliefert, die folgende allgemeine Forderungen soweit als möglich erfüllen müssen: Sie sollen Schlaf von genügender Tiefe erzeugen, ohne daß Nebenwirkungen, vor allem auf Atmung und Kreislauf, auftreten. Es ist von Vorteil, wenn der Schlaf sich rasch einstellt; das wird hauptsächlich dadurch bedingt, daß die Mittel leicht löslich und leicht resorbierbar sind. Die Wirkung soll zwar von genügender Dauer, aber nach 6 bis 8 Stunden abgeschlossen sein, deshalb kommen vor allem Substanzen in Frage, die einigermaßen rasch ausgeschieden oder im Körper in unwirksame Verbindungen übergeführt werden. Auch soll keine Gewöhnung eintreten.

Aus der Theorie von Overton und H. H. Meyer über die Ursache der Narkose folgt, daß eine Substanz um so besser als Narkotikum geeignet sein wird, je indifferentere sie chemisch ist, wenn sie nur die eine Bedingung erfüllt, sich in organischen Solventien besser zu lösen als in Wasser. Die genannten Forscher gingen von folgender Betrachtung aus: Falls die narkotische Wirkung der Methanderivate von ihrer Löslichkeit im Fett des Nervensystems abhängt, so muß die Stärke der Wirkung sich

einerseits nach der Löslichkeit in fettähnlichen Stoffen (Lecithin, Cholesterin), andererseits nach der Löslichkeit in sonstigen Bestandteilen des Körpers, d. h. im wesentlichen in Wasser, richten, das im Blut ja das resorbierte Narkotikum zu den Nervenzentren transportiert. Um zu erfahren, ob eine solche Gesetzmäßigkeit bestehe, wurde der Teilungskoeffizient, das ist das Verhältnis, nach dem eine Substanz sich zwischen die zwei Lösungsmittel Fett und Wasser verteilt, für eine große Zahl der narkotisch wirkenden Methanderivate bestimmt, und hierbei trat ein deutlicher Parallelismus zwischen der Größe der Teilungskoeffizienten (d. h. bedeutend größere Löslichkeit in Fett als in Wasser) und der Intensität der Wirkung zutage. Das Wesentliche bei der Narkose liegt also nach dieser Theorie, die in der Neuzeit noch eine Verfeinerung erfahren hat¹⁾, darin, daß die Narkotika in die Zellen eintreten, weil sie in den Lipoiden gelöst werden, und die Narkose ist eine Folge der hierdurch verursachten Zustandsänderung der Zelllipide und des ganzen Gefüges des Protoplasmas.

Die Theorie hat sich als sehr fruchtbar erwiesen, denn die synthetische Chemie vermag Verbindungen zu schaffen, die mit der Indifferenz des Moleküls den obenerwähnten großen Teilungskoeffizienten vereinigen und sie hat in manchen Fällen, wie beim unten zu behandelnden Veronal, sogar unbewußt diese Bedingung erfüllt.

Bis zum Jahre 1869 besaß man kein anderes wirksames Hypnotikum als das Morphin. In diesem Jahre führte Liebreich das Chloralhydrat, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$, als Schlafmittel ein. Seine Wirkung ist von derselben Art wie die des Chloroforms. Äußerlich gleicht die leichte Chloralnarkose vollständig dem physiologischen Schlaf, der normale Chloralschlaf ist ruhig und tief, aber oft von Träumen begleitet. Zahlreiche Verbindungen, die dem Chloral in der chemischen Konstitution nahe stehen, können wie dieses als Schlafmittel Verwendung finden. Wir führen von ihnen die nachfolgenden an. Bromalhydrat, $\text{CBr}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$, ist weit giftiger als Chloralhydrat, besonders für das Herz. Isopral oder Trichlorisopropylalkohol steht in seiner Wirkung dem Chloralhydrat sehr nahe, ist aber weniger schädlich für das Herz; seine stark reizenden

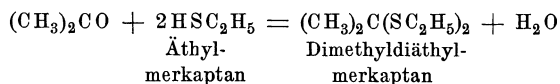
¹⁾ O. Warburg, Zeitschr. f. Elektrochem. 1922, S. 70.

Eigenschaften schließen die Anwendung bei Magenkrankheiten aus. Die Tatsache, daß parenteral eingeführte Ammoniumderivate den Blutdruck erhöhen und erregend auf das Respirationzentrum wirken, führte zu dem Gedanken, Amidogruppe und narkotisch wirkende Kohlenwasserstoffgruppe zu kombinieren und so Schlafmittel herzustellen, die sich Kreislauf und Atmung gegenüber indifferent verhalten und deshalb möglichst unschädlich sein sollten. Chloralformamid (Chloralamid), ein Additionsprodukt von Chloral und Formamid, in dem sich jedoch die Amidogruppe dem Chloral gegenüber nur schwach geltend zu machen vermag, verhält sich wie ein verdünntes Chloral, doch scheint es etwas weniger schädlich auf das Herz zu wirken. Eine andere Gruppe von Schlafmitteln enthält wie die eben angeführten die Amidogruppe, aber Brom¹⁾ an Stelle von Chlor. Hierher gehören Neuronal (Bromdiäthylacetamid), Adalin (Brom-diäthyl-acetyl-harnstoff, $\text{Br}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$), ein mittelstarkes, oft gut wirkendes Hypnotikum und Sedativum, Bromural (Bromisovalerianyl-harnstoff), ein schwach wirkendes, sehr wenig giftiges Schlafmittel, auch bei Kindern anwendbar.

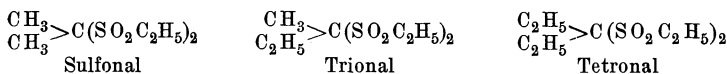
Sulfonal, Diäthylsulfondimethylmethan war, nachdem es 1888 in die Heilkunde eingeführt wurde, lange Zeit eines der meistbenutzten Hypnotika. Es hat vor allem den Vorzug, daß bei seinem Gebrauch keine Gewöhnung eintritt, so daß auch bei fortgesetzter Anwendung keine Steigerung der Dosen notwendig ist. Allerdings soll es seiner Giftigkeit wegen nicht länger als etwa eine Woche hintereinander gegeben werden. Bei Untersuchungen darüber, welche Komponenten des Sulfonals seine hypnotische Wirkung bedingen, stellten Baumann und Kast fest, daß nur solche Sulfone wirksam sind, die im Organismus gespalten werden und Äthylgruppen enthalten. Also lag der Gedanke nahe, das Sulfonal durch Anhäufung von Äthylgruppen zu verbessern und von seinen beiden Methylgruppen eine oder beide durch Äthyl zu ersetzen. Man stellte deshalb in entsprechender Weise wie Sulfonal das Trional und das Tetronal dar. Zur Synthese des Sulfonals geht man aus vom Äthyl-

¹⁾ Jedoch ist der Bromgehalt bei diesen Verbindungen für die narkotische Wirkung belanglos.

merkaptan, häufig kurzweg Merkaptan genannt, welches technisch aus Äthylchlorid und Kaliumsulfhydrat dargestellt wird. Mit Aceton vereinigt sich Äthylmerkaptan entsprechend der Gleichung:



Das Kondensationsprodukt wird durch Kaliumpermanganat zu Sulfonal (Acetondiäthylsulfon) oxydiert.



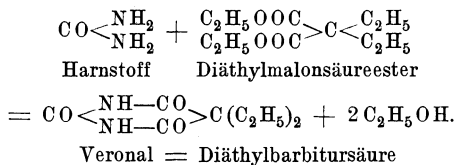
Das Trional, das leichter resorbiert, rascher gespalten und ausgeschieden wird wie das Sulfonal, erwies sich als gut brauchbar.

Aber man kam doch wieder auf das schon oben angedeutete Prinzip zurück, eine narkotisch wirkende Kohlenwasserstoffgruppe mit einer den Blutdruck erhöhenden und das Respirationszentrum erregenden Amidogruppe zu kombinieren. In dieser Absicht wandte man sich den Estern der Carbaminsäure, $\text{RO} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, zu, den Urethanen. Tatsächlich üben viele eine hypnotische Wirkung aus; außer dem Urethan des Äthylalkohols, dem „gewöhnlichen Urethan“, sind diejenigen des Methylpropylcarbinols, Hedonal, $(\text{C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_3)\text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, des Amylenhydrats, Aponal, $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)_2\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, und des α, α' -Dichlor-isopropylalkohols, Aleudrin, $(\text{Cl} \cdot \text{CH}_2)_2\text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, als Schlafmittel empfohlen worden. Sie haben befriedigende Wirkung bei gewöhnlicher Schlaflosigkeit, sind von schädlichen Nebenwirkungen ziemlich frei.

Von Abkömmlingen der Carbaminsäure ging man zu solchen des ihr chemisch nahe stehenden Harnstoffs über. Vor allem sind es die C-Homologen der Barbitursäure (Malonylharnstoff), die in den letzten 20 Jahren eifrig bearbeitet worden sind, seit sich ein Vertreter derselben einen hervorragenden Platz unter den Schlafmitteln gesichert hat. Es ist das Veronal, die 5,5-Diäthyl-barbitursäure (Diäthylmalonylharnstoff). Um eine Reihe von Stoffen, die ein mit mehreren Äthylgruppen beladenes und tertiär oder quartär gebundenes Kohlenstoffatom enthalten, auf hypnotische Wirkung zu prüfen, vereinigten sich Emil Fischer und J. v. Meiring, der synthetische Organiker mit dem Kliniker, und sie fanden das Veronal besonders geeignet

für die praktische Anwendung. Es wurde 1903 in die Therapie eingeführt und wird seitdem als sehr wirksames und verhältnismäßig unschädliches Hypnotikum hoch geschätzt und in unzähligen Fällen verwendet. Die älteren Schlafmittel sind durch Veronal verdrängt worden. Es ist, was die schlafherzeugenden Eigenschaften anbetrifft, ungefähr doppelt so wirksam wie Chloralhydrat, greift jedoch in therapeutischen Dosen weder Atmung noch Herz an, wirkt lokal nicht reizend und beeinträchtigt die Verdauung nicht.

Die Barbitursäure wird am besten durch Kondensation von Malonester mit Harnstoff unter der Wirkung von Natriumäthylat dargestellt. Benutzt man bei dieser Synthese statt des Malonesters den Diäthylmalonester, so entsteht das Veronal¹⁾:



Veronal kann in verschiedener Weise chemisch abgeändert und dadurch seine wertvolle Wirkung variiert werden. Das Natriumsalz des Veronals $\text{NaC}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2$, das sich in etwa 5 Tln. Wasser löst, wird unter dem Namen Medinal oder Veronalnatrium als Schlafmittel verwendet. Das N-Dibrompropylderivat des Veronals, Diogenal genannt, hat sich als allgemeines Beruhigungsmittel bewährt. Die 5,5-Dipropyl-barbitursäure, das Proponal, wirkt erheblich stärker hypnotisch als Veronal. Im Luminal ist eine Äthylgruppe des Veronals durch C_6H_5 ersetzt. Durch die Einführung der Phenylgruppe ist die Wirkung sehr verstärkt, so daß Luminal namentlich geeignet ist für sehr hartnäckige Fälle von Schlaflosigkeit und bei Geisteskrankheiten; es ist auch zu einem wichtigen Mittel bei Epilepsie geworden.

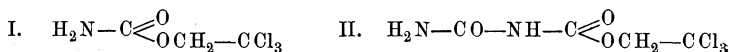
Um den Zusammenhang zwischen der physiologischen Wirkung und der Zahl der Kohlenstoffatome kennenzulernen, hat M. Tiffeneau²⁾ die Untersuchung einer größeren Anzahl

¹⁾ Die technischen Methoden zur Gewinnung der Dialkylbarbitursäuren s. Gössling, Chem.-Ztg. **31**, 711 (1907).

²⁾ M. Tiffeneau, Bull. Soc. Chim. de France [4] **33**, 183 (1923). Ch. Sommaire, ebenda S. 189.

Dialkylbarbitursäuren durchgeführt. In der Äthylalkylreihe sind die Butyl-, Isobutyl- und Isoamyl-äthyl-barbitursäuren mit 10 und 11 C-Atomen physiologisch (intravenös) etwa gleich wirksam, und zwar etwa dreimal so stark wie Veronal, die Butylverbindung stärker als die Isobutylverbindung. Die Heptyl-äthyl-barbitursäure mit 13 C-Atomen wirkt annähernd so stark, und zwar viel schneller, indessen ist ihre Wirkung von geringerer Dauer. Diese Barbitursäurederivate lassen erkennen, daß das Maximum der hypnotischen Wirkung mit 10 und 11 C-Atomen im Molekül erreicht ist, was offenbar mit der geringeren Löslichkeit der höheren Moleküle zusammenhängt. Die Derivate mit CH_3 -Gruppen wirken allgemein schwächer als die isomeren mit C_2H_5 -Gruppen.

Das von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld neuerdings eingeführte Voluntal ist eine pharmakologisch zwischen Chloral und Urethan stehende Verbindung, nämlich ein Trichlor-äthylurethan von der Formel I:



Es ist von R. Willstätter¹⁾ gemeinsam mit W. Duisberg dargestellt worden durch Einwirkung von Trichloräthylalkohol $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ auf das Carbaminsäurechlorid $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{Cl}$. Wirken diese Komponenten in molekularen Mengen aufeinander, so entsteht glatt das Urethan I, bei Anwendung von überschüssigem Carbaminsäurechlorid geht die Reaktion weiter zum Allophansäure-trichloräthylester II. Das Trichlor-äthylurethan kristallisiert in haltbaren weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 64 bis 65°, wird als unschädliches, bei leichten nervösen Schlafstörungen brauchbares Mittel recht günstig beurteilt²⁾.

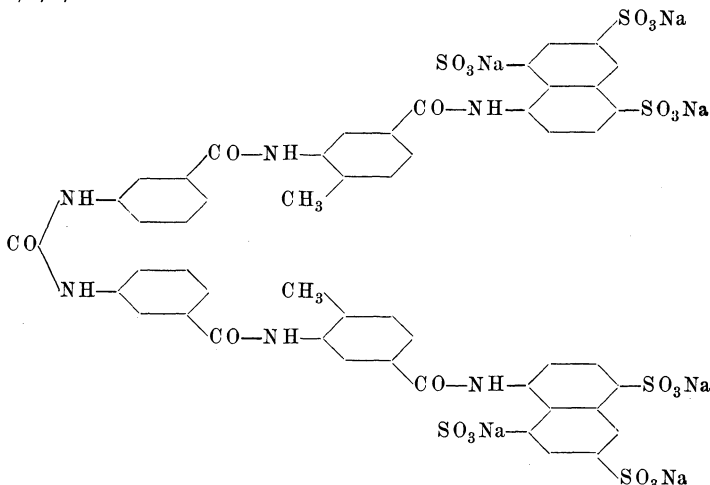
Bayer 205. Abkömmlinge des Harnstoffs haben nicht nur als Schlafmittel, sondern auch in chemotherapeutischer Hinsicht Bedeutung.

Chemotherapeutisch wirksame Harnstoffe sind in mühevollen, langjährigen Untersuchungen von den Farbenfabriken,

¹⁾ R. Willstätter, W. Straub und A. Hauptmann, Münchener medicin. Wochenschr. 1922, S. 1651.

²⁾ U m b e r, Klinische Wochenschr., 2. Jahrg., Nr. 10.

vorm. Friedr. Bayer & Co. in Leverkusen aufgebaut worden¹⁾. Unter ihnen ist die wichtigste Verbindung **Bayer 205'**, dessen Zusammensetzung von den genannten Eigentümern noch geheim gehalten wird. Fourneau hält den Harnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-amino-p-methylbenzoyl-1-naphthylamin-4,6,8,-trisulfosäure von der Formel



der in seinem Aufbau an die Polypeptide erinnert, für identisch mit Bayer 205. Es hat sich als ausgezeichnetes Mittel gegen verschiedene Trypanosomenerkrankungen erwiesen (Beschälseuche der Pferde, Mäl de Caderas, Nagana, Schlafkrankheit). Die Farbenfabriken beabsichtigen, nunmehr das Präparat, und zwar für die Humantherapie unter der Bezeichnung „Germanin“, in die Welt hinausgehen zu lassen.

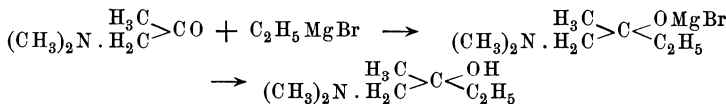
Als interessante Beispiele für den zielbewußten synthetischen Aufbau von Arzneimitteln können **die neueren Lokalanästhetika** dienen.

In erster Linie ist hier einer Reihe von Untersuchungen zu gedenken, welche A. Einhorn im Anschluß an seine langjährigen Arbeiten über das Cocain ausgeführt hat²⁾. Einhorn verfolgte das Ziel festzustellen, welcher Atomkomplex des

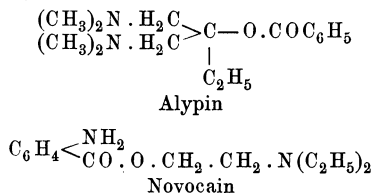
¹⁾ Man vgl. Näheres hierüber Bernh. Heymann, Zeitschr. f. angew. Chem. **37**, 585 (1924).

²⁾ A. Einhorn, Ann. **322**, 90 (1906).

Fourneau erhielt es durch Benzoylierung des entsprechenden Alkohols, welcher durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf Dimethylaminoacetone entsteht:



Von dem Stovain leitet sich durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der zweiten, an der CO-Gruppe haftenden Methyl- durch die Dimethylaminogruppe das Alypin¹⁾ ab, welches von den Farbenfabriken, vorm. Friedr. Bayer & Co. hergestellt wird. Es unterscheidet sich von dem Stovain, dem es in der Wirkung sehr ähnlich ist, vorteilhaft dadurch, daß seine Salze neutral reagieren:



Ein weiteres Anästhetikum, das nicht unerwähnt bleiben soll, ist das von den Farbwerken, vorm. Meister, Lucius und Brüning hergestellte Novocain²⁾. Für die praktische Anwendung ist diese Tatsache wegen der Möglichkeit der Sterilisierung von größter Wichtigkeit. Es leitet sich von dem Anästhesin ab durch Eintritt des Diäthylaminrestes für einen Wasserstoff der Äthylgruppe, ist also p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester.

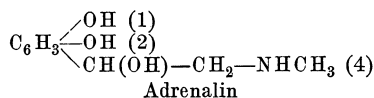
Novocain ist eine stabile Verbindung, die kurzes Kochen verträgt, und hat den großen Vorzug, daß ihm alle irritierenden Wirkungen fehlen, und daß es wenig giftig ist. Die anästhesierende Wirkung ist stark, aber flüchtig, für sich allein würde Novocain nicht mit Cocain konkurrieren können, setzt man jedoch Adrenalin hinzu, so erzielt man eine starke und langdauernde Anästhesie, die sich zum mindesten mit der von einer entsprechenden Cocain-Adrenalinlösung hervorgebrachten messen

¹⁾ Impens, Deutsche med. Wochenschr. **31**, 1154 (1905).

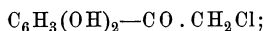
²⁾ Braun, ebenda **31**, 1667 (1905).

kann. So ist Novocain-Adrenalin eines der besten Mittel, das jetzt für die gewöhnliche chirurgische Lokalanästhesie zu Gebote steht. Die Ungefährlichkeit des Novocains ermöglicht immer mehr größere Operationen, z. B. Eingriffe an den Extremitäten, in das Gebiet der Lokalanästhesie einzubeziehen.

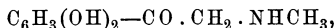
Adrenalin ist das wirksame, Blutdruck steigernde Prinzip der Nebenniere. Es enthält einen Brenzcatechinkomplex, und seine Struktur wird durch nachfolgende Formel ausgedrückt ¹⁾:



Es ist auch gelungen, vom Brenzcatechin ausgehend, synthetisch Verbindungen herzustellen, die qualitativ in ihren physiologischen Eigenschaften dem Adrenalin gleichen. Schmilzt man Brenzcatechin mit Chloressigsäure bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid zusammen, so erhält man Chloracetobrenzcatechin:



es liefert mit Methylamin die Verbindung



aus der durch Reduktion der CO-Gruppe zur CH.OH-Gruppe eine Substanz von der Zusammensetzung und Wirkung des Adrenalins entsteht.

Ein geringer Zusatz von Adrenalin zu den eben behandelten Lokalanästhetika hat nun einen überraschenden Einfluß. Er verleiht denselben nicht nur die ihnen fehlende Nebenwirkung des Cocains — Verengerung der Blutgefäße — und verstärkt dadurch sowohl bei ihnen als auch beim Cocain selbst, die anästhesierende Wirkung und setzt gleichzeitig die Giftigkeit herab. Adrenalin ist die wirksamste von allen gefäßkontrahierenden Substanzen und gehört schon jetzt zu den in der chirurgischen Praxis täglich gebrauchten Mitteln. Seine größte Bedeutung hat es als Zusatz zu lokalanästhesierenden Lösungen, z. B. von Novocain oder Cocain, erlangt; die vom Adrenalin erzeugte Blutleere hindert die Resorption und verlängert dadurch die Anästhesie. Zusammen mit den genannten

¹⁾ Pauly, Ber. **37**, 1388 (1904). K. W. Rosenmund, ebenda **53**, 317 (1920).

Mitteln oder für sich allein benutzt man das Adrenalin ferner zur Verhütung oder zur Stillung von Blutungen bei Operationen in Nase, Mund und Rachen.

Nachstehend genannte N-Dialkylleucinole bzw. ihre Derivate wurden hergestellt¹⁾ und auf anästhesierende Eigenschaften geprüft (durch Cloetta und Graf). Anästhesierend wirkten:

p-Aminobenzoyl-N-dimethylleucinolchlorhydrat, die entsprechende Diäthylverbindung und p-Aminobenzoyl-N-penta-methylenleucinolchlorhydrat. Am besten wirkt die Diäthylverbindung, sie ist reizlos, wirkt ebenso rasch und tief wie Cocain, achtmal stärker als Novocain, die Giftigkeit am Kaninchen ist halb so groß wie die des Cocains, die Verbindung entspricht allen an ein Lokalanästhetikum zu stellenden Anforderungen.

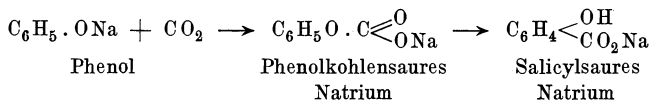
Durch Beobachtungen, welche im Laboratorium der Farbenfabriken, vorm. Friedr. Bayer & Co. in Leverkusen gemacht wurden, sind die wertvollen pharmazeutischen Eigenschaften der m- und p-Amidobenzoyl-Amidonaphtholsulfosäuren bekannt geworden²⁾. Die Eigenschaft derartiger Verbindungen, stark giftige Wirkungen auf Blutparasiten auszuüben, scheint sie besonders geeignet zur Bekämpfung der Schlafkrankheit zu machen, und eine Expedition von Deutschen und Engländern hat gegenwärtig ihre Tätigkeit in Rhodesia aufgenommen.

Wenn wir noch in aller Kürze der Antiseptika und Adstringentia gedenken wollen, so wäre zunächst daran zu erinnern, daß die Versuche, vom Phenol und seinen Analogen ausgehend, wirksame Verbindungen dieser Substanzen zu erhalten, verschiedene beachtenswerte Erfolge gezeitigt haben. Die Entdeckung von Kolbe, daß Phenol durch Einwirkung von Kohlensäure unter bestimmten Bedingungen in Salicylsäure übergeführt werden kann, ist als eine epochemachende in der synthetischen Chemie zu bezeichnen. Salicylsäure wird technisch nach der Methode von Schmitt dargestellt durch Erhitzen von Phenolnatrium mit Kohlendioxyd unter Druck auf etwa 140°.

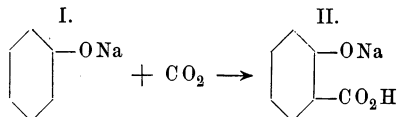
¹⁾ P. Karrer, E. Horlacher, F. Locher und M. Giesler, *Helv. chim. Acta* **6**, 905 (1923).

²⁾ D. R. P. 278122 vom 22. Juni 1923.

Lange Zeit hat man den Mechanismus der Salicylsäure-synthese nach Schmitt wie folgt wiedergegeben:



Nach neueren Untersuchungen¹⁾ aber scheint sich die einfachste Erklärung als die richtige zu bewähren: das Phenolnatrium (I) addiert bei höheren Temperaturen Kohlendioxyd unter Bildung von Phenolnatrium-o-carbonsäure (II), aus dem durch Mineralsäuren die Salicylsäure abgeschieden wird:

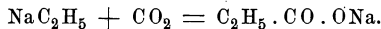


Infolge ihrer antiseptischen, gärungshemmenden Eigenschaften und ihrer spezifischen Wirkung beim akuten Gelenkrheumatismus haben Salicylsäure und deren Abkömmlinge (z. B. Aspirin) großen Erfolg in der Medizin errungen.

Eine wichtige Neuerung für diese Richtung der Arzneimittelsynthese bedeutete das sogenannte „Salolprinzip“ von

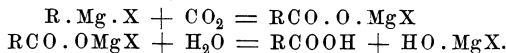
¹⁾ Tijnstra, Ber. **38**, 1375 (1905); **39**, 14 (1906). Die von Tijnstra gegebene Erklärung für den Verlauf der Salicylsäuresynthese wird von K. Brunner, Ann. **351**, 313 (1907) als unzutreffend erklärt.

Es mag an dieser Stelle daran erinnert werden, daß der erste und einfachste Fall einer Synthese durch Kohlendioxydbindung in der bekannten Reaktion von J. A. Wanklyn liegt [Ann. **107**, 126 (1858); **111**, 234 (1859)], die in der Einwirkung von Kohlendioxyd auf Natriumalkyl besteht und zu Fettsäuren führt, z. B.:



Diese wegen ihrer Einfachheit so interessante Reaktion fand keine weitere Verbreitung, da die Natriumalkyle wenig beständig sind.

Neuerdings sind die aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren leicht in analoger Weise nach Grignard zu erhalten durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf die Organomagnesiumsalze und Zersetzen der entstehenden Additionsprodukte mit verdünnter Schwefelsäure:



Man vgl. Grignard, Compt. rend. **138**, 1048 (1904); Zelinsky, Ber. **35**, 2687, 2692, 4415 (1902); **36**, 208 (1903); **40**, 3049 (1907); Houben, Ber. **39**, 1736 (1906); Schmidlin, Ber. **39**, 628 (1906).

Nencki, welches darin besteht, wirksame Säuren und Phenole esterförmig aneinander gebunden in den Organismus einzuführen. Hierher gehört der Salicylsäurephenylester, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOC}_6\text{H}_5$, genannt Salol. Seine Darstellung geschieht am einfachsten in der Weise, daß man Phenolnatrium und salicylsaures Natrium in äquimolekularen Mengen mischt und Phosgen gas darauf einwirken läßt. Man erhält nach der Nenckischen Synthese, unter Verwendung von verschiedenen Phenolen einerseits und von verschiedenen Carbonsäuren andererseits, eine ganze Reihe dem Salol analog gebauter Verbindungen. Sie alle zeigen die Eigenschaft, daß sie im Darne langsam verseift werden und dann die antiseptische Wirkung des frei werdenden Phenols äußern können, dienen also als Darmantiseptika.

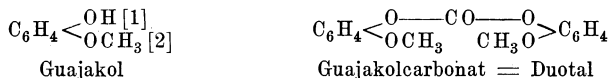
Auf das Jodoform und seine zahlreichen Ersatzmittel, die weittragende Bedeutung für die Medizin haben, soll hier nicht eingegangen werden.

Um die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds, dessen Anwendung zur Desinfektion von Wohnräumen usw. große Bedeutung hat für die interne und externe Behandlung zu verwerten, haben ihn die Synthetiker durch Einwirkung auf verschiedene Verbindungen in Formen gebracht, aus denen sich langsam Formaldehyd durch verschiedenerlei Einwirkung regenerieren kann. So erhält man durch die Einwirkung von Ammoniak auf Formaldehyd das Hexamethylen-tetramin¹⁾, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$, eine Substanz, der noch bedeutende antiseptische Eigenschaften zukommen, die aber bei interner Verabreichung trotzdem ungiftig und reizlos ist. Es findet unter dem Namen Urotropin oder Formin als harndesinfizierendes Mittel bei Blasenkatarrh usw. Verwendung.

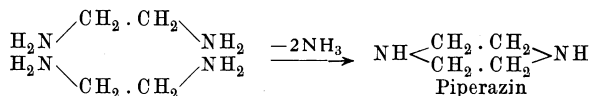
Auch zahlreiche Abkömmlinge des Guajakols und Kreosots wurden synthetisch dargestellt, da das Guajakol neben antituberkulösen und anästhetischen auch antiseptische Wirkungen zeigt, die insbesondere seine Verwendung als Darmantiseptikum zur Herabminderung der Fäulnisprozesse im Darm ermöglichen. Es läßt sich synthetisch gewinnen durch Methylierung des Brenzcatechins. Häufig werden diese Phenole in

¹⁾ Die Konstitution desselben ist noch nicht mit Sicherheit aufgeklärt. Man vgl. Duden und Scharff, Ann. 288, 218.

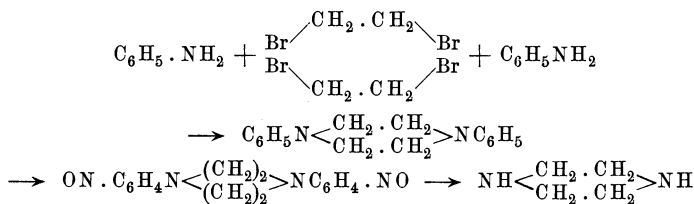
Gestalt von Carbonaten oder Carbaminsäureestern angewandt, welche man durch Einwirkung von Phosgen bzw. von Chlorkohlensäureamid auf die Grundsubstanzen erhält:



Von den Gichtmitteln möge das Piperazin oder Hexahydropyrazin angeführt werden, das jedoch gegenwärtig nicht mehr verwendet wird. Es hat die Eigenschaft, mit Harnsäure ein noch leichter als das Lithiumsalz lösliches Salz zu bilden, und seine alkalisch reagierenden, verdünnten Lösungen werden daher als harnsäurelösendes Mittel benutzt. Es wurde zuerst durch Einwirkung von Ammoniak auf Äthylenchlorid erhalten und entsteht auch durch Erhitzen von Äthylendiaminchlorhydrat ¹⁾:



Technisch wird es aus dem Einwirkungsprodukt von Anilin auf Äthylenbromid, dem Diphenylpiperazin, dargestellt, indem man dasselbe in die p-Dinitroverbindung überführt, die sich leicht in Nitrosophenol und Piperazin spalten läßt:



An Stelle von Piperazin wird heute die Gicht erfolgreich durch das rein biologisch wirksame Atophan bekämpft.

Wichtige Diuretika wurden bereits auf S. 168 angeführt, Campher und Terpene sollen in einem späteren Kapitel besprochen werden, so daß hiermit die Übersicht über die Arzneimittelsynthese abgeschlossen sein dürfte.

¹⁾ Ber. **21**, 758 (1888).

Vierzehntes Kapitel.

Synthesen von Farbstoffen, Abbauprodukten derselben und mehrkernigen aromatischen Verbindungen.

Künstliche organische Farbstoffe.

Auf dem unerschöpflichen Gebiete der organischen Farbstoffe hat die synthetische Chemie nicht nur stetige Fortschritte auf den früher eröffneten, allgemein bekannten Wegen zu verzeichnen, sondern auch wichtige Errungenschaften in der neueren Zeit gezeitigt. Insbesondere sind hier hervorzuheben die technisch wertvollen Synthesen von Indigo, von Thioindigo, von verschiedenen Farbstoffen der Anthracenreihe (Indanthren, Flavanthren usw.) und von den sogenannten Schwefelfarbstoffen. Die wichtigsten Repräsentanten der sogenannten substantiven Azofarbstoffe sind so allgemein bekannt und über ihre technische Wichtigkeit ist bereits so viel geschrieben worden, daß ein bloßes Erinnern an dieselben genügt. Auch die sonstigen Azofarbstoffe, die Phthalein-, Azin-, Thiazin-, Akridin- und Alizarinfarbstoffe sollen als Früchte synthetischer Arbeit früherer Jahre nicht unerwähnt bleiben und spielen eine große Rolle.

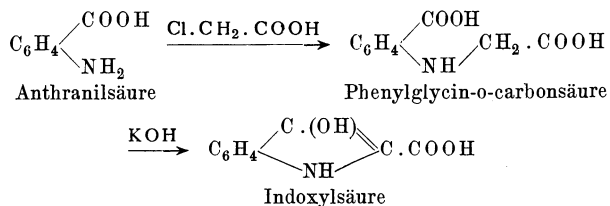
Indigoblau.

Die Synthesen des Indigoblaus bedeuten unter den verschiedenen Zweigen der synthetisch-organischen Chemie einen der wissenschaftlich und technisch wichtigsten. Kein Wunder also, daß sie wiederholt Gegenstand zusammenfassender Darstellungen gewesen sind¹⁾. Wir übergehen hier die allgemein bekannten Synthesen, welche nur von historischem bzw. rein wissenschaftlichem Interesse sind, und beschränken uns darauf,

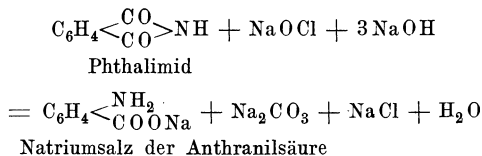
¹⁾ A. v. Baeyer, Zur Geschichte der Indigosynthesen. Ber. **33**, Sonderheft, S. 51 (1900). A. Reissert, Geschichte und Systematik der Indigosynthesen. Berlin, Verlag von Friedländer & Sohn. Zeitschr. f. angew. Chem. **17**, 482 (1904). A. Salmony, Eine neue Indigosynthese usw. Berlin, Verlag von Friedländer & Sohn, 1905.

diejenigen zu skizzieren, welche praktische Bedeutung besitzen oder zu gewinnen versprechen.

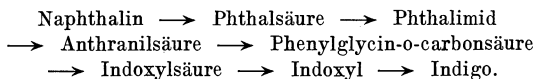
1. Da die Ausbeute an Indigo bei der im Jahre 1890 bekannt gewordenen Heumannschen Indigosynthese aus Phenylglykokoll nur gering ist, führte Heumann die Kalischmelze statt mit Phenylglykokoll mit dessen Orthocarbon-säure durch, welche bei Einwirkung von Monochloressigsäure auf Anthranilsäure entsteht. Er erhielt so Indoxylsäure, die weiter in Indoxyl und schließlich in Indigo übergeht:



Die billige Darstellung der Anthranilsäure aus Naphthalin gelang dann im Jahre 1897 der Badischen Anilin- und Sodafabrik durch Erhitzen von Naphthalin mit rauchender Schwefelsäure bei Gegenwart von Quecksilbersulfat, Umwandlung der so entstehenden Phthalsäure in Phthalimid und Überführung des letzteren in Anthranilsäure nach der Hofmannschen Reaktion durch Behandeln mit Chlorkalk oder Natriumhypochlorit:



Die fabrikatorische Indigodarstellung nach diesem Verfahren, wie sie in der Badischen Anilin- und Sodafabrik erfolgt, geht also vom billigen Naphthalin aus und durchläuft folgende Phasen:

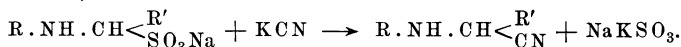


Die Phenylglycin-o-carbonsäure und ganz allgemein die arylierten Glycine haben zufolge dieser Indigosynthese das Interesse der Chemiker in wachsendem Maße in Anspruch

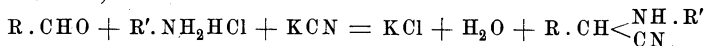
genommen, und es wurden außer der eben genannten Methode noch verschiedene andere Verfahren ausgearbeitet, welche für deren technische Gewinnung in Betracht kommen.

Nach Bucherer ist es für Bedürfnisse der Technik zweckmäßig, zur Bereitung von Phenylglycin zunächst aus Anilin und Formaldehyd das Anhydroformaldehydanilin, $C_6H_5N:CH_2$, herzustellen, an dieses Natriumbisulfit zu addieren und die so entstehende Sulfonsäure, $C_6H_5NH.CH_2.SO_3Na$, mit Cyankalium umzusetzen ¹⁾.

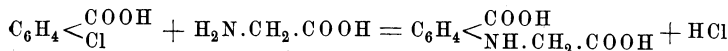
Ganz allgemein können Nitrile arylierter Glycine durch Umsetzung von ω -Sulfonsäuren der Formel $R.NH.CH(R').SO_3Na$ mit Cyaniden in wässriger Lösung erhalten werden nach dem Schema ²⁾:



Außerdem entstehen sie durch Kondensation von salzsauren Aminen mit Aldehyden, Ketonen und deren Derivaten und festem Cyankalium, welches in Benzol, Äther, Ligroin u. dgl. suspendiert ist ²⁾:



Die Phenylglycin-o-carbonsäure kann auch erhalten werden aus o-Chlorbenzoesäure und Glykokoll:



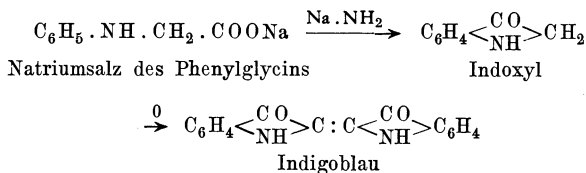
Das Verfahren ist nicht kostspielig, da sich Glykokoll aus Monochloressigsäure mit Ammoniak in guter Ausbeute herstellen läßt.

2. Von nicht geringer praktischer Bedeutung ist es, daß man als Kondensationsmittel zur Erzielung des Indolring-schlusses bei Phenyl-Glycinverbindungen das Natriumamid verwenden kann, welches hergestellt wird, indem man Ammoniak durch flüssiges Natrium leitet. Demzufolge läßt sich bei der fabrikatorischen Indigodarstellung an Stelle der Phenylglycin-o-carbonsäure das Phenylglycin selbst setzen. Während nämlich

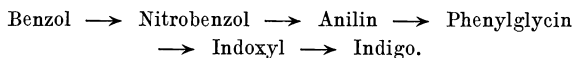
¹⁾ Bucherer, Zeitschr. f. Farben- u. Textilind. **1**, 70 (1902).

²⁾ Derselbe und Grolée, Ber. **39**, 986 (1906). Man vgl. auch Zelinsky und Stadnikoff, ebenda **39**, 1722 (1906).

bei der Alkalischmelze des Phenylglycins infolge der hierbei notwendigen hohen Temperatur (300 bis 350°) das Phenylglycin Zersetzung erleidet und somit die Ausbeute an Indigo sehr gering wird, ist bei Verwendung des Natriumamids die Einhaltung einer wesentlich niedrigeren Temperatur (180 bis 240°) möglich, und es ergibt sich deshalb eine viel bessere Ausbeute an Farbstoff:



Das Natriumamidverfahren, durch welches ermöglicht ist, das Phenylglycin, also — da dasselbe durch Einwirkung von Anilin auf Monochloressigsäure dargestellt wird — in letzter Instanz das Anilin zum Ausgangspunkt für die Indigodarstellung zu wählen, wird in großem Maßstabe von den Farbwerken, vorm. Meister, Lucius und Brüning ausgeführt. Die einzelnen Phasen dieser Fabrikation lassen sich durch das Schema zum Ausdruck bringen:



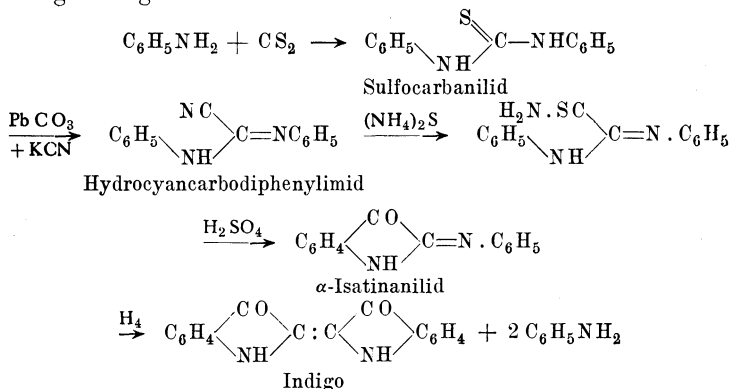
3. Sandmeyer beschrift bei der synthetischen Darstellung von Indigo folgenden Weg¹⁾. Er ging aus von dem bei Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Anilin entstehenden Thio-carbanilid (Diphenylthioharnstoff).

Dasselbe wird durch basisches Bleicarbonat entschwefelt und mittels Cyankaliums in Hydrocyanarbodiphenylimid übergeführt.

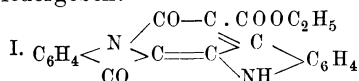
Läßt man auf letzteres Schwefelammonium einwirken, so entsteht das dem Nitril entsprechende Thioamid, welches sich beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure zu α -Isatin-anilid kondensiert. Letzteres wird durch Schwefelammonium

¹⁾ Sandmeyer, Ch. Z. **1900**, II, 927, 929, 1141. Das Verfahren ist der Firma J. R. Geigy & Co. durch eine Reihe von Patenten geschützt.

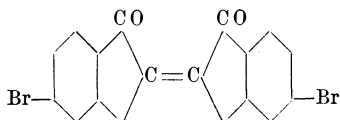
bei gelinder Wärme und noch auf anderen Wegen glatt in Indigo übergeführt:



Wie Th. Posner¹⁾ gefunden hat, läßt sich Indigo mit verschiedenen Estern kondensieren, welche eine reaktionsfähige Methylengruppe enthalten, und zwar unter Bildung neuer Küpenfarbstoffe, welche erheblich rotstichiger färben als der Indigo selbst. Die Konstitution des einen, auf diese Weise aus Indigo und Malonsäurediäthylester entstehenden Farbstoffes, der kurz als Indigomalonester bezeichnet wird, läßt sich z. B. durch die Formel I wiedergeben:



6, 6'-Dibromindigo von der Formel



ist der Farbstoff des antiken Purpurs aus *Murex brandaris*, wie P. Friedländer durch direkten Vergleich des Schneckenfarbstoffes mit dem synthetisch hergestellten Präparat beweisen konnte²⁾. Er bildet kupferglänzende Kriställchen, liefert bei

¹⁾ Posner, D. R.-P. Nr. 281 998. Ch. Z. **1915**, I, 409. Posner und Kemper, Ber. **57**, 1311 (1924).

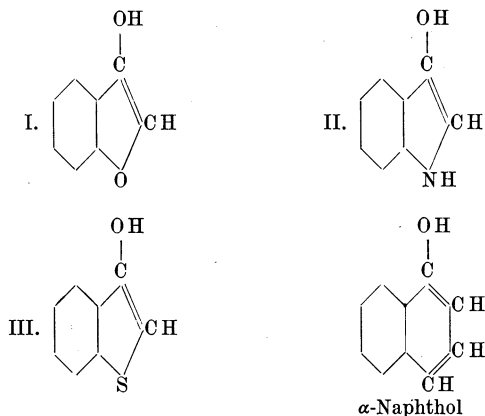
²⁾ P. Friedländer, Ber. **42**, 735 (1909). Ann. **388**, 23 (1912). Ber. **55**, 1655 (1922).

Einwirkung von Natronlauge und Hydrosulfit eine schwach gelb gefärbte Küpe, aus der Baumwolle echt rotstichig violett gefärbt wird. Diese auffallend starke Nuanceverschiebung wird beim Indigoblau nicht nur durch Brom, sondern auch durch Chlor und Methoxyl in der 6, 6'-Stellung hervorgerufen. Es übt also die Substitution in der p-Stellung zur CO-Gruppe einen ganz spezifischen Einfluß aus. In demselben Maße läßt sich der Einfluß der p-Substitution auch bei den unten zu behandelnden Thioindigoderivaten konstatieren.

Tetrabromindigo, der sich durch seine Nuance und seine Echtheitseigenschaften vorteilhaft vom Indigo unterscheidet, kann durch direkte Bromierung von Indigo sowie synthetisch aus der 3, 5-Dibromanthranilsäure erhalten werden ¹⁾.

Thioindigorot und Thionaphthenderivate ²⁾.

Vor einiger Zeit haben P. Friedländer und J. Neudörfer mit dem sogenannten Cumaranon (Ketocumaranon) (I) eine Verbindung kennen gelehrt, die nicht nur in ihrer Atomgruppierung, sondern auch in manchen ihrer Reaktionen große Analogien mit dem Indoxyl (II) aufweist.



Wie diese vereinigt sich auch das Cumaranon mit Aldehyden zu gelb gefärbten Verbindungen, die sich in Eigenschaften,

¹⁾ Ullmann und Kopetschni, Ber. **44**, 425 (1911).

²⁾ P. Friedländer, Ann. **351**, 390 (1907).

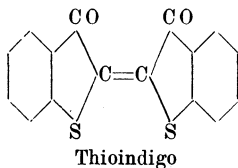
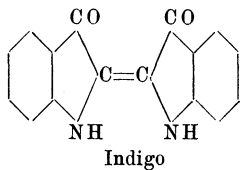
Bildungsweise und Zusammensetzung durchaus den sogenannten Indogeniden von Baeyer an die Seite stellen lassen, und wie Indoxyl läßt sich auch das Cumaranon durch Oxydationsmittel in einen Farbstoff überführen, der vermutlich als das sauerstoffhaltige Analogon des Indigblaus aufzufassen ist, sich von diesem aber durch seine rote Nuance und die sehr viel geringere Stabilität seines Moleküls unterscheidet. Er besitzt kein technisches Interesse.

Es war nun von vornherein, mit Rücksicht auf Erfahrungen, die bei den später zu behandelnden Schwefelfarbstoffen gesammelt worden sind, nicht unwahrscheinlich, daß ein schwefelhaltiger ringförmiger Komplex von der Formel III [Oxythionaphthen¹⁾ genannt] im Vergleich mit dem sauerstoffhaltigen Cumaranon eine wesentlich größere Beständigkeit zeigen würde.

Wie das Thiophen mit dem Benzol, so weist auch das Thionaphthen mit dem Naphthalin große Ähnlichkeit auf, die auch zwischen den Thionaphthenderivaten und den entsprechenden Naphthalinabkömmlingen zum Ausdruck kommt. So ist das Oxythionaphthen (III) mit α -Naphthol in Parallele zu bringen, und in der Tat sind nicht nur die chemischen und physikalischen Eigenschaften der beiden Verbindungen selbst, sondern auch die ihrer entsprechenden Derivate überraschend ähnlich.

Andererseits zeigt das Oxythionaphthen mit dem Cumaranon und mit dem Indoxyl in seinem chemischen Verhalten Analogien.

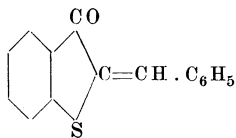
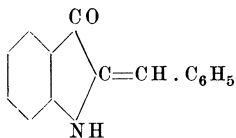
Die Oxydation des β -Oxythionaphthens verläuft nämlich in gleichem Sinne und mit derselben Leichtigkeit wie beim Indoxyl, es entsteht ein Analogon des Indigos, das sich chemisch wie dieses verhält und das der Kürze wegen



¹⁾ Thionaphthen ist die dem Thiophen entsprechende Verbindung, welche Komppa (Ch. Z. 1897, II, 270) sowie Gattermann und Lockhardt [Ber. 26, 2808 (1893)] durch die Überführung des o-Amidochlorstyrols in das entsprechende Merkaptan und Abspaltung von Salzsäure erhielten.

als „Thioindigo“ bezeichnet wird. Vom Indigoblau unterscheidet sich der Thioindigo durch die sehr viel größere Stabilität seines Moleküls und durch seine Nuance, die auffallenderweise fast mit der roten des Farbstoffes aus Cumaranon übereinstimmt.

Analog dem Indoxyl liefert auch das Oxythionaphthen mit aromatischen Aldehyden usw. Kondensationsprodukte, die den sogenannten Indogeniden bzw. den „Oxyindogeniden“ aus Cumaranon in ihrer Bildung und ihren Eigenschaften



sehr ähnlich sind und als Thioindogenide bezeichnet werden.

Ein bequemes Ausgangsmaterial für die Darstellung von Thionaphthenverbindungen liegt in den Arylthioglykolsäuren vor, für deren Darstellung verschiedene Methoden ausgearbeitet werden konnten. Diese Verbindungen bilden sich leicht und glatt bei der Einwirkung von Chloressigsäure auf aromatische Mercaptane; man braucht beide Komponenten nur in verdünnter alkalischer Lösung miteinander zu erwärmen, um eine quantitative Umsetzung zu erzielen.

Ist man für die Darstellung der Mercaptane auf die entsprechenden aromatischen Amine als Ausgangsmaterial angewiesen, so kann man letztere für die Gewinnung der Arylthioglykolsäuren zweckmäßiger in anderer Weise verarbeiten. Wie Friedländer zusammen mit A. Chwala¹⁾ fand, vereinigen sich Diazoverbindungen mit Thioglykolsäure, HS—CH₂—COOH, in verdünnter wässriger Lösung glatt zu gut charakterisierten Verbindungen von der Zusammensetzung Ar.N₂S.CH₂COOH, die sich bei höherer Temperatur in den verschiedensten Lösungsmitteln, häufig fast quantitativ unter Stickstoffentwicklung, in die Arylthioglykolsäuren verwandeln. Man umgeht also hiermit die häufig lästige Darstellung der Mercaptane aus den Aminen.

Für die Darstellung von Oxy- und Amidthionaphthenen und deren Ortho-Carbonsäuren, mit denen sich Friedländer²⁾ und

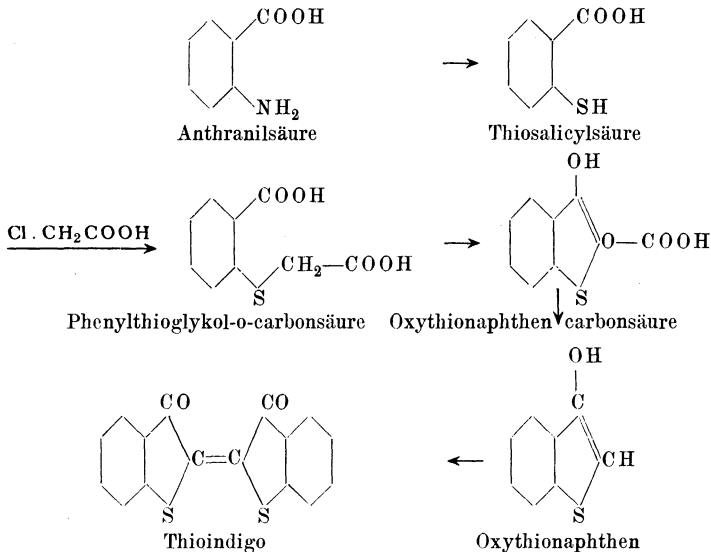
¹⁾ A. Chwala, Inaugural-Dissertation Zürich 1905.

²⁾ Friedländer, Ann. **351**, 390 (1907).

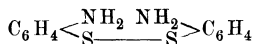
seine Mitarbeiter zunächst beschäftigt haben, ergaben sich somit die nachfolgenden Wege.

Anthranilsäure wurde (nach verschiedenen Methoden) zunächst in Thiosalicylsäure übergeführt und diese durch Einwirkung von Chloressigsäure in Phenylthioglykol-o-carbonsäure umgewandelt. Die gleiche Verbindung konnte aus der diazotierten Anthranilsäure und Thioglykolsäure auch auf dem kürzeren vorstehend skizzierten Wege erhalten werden.

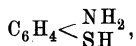
Phenylthioglykolcarbonsäure ließ sich dann nach verschiedenen Methoden durch Wasserentziehung sehr glatt in Oxythionaphthen-carbonsäure bzw. Oxythionaphthen überführen. Aus dem Oxythionaphthen wurde durch Einwirkung verschiedener Oxydationsmittel Thioindigo erhalten. Die einzelnen Phasen sind aus den nachstehenden Strukturformeln ohne weiteres ersichtlich. Beim Vergleich derselben mit der Formelreihe, durch die wir auf S. 188 die Indigosynthese 1 erläutert haben, tritt die Analogie beider Prozesse deutlich vor Augen.



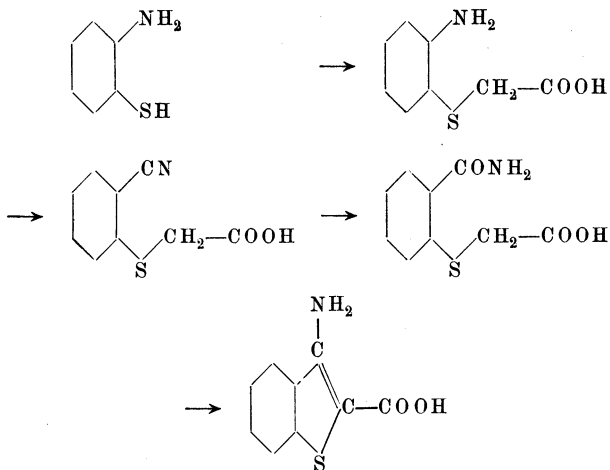
Für die Darstellung der entsprechenden Amidothionaphthenderivate diente das o-Dithioanilin



bzw. dessen Reduktionsprodukt, das *o*-Amidophenylmercaptan



als Ausgangsmaterial. Durch Einwirkung von Chloressigsäure wurde daraus die *o*-Amidophenylthioglykolsäure (bzw. deren bereits bekanntes inneres Anhydrid) dargestellt und in dieser nach dem Sandmeyerschen Verfahren die Amidogruppe durch Cyan ersetzt. Erwärmt man die *o*-Cyanphenylthioglykolsäure mit Natronlauge, so entsteht in auffallend leicht und glatt verlaufender Reaktion direkt Amidothionaphthencarbonsäure. Die Bildung derselben ist so zu erklären, daß durch die Einwirkung von Natronlauge die Cyangruppe zu Carbamid verseift wird und das entstehende Phenylthioglykol-*o*-carbonsäureamid sofort unter Ringschluß Wasser verliert:



Thioindigo kommt unter der Bezeichnung „**Thioindigrot B**“ in den Handel.

Oxydationsmittel greifen den Farbstoff sehr viel schwerer an als Indigblau. Alkalische Reduktionsmittel, wie Zinkstaub und Alkali, Hydrosulfite, ferner Schwefelnatrium führen ihn in ein schwach gelb gefärbtes alkalilösliches Leukoderivat über, dessen alkalische Lösung sich an der Luft wie eine Indigblauküpe mit einer roten „Blume“ bedeckt und aus der sich Textil-

fasern sehr echt rot färben lassen. Die Färbungen übertreffen die des Indigos an Lichtechtheit und Widerstandsfähigkeit gegen Oxydationsmittel.

Schwefelfarbstoffe.

Großes allgemeines Interesse und sehr intensive Bearbeitung von seiten der Industrie haben in neuerer Zeit die sogenannten Schwefelfarbstoffe gefunden. Man ist auf empirischem Wege zu ihnen gelangt, und die Herstellung derselben in der „Schwefelschmelze“ erinnert lebhaft an die Zeiten der Alchimie. Erst in den letzten Jahrzehnten konnte man den Schleier etwas lüften und versuchen, einen Einblick in den Chemismus dieser Farbstoffklasse zu gewinnen. In den zahlreichen Patenten zur Gewinnung von Schwefelfarben sind Darstellungsmethoden beschrieben, in denen sich schon gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen. Aber man ist noch weit davon entfernt, die Synthesen, die sich bei der Entstehung von Schwefelfarbstoffen vollziehen, als Vorgänge bezeichnen zu können, die in theoretischer Klarheit vor uns liegen. Aus diesem Grunde können wir hier dieser Farbstoffklasse trotz ihrer hervorragenden praktischen Bedeutung keinen breiten Raum widmen¹⁾.

Die erste Mitteilung über Schwefelfarbstoffe, die von Croissant und Bretonnière aus dem Jahre 1874, besagt, daß man gelbe und braune Farbstoffe erhalten kann durch Verschmelzen von Schwefelnatrium mit mancherlei pflanzlichen Stoffen, wie Kleie, Sägemehl und Stroh, aber auch aus tierischen Stoffen verschiedener Art. Die entstehenden Produkte färben Baumwolle direkt ohne Beize mit überraschender Echtheit an. Die genannten Chemiker betrieben schon um diese Zeit die fabrikmäßige Darstellung des sogenannten „Cachou de Laval“ aus Sägespänen. Das Produkt findet heute noch Verwendung, wenn auch in bescheidenem Maße. An dasselbe haben sich dann Farbstoffe in verschiedenen Farbtönen angeschlossen.

¹⁾ Es sei hier zur näheren Orientierung insbesondere auf folgende Abhandlungen verwiesen: P. Friedländer und Mauthner, *Zeitschr. f. Farben- u. Textilchemie* **3**, 303 (1904); P. Friedländer, *Fortschr. d. Teerfabrikation* **6**, 614; **7**, 481; *Zeitschr. f. angew. Chem.* **19**, 615 (1906); H. Wichelhaus, *Ber.* **40**, 126 (1907); Schultz, *Farbstofftabellen* (1923).

R. Vidal hat im Jahre 1893 in einer größeren Anzahl von Patenten dargelegt, daß aromatische Amine, Phenole und Aminophenole durch Erhitzen mit Schwefel und Schwefelnatrium Farbstoffe liefern, welche aus der Lösung in Schwefelnatrium Baumwolle direkt in tiefbraunen bis blauschwarzen Nuancen färben. Wie groß die Anzahl der möglichen Schwefelfarbstoffe ist, geht daraus hervor, daß es kaum eine aromatische Substanz gibt, welche nicht bei geeigneter Behandlung mit Schwefelnatrium und Schwefel einen Schwefelfarbstoff liefert. Vidal äußerte die Ansicht, daß bei der Schwefelnatriumschmelze p-Amidophenole — p-Amidophenol bzw. p-Amido-o-kresol lieferten das wichtige Vidalschwarz — zunächst zu Diphenylaminderivaten kondensieren, welche dann weiter in mehr oder weniger komplizierte Thiodiphenylaminderivate übergehen. Das gab Veranlassung, als Ausgangsmaterial direkt Diphenylaminderivate zu benutzen.

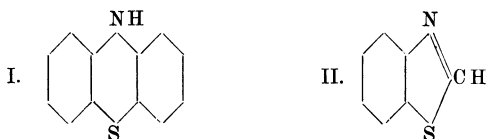
So wurde von der Firma L. Casella & Co. das Immedialschwarz aus Dinitrooxydiphenylamin dargestellt, dem zahlreiche andere Produkte folgten.

Für die technische Gewinnung der als Ausgangsmaterialien erforderlichen Diphenylaminderivate sind zwei Methoden anzuführen: a) Nitrodiphenylaminderivate können durch Wechselwirkung von nitrierten Chlorbenzolen (Chlorbenzolsulfosäuren, -carbonsäuren) mit beweglichem Chlor und aromatischen Aminen (Aminophenolen usw.) erhalten werden. b) Amino- und Oxydiphenylaminderivate sind als Leukobasen von Indophenolen leicht zugänglich. Übrigens lassen sich die Indophenole auch direkt verwenden. Aus den Nitrodiphenylaminderivaten resultieren vorzugsweise schwarze, aus den Amidooxydiphenylamin-, deren N-Alkyl- und N-Arylderivaten bei vorsichtiger Schwefelung blaue Farbstoffe. Letztere lassen sich, namentlich durch Zusatz von Kupfersalzen zur Schwefelnatriumschmelze, nach Grün nuancieren.

Bei Anwesenheit m-substituierender, nicht abspaltbarer Gruppen in den Diphenylaminderivaten entstehen braune Produkte, die in ihrer Konstitution verwandt sein dürften mit den braunen, gelbbraunen und fast reingelben Farbstoffen, welche bei der Schwefelung einfacherer aromatischer Verbindungen auftreten.

In der Technik werden zur Erzeugung der letztgenannten Nuancen vorzugsweise m-Diamine und deren Kernsubstitutionsprodukte, z. B. Toluylendiamin, entweder für sich allein oder in Mischung mit anderen Basen, wie Benzidin, benutzt.

Betrachtungen über die chemischen Vorgänge, die bei der Bildung der Schwefelfarbstoffe stattfinden und über deren Konstitution hat insbesondere P. Friedländer (l. c.) an- gestellt. Hiernach sollen bei den verschiedenen Schwefelfarbstoffdarstellungen in allen Fällen zunächst aromatische Mercaptane oder Polymercaptane (in o-Stellung zu N oder O) auftreten, die sich allerdings als solche nicht nachweisen lassen, da sie leicht in weitere Kondensationsprodukte übergehen, nämlich in Thio- diphenylamine, wenn als Ausgangsmaterialien Diphenylamin- derivate dienen oder aromatische Verbindungen, die zur Diphenyl- aminbildung disponiert sind, oder aber in Thiazole bei aroma- tischen Verbindungen, welche gelbe bis braune Farbstoffe liefern. Das Endresultat dieser theoretischen Spekulationen wäre also, daß in der überwiegenden Mehrzahl in den blauen und schwarzen Schwefelfarbstoffen Derivate des Thiodiphenylamins (I), in den gelben und braunen solche des Thiazols (II) vorliegen.

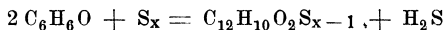


Mit dieser Auffassung können auch die Eigenschaften der Schwefel- farbstoffe gut in Einklang gebracht werden. Die technisch wichtigste Eigenschaft der Schwefelfarbstoffe, ungebeizte Baum- wolle in schwefelalkalischem Bade direkt zu färben, dürfte nach Friedländer überhaupt nicht von der Konstitution abhängen.

Verschiedene Beobachtungen über die aus Diphenylamin- derivaten entstehenden Schwefelfarbstoffe gaben R. Möhlau¹⁾ Veranlassung, gemeinsam mit Fr. Seyde zu untersuchen, ob bei der Entstehung derartiger Farbstoffe der Schwefel lediglich zur Bildung des Parathiazinringes und zur Schaffung von Sulhydrat- gruppen verwendet wird, oder ob ihm noch andere Funktionen zugewiesen sind.

¹⁾ R. Möhlau, Ch. Z. **1907**, 936.

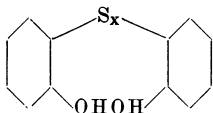
Um über diese Frage Klarheit zu erlangen, unterwarf er das einfachste Phenol der Einwirkung von Natriumpolysulfid. Wird Phenol (oder Phenolalkali) mit Natriumpolysulfid bis zum Verschwinden der Schwefelwasserstoffentwicklung auf Temperaturen zwischen 100 und 115° erhitzt, so spielt sich eine Reaktion ab, die im wesentlichen durch die Gleichung



wiedergegeben werden kann.

Die Zahl der in das Phenol eintretenden Schwefelatome hängt ab von der Menge des angewandte Natriumsulfid in Polysulfid umwandelnden Schwefels, welches letzterer zur Bildung des geschwefelten Phenols (und von Schwefelwasserstoff) vollständig verbraucht wird. Es ist auf diese Weise bisher gelungen, bis zu acht Atomen Schwefel in das Doppelmolekül Phenol einzuführen.

Nach den Eigenschaften der Verbindungen liegt es am nächsten, anzunehmen, daß dieselben o-Dioxyphenylpolysulfide sind,



in welchen eine in o-Stellung zu den Hydroxylen eingefügte Kette von x Schwefelatomen zwei Phenolreste miteinander verknüpft hat. Mit dieser Auffassung steht im Einklang die Abspaltbarkeit von Schwefel unter dem Einfluß ätzender Alkalien, die Rückbildung von Phenol durch Jodwasserstoff und Phosphor bei Wasserbadtemperatur, die Kombinationsfähigkeit dieser Verbindungen mit Diazokomponenten zu Azokörpern und ihre Überführbarkeit in Schwefelfarbstoffe beim Zusammenoxydieren mit Dialkyl-p-phenylendiaminthiosulfonsäure. Diese (blauen) Schwefelfarbstoffe erteilen der Baumwollfaser eine um so grünlichere blaue Farbe, je schwefelreicher das zu ihrer Synthese benutzte Dioxyphenylpolysulfid ist.

Besteht die Auffassung Möhl aus bezüglich der Konstitution der aus Phenol und Natriumpolysulfid resultierenden geschwefelten Phenole zu Recht, so ergibt sich einerseits eine bemerkenswerte Stabilisierung des Wasserstoffpersulfids durch die Einführung aromatischer Reste, andererseits die Wahrscheinlichkeit, daß unter

den in der Schwefelnatriumschmelze gebildeten Thiazin-(Thiazol-, Azin-, Azonium-) Farbstoffen mit Merkaptan- bzw. Disulfidgruppen auch solche mit Polysulfidketten anzutreffen sein werden. Letztere Farbstoffe würden als aromatische Abkömmlinge von Wasserstoffpersulfiden anzusprechen sein.

Die Industrie hat bisher eine Unzahl von Schwefelfarbstoffen auf den Markt gebracht, so daß eine Reihe geschlossener Sortimente in allen Nuancen zur Verfügung stehen; allerdings sind rote Farbstoffe noch nicht in wünschenswerter Vollkommenheit vorhanden. Der auf S. 193 behandelte Thioindigo kann nämlich nach seiner Herstellung und wegen des Fehlens von SH-Gruppen nicht als typischer Schwefelfarbstoff angesehen werden, wenn er sich auch färberisch wie ein solcher verhält.

Wir führen als weitere Beispiele an: Katigengrün 2 G, Katigenschwarz, Katigenindigo B und Katigengelbbraun R extra der Farbfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.

Farbstoffe der Indanthrenklasse.

Auf dem Anthrachinongebiet nehmen in neuerer Zeit die sauerziehenden Produkte und die Farbstoffe der Indanthrenklasse sowohl in wissenschaftlicher als auch in technischer Beziehung das Interesse in hohem Maße in Anspruch.

Erst vor etwa 20 Jahren tauchte das wegen seiner großen Echtheit so wertvolle blaue Indanthren auf, dem alsbald im Flavanthren ein Gelb von ähnlichen Eigenschaften folgte. Jetzt existieren blaue, gelbe, graue, braune, violette, dunkelblaue und grüne Farbstoffe vom Indanthrentypus, die alle die vorzüglichen Echtheitseigenschaften des Indanthrens besitzen.

Indanthren und Flavanthren wurden von R. Bohn in der Badischen Anilin- und Sodafabrik¹⁾ entdeckt, die die Angaben über deren Darstellung in einer Reihe von Patentschriften

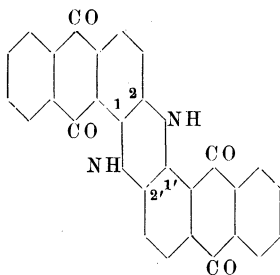
¹⁾ Darstellung von Indanthren: D. R.-P. 129 845; Zusätze: 129 846, 129 847, 129 848, 135 407, 135 408; Darstellung einer Mischung von Indanthren mit Flavanthren: D. R.-P. 139 633; Zusatzanmeldung B 32 215; Darstellung von Bromindanthren: D. R.-P. 138 167; Färbverfahren für Indanthren: D. R.-P. 139 834; Zusatzanmeldung B 31 534; Druckverfahren: D. R.-P. 132 402, 140 573. Wir verweisen besonders auf den Vortrag von R. Bohn: „Über die Fortschritte auf dem Gebiete der Küpenfarbstoffe.“ Ber. 43, 987 (1910).

niedergelegt hat. Die Untersuchung beider vom wissenschaftlichen Standpunkt aus geschah durch R. Scholl und seine Schüler¹⁾.

Über die Darstellung des Indanthrens sei folgendes ausgeführt: Wird β -Amidoanthrachinon bei 200 bis 300^o mit Kalihydrat verschmolzen, so entsteht das Kaliumsalz einer blauen Hydroverbindung des Indanthrens, das beim Auflösen der Schmelze in Wasser unter Luftzutritt das blaue Indanthren ausscheidet. Gleichzeitig entsteht hierbei, sofern das Alkali bei relativ niedriger Temperatur (150 bis 200^o) zur Anwendung kommt, Alizarin, während es bei Anwendung höherer Reaktionstemperatur weiter verändert und in ein braunes, alkalilösliches Produkt (Flavanthren) verwandelt wird. In beiden Fällen ist der blaue Farbstoff infolge seiner Alkaliunlöslichkeit leicht von diesen Begleitern zu trennen.

Beide Farbstoffe, Indanthren und Flavanthren, entstehen, wie M. Kunz gefunden hat, nebeneinander in wechselnden Mengen, wenn man β -Amidoanthrachinon statt mit schmelzendem Kali mit sauren Oxydationsmitteln wie Chromsäure, Braunstein und Schwefelsäure, Bleisuperoxyd und Eisessig oder mit Salpetersäure behandelt.

Das durch die Schönheit und Echtheit seiner blauen Färbungen ausgezeichnete Indanthren hat, wie R. Scholl aus dessen Entstehungsweise und gesamtem chemischen Verhalten schließt, die folgende Konstitution und ist hiernach als Abkömmling des Dihydrophenazins aufzufassen:

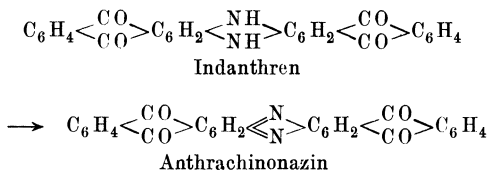


Indanthren = N-Dihydro-1, 2, 2', 1'-anthrachinonazin

¹⁾ Untersuchungen von R. Scholl und seinen Mitarbeitern über Indanthren und Flavanthren: Ber. **36**, 3410, 3427 (1903); **40**, 320, 326, 390, 395, 924, 933, 1691 (1907); **44**, 1727 (1911).

Indanthren ist außerordentlich beständig. Infolge seiner Unlöslichkeit läßt es sich nicht direkt auf der Faser befestigen, gibt aber mit alkalischer Hydrosulfitlösung ein blaues, alkalilösliches, gegen Luftsauerstoff höchst empfindliches Reduktionsprodukt und wird in dieser Form auf die Faser gebracht. Es ist, wie der Indigo, ein blauer Küpenfarbstoff, der erste echte Küpenfarbstoff der Anthracenreihe, und hat deshalb den Namen Indanthren erhalten. Infolge der starken Alkalität seiner Küpe ist es nicht für Wolle, sondern nur für Baumwolle verwendbar.

Siedende verdünnte Salpetersäure vom spez. Gew. 1,24 oder konzentrierte Säure vom spez. Gew. 1,4 und von Zimmertemperatur oxydieren Indanthren zu Anthrachinonazin:



Außer dem Indanthren finden auch zahlreiche Halogen-substitutionsprodukte und sonstige Abkömmlinge desselben (z. B. Algolblau 3 G, Algolgrün G) ausgedehnte Anwendung als Küpenfarbstoffe.

Die Reduktion des Indanthrens mit energischen Reduktionsmitteln, z. B. mit alkalischem Hydrosulfit auf dem siedenden Wasserbad, nimmt folgenden Verlauf:

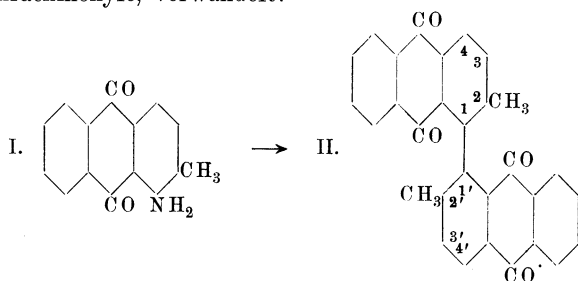
Indanthren \rightarrow blaue Küpe (N-Dihydro-anthrachinon-anthrahydrochinonazin) \rightarrow N-Dihydro-anthrachinon-anthranolazin \rightarrow N-Dihydro-anthrahydrochinon-anthranolazin \rightarrow Anthranonazin.

Flavanthren.

Wird das Verschmelzen des β -Amidoanthrachinons mit Kali bei sehr hoher Temperatur, nämlich bei 330 bis 350°, vorgenommen, die Schmelze unter Luftzutritt in Wasser gelöst und werden die alkalilöslichen Nebenprodukte der Reaktion durch Filtrieren entfernt, dann erhält man, wie vorstehend bereits angedeutet, an Stelle des Indanthrens das Flavanthren, in dem einer der merkwürdigsten Farbstoffe vorliegt, die je hergestellt

worden sind. Ein gelber Küpenfarbstoff der Anthrachinonreihe, gibt es bei alkalischer Reduktion, z. B. mit alkalischem Hydro-sulfit, wie Indanthren eine dunkelblaue Küpe, die große Ver-wandtschaft zur ungebeizten Pflanzenfaser besitzt. Die Faser wird mit tiefblauer Farbe angefärbt, die an der Luft in wenigen Minuten in das schöne widerstandsfähige Gelb des Flavanthrens übergeht. Seine eigenartigen Eigenschaften werden bedingt durch eine eigenartige, bisher ohne Analogie dastehende Ver- knüpfung und kompakte Gruppierung von Anthrachinon- komplexen, wie sie die umstehende Formel zeigt.

Sie ist durch die *Synthese* festgestellt worden, die ausgeht vom 2-Methyl-1-amidoanthrachinon (I). Dasselbe wird nach bekannten Methoden in 2,2'-Dimethyl-1,1'-dianthra- chinonyl (II), den ersten Vertreter der bis dahin unbekanntem Dianthrachinonyle, verwandelt:



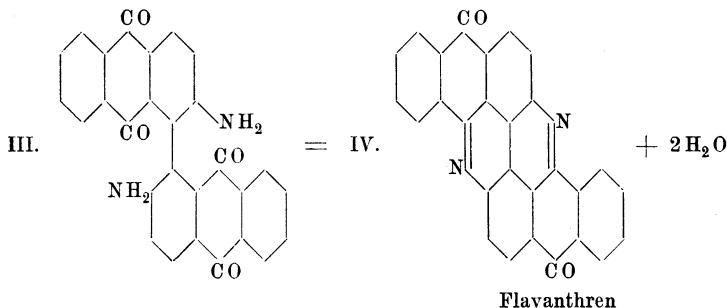
Zu diesem Zwecke kann man das 2-Methyl-1-amido-anthrachinon entweder über die Diazoverbindung in das 2-Methyl-1-jod-anthra- chinon überführen und letzteres nach der Methode von F. Ull- mann¹⁾ mit Kupferpulver erhitzen, oder das Diazoniumsulfat mit Kupferpulver und Essigsäureanhydrid erhitzen nach der Methode von Knoevenagel²⁾.

Das Dimethyldianthrachinonyl wird durch Oxydation in die entsprechende Dianthrachinonyldicarbonsäure, diese in das Säurechlorid, das Chlorid in das Säureamid übergeführt. Bei dem Versuch, aus dem Säureamid mittels Brom und Kali- lauge das Diaminodianthrachinonyl (III) zu gewinnen, erhält man statt dessen einen Farbstoff, der die Bestandteile zweier

¹⁾ F. Ullmann, Ann. **332**, 48 (1904).

²⁾ Knoevenagel, Ber. **28**, 2049 (1895).

Moleküle Wasser weniger enthält als das Diamin und aus letzterem nach der Gleichung



entstanden ist. Dieser Farbstoff erwies sich als identisch mit Flavanthren.

Gewinnung sonstiger vom Anthracen sich herleitender Farbstoffe.

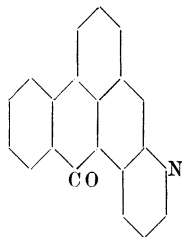
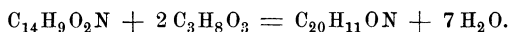
Im Anschluß an die Indanthrenfarbstoffe ist noch hervorzuheben, daß man in neuerer Zeit zur Gewinnung anderer vom Anthracen sich herleitender Farbstoffe verschiedene Reaktionen von allgemeiner Gültigkeit ausgearbeitet hat, die in zahlreichen Patentschriften niedergelegt sind.

Im Vordergrund stehen solche zur Gewinnung von Oxyanthrachinonen aus sonstigen Anthrachinonabkömmlingen. Die Einführung von Hydroxylgruppen durch die Alkalischnmelze ergibt bei Alizarinsulfosäuren das 1, 2, 5-Trioxyanthrachinon. Die Hydroxylierung mit Schwefelsäure unter Zusatz von Borsäure führt bei Anwendung auf Alizarin zu der gleichen Verbindung, aus α -Amidoanthrachinonsulfosäuren und deren Derivaten entstehen hierbei in saurem Bade violett, auf Chrombeize blau färbende Produkte.

Viel angewandt zur Herstellung von echten sauerziehenden, meist blauen und grünen Alizarinfarbstoffen ist die Kondensation von substituierten Alizarinen mit aromatischen Aminokörpern, wobei der Arylrest an die Stelle eines Chloratoms, einer Nitro-, Oxy-, Amido- oder Sulfogruppe tritt. So z. B. kondensieren sich in der angedeuteten Richtung Bromamidooxyanthrachinon mit Sulfosäuren und Carbonsäuren aromatischer

Amine, Polyoxyanthrachinonsulfosäuren mit aromatischen Aminen, deren Sulfosäuren und mit Ammoniak.

Endlich sei noch erwähnt die Bildung von Farbstoffen durch Anschließen von Kohlenstoffringen an Anthrachinonderivate auf folgendem Wege¹⁾. Bei Anwendung der Skraupschen Chinolinsynthese auf β -Amidoanthrachinon beteiligt sich außer dem für die Entstehung des Chinolinringes notwendigen Glycerinmolekül noch ein zweites an der Reaktion, so daß ein Anthrachinonchinolin resultiert, an welches sich noch ein weiterer Benzolkern angegliedert hat, das Benzanthronchinolin, dem wahrscheinlich die untenstehende Formel zukommt. Es ist also durch Kondensation von 1 Mol. β -Aminoanthrachinon mit 2 Mol. Glycerin entstanden nach der Gleichung:



Benzanthronchinolin

Ein analoges Verhalten zeigen andere Aminoanthrachinone, welche eine Aminogruppe in β -Stellung enthalten²⁾, wie 2, 6- und 2, 7-Diaminoanthrachinon und die entsprechenden Sulfosäuren. Die Benzanthrone sind wichtige Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Indanthrenfarbstoffen. So z. B. liefert das Benzanthronchinolin beim Verschmelzen mit Alkalien den violettblauen Küpenfarbstoff Cyananthren.

Wenn die vorstehenden Ausführungen über Gewinnung neuer Farbstoffe auch nur skizzenhaft sind, so ist doch daraus ersichtlich, daß die synthetische Chemie hier rastlos an der Arbeit ist, Neues und Brauchbares zu schaffen. So erkennen

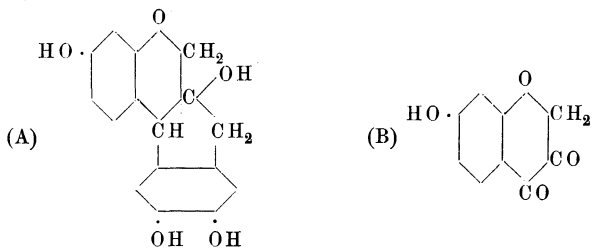
¹⁾ Man vgl. D. R.-P. Kl. 12, Nr. 171 939 der Badischen Anilin- und Sodafabrik; Ch. Z. 1906, II, 573.

²⁾ Das β -Aminoalizarin liefert bekanntlich bei der Kondensation mit Glycerin, z. B. in schwefelsaurer Lösung, das Alizarinblau, d. h. das Chinolin des Alizarins.

wir als Frucht des segensreichen Zusammenarbeitens von Wissenschaft und Technik, daß von den Farbstoffen aus dem Pflanzen- und Tierreich es nur noch wenige sind, die den künstlichen Teerfarbstoffen noch nicht weichen mußten. Und auch diese wenigen dürfte in Zukunft die Synthese durch gleichwertige oder gar bessere ersetzen. So sei nur darauf hingewiesen, daß sich ein aussichtsreiches Feld der Tätigkeit bietet im Ersatz von Blauholz, das immer noch in großen Mengen verbraucht wird. Schon fangen die schwarzen, sauerziehenden Azofarbstoffe an, es in verschiedenen Zweigen der Färberei zu verdrängen, und die Zeit dürfte nicht mehr allzu fern sein, wo das Blauholz das Los der Krapp-Pflanze teilen muß.

Synthese vom Schall-Dralleschen Abbauprodukt des Brasilins¹⁾.

In einer Arbeit, die für die Frage nach der Konstitution des Brasilins, des färbenden Prinzip des Rötholzes, grundlegend war, zeigten Schall und Dralle²⁾, daß sich dieser Stoff in alkalischer Lösung zu einer Verbindung der empirischen Formel $C_9H_6O_4$ abbauen läßt. Feuerstein und v. Kostanecki³⁾ bauten den Dimethyläther dieser Verbindung zum Fisetoldimethyläther ab. Daraus ergab sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß die Schall-Drallesche Verbindung ein Oxychromonol von der Formel B sei. Aus der von P. Pfeiffer (1904) aufgestellten Formel A des Brasilins läßt sich die Bildung eines Oxychromonols B beim oxydativen Abbau leicht verstehen.



¹⁾ P. Pfeiffer und J. Oberlin, Ber. **57**, 208 (1924).

²⁾ Schall und Dralle, Ber. **21**, 3017 (1888); **22**, 1559 (1889); **25**, 19 (1892); **27**, 528 (1894).

³⁾ Feuerstein und v. Kostanecki, Ber. **32**, 1024 (1899).

Methoxy-chromanon, welches aus Resorcin über Resacetophenon, Päonol (Resacetophenonmonomethyläther) und Methoxy-chromon, durch Reduktion des letzteren mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platinmohr erhalten worden war. Die einzelnen Phasen der Synthese lassen sich demnach wie nebenstehend zusammenstellen.

Anthocyane [Blüten-, Beeren- und Wurzelfarbstoffe] ¹⁾

Unter der Bezeichnung Anthocyane faßt man die Farbstoffe der Blüten und Beerenfrüchte zusammen, also die Schmuck- und Lockfarben des Pflanzenreichs. Sie haben phenolischen Charakter und bilden demzufolge Metallsalze. Sie sind stickstofffrei und dennoch basisch. Auf ihre basische Natur läßt sich ihre Isolierung viel besser gründen als auf die phenolischen Eigenschaften. Mit Mineralsäuren und mit organischen Säuren bilden die Anthocyane gut kristallisierende Salze. Es sind Oxoniumsalze; den vierwertigen Sauerstoff nimmt Willstätter in ihnen chinoid gebunden an, um die stark basischen Eigenschaften zu erklären.

Die Verbindungen der Anthocyane mit Säure sind rot, ihre neutrale Form, die als Phenolbetain aufzufassen ist, violett und die Alkalisalze blau. Viele Variationen der Blütenfarben beruhen auf dem Vorkommen dieser drei Verbindungsformen. Die Anthocyane entfärben sich in ihren Lösungen zufolge Isomerisation. Durch hydrolytische Dissoziation entsteht aus dem Salze die Farbbase, die sich durch Wanderung des Hydroxyls vom Sauerstoff an Kohlenstoff in eine Pseudobase, in ein Carbinol, verwandelt. Die Reaktion entspricht daher der Bildung von Rosanilin aus Fuchsin. Die Anthocyane sind Glucoside, bei kurzem Erhitzen mit 20 proz. Salzsäure werden sie vollständig gespalten in Zucker und die eigentlichen Farbstoffkomponenten, die **Anthocyanidine** genannt worden sind. Die Verteilung zwischen Amylalkohol und verdünnter Säure ermöglicht Anthocyan und Anthocyanidin zu unterscheiden. Das Glucosid

¹⁾ R. Willstätter und A. E. Everest, *Ann.* **401**, 189 (1914). R. Willstätter, *Ber.* **47**, 2865 (1914). R. Willstätter und L. Zechmeister, *Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch.* **1914**, 886. D. D. Pratt und R. Robinson, *Journ. Chem. Soc.* **121**, 1577 (1922); **123**, 745 (1923); **125**, 188, 199 (1924).

wird von der verdünnten Säure aufgenommen, das zuckerfreie Derivat geht quantitativ in den Amylalkohol über.

Das erste, in Kristallen des Chlorids erhaltene Anthocyan war der Farbstoff der Kornblume, das Cyanin von Willstätter und Everest; in der blauen Blüte findet es sich als Kaliumsalz. Der Farbstoff der Rose hat sich als identisch mit dem Cyanin erwiesen. Das Cyanin zerfällt in 2 Mol., Glucose und in Cyanidin. Der Farbstoff der Preiselbeere, das Idaein, ist eine Verbindung des nämlichen Cyanidins. Das Idaein besteht aus je 1 Mol. Galaktose und Cyanidin. Dem Cyanidin kommt als Chlorid die Formel $C_{15}H_{11}O_6Cl$, in der säurefreien Form die Formel $C_{15}H_{19}O_6$ zu. Das Anthocyan der Scharlachpelargonie ist das Diglucosid eines Anthocyanidins (Pelargonidin), welches um ein Sauerstoffatom ärmer ist als Cyanidin. Seine Formel ist also $C_{15}H_{10}O_5$. Das Anthocyan des Rittersporns (*Delphinium consolida*) findet sich in der violetten Blüte als Farbbase. Dieses Delphinin ist etwas komplizierter zusammengesetzt, bei der Hydrolyse zerfällt es in 2 Mol. Glucose, 2 Mol. p-Oxybenzoesäure und 2 Mol. des Anthocyanidins. Letzteres, das Delphinidin, entspricht als Chlorid der Formel $C_{15}H_{11}O_7Cl$, enthält also ein Atom Sauerstoff mehr als Cyanidin. Die Derivate des Delphinidins scheinen in den tiefvioletten und blauen Blüten und Früchten verbreitet zu sein. Willstätter und seine Mitarbeiter haben nämlich vier andere Anthocyane gewonnen, die sich von Methyläthern des Delphinidins ableiten. Es sind das Oenin, der Farbstoff der Weintraube, dessen Anthocyanidin, dem Oeninidin, die Formel $C_{17}H_{14}O_7$ zukommt; ferner ein isomerer Dimethyläther (mit anderer Stellung eines Methyls), das Anthocyanidin aus der Waldmalve, Malvidin, welches mit 2 Mol. Glucose verbunden auftritt. Einen Monomethyläther des Delphinidins erhält man bei der Hydrolyse zweier einander sehr ähnlicher Anthocyane. Der Farbstoff der Heidelbeere und derjenige der Stockrose oder schwarzen Malve (*Althaea rosea*) sind Monoglucoside, denen dasselbe Anthocyanidin zugrunde liegt, das Myrtilidin genannt worden ist. Eine alte strittige Frage, ob das Anthocyan des Rotweins und der Heidelbeere identisch sind, wird dadurch gelöst. Sie sind verschieden. Die Mengen der Anthocyane in den Pflanzenteilen

schwanken in weiten Grenzen. Sie sind in manchen Blüten sehr groß, bei Pelargonie und Waldmalve $6\frac{1}{2}$ bis $7\frac{1}{2}$ Proz. der trockenen Blüte, bei den Beerenfrüchten viel niedriger, z. B. bei der Preiselbeere 0,4 Proz. der getrockneten Beerenhaut.

Die Anthocyanidine stehen nach ihrer empirischen Zusammensetzung in naher Beziehung zu den in den Pflanzen sehr verbreiteten gelben Beizenfarbstoffen, besonders zu den Farbstoffen der Flavon- und Flavonolgruppe, welche durch analytische Untersuchungen namentlich von H. Hlasiwetz und L. Pfaundler und in neuerer Zeit von A. G. Perkin sowie J. Herzig, und durch die erfolgreichen Synthesen von St. v. Kostanecki¹⁾ und seinen Mitarbeitern (J. Tambor, V. Lampe u. a.) gründlich erforscht sind. Das Cyanidin in seiner säurefreien Form ist isomer mit Luteolin und Kämpferol; Pelargonidin ist isomer mit Apigenin und Galangin, Delphinidin ist isomer mit Quercetin und Morin.

Die Farbstoffe sind Oxoniumverbindungen, welche sich von dem Phenopyrylium oder Benzopyrylium ableiten, das H. Decker²⁾ und Th. v. Fellenberg synthetisch erhalten haben. Der Unterschied zwischen Flavonen und Anthocyanen liegt nur darin, daß die einen Pyrone, die anderen Pyryliumverbindungen sind.

Synthese des Pelargonidins und Cyanidins³⁾.

Untersuchungen über den Abbau der Anthocyanidine in der Alkalischemelze und über die Reduktion des Quercetins in saurer Lösung haben den Zusammenhang zwischen Flavonolfarbstoffen und Anthocyanen klargelegt. Für die Synthese der letzteren waren danach die Wege vorgezeichnet durch die eben zitierte Arbeit von H. Decker und Th. v. Fellenberg: „Über Phenopyrylium und höhere homologe und isologe Pyryliumringe.“

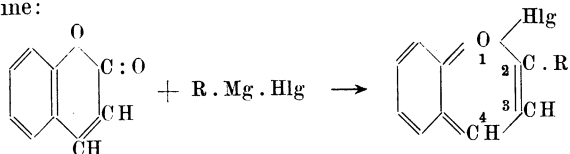
¹⁾ St. v. Kostanecki und Mitarbeiter, Synthese von: Chrysin, Ber. **32**, 2448 (1899); **37**, 3167 (1904); Apigenin, Ber. **33**, 1988 (1900); **38**, 931 (1905); Luteolin, Ber. **33**, 3410 (1900); **37**, 2625 (1904); Fisetin, Ber. **37**, 784 (1904); Quercetin, Ber. **37**, 1402 (1904); Kämpferol, Ber. **37**, 2096 (1904); Morin, Ber. **39**, 625 (1906).

²⁾ H. Decker und Th. v. Fellenberg, Ann. **356**, 281 (1907); **364**, 1 (1908).

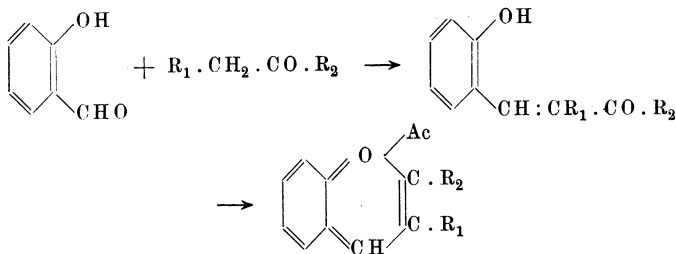
³⁾ R. Willstätter, L. Zechmeister und W. Kindler, Ber. **57**, 1938 (1924).

Zwei Methoden waren für die Synthese der Pyryliumderivate gegeben, nämlich:

1. Die Anlagerung von Magnesium-arylhalogeniden an Cumarine:



2. Die Kondensation von o-Oxy-benzaldehyden mit Aldehyden und Ketonen und darauf folgende Ringschließung:

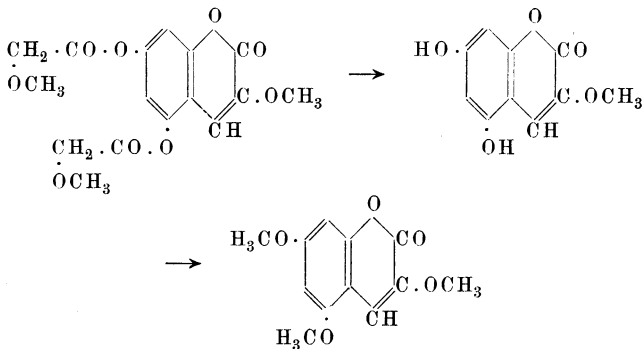


Von diesen beiden Wegen wurde von Willstätter und seinen Schülern zunächst die Reaktion eines Cumarins mit Magnesium-arylhalogeniden vorgezogen, da sie von einem zweckmäßig gewählten Cumarin aus allein durch Abänderung des Aryls der Grignardschen Verbindung zu einer Reihe von Anthocyanidinen zu führen versprach.

Die besondere Aufgabe für die Synthese der Blütenfarbstoffe lag in der Einführung des Hydroxyls in die Stellung 3 des Pyryliumkernes, wofür es noch keine gute Methode gab. Die bisher bekannten Anthocyanidine enthalten alle dieses Hydroxyl; sie stehen zu den einfacheren Phenylbenzopyrylium- (oder Flavylum-) Verbindungen in demselben Verhältnis wie die Flavonole zu den Flavonen. Gerade die Einführung des Flavonolhydroxyls hat bei der Synthese der natürlichen gelben Beizenfarbstoffe, die St. v. Kostanecki und seinen Schülern zu verdanken ist, eine besondere Schwierigkeit geboten. Aus den Dihydroverbindungen der Flavone, den Flavanonen, die als Zwischenprodukte der Synthese erhalten wurden, gingen die Flavonole hervor durch Nitrosierung mit salpetriger Säure

und hydrolytische Spaltung der Isonitrosoderivate, also nach dem alten Verfahren der Umwandlung von Ketonen in α -Diketone.

Die neue, von Willstätter und seinen Schülern ausgearbeitete Methode für die Einführung des Hydroxyls in den Pyryliumkern besteht nun in der Anwendung von Glykolsäure, deren alkoholisches Hydroxyl durch ein Methyl geschützt ist, zur Cumarinsynthese. In Übereinstimmung mit früheren Erfahrungen über den Verlauf der Perkinischen Synthese zeigt es sich, daß die Methoxyessigsäure hinsichtlich der Kondensationsfähigkeit ihres Methylens nicht hinter der Essigsäure zurücksteht. Die Cumarinbildung wird dadurch besonders glatt, daß man auch als Kondensationsmittel die Methoxyessigsäure in der Form ihres Anhydrids anwendet. Das Kondensationsprodukt des Phloroglucinaldehyds besteht dann aus einer einheitlichen Verbindung, dem Di-methoxyacetyloxymethoxycumarin, das durch Entacylierung mit verdünnter Alkalilauge und Methylierung mit Diazomethan zweckmäßig umgeformt wird:



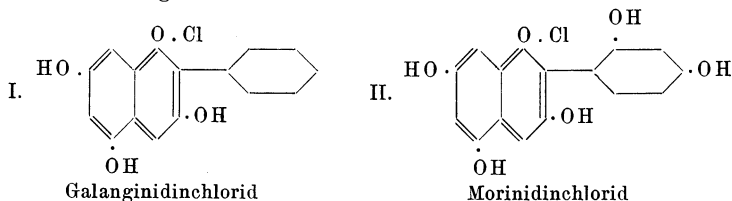
Das Trimethoxycumarin verbindet sich mit Phenol und mit Brenzcatechin, die in Form von Magnesiumverbindungen des 4-Brom-anisols und 4-Jodveratrols zur Reaktion gebracht werden, zu den Methyläthern der Tetra- und Pentaoxyppyryliumverbindungen, und daraus gehen bei der Entmethylierung mit Jodwasserstoffsäure die freien Anthocyanidine hervor.

Die Oxyphenylverbindung wurde mit dem Pellarгонidin identifiziert, das aus den Anthocyanen der Pelargonie, Dahlie, Aster u. a. erhalten worden ist, die o-Dioxyphenylverbindung war identisch mit dem Cyanidin, der zucker-

Dieser Weg war zuerst, schon im Jahre 1907, von W. H. Perkin¹⁾ und R. Robinson angebahnt worden.

2-Oxy-4, 6-dimethoxybenzaldehyd (I), nach dem Verfahren von Dimroth und Zoeppritz²⁾ aus Phloroglucindimethyläther gewonnen, gibt mit β -Resorcyaldehyd (II) das Tetramethylpelargonidinchlorid (III), aus dem Pelargonidinchlorid mit allen Eigenschaften der natürlichen Verbindung erhalten wurde.

Willstätter³⁾ und O. Th. Schmidt haben die von ihnen zunächst am Pelargonidin und Cyanidin erprobte Synthese von Anthocyanidinen durch Addition weiterer Arylmagnesiumhalogenide an Trimethoxy-cumarin auf neue Phenyl-benzopyryliumverbindungen ausgedehnt. Die Vereinigung mit Brombenzol führt zum niedrigeren Sauerstoffhomologen des Pelargonidins, dem 2-Phenyl-3, 5, 7-trioxy-benzopyryliumchlorid (I), die Reaktion mit Jod-resorcin-dimethyläther ergibt das Isomere des Cyanidins mit Metastellung der Hydroxylgruppen, das 2-Resorcy- oder -[2', 4'-Dioxy-phenyl]-3, 5, 7-trioxy-benzopyryliumchlorid (II). Nach der Beziehung zu den Flavonolfarbstoffen Galangin und Morin erschien es zweckmäßig, diese Pyryliumverbindungen als Galanginidin und Morinidin zu bezeichnen und ihren noch unbekanntes Glykosiden die Namen Galanginin und Morinin vorzubehalten.



Die Beschreibung der beiden aus natürlichem Vorkommen noch nicht bekannten anthocyanidinartigen Farbstoffe soll die Abhängigkeit der Farbe und der Reaktionen von der Substitution durch Hydroxylgruppen vollständiger erkennen lassen. Das Isomere des Cyanidins ist in den Farberscheinungen viel mehr dem sauerstoffärmeren Pelargonidin als dem Cyanidin ähnlich.

¹⁾ W. H. Perkin und R. Robinson, P. Ch. S. **23**, 149 (1907).

²⁾ O. Dimroth und R. Zoeppritz, Ber. **35**, 995 (1902).

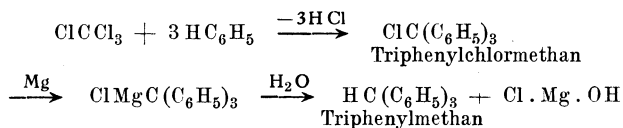
³⁾ R. Willstätter und Otto Th. Schmidt, Ber. **57**, 1945 (1924).

Der Eintritt eines Hydroxyls in die Metastellung zur Hydroxylgruppe des Pelargonidins hat also viel geringeren Einfluß als die Substitution durch das zweite Hydroxyl in Orthostellung. Das sauerstoffärmere Galanginidin ist nicht mehr rot, sondern in wässrig-saurer Lösung scharlachgelb, in alkoholischer Lösung orangefarbig. Die schöne Farbe der Anthocyane wird also von der Substitution des Phenylrestes durch mindestens ein Hydroxyl bedingt. Wesentlich unterscheidet sich das Galanginidin von den anderen Anthocyanidinen durch das Fehlen des blauen (oder violetten) Alkalifarbsalzes: die violette amyalkoholische Lösung der Farbbase, des Oxoniumbetains, gibt mit Natriumcarbonat oder Natronlange keinen Farbumschlag in Blau und gibt die Substanz nicht an das Alkali ab.

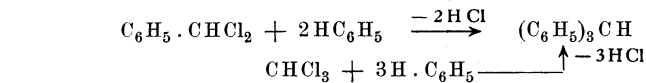
Mehrkernige aromatische Verbindungen.

Das **Triphenylmethan**, die Muttersubstanz der Triphenylmethangruppe, in die zahlreiche, viel verwendete Farbstoffe — die Rosanilinfarbstoffe, Aurine und Phthaleine — gehören, entsteht, außer den schon seit längerer Zeit bekannten, auch nach folgenden in der Neuzeit entdeckten Reaktionen.

1. Aus der Magnesiumverbindung des Triphenylchlormethans beim Zersetzen mit Wasser und Säure¹⁾. Es ist das die vorteilhaftere Methode zur Darstellung des Kohlenwasserstoffs, da sich das Triphenylchlormethan leicht durch Behandlung von Kohlenstofftetrachlorid mit Benzol und Aluminiumchlorid erhalten läßt²⁾:



2. Durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Benzalchlorid und Benzol oder auf Chloroform und Benzol³⁾:



¹⁾ Schmidlin, Ber. **39**, 628 (1906); **45**, 3188 (1912).

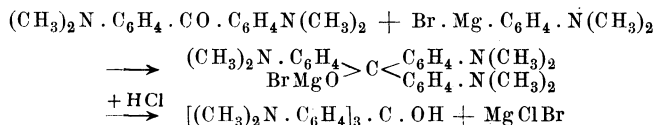
²⁾ M. Gomberg, Ber. **33**, 3144 (1900).

³⁾ Über den Verlauf der letzteren Reaktion vgl. man Norris und MacLeod, Amer. Chem. Journ. **26**, 499 (1901).

Von theoretischem Interesse ist auch die Darstellung von Triphenylmethanfarbstoffen mit Hilfe der Organomagnesiumsalze.

Bekanntlich lagern sich Organomagnesiumverbindungen vom Typus $R \cdot Mg \cdot Hal$ an Ketone $R' \cdot CO \cdot R''$ unter Bildung von Verbindungen $(R)(R') : C : (R'')(OMgHal)$ an, die bei der Zersetzung mit Säuren tertiäre Alkohole $(R)(R')(R'')C \cdot OH$ liefern. So entsteht aus Benzophenon und Phenylmagnesiumbromid Triphenylcarbinol. Wenn man nun an Stelle des Phenylrestes bei dieser Reaktion durch salzbildende Gruppen substituierte Phenylreste anwendet, so gelangt man zu Farbstoffen der Triphenylmethanreihe. So hat man z. B. aus Methyläthern des Oxybenzophenons einerseits und der Magnesiumverbindung aus p-Bromanisol andererseits Produkte erhalten, die nach der Verseifung Oxytriphenylcarbinole lieferten. Farbstoffe der Fuchsinreihe sind einerseits von A. v. Baeyer und V. Villiger¹⁾ dargestellt worden, und sie erhielten z. B. aus Di-o-aminobenzophenon nach der Grignardschen Methode o-Malachitgrün; andererseits von P. Ehrlich²⁾ und F. Sachs aus Benzophenon und Magnesiumsalzen halogenerter Amine.

Sie fanden, daß sich die ätherische Lösung von Dimethylaminophenylmagnesiumbromid gut zur Demonstration der Konstitution und Genese der Triphenylmethanfarbstoffe eignet. So erhält man, wenn man sie mit einer ätherischen Lösung von Michlerschem Keton zusammenbringt, sofort einen gelbbraunen Niederschlag, der sich ebenso wie die darüber befindliche Lösung an der Luft schnell färbt, und zwar über schmutzigrot grünlich und dann fast rein blau. Beim Ansäuern mit Essigsäure erhält man Hexamethyltriaminotriphenylcarbinol, das mit dem altbekanntem Methylviolett völlig identisch ist und nach folgender Gleichung entstanden ist:



¹⁾ A. v. Baeyer und V. Villiger, Ber. **36**, 2775 (1903); **37**, 597 (1904).

²⁾ P. Ehrlich und F. Sachs, Ber. **36**, 4296 (1903).

Ebenso kann man mit Benzophenon das in essigsaurer Lösung orangefarbene Dimethylaminotriphenylcarbinol gewinnen, welches sonst nur schwer zugänglich ist. Endlich erhält man aus 2 Mol. Dimethylaminophenylmagnesiumbromid und 1 Mol. aromatischer Säureester, wie Benzoessäureester und Naphthoesäureester, Malachitgrün oder dessen Homologe.

Mittels des Dimethylaminophenylmagnesiumbromids lassen sich auch noch eine Reihe anderer Farbstoffsynthesen durchführen.

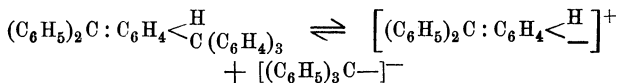
Eine technische Bedeutung hat diese Bildung der Triphenylmethanfarbstoffe natürlich nicht, doch läßt sie sich zur Darstellung mancher Verbindungen im Laboratorium verwenden, insbesondere zur Gewinnung von Kombinationen, die auf anderem Wege schwer zu erhalten sind.

Triphenylmethyl¹⁾. Durch Einwirkung von Metallen (Silber, Quecksilber, am besten Zink) auf Triphenylchlormethan, $(C_6H_5)_3CCl$, gewann M. Gomberg einen stark ungesättigten Kohlenwasserstoff, den er Triphenylmethyl nannte. J. Schmidlin erhielt denselben später beim Zersetzen einer frisch hergestellten Lösung der Magnesiumverbindung des Triphenylchlormethans, $(C_6H_5)_3CMgCl$, in sorgfältigst getrocknetem Äther mittels verdünnter Salzsäure, neben ungefähr ebensoviel Triphenylmethan. Der ungesättigte Kohlenwasserstoff hat seit seiner Entdeckung im Jahre 1900 durch seine wunderbaren Eigenschaften das Interesse der Chemiker in höchstem Maße auf sich gezogen, und es ist durch ihn die Frage nach der Valenz des Kohlenstoffs in ein neues Stadium getreten.

In bezug auf die Konstitution des Triphenylmethyls bestehen die folgenden Ansichten: 1. Es enthält ein dreiwertiges Kohlenstoffatom entsprechend der Formel $(C_6H_5)_3C$; 2. es ist Hexaphenyläthan, $(C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_3$; 3. es ist ein chinon-

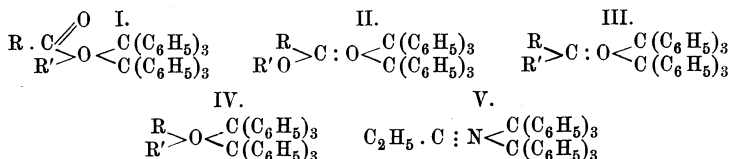
¹⁾ Gomberg, Journ. Amer. Chem. Soc. **22**, 757 (1900); **25**, 317 (1901); Ber. **33**, 3150 (1900); **34**, 2726 (1901); **35**, 1822, 2397, 3914 (1902); **36**, 3924, 3927 (1903); **37**, 1626, 2033, 3538 (1904); **38**, 1333, 2447 (1905); **39**, 1461 (1906); **40**, 1847 (1907); **46**, 225 (1913); Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 1810 (1922); **45**, 190, 207 (1923). Zur näheren Orientierung sei verwiesen auf die Monographie von J. Schmidlin: Das Triphenylmethyl. Chemie in Einzeldarstellungen, herausgegeben von J. Schmidt, 6. Band. Verlag von Enke, Stuttgart 1914.

artiger Körper und zeigt Tautomerie im Sinne des nachfolgenden Schemas:

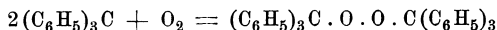


Für und gegen jede derselben sprechen eine Anzahl von Gründen, worauf hier nicht weiter eingegangen werden kann.

Der außergewöhnlich stark ausgeprägte, ungesättigte Charakter des Triphenylmethyls tritt in seinem Verhalten gegen Sauerstoff und die Halogene sowie in seiner Fähigkeit zutage, sich mit verschiedenen Klassen organischer Verbindungen zu Additionsprodukten zu vereinigen, so daß ihm eine gewisse Bedeutung in synthetischer Richtung zukommt. So bildet es additionelle Verbindungen mit Estern, denen das Symbol I oder II, mit Ketonen, denen die Formel III, mit Äthern, denen die Formel IV zugeschrieben wird:



Durch Einwirkung von Sauerstoff auf Triphenylmethyl entsteht Triphenylmethylperoxyd, wahrscheinlich nach dem Schema:



In gleicher Weise wie Triphenylmethyl sind verschiedene Analoga desselben hergestellt worden ¹⁾. Als der wesentlichste theoretische Erfolg aller dieser Studien ist zu betrachten, daß sie die klare Erkenntnis der Aufteilbarkeit der Valenz des Kohlenstoffs, oder, um mit A. Werner zu sprechen, den Beweis für den „wechselnden Affinitätswert“ der Kohlenstoffbindung gebracht haben. Freies **Pentaphenyläthyl**, $(C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_2 \dots$ erhält man bei der Einwirkung von Triphenylmethylnatrium auf Diphenyldichlormethan ²⁾.

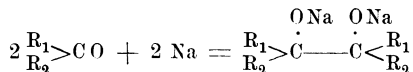
¹⁾ Über Tri-biphenyl-methyl, $(C_6H_5 \cdot C_6H_4)_3C$, und andere Analoga s. Schlenk, Ann. **368**, 303 (1909); **372**, 1 (1910). J. Schmidlin, Ber. **45**, 3171 (1912). Über α -Naphthyl-di-biphenyl-methyl s. Schlenk und Bornhardt, Ber. **46**, 1482 (1913).

²⁾ W. Schlenk und H. Mark, Ber. **55**, 2285, 2299 (1922).

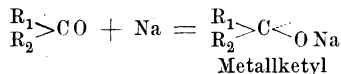
Metallketyle. Eine weitere Klasse von Verbindungen mit dreiwertigem Kohlenstoff liegt in den von W. Schlenk entdeckten Metallketylen vor ¹⁾, denen die unten folgende allgemeine Formel zukommt. Sie entstehen durch Einwirkung von Alkalimetall auf Ketone und sind gekennzeichnet durch große Luftempfindlichkeit und vor allem durch intensive Färbung. Der dreiwertige Kohlenstoff verrät sich also in ihnen durch seine stark chromophore Wirkung. Im allgemeinen tritt bei der Einwirkung von Alkalimetall auf Ketone einer der drei folgenden Fälle ein:

1. Es entsteht unter Wasserstoffentwicklung eine Alkali-Verbindung, nämlich dann, wenn die Möglichkeit der Bildung einer Enolform gegeben ist, wie z. B. beim Aceton, das sich verhält wie die Enolverbindung $\text{CH}_2 : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$.

2. Es addiert sich Alkalimetall ohne Wasserstoffentwicklung, die Reaktion führt aber nicht zu monomolekularen Reaktionsprodukten mit dreiwertigem Kohlenstoff, sondern zu dimolekularen

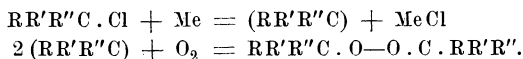


3. Es addiert sich das Alkalimetall unter Bildung von Metallketylen:



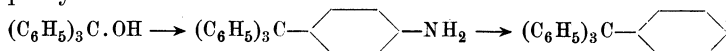
Gomberg hat eine ganze Reihe von Verbindungen, welche dem Triphenylmethyl analog sind, in Lösung hergestellt; in festem Zustand sind dieselben wegen ihrer leichten Veränderlichkeit bisher nicht isoliert worden.

Die gefärbten Lösungen der Analogen des Triphenylmethyls sind beständig nur unter Abschluß von Sauerstoff. Sobald sie der Luft ausgesetzt werden, tritt sofort Oxydation ein, und es entstehen dabei die Peroxyde der Triphenylmethylabkömmlinge, gerade wie beim Triphenylmethyl selbst. Die Reaktion verläuft also wie folgt:

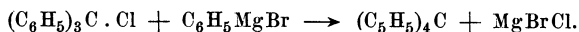


¹⁾ W. Schlenk und A. Thal, Ber. **46**, 2840 (1913).

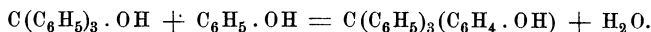
Tetraphenylmethan, $(C_6H_5)_4C$, kann gut aus Triphenylcarbinol hergestellt werden¹⁾. Dasselbe geht beim Erhitzen mit salzsaurem Anilin in das Chlorhydrat des p-Aminotetraphenylmethans über. Aus der Base entsteht durch Eliminierung der Aminogruppe mit Hilfe des Diazoniumsulfats das Tetraphenylmethan:



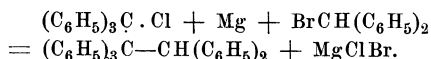
Neuerdings hat Gomberg²⁾ gefunden, daß man Tetraphenylmethan auch durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Triphenylchlormethan leicht gewinnen kann:



Erhitzt man Triphenylcarbinol anstatt mit Anilin mit Phenol, so entsteht in analoger Weise p-Oxytetraphenylmethan:



Zahlreiche Versuche sind unternommen worden zur **Synthese des Hexaphenyläthans**, welches für die Frage nach der Konstitution des in seinen Eigenschaften so merkwürdigen Gombertschen Triphenylmethyls viel Bedeutung hat. Dabei stellte Gomberg³⁾ die verschiedenen polyphenylierten Äthane einschließlich bis zum Pentaphenyläthan dar. Letzteres z. B. wurde erhalten beim Behandeln eines Gemisches der Ätherlösungen von Diphenylbrommethan und Triphenylchlormethan mit Magnesium:



Einer Substanz, welche durch Reduktion des Triphenylmethylchlorids³⁾ und des Triphenylcarbinols, sowie bei Einwirkung von Metallen auf Triphenylchlormethan in Eisessig⁴⁾ entsteht, wurde von Ullmann und Borsum sowie von Gomberg die Hexaphenyläthanstruktur zugeschrieben. Doch wurde von Tschitschibabin⁵⁾ diese Konstitutionsauffassung widerlegt

¹⁾ Ullmann und Münzhuber, Ber. **36**, 404 (1903). Weitere Bildungsweise s. Gomberg und Berger, Ber. **36**, 1088 (1904).

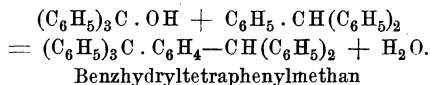
²⁾ Gomberg, Ber. **39**, 1461 (1906); M. Freund, Ber. **39**, 2733 (1906).

³⁾ Ullmann und Borsum, Ber. **35**, 2877 (1902).

⁴⁾ Gomberg, Ber. **35**, 3914 (1902).

⁵⁾ Tschitschibabin, Ber. **37**, 4709 (1904).

und sehr wahrscheinlich gemacht, daß die in Frage kommende Substanz Benzhydryltetraphenylmethan ist. Bei ihrer Entstehung findet wahrscheinlich eine Kondensation des Triphenylchlormethans oder Triphenylcarbinols mit dem Triphenylmethan statt, entsprechend der Gleichung:

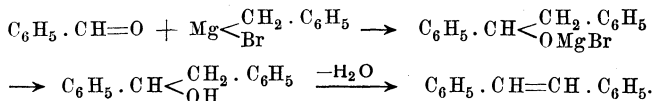


α, γ -Tetraphenylpropan¹⁾, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, entsteht durch Reduktion des Tetraphenylallens (s. unten) mit Jodwasserstoff und Phosphor oder mit Natrium und Alkohol.

Symm. Tetraphenyläthan, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, wird nach verschiedenen Reaktionen erhalten, z. B. durch Einwirkung von Chloral auf Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid²⁾.

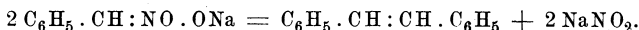
Auch bemerkenswerte **Synthesen von polyphenylierten Äthylenen** wurden in der Neuzeit durchgeführt.

Das schon so lange bekannte Stilben (sym. Diphenyläthylen); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$, kann nunmehr zweckmäßig dargestellt werden durch Einwirkung von Benzaldehyd auf Benzylmagnesiumchlorid, wobei das zunächst resultierende Carbinol zugleich Wasser abspaltet:



Auf diese Weise lassen sich auch zahlreiche Substitutionsprodukte des Stilbens gewinnen³⁾, z. B. das α -Phenylstilben oder Triphenyläthylen, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

Eine weitere Methode zur Darstellung des Stilbens besteht im Erhitzen einer alkalischen Lösung von Phenylnitromethan⁴⁾:



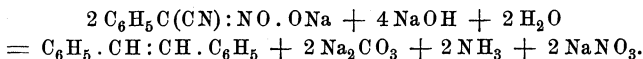
¹⁾ Vorländer und Siebert, Ber. **39**, 1024 (1906).

²⁾ Über symm. Tetra-biphenyl-äther und symm. Tetra-biphenyl-äthan siehe W. Schlenk und Rasky, Ber. **44**, 1180 (1911).

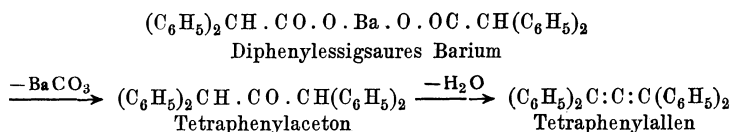
³⁾ C. Hell und seine Mitarbeiter, Ber. **37**, 453, 1429, 4188; Klages, Ber. **37**, 1447 (1904).

⁴⁾ W. Wislicenus und Mitarbeiter, Ber. **36**, 1194 (1903); **38**, 502 (1905).

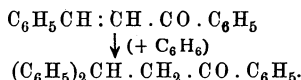
Dieselbe wird sehr einfach, wenn man nicht von dem Phenylnitromethan, sondern von der Natriumverbindung des Phenylnitroacetonitrils ausgeht, die aus Äthylnitrat und Benzylcyanid leicht gewonnen werden kann:



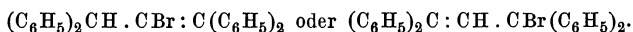
Sym. Tetraphenylallen¹⁾, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}\text{:C}\text{:C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, wird durch Destillation von diphenylelessigsurem Barium erhalten, wobei als Zwischenprodukt wohl Tetraphenylaceton auftritt:



Zweckmäßiger ist es nach Vorländer und Siebert (l. c.), die Verbindung synthetisch aus Benzalacetophenon darzustellen. Letzteres liefert nach den Untersuchungen von Kohler²⁾ mit Phenylmagnesiumbromid Diphenylpropiofenon:



Dasselbe verbindet sich nach Kohler mit Phenylmagnesiumbromid zu Tetraphenylpropylalkohol, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\cdot\text{OH}$. Wenn man diesen tertiären Alkohol mit Salzsäure oder mit Essigsäureanhydrid kocht, oder auch die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid in der Wärme vornimmt, so entsteht Tetraphenylpropylen, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}\cdot\text{CH}\text{:C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$. Letzteres vereinigt sich mit Brom unter Verlust von Bromwasserstoff zu Monobromtetraphenylpropylen:



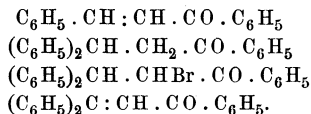
Aus dem Bromid entsteht durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge Tetraphenylallen.

Bei einer zweiten Synthese wurden die beiden Doppelbindungen des Allens in anderer Reihenfolge, als wir es eben geschildert haben, eingeführt. Aus Diphenylpropiofenon

¹⁾ Vorländer und Siebert, Ber. **39**, 1024 (1906).

²⁾ Kohler, Amer. Chem. Journ. **29**, 352 (1903); **31**, 649 (1904).

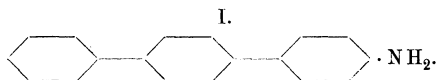
gewinnt man nach Kohler das Monobromid und daraus mit alkoholischer Kalilauge Phenylbenzalacetophenon¹⁾:



Die Kohlenstoffdoppelbindung des α -ungesättigten Phenylbenzalacetophenons ist (außer gegen Brom) gegen die meisten Addenden sehr träge. Das Carbonyl des Ketons aber reagiert leicht mit Phenylmagnesiumbromid; es entsteht Tetraphenylpropylenalkohol, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C} : \text{CH} \cdot \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{OH}$, welcher mit Essigsäureanhydrid unter Abspaltung von Wasser glatt in Tetraphenylallen übergeht.

Aufbau linearer Phenylketten.

In der Einwirkung von Azobenzolchlorhydrat und wasserfreiem Aluminiumchlorid auf Biphenyl haben Pummerer¹⁾ und seine Mitarbeiter eine neue bequeme Synthese gefunden, die den Aufbau linearer Phenylketten gestattet. Es handelt sich hier ganz allgemein um eine eigenartige Friedel-Craftssche Reaktion, mit welcher man den Aminophenylrest zum Aufbau linearer Phenylketten bisher in Benzol und Diphenyl einführen kann, so entsteht bei der Einwirkung von Azobenzolchlorhydrat und wasserfreiem Aluminiumchlorid auf Biphenyl das endständig aminierte lin. Diphenylbenzol (I), das durch Entaminierung zum Stammkohlenwasserstoff 1,4-Diphenylbenzol abgebaut wurde.



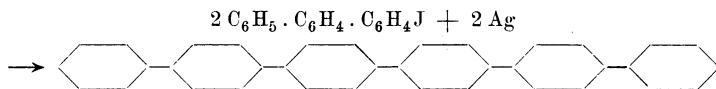
Diese Umwandlungen luden zum Aufbau noch längerer linearer Phenylketten ein, der ein gewisses raum-chemisches Interesse besitzt. Denn es entsteht die Frage, ob solche Gebilde die Benzolkerne annähernd längs einer Geraden aufgereiht enthalten. Pummerer²⁾ und Bittner ersetzen in I nach Sandmeyer

¹⁾ R. Pummerer, J. Binapfl, K. Bittner und K. Schuegraf, Ber. **55**, 3095 (1922).

²⁾ R. Pummerer und K. Bittner, Ber. **57**, 84 (1924).

die Aminogruppe durch Jod und verkuppelten das so erhaltene p-Jodterphenyl nach der Ullmannschen Methode durch Erhitzen mit Silberpulver auf 330° zum Sexiphenyl (II), einem farblosen Kohlenwasserstoff, der bei 475° schmilzt und bei 450° zu sublimieren beginnt.

II.



Sie schlagen für die lineare Kette aus sechs Phenyl- bzw. Phenylenresten den Namen „Sexiphenyl“ vor. In Analogie zum Biphenyl kann man das lineare Diphenylbenzol als Terphenyl (dreimal Phenyl), das Di-biphenyl von Ullmann¹⁾ als Quaterphenyl, die weiteren Glieder dieser Reihe als Quinquiphenyl usw. bezeichnen.

In Anlehnung an diese Versuche von Pummerer gelang es Gerngroß²⁾ und Dunkel, durch Eintragen von Silberpulver in eine rasch auf 320° erhitze Schmelze von Jodterphenyl und einem Überschuß von Joddiphenyl das Quinquiphenyl darzustellen, das sie auch durch Paraverkettung bei der einfachen Zersetzung von Benzoldiazoniumsulfat mit Kupferpulver erhalten hatten. Als sie Anilinsulfat in Eisessig mit Amylnitrit diazotierten, Eisameisensäure als Reduktionsmittel zufügten und langsam die Diazoverbindung bei 0 bis 2° mit Kupferpulver zersetzten, erhielten sie nicht nur wesentliche Mengen von Diphenylbenzol (Terphenyl), sondern auch die höheren Glieder einer typischen Paraverkettung des Benzolringes, nämlich Quaterphenyl und Quinquiphenyl.

Die folgende Tabelle zeigt die Schmelz- und praktischen Sublimationstemperaturen in der Reihe der linearen Phenylketten:

	Benzol	Biphenyl	Terphenyl	Quaterphenyl	Quinquiphenyl	Sexiphenyl
Schmelzpunkt . . .	5,4°	70°	210°	320°	389°	475°
Sublimationspunkt .	—	< 70	160	160	270	350

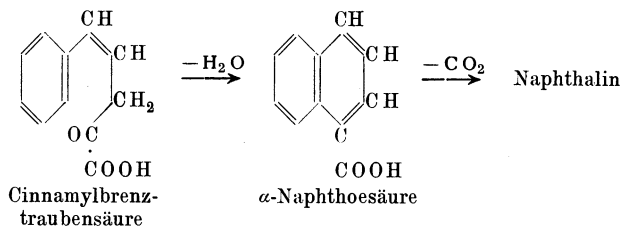
¹⁾ Ullmann, Ann. **332**, 52 (1904).

²⁾ O. Gerngross und M. Dunkel, Ber. **57**, 739 (1924).

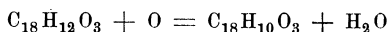
Kondensierte mehrkernige Verbindungen.

Zunächst sind drei Synthesen von Naphthalinabkömmlingen, welche aus neuerer Zeit stammen, anzuführen.

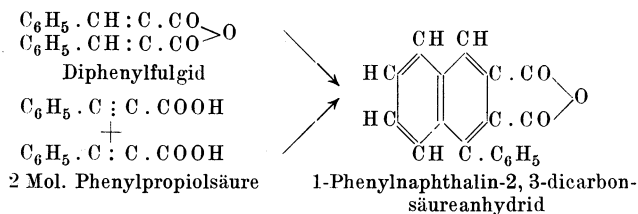
1. Cinnamylidenhippursäure bzw. die aus ihr durch Zersetzung entstehende Cinnamylbrenztraubensäure gibt beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 110 bis 120° α -Naphthoesäure und dann weiter Naphthalin¹⁾:



2. Bei der Belichtung einer Benzollösung des gelben Diphenylfulgids (Dibenzalbernsteinsäureanhydrids) vollzieht sich ein photochemischer Oxydationsprozeß²⁾ nach der Gleichung:



und es entsteht 1-Phenyl-naphthalin-2,3-dicarbon-säureanhydrid. Dasselbe ist schon früher von verschiedenen Forschern³⁾ aus Phenylpropionsäure, z. B. bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid, erhalten worden:

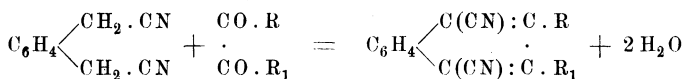


¹⁾ E. Erlenmeyer jun. und Kunlin, Ber. **35**, 384 (1902).

²⁾ H. Stobbe, Ber. **40**, 3372 (1907).

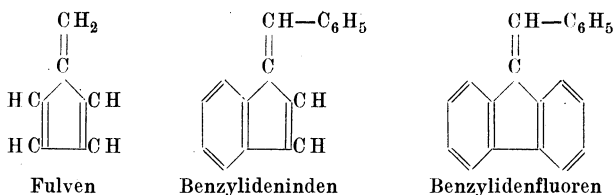
³⁾ Michael und Bucher, Amer. Chem. Journ. **20**, 93 (1898); Lanser, Ber. **32**, 2478 (1899); Manthey, Ber. **33**, 3083 (1900); Halvorsen, Ber. **35**, 1407 (1902); Ruhemann und Merriman, Journ. Chem. Soc. **87**, 1389 (1905). Man vgl. auch P. Pfeiffer und Müller, Ber. **40**, 3839 (1907).

3. *o*-Xylylencyanid gibt bei der Kondensation mit *o*-Diketonen, Keton säureestern, Oxal säureestern usw. bei Gegenwart von Natriumalkoholat Naphthalinabkömmlinge¹⁾



Vom Inden, Fluoren und anderen Kohlenwasserstoffen, welche eine Methylengruppe zwischen zwei Äthyldoppelbindungen, also die Gruppe $\text{C}:\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}:\text{C}$ enthalten, ist neuerdings nachgewiesen worden, daß die Wasserstoffatome der CH_2 -Gruppe sehr reaktionsfähig sind, so daß diese Kohlenwasserstoffe zu mancherlei Synthesen benutzt werden können.

So fand J. Thiele²⁾, daß im Cyklopentadien die CH_2 -Gruppe unter dem Einfluß von Ätzkali oder Äthylat sich leicht mit Aldehyden und Ketonen kondensiert. Die Ketonkondensationsprodukte sind leidlich beständig und außerordentlich intensiv orange bis blutrot gefärbt. Der hypothetische Stammkörper hat wegen der leuchtenden Farbe seiner Derivate von Thiele die Bezeichnung **Fulven** erhalten. Bis jetzt wurden dargestellt die Kondensationsprodukte von Cyklopentadien mit Aceton, Acetophenon und Benzophenon, welche als Dimethylfulven, Methylphenylfulven und Diphenylfulven zu bezeichnen sind. Die Fulvene haben deshalb Interesse erregt, weil in ihnen ein lehrreicher Beweis dafür vorliegt, daß die Färbung organischer Verbindungen im wesentlichen durch die Art der Anordnung von Doppelbindungen bedingt ist:



Die Kondensierbarkeit des Indens mit Aldehyd- und Ketongruppen, welche Marckwald³⁾ vorausgesehen und experimentell

¹⁾ O. Hinsberg, Ber. **43**, 1360 (1910).

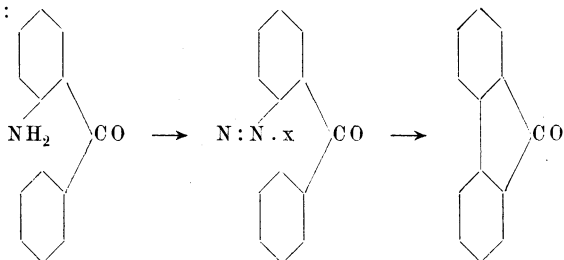
²⁾ J. Thiele, Ber. **33**, 666 (1900).

³⁾ Marckwald, Ber. **28**, 1501 (1895).

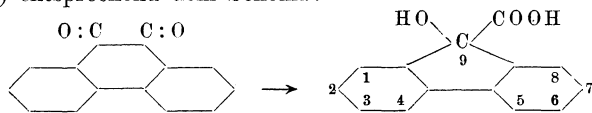
bestätigt hat, ist analog derjenigen des Glyklopentadiens. So erhält man, wie Thiele¹⁾ gezeigt hat, mit Benzaldehyd, je nach den Versuchsbedingungen, Oxybenzylbenzylideninden, $C_{23}H_{18}O$, und Benzylideninden, welch letzteres als Abkömmling des hypothetischen Fulvens stark gelb gefärbt ist. Ebenso liefert Fluoren mit Benzaldehyd das Benzylidenfluoren. Es lassen sich also, von dem Gesichtspunkt der Reaktionsfähigkeit einer Methylengruppe zwischen zwei Äthylendoppelbindungen ausgehend, aus den angeführten Kohlenwasserstoffen und analog gebauten Verbindungen eine große Anzahl von Kondensationsprodukten synthetisieren²⁾.

Für die synthetische Gewinnung von Fluorenabkömmlingen kommen, außer der schon lange bekannten Methode, welche in der Überführung geeigneter Diphensäurederivate in solche des Fluorenon durch Kohlensäureabspaltung besteht, noch zwei Methoden aus der Neuzeit in Betracht.

Die eine basiert auf dem Übergang von o-Aminobenzophenon in Diphenylketon durch Diazotierung und Abspaltung der Diazo-
gruppe³⁾:



Die andere geht aus von dem später zu behandelnden Phenanthrenchinon und seinen Substitutionsprodukten. Phenanthrenchinon liefert beim Kochen mit wässriger Kali- oder Natronlauge Diphenylenglykolsäure (9-Oxyfluoren-9-carbonsäure) entsprechend dem Schema:



¹⁾ Thiele, Ber. **33**, 3395 (1900); Ann. **347**, 249 (1906).

²⁾ Man vgl. z. B. W. Wislicenus, Ber. **33**, 771 (1900).

³⁾ Stadel, Ber. **28**, 111 (1895); Ullmann und Mallet, Ber. **31**, 1694 (1898).

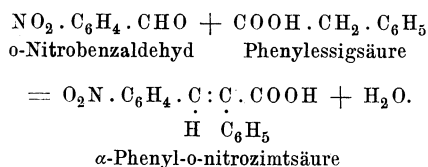
Die Substitutionsprodukte des Phenanthrenchinons werden durch wässrige Kali- oder Natronlauge im gleichen Sinne wie dieses selbst verändert, d. h. in die entsprechenden Diphenylenglykolsäuren übergeführt. Diese können nun zu verschiedenen Fluorenderivaten abgebaut werden. Meist liefern sie beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid unter Ausschluß von Luft zufolge Abspaltung von Kohlendioxyd das Acetylderivat des entsprechenden Fluorenalkohols; beim Kochen mit Essigsäureanhydrid, mit Wasser oder mit Alkalien bei Gegenwart von Luft zufolge Abspaltung von Kohlendioxyd und gleichzeitiger Oxydation das entsprechende Fluorenketon [Fluorenon]¹⁾.

Beispiele von wichtigen, in der Neuzeit durchgeführten Synthesen in der Anthracengruppe haben wir bereits auf S. 205 behandelt.

In der Phenanthrenreihe hat sich die synthetische Methode von Pschorr als sehr fruchtbar erwiesen.

Pschorr konnte eine allgemeine Synthese, die es ermöglicht, zum Phenathren und seinen Derivaten ohne Anwendung zu hoher Temperaturen zu gelangen, auf folgendem Wege erreichen²⁾.

Analog der schon seit längerer Zeit bekannten Bildung der Phenylzimsäure erhält man durch Kondensation von o-Nitrobenzaldehyd mit phenylessigsäurem Natrium bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid die α -Phenyl-o-nitrozimsäure:

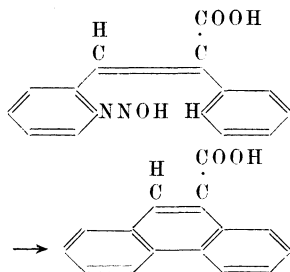


Die Diazoverbindung der hieraus durch Reduktion gewonnenen α -Phenyl-o-amidozimsäure spaltet in schwefelsaurer Lösung beim Schütteln mit Kupferpulver Stickstoff und Wasser ab unter Bildung von 10-Phenanthrencarbonsäure.

¹⁾ J. Schmidt u. K. Bauer, Ber. **38**, 3737 (1905); J. Schmidt und R. Mezger, Ber. **39**, 3895 (1906).

²⁾ Pschorr, Ber. **29**, 496 (1896). Man vgl. auch F. Mayer und F. A. English, Ann. **417**, 60 (1919).

Durch Destillation geht die Carbonsäure unter Kohlensäureabspaltung in Phenanthren über:



Dieses Verfahren ist zur Gewinnung einer größeren Anzahl von Phenanthrenderivaten geeignet, denn an Stelle des Nitrobenzaldehyds und der Phenyllessigsäure lassen sich deren Substitutionsprodukte verwenden. Pschorr hat denn auch gemeinschaftlich mit seinen Schülern auf diese Weise mehrere Phenanthrensubstitutionsprodukte dargestellt, die als Spaltungsprodukte von Alkaloiden Interesse beanspruchen¹⁾, und er hat damit wesentliche Beiträge zur Aufklärung der Konstitution von Morphin, Codein und Thebain geliefert. Außerdem wurde durch diese Synthesen eine Grundlage geschaffen, auf welche sich der Konstitutionsbeweis für eine Reihe von Monoderivaten des Phenanthrens, wie Sulfosäuren, Amino- und Nitroverbindungen aufbauen ließ.

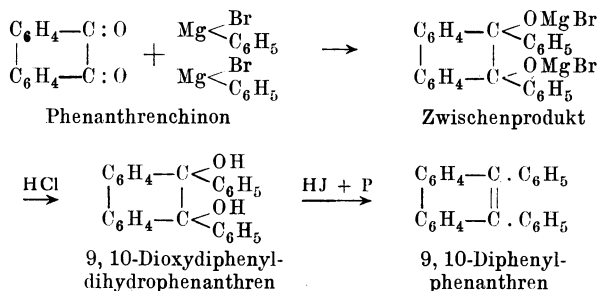
So z. B. wurde durch die Synthese des Dimethylmorphols²⁾ bewiesen, daß in dem wichtigen Morphinspaltungsprodukt Morphol das 3,4-Dioxyphenanthren vorliegt. Als Ausgangsmaterial dienten vizinaler o-Nitrovanillinmethyläther und phenyllessigsäures Natrium, welche nach der Perkinschen Reaktion zu α -Phenyl-2-nitro-3,4-dimethoxyzimtsäure kondensiert werden. Die Diazoverbindung der entsprechenden Aminosäure verliert in schwefelsaurer Lösung Stickstoff und Wasser, unter Bildung von 3,4-Dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure, welche dann bei der Destillation in Kohlensäure und 3,4-Dimethoxyphenanthren (Dimethylmorphol) zerfällt.

¹⁾ Eingehende Darlegungen über diese Synthesen findet man in den auf S. 140 zitierten Schriften von Julius Schmidt über Pflanzenalkaloide.

²⁾ Pschorr und Sumuleanu, Ber. **33**, 1811 (1900).

Der enge Zusammenhang zwischen Phenanthren und den Opiumalkaloiden hat in neuerer Zeit auch anderen Forschern die Anregung zur Wiederaufnahme von Studien in der Phenanthrenreihe gegeben. So haben A. Werner¹⁾ sowohl als auch J. Schmidt²⁾ und deren Schüler durch direkte Bearbeitung des Phenanthrens zahlreiche Abkömmlinge desselben dargestellt.

Werner und Grob konnten die Synthese des 9,10-Diphenylphenanthrens auf folgendem Wege erreichen. Phenanthrenchinon setzt sich mit Phenylmagnesiumbromid um unter schließlicher Bildung von 9,10-Dioxydiphenyldihydrophenanthren, aus welchem durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor 9,10-Diphenylphenanthren entsteht:



Bei seinen Untersuchungen über die Konstitution des Colchicins hat Windaus³⁾ für eines der ersten Abbauprodukte dieses Alkaloids, den N-Acetyl-colchinol-methyläther, nachgewiesen, daß er ein kompliziertes Derivat eines 9-Methyl-9,10-dihydro-phenanthrens ist. Bei Versuchen, einfacher gebaute Verbindungen desselben Typus zu bereiten, sind Windaus⁴⁾ und Eickel dazu gekommen, die Pschorrsche Phenanthren-

¹⁾ A. Werner und Mitarbeiter, *Ann.* **321**, 248 (1902); **322**, 135 (1902); *Ber.* **37**, 2887 (1904).

²⁾ J. Schmidt und Mitarbeiter, *Ber.* **33**, 2251 (1900); **34**, 1461, 3531 (1901); **35**, 3117, 3129 (1902); **36**, 2508, 3730, 3734, 3738, 3745 (1903); **37**, 3556, 3558, 3567, 3571, 3573, 4402 (1904); **38**, 3733, 3737 (1905); **39**, 3891 (1906); **40**, 2454, 4240, 4560 (1907); **41**, 3679, 3696, 4215, 4225 (1908); **43**, 423, 787, 1796, 1802 (1910); **44**, 276, 740, 1488, 3241 (1911); **55**, 1194 (1922); **56**, 1331 (1923); **57**, 363 (1924).

³⁾ A. Windaus, *Ann.* **439**, 59 (1924).

⁴⁾ A. Windaus und W. Eickel, *Ber.* **57**, 1871 (1924).

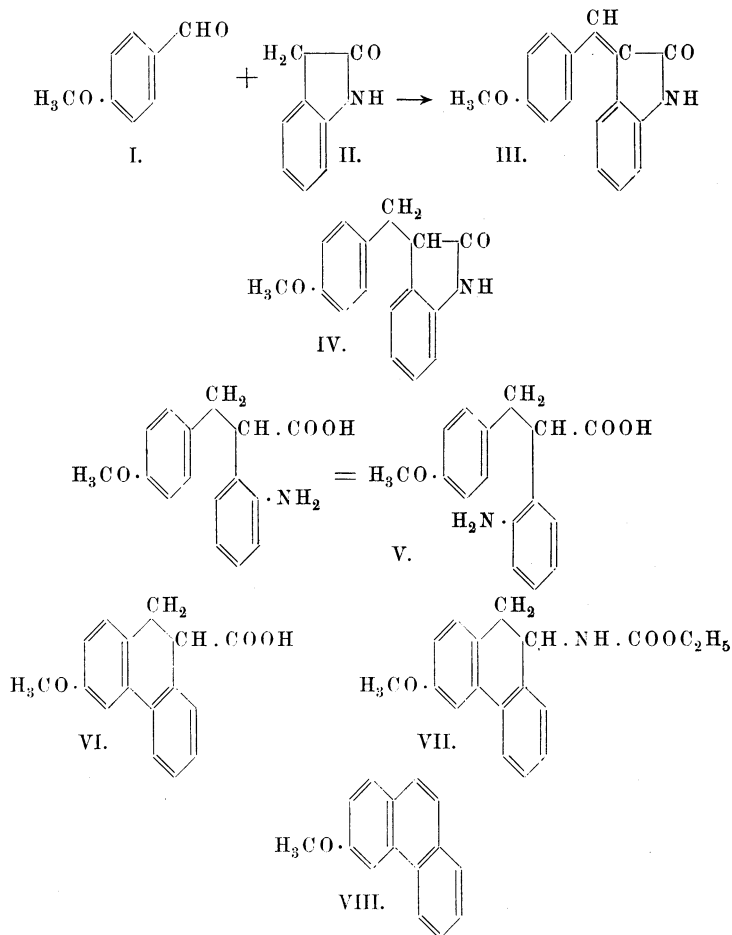
synthese ein wenig zu modifizieren. Während Pschorr bei seinem Verfahren die Kondensationsprodukte zwischen aromatischen *o*-Nitroaldehyden und Phenyllessigsäurederivaten verwendet, haben die genannten Autoren als Ausgangsmaterial die schon von Wahl und Bagard¹⁾ bereiteten Kondensationsprodukte zwischen den Aldehyden selbst und Oxindol gewählt; in dem einen Falle haftet also die für den Ringschluß erforderliche Stickstoffgruppe an dem aromatischen Aldehyd, in dem anderen an dem Phenyllessigsäurederivat (Oxindol).

Die Verwendung des Oxindols bietet den Vorteil, erstens, daß man an Stelle der oft schwer zugänglichen substituierten *o*-Nitrobenzaldehyde die Aldehyde selbst verwenden kann, und zweitens, daß sich Oxindol auch mit Ketonen kondensieren läßt und so die Synthese von in 9-Stellung alkylierten Phenanthrenderivaten gestattet. Windaus und Eickel sind ferner noch insofern von der Pschorrschen Synthese abgewichen, als sie, da sie 9,10-Dihydrophenanthren-derivate darstellen wollten, das ungesättigte Kondensationsprodukt an der Doppelbindung hydriert haben und erst das bei der Aufspaltung des Lactams gebildete Hydrozimtsäurederivat für die Ringschließung verwendet haben, während Pschorr die ungesättigten α -Phenyl-*o*-aminozimtsäuren verarbeitet. Sie erhielten also nach diesem Verfahren 9,10-Dihydrophenanthren-9-carbonsäuren, in denen sich die Carboxylgruppe nach Curtius durch $-\text{NH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ ersetzen läßt, und man gelangt so zu Verbindungen, die den Colchicinabkömmlingen nahestehen. Bemerkenswert ist das Verhalten der 9,10-Dihydrophenanthrenurethane gegenüber starker Salzsäure; statt des erwarteten 9,10-Dihydro-9-aminophenanthrens entsteht nämlich unter Abspaltung von NH_3 das Phenanthren selbst. Dieser sehr glatte Abbau der 9,10-Dihydrophenanthren-9-carbonsäuren kann auch für die Synthese von Phenanthrenderivaten in denjenigen Fällen von Wichtigkeit sein, in denen sich substituierte Phenanthren-carbonsäuren nicht zu den entsprechenden Phenanthrenabkömmlingen umwandeln lassen²⁾.

¹⁾ Wahl und Bagard, Ch. Z. **1909**, I, 1575 und Ch. Z. **1909**, II, 832.

²⁾ Man vergleiche F. Mayer und Balle, Ann. **403**, 177 (1914); F. Mayer und English, Ann. **417**, 68 (1918); Stoermer und Prigge, Ann. **409**, 25 (1915).

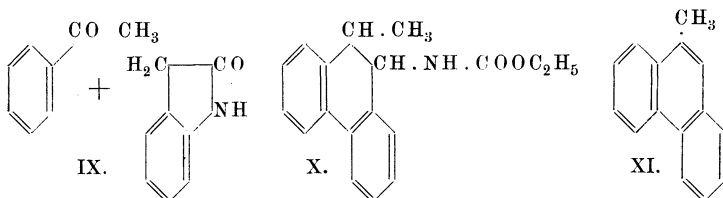
Als Beispiel sei der Gang der Synthese bei Verwendung von p-Methoxybenzaldehyd (I) und Oxindol (II) als Beispiel angeführt. Das aus beiden gebildete Kondensationsprodukt (III) wird hydriert und das entstandene 3-p-Methoxybenzyloxindol (IV) zur entsprechenden Aminosäure V aufgespalten. Aus dieser wird die Diazoverbindung bereitete, sie wird bei Anwesenheit von Kupferpulver durch vorsichtiges Erwärmen zersetzt und unter Ringschluß in die 3-Methoxy-9,10-dihydrophenanthren-9-carbonsäure (VI) verwandelt.



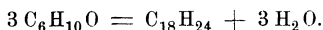
Schließlich wird diese nach dem Verfahren von Curtius zu dem entsprechenden Urethan VII und weiter zu 3-Methoxyphenanthren VIII abgebaut.

Außer mit Anisaldehyd wurde diese Synthese auch mit Benzaldehyd, mit Piperonal und Acetophenon durchgeführt.

Beim Abbau des Colchicins haben Windaus und Schiele auch ein Methyltetramethoxyphenanthren vom Schmelzpt. 111° erhalten und es in eine bei 88 bis 89° schmelzende Verbindung $C_{15}H_{12}$ übergeführt, die sie als 9-Methylphenanthren ansprechen¹⁾. Das 9-Methylphenanthren wurde nun mit Hilfe der eben beschriebenen Methode synthetisch dargestellt²⁾ aus Acetophenon und Oxindol (siehe Formeln IX bis XI). Die Identität des synthetischen Produktes mit dem Abbauprodukt bewies die Konstitution des letzteren.



Als das nächst höhere Homologe in der Reihe Benzol, Naphthalin, Phenanthren erscheint das **Triphenylen**, das C. Mannich dargestellt hat³⁾. Er konnte nämlich eine Kondensation des Cyklohexanons bewirken, welche der Überführung von Aceton in Mesitylen entspricht⁴⁾:



Sie erfolgt, wenn man als Kondensationsmittel methylalkoholische Schwefelsäure wählt, und führt zum Dodekahydrotriphenylen nach dem folgenden Schema (I und II).

Die Bildungsweise und der Abbau zu Mellitsäure weisen dem Dodekahydrotriphenylen die vorstehende Konstitutionsformel

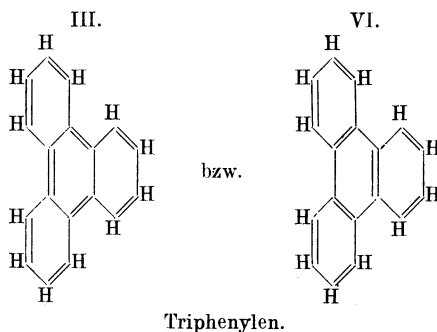
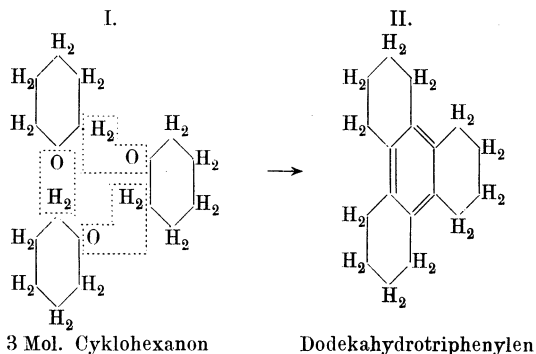
1) A. Windaus und Schiele, Ann. **439**, 72 (1924).

2) A. Windaus, H. Jensen und A. Schramm, Ber. **57**, 1875 (1924).

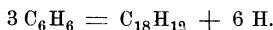
3) C. Mannich, Ber. **40**, 159 (1907).

4) Cyklohexanon läßt sich auch in anderer Weise zur Kondensation bringen, so daß aus ihm verschiedene Produkte erhalten werden können. Man vgl. O. Wallach, Ber. **40**, 70 (1907).

zu. Durch Entziehen von 12 Atomen Wasserstoff beim Leiten des Dodekahydrotriphenylens über erhitztes, metallisches Kupfer gelangt man zum Triphenylen (III und IV).



Das Triphenylen entsteht auch, wie zuerst H. Schmidt¹⁾ und G. Schultz gezeigt haben, durch pyrogene Zersetzung von Benzol beim Leiten von Benzoldämpfen durch glühende Röhren:

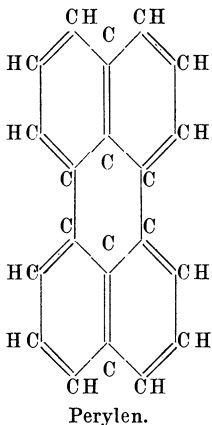


Weiter sind kohlenstoffreiche Kohlenwasserstoffe mit kondensierten Ringen in der Neuzeit insbesondere von R. Scholl²⁾ und seinen Schülern dargestellt worden. Die Abspaltung aromatisch gebundenen Wasserstoffs unter Verknüpfung aroma-

¹⁾ H. Schmidt und G. Schultz, Ann. **203**, 135; Mannich, Ber. **40**, 163 (1907).

²⁾ R. Scholl und Mitarbeiter, Ann. **394**, 111 (1912); **398**, 82 (1913); Ber. **54**, 109 (1922).

tischer Kerne, als pyrogene Reaktion schon lange bekannt, kann nach Scholl durch wasserfreies Aluminiumchlorid in solchem



Maße katalytisch beschleunigt werden, daß sie schon bei Temperaturen um 100° in den Bereich praktischer Verwendbarkeit tritt, wodurch ihr Anwendungsgebiet erheblich erweitert und auf solche Stoffe ausgedehnt werden kann, die pyrogene Temperaturen nicht vertragen. Diese Wirkungsweise des Aluminiumchlorids ist von Scholl als Methode ausgearbeitet und namentlich für die Verknüpfung aromatischer Kerne in solchen Fällen verwendet worden, wo der Austritt von Wasserstoff die Bildung neuer Ringe zur Folge hat. So z. B. wurde aus Naphthalin über 1,1'-Bi-

naphthyl das **Perylen**, $C_{20}H_{12}$ (gelbe oder bronzefarbene Kristallblätter vom Schmelzp. 264 bis 265°), dargestellt¹⁾.

Fünfzehntes Kapitel.

Organische Radikale²⁾.

Die organischen Radikale sind in der Neuzeit von verschiedenen Seiten eifrig studiert worden. Die erfolgreichen Studien haben überraschende Ergebnisse über die Wertigkeit verschiedener Elemente gezeitigt.

Wir kennen jetzt drei Klassen von **Verbindungen mit dreiwertigem Kohlenstoff**: Die von Gomberg entdeckten Triarylmethyle (s. S. 218), die Schlenkschen Metallketyle (s. S. 220),

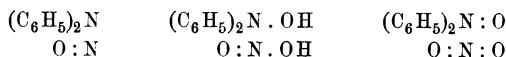
¹⁾ R. Scholl, Seer und Weitzenböck, Ber. **43**, 2202 (1910). Weitere Synthese des Perylens s. A. Zinke und R. Dengg, Monatsh. f. Chem. **43**, 125 (1922).

²⁾ Wir verweisen auf das Buch von P. Walden, Chemie der freien Radikale. Entwicklungsgang und gegenwärtiger Zustand der Lehre von den freien Radikalen. Chemie und Technik der Gegenwart. Herausgegeben von W. Roth. 2. Band. Leipzig 1924.

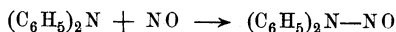
denen sich die von Hantzsch aufgeklärten farbigen Salze aus Alloxanthinen, Hydrindantinen und Isatyd anschließen, und die Benzoyl-oxanthronyle. Wir kennen weiter Abkömmlinge des zwei- und des vierwertigen Stickstoffs und solche des einwertigen Sauerstoffs. Soweit diese interessanten Radikale nicht schon im vorhergehenden besprochen sind, sollen sie nunmehr im Zusammenhang behandelt werden.

Radikale mit zweiwertigem Stickstoff.

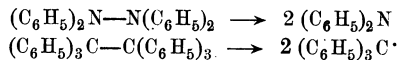
Diphenylstickstoff $(C_6H_5)_2N$ und andere Diarylstickstoffe, die vom zweiwertigen Stickstoff abgeleitet, dem Stickoxyd entsprechenden Radikale, entstehen bei der Dissoziation der Tetraarylhydrazine¹. Er steht zum Diphenylhydroxylamin in der gleichen Beziehung wie das Stickoxyd zur salpetrigen Säure.



Die Anwesenheit des Diphenylstickstoffs in der Dissoziationslösung des Tetraphenylhydrazins kann durch Additionsreaktionen des ersteren mit Sicherheit nachgewiesen werden, z. B. durch Einleiten von Stickoxyd in die Toluollösung von Tetraphenylhydrazin bei 90°, wobei Diphenylnitrosamin, eine Verbindung der beiden zweiwertigen Stickstoffradikale, entsteht.



Die Depolymerisation des Tetraphenylhydrazins zum freien Radikal Diphenylstickstoff ist ganz analog dem auf S. 221 besprochenen Übergang des Hexaphenyläthans in Triphenylmethyl.

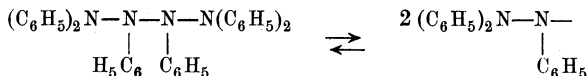


Eine andere Reihe von Verbindungen, die in Lösung die Tendenz haben, in Derivate des zweiwertigen Stickstoffs zu dissoziieren, leitet sich ab vom Hexaphenyltetrazan²). Es liegt in festem Zustand als Tetrazan vor, in Lösung dagegen

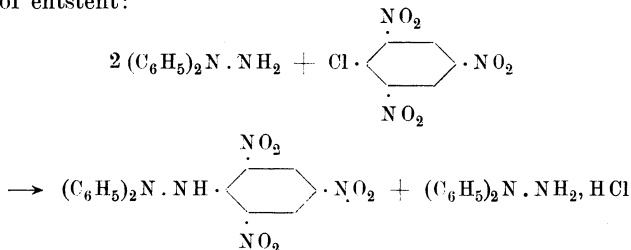
¹) H. Wieland und Mitarbeiter, Ann. **381**, 201 (1911); **392**, 156 (1912); **401**, 233 (1913); Ber. **45**, 2600 (1912).

²) St. Goldschmidt und Mitarbeiter, Ber. **53**, 44 (1920); **55**, 616 (1922).

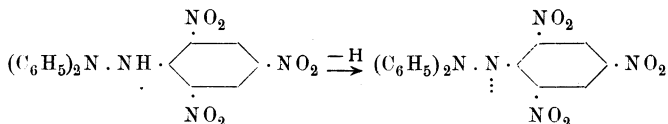
ist es weitgehend in 2 Mol. **Triphenylhydrazyl** dissoziiert, entsprechend der Gleichung:



Das Hexaphenyl-tetrazan ist in festem Zustand farblos, in Lösung bei 0° tiefblau. Aber das blaue Triphenylhydrazyl ist außerordentlich unbeständig. Ein beständigeres Derivat des zweiwertigen Stickstoffs entsteht¹⁾, wenn man α, α -Diphenyl- β -trinitrophenylhydrazin als Ausgangsmaterial wählt, das durch Kombination von Diphenylhydrazin mit Trinitrochlorbenzol entsteht:



Es ist ein gut kristallisierender, gelbroter Körper und liefert beim Behandeln seiner Lösung in Benzol oder Chloroform mit Bleidioxid das monomolekulare α, α -**Diphenyl- β -trinitrophenylhydrazyl**, schwarzviolette Kristalle, die sich in organischen Lösungsmitteln mit tief violetter Farbe lösen. Die Dehydrierung entspricht also der Überführung des Hydrazins in das völlig monomolekulare Hydrazyl:

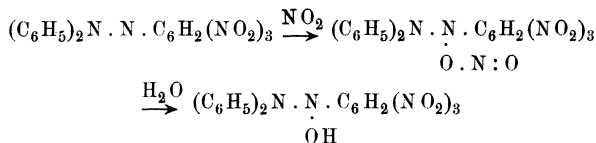


Die Verbindung ist das Analogon des Schlenkschen Triphenylmethyls²⁾ (s. S. 219) in der Stickstoffreihe und zeichnet sich im Gegensatz zu anderen Derivaten des zweiwertigen Stickstoffs durch große Beständigkeit aus. Andererseits erweist es seine Radikaleigenschaften durch seine große Reaktions-

¹⁾ St. Goldschmidt und K. Renn, Ber. **55**, 628 (1922).

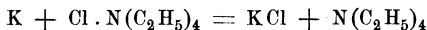
²⁾ W. Schlenk, Ann. **372**, 1 (1910).

fähigkeit: Es führt Hydrochinon in Chinon über und wird dabei selbst zum Hydrazin reduziert. Halogen wirkt sofort auf das Hydrazyl, auch mit Triphenylmethyl setzt es sich um. Von besonderem Interesse ist die Einwirkung von Stickstoffdioxyd auf das Radikal. Es reagiert damit prompt unter Bildung einer gut kristallisierenden Verbindung, der wohl die Formel eines Oxyhydrazins zukommt. Sie wäre der erste Vertreter einer bisher noch nicht bekannten Körperklasse, und ihre Entstehung wäre folgendermaßen zu formulieren:

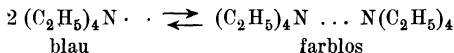


Freie Ammoniumradikale.

Tetraäthylammonium¹⁾, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ wird bei der Elektrolyse von Tetraäthylammoniumchlorid oder Tetraäthylammoniumjodid in flüssigem Ammoniak an der Kathode abgeschieden und geht mit blauer Farbe in Lösung. Die blaue Form des Tetraäthylammoniums wandelt sich allmählich in eine farblose Form um, die ihrerseits die gleichen Reaktionen gibt. Die farblose Form wird auch erhalten, wenn man Tetraäthylammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak löst und mit Kalium umsetzt.



Es ist denkbar, daß in Lösung ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen besteht gemäß dem Schema



In seinem Verhalten gleicht das Tetraäthylammonium ganz den Alkalimetallen, ist also gewissermaßen ein organisches Metall. Nach W. Schlenk²⁾ addieren sich Alkalimetalle ganz allgemein an Doppelbindungen. Das gleiche gilt auch vom Tetraäthylammonium. So z. B. färbt sich die farblose Lösung des Dimethylpyrons in flüssigem Ammoniak nach Zusatz der

¹⁾ H. H. Schlubach und Mitarbeiter, Ber. **53**, 1689 (1920); **54**, 2811 (1921); **56**, 1889 (1923).

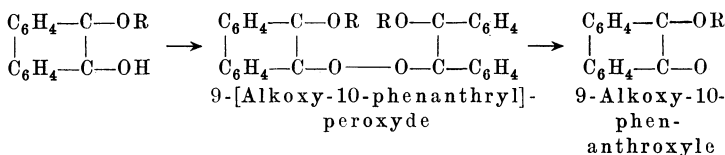
²⁾ W. Schlenk, Ber. **46**, 2848 (1913).

tiefblauer Farbe löslichen, sehr luftempfindlichen Körper verwandelt, der als das Radikal **N, N'-Dibenzyl- γ, γ' -dipyridinium** (III) anzusehen ist. Er entsteht auch, wenn man das aus Dipyridyl und Benzylchlorid leicht darstellbare N, N'-Dibenzoldipyridiniumchlorid (II) in organischen Mitteln mit Zinkstaub behandelt.

Das Radikal zeigt weitgehende „Metallähnlichkeit“, aber es ist kein alkaliartiges Metall wie $N(C_2H_5)_4$, sondern relativ edel, wie die Verdrängbarkeit aus seinen Salzen (Perchlorat u. dgl.) durch Zink lehrt. Die N-Phenylpyridiniumradikale sind noch edler als die entsprechenden N-Benzyl- oder -Alkylverbindungen.

Radikale mit einwertigem Sauerstoff.

Phenanthroxye¹⁾. Monomethyl- und Monoäthyläther des Phenanthrenhydrochinons liefern bei der Oxydation mit Ferricyankalium in alkalischer Lösung oder mit Bleisuperoxyd farblose, alkaliunlösliche Körper, die sich von ihrem Ausgangsmaterial durch den Mindergehalt eines Wasserstoffatoms unterscheiden. In Lösungsmitteln lösen sich die beiden Dehydrokörper mit grünlich-gelber Farbe, die sich beim Stehen vertieft. Die Art der Darstellung der Dehydrokörper macht es außerordentlich wahrscheinlich, daß in ihnen Peroxyde vorliegen, die dann in der gelben Lösung in Radikale mit einwertigem Sauerstoff dissoziiert sind:



Reduktionsmittel verwandeln die Radikale in die Alkyläther zurück, Halogene führen sie in Phenanthrenchinon über, Triphenylmethyl addiert sich, gegen Sauerstoff sind die Radikale unempfindlich, mit Stickoxyd reagieren sie nicht.

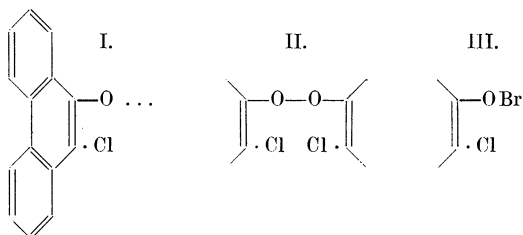
9-Chlor-10-phenanthroxy²⁾. Ein den Phenanthroxyen analoges Radikal, das 9-Chlor-10-phenanthroxy (I) bzw.

¹⁾ St. Goldschmidt und Mitarbeiter, Ber. **55**, 3197 (1922); Ann. **438**, 954 (1924).

²⁾ St. Goldschmidt und Chr. Steigerwald, Ann. **438**, 954 (1924).

das dimere Peroxyd (II), bildet sich durch Oxydation des 9-Chlor-10-oxypheanthrens (Chlorphenanthrols), das nach dem von St. Goldschmidt und Ch. Steigerwald verbesserten Verfahren von J. Schmidt und Lumpp¹⁾ dargestellt wird. Wird das Chlorphenanthrol in Chloroform bei 0° mit PbO₂ 15 bis 20 Minuten geschüttelt, so fällt Petroläther aus dem rötlichen Filtrat nur II, (C₁₄H₈OCl)₂, farblose Kristalle.

Versetzt man aber die alkalische Lösung des Chlorphenanthrols bei 0° mit 10 proz. Ferricyankaliumlösung, so fällt ein tief blauroter Niederschlag aus, der sich beim Trocknen unter Bildung von Phenanthrenchinon zersetzt und daher gleich in Chloroform aufgenommen wird. Auf Zusatz von Petroläther bei -20° fällt erst II aus, dann kommen blaurote Flocken (I + II), die sich in Benzol unter Zurücklassung weiterer Mengen II mit der gleichen Farbe lösen. Das primäre Oxydationsprodukt ist offenbar 9-Chlor-10-phenanthroxyl, das allmählich in das dimere Peroxyd übergeht. Bei der langsam verlaufenden Bleidioxydation entsteht nur das dimere Peroxyd.

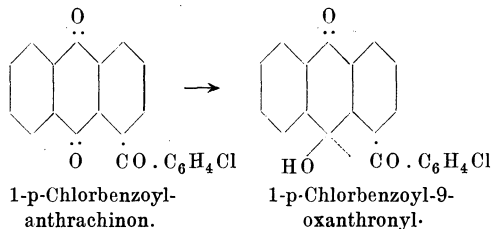


9-Chlor-10-phenanthroxyl ist unempfindlich gegen Sauerstoff. Von Hydrochinon oder Hydrazobenzol wird es zu Chlorphenanthrol reduziert. Auch mit Triphenylmethyl reagiert es. Mit Halogenen, besonders Brom, entsteht nicht sofort Phenanthrenchinon, sondern ein Anlagerungsprodukt mit Halogen am O (vgl. III). Wird von Jodwasserstoff oder Kupferpulver in 9-Chlor-10-phenanthroxyl zurückverwandelt. Lagert sich nach längerer Zeit unter Bromwanderung um.

¹⁾ J. Schmidt und H. Lumpp, Ber. **41**, 4215 (1908).

Oxanthronyle.

Bei der Einwirkung von Aluminium oder Kupfer in konzentrierter Schwefelsäure oder von Zinkstaub und Ammoniak auf α -benzoylierte Anthrachinone entstehen merkwürdige Verbindungen von tief violettblauer Eigenfarbe und wundervoller Fluoreszenz ihrer Lösungen in gewissen organischen Lösungsmitteln, Verbindungen, die in Alkalien unlöslich, mit konzentrierter Schwefelsäure tiefgrüne Sulfate bilden und durch die Entfärbung ihrer Lösungen bei längerem Verweilen an Luft und Licht, namentlich bei Gegenwart von Wasser und durch ihre Verküppbarkeit mit alkalischem Hydrosulfit gekennzeichnet sind. Sie sind von R. Scholl¹⁾ zuerst in reinem Zustand erhalten und als Benzoyl-oxanthronyle bezeichnet worden und stellen eine Klasse von Verbindungen mit dreiwertigem Kohlenstoff von verhältnismäßig großer Beständigkeit dar. Ihre Entstehung ließe sich am einfachsten folgendermaßen deuten:



Die weitere Untersuchung²⁾ hat zur folgenden allgemeinen Charakteristik der Oxanthronyle geführt.

Die Benzoyl-oxanthronyle bilden eine bisher ohne Analogie dastehende Klasse von stickstoff-freien organischen Radikalen. Sie unterscheiden sich von den Triaryl-methylen und Metallketylen durch die geringe Empfindlichkeit gegen freien Sauerstoff, die sie dem Dehydro-oxybinaphthylenoxyd von Pummerer und den Phenanthroxylen von St. Goldschmidt vergleichbar macht, vor allem aber durch die Eigenschaft, bei der Titration auf Farblosigkeit mit Brom 3 Atome Brom,

¹⁾ R. Scholl, Ber. **54**, 2376 (1921).

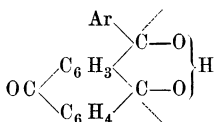
²⁾ R. Scholl, Ber. **56**, 918; R. Scholl und H. Hähle, Ber. **56**, 1065 (1923).

mit Übermangansäure 3 Hydroxyle zu verbrauchen. Sie verhalten sich also hierbei wie dreiwertige Radikale. Es ist allerdings eine Scheinwertigkeit, denn von dem 3 Äq. Brom und Hydroxyl werden nur zwei festgehalten, das dritte nimmt den Hydroketyl-Wasserstoff in einer zweiten Reaktionsphase als Bromwasserstoff bzw. Wasser heraus, so daß endgültig nur eine Valenz abgesättigt worden ist. In Wirklichkeit sind es demnach einwertige Radikale. Das kommt unmittelbar zum Ausdruck bei der Titration mit Sulfomonopersäure, wobei nur ein Hydroxyl verbraucht wird. Allerdings nimmt auch dieses den Hydroketyl-Wasserstoff indirekt als Wasser heraus, so daß hier im Endprodukt eine Valenz weniger abgesättigt ist, als im Chlorbenzoyloxanthronyl.

Beiderlei Vorgänge sind aber kennzeichnend für einwertige Radikale.

Gegenüber Chromsäure verhalten sich die Oxanthronyle scheinbar als zwei einwertige Radikale, wahrscheinlich infolge der Bildung superoxydischer Reaktionsprodukte.

Die Benzoyloxanthronyle sind aber einwertige Radikale von besonderer Art. Sie enthalten die nachstehende charakteristische Atomgruppierung. Der Wasserstoff schließt nach

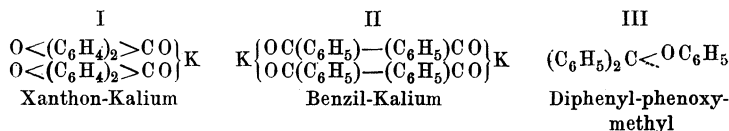


dieser Formulierung einen innerkomplexen, siebengliedrigen Ring und verteilt seine Affinität auf die beiden Sauerstoffatome, so daß diese die beiden Radikal-Kohlenstoffatome mit einer zwischen der von Carbonyl-Sauerstoffen und gewöhnlichen Hydroxyl-Sauerstoffen liegenden Kraft beanspruchen. Die der freien Radikal-Valenz entsprechende Affinität ist also nicht auf ein dreiwertiges Kohlenstoffatom konzentriert, wie in den Triarylmethylen oder einfachen Metall-ketylen, sondern auf zwei Kohlenstoffatome, im allgemeinen ungleichmäßig, verteilt. Die Benzoyloxanthronyle enthalten danach zwei zusammen siebenwertige oder zwei sozusagen $3\frac{1}{2}$ wertige Kohlenstoffatome, wobei dieser Zahl nur eine systematische, keine exakte Bedeutung zugemessen werden soll.

Die Verteilung der freien Valenz auf die beiden Radikal-Kohlenstoffatome im Verein mit der komplexen Bindung des Wasserstoffs, ist die Ursache des eigentümlichen Verhaltens dieser Radikale, ihrer scheinbaren Dreiwertigkeit und ihrer geringen Empfindlichkeit für freien Sauerstoff.

In quantitativer Hinsicht ähneln die Benzoyl-oxanthronyle dem gegen Brom und Permanganat äußerst empfindlichen, gegen freien Sauerstoff bei gewöhnlicher Temperatur unempfindlichen Äthylen, in quantitativer Hinsicht sind sie aber vom Äthylen und von den Olefinen überhaupt grundverschieden.

Formell sind die Benzoyl-oxanthronyle den Schlenkschen Metallketylen aus Chromon, Xanthon und Benzochinon¹⁾ mit 1 Kalium auf 2 Carbonyle nach der Pfeifferschen Formulierung (I)²⁾, die man auch auf das von Staudinger³⁾ chinhydronartig formulierte blaue cyclische Benzilkalium und andere ähnliche Metall-ketylen anwenden kann (II), vergleichbar und danach als innerkomplexe Hydroketylen zu bezeichnen, in den



Eigenschaften aber sind sie auch von diesen, äußerst wasserempfindlichen Metall-ketylen grundverschieden. Auch die weniger wasserempfindlichen, weil vielleicht gleichfalls innerkomplexen, Hantzschschen Metall-ketylen⁴⁾ aus Alloxantin, Hydrindandin und Isatyd stehen den Schlenkschen Metallketylen viel näher als den Oxanthronylen. Ein Hydroketylphenyläther liegt vor in dem von Wieland⁵⁾ als Dissoziationsprodukt des Tetraphenyl-diphenoxy-äthans angenommenen, unbeständigen, weil nicht durch innere Komplexbindung in seiner Radikalnatur gefestigten Diphenyl-phenoxy-methyl (III).

¹⁾ W. Schlenk und A. Thal, Ber. **46**, 2848 (1913).

²⁾ P. Pfeiffer, Organ. Molekülverbindungen, S. 66. (J. Schmidt, Chemie in Einzeldarstellungen, Bd. 11).

³⁾ H. Staudinger, Helv. Chim. Acta **5**, 703 (1922). Ch. Z. **1923** I, 421.

⁴⁾ A. Hantzsch, Ber. **54**, 1274 (1921).

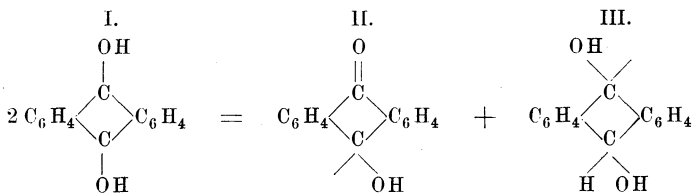
⁵⁾ H. Wieland, Ber. **44**, 2551 (1911).

Von den „echten“ Carbonsäuren nach der Hantzschschen Auffassung $R \cdot C \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \\ \diagdown \\ O \end{smallmatrix} H$, unterscheiden sich die Oxanthrone durch ihre Radikalnatur, was vor allem in der Haftfestigkeit und nicht-ionogenen Bindung des Wasserstoffs zum Ausdruck kommt.

Die zunächst bekannten Bildungsweisen von Benzoyl-oxanthyronen, bestehen in der unmittelbaren Reduktion der 1-Benzoyl-anthrachinone, und zwar kommt als Darstellungsmethode nur die Reduktion mit Metallpulvern und konzentrierter Schwefelsäure in Betracht. Sie hat den Nachteil, nur dann leicht zu reinen Oxanthyronen zu führen, wenn deren Sulfate in kalter konzentrierter Schwefelsäure unlöslich oder schwer löslich sind.

Die von R. Scholl und H. Hähle¹⁾ aufgefundenen weiteren Herstellungsweisen können als indirekte Reduktionsmethoden bezeichnet werden; denn man gewinnt nach ihnen die Benzoyl-oxanthyronen nicht unmittelbar aus den Benzoyl-anthrachinonen, sondern aus den daraus leicht durch saure und alkalische Reduktionsmittel erhältlichen 1-Benzoyl-anthrahydrochinonen durch Oxydation bzw. Dehydrierung als Teilvorgang einer Disproportionierung.

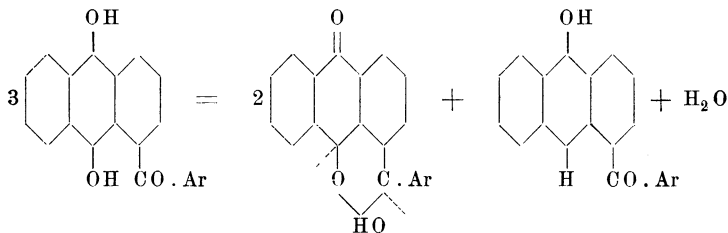
Nach K. H. Meyer²⁾ wird Anthrahydrochinon durch kochende Salzsäure nach zwei entgegengesetzten Reaktionen aufgeteilt (disproportioniert) unter Bildung von Anthrachinon und Anthranol. Man kann annehmen, daß diese Disproportionierung schrittweise erfolgt, so daß zuerst durch Wanderung von nur einem Wasserstoffatom zweier Anthrachinon Molekeln (I) zwei Radikale (II und III) entstehen, die dann durch Wanderung eines zweiten Wasserstoffatoms (von II nach III) in Anthrachinon und das hypothetische Oxy-dihydroanthranol bzw. Anthranol und Wasser übergehen.



¹⁾ R. Scholl und H. Hähle, Ber. **56**, 1065 (1923).

²⁾ K. H. Meyer, Ann. **379**, 44 (1911).

1-Benzoyl-anthrahydrochinone werden durch Säuren bei gewöhnlicher Temperatur langsam, bei erhöhter Temperatur mehr oder weniger rasch disproportioniert unter Bildung von 1-Benzoyl-oxanthronylen, die unter diesen Bedingungen sofort die innerkomplexe Form bilden, und von 1-Benzoyl-anthranolen gemäß der Gleichung:



Die Reaktionsgeschwindigkeit ist abhängig von der Stärke der Säure. Eisessig wirkt auch in der Hitze langsam, Salzsäure sehr rasch.

Bei längerer Einwirkung siedender Säure werden allerdings auch die Benzoyl-oxanthronyle disproportioniert unter Bildung ihrer nächsten Oxydations- und Reduktionsstufen.

Die erforderlichen Anthrahydrochinone gewinnt man aus den Anthrachinonen durch saure oder alkalische Reduktion, am besten mit Zinkstaub und Eisessig bei niedriger Temperatur.

1-Aroyl-oxanthronyle werden bei Abwesenheit fremder Wasserstoff-Akzeptoren am Lichte dehydriert bzw. disproportioniert unter Bildung von 1-Aroyl-anthrahydrochinon und Aryl-anthrachinonyl-carbinolen.

In derselben Weise scheinen sie durch zahlreiche andere Reagenzien, unter anderem auch durch Alkalien und Phosphor-trichlorid umgesetzt zu werden.

Nachdem in der Dehydrierung bzw. Disproportionierung der 1-Aroyl-anthrahydrochinone durch Salzsäure ein guter Weg zur Darstellung der neuen Radikale in reiner Form und mit annehmbaren Ausbeuten aufgefunden war, konnten R. Scholl, H. Dehnert und H. Semp¹⁾ dazu übergehen, die Oxanthronylchemie durch Darstellung von weiteren Vertretern dieser Körperklasse in reinem Zustand auf breitere Grundlage zu

¹⁾ R. Scholl, H. Dehnert und H. Semp, Ber. **56**, 1633 (1923).

stellen. Sie haben, ausgehend von den 1-Aroylanthrachionen, das Benzoyl-, p-Toluy-, m-Xyloyl-, p-Anisoyl-, [p-Phenylbenzoyl]- und α -Naphthoyl-oxanthronyl in reinem Zustand bereitet und untersucht und bei allen die charakteristischen Merkmale der Oxanthronyle wiedergefunden.

Sechzehntes Kapitel.

Synthesen von Riechstoffen, von hydroaromatischen und diesen nahestehenden Verbindungen.

Die eifrigen Bemühungen zahlreicher Chemiker, das Problem der Ringbildung experimentell zu erforschen, haben in den letzten Jahrzehnten zur synthetischen Darstellung vieler carbocyclischer Verbindungen geführt und ein umfangreiches Gebiet eröffnet, auf dem noch viel zu leisten ist.

In dasselbe gehören die hydroaromatischen Körper, die Terpene und Campher, welche lange Zeit das verworrenste Gebiet der organischen Chemie bildeten, jetzt aber, insbesondere zufolge der umfangreichen und ausgedehnten Arbeiten von Wallach verhältnismäßig gut durchforscht sind.

Bevor wir auf diese Verbindungen eingehen, sei kurz an einige

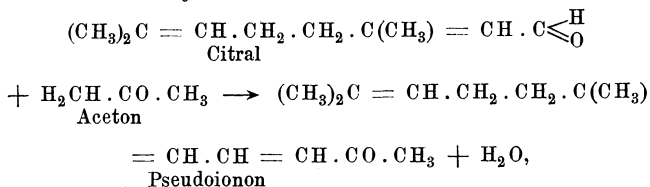
Riechstoffe

erinnert¹⁾, welche schon seit geraumer Zeit synthetisch in großem Maßstabe hergestellt werden. Es sind zu nennen: Cumarin, dessen Synthese Perkin 1868 durchführte; Heliotropin (Piperonal), das Fittig und Mielck 1869 aufbauten; Vanillin, welches Tiemann und Haarmann 1874 aus dem Coniferin der Nadelhölzer, Reimer 1876 aus Guajakol darstellen lehrten.

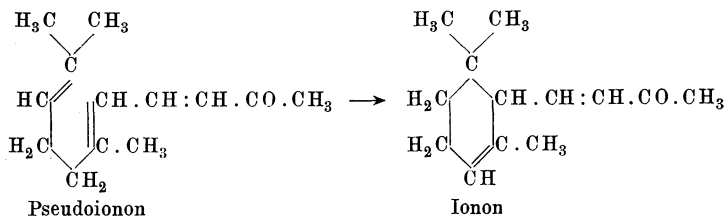
Zu ihnen gesellte sich im Jahre 1893 das **Ionon**, welches man den Arbeiten von Tiemann verdankt, und das große Bedeutung für die Parfümerie erlangt hat.

¹⁾ Die Fortschritte auf dem Gebiet der Riechstoffe in technischer und wissenschaftlicher Hinsicht sind eingehend geschildert in den Halbjahrsberichten der Firma Schimmel & Co. Man vgl. auch G. Cohn: Die Riechstoffe, 2. Aufl. von G. Cohn u. F. Richter, Braunschweig 1924.

Pseudoionon entsteht durch Kondensation von Citral mit Aceton mittels Barytwassers:



und lagert sich beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure leicht zu dem gleich zusammengesetzten Ionon um. Letzteres, ein hydriertes Benzolderivat, entsteht in zwei Modifikationen als α - und β -Ionon:

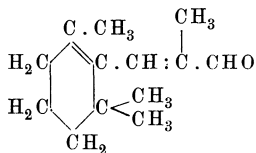


Es ist isomer dem in der Veilchenwurzel vorkommenden Iron, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$, welches der Träger des Veilchenduftes ist, und besitzt auch denselben herrlichen Geruch wie dieses. Aus diesem Grunde wird das Ionon nach der eben beschriebenen Methode auch technisch dargestellt, indem man Citral oder besser direkt Lemongrasöl mit Aceton bei Gegenwart eines Alkalis (Natriumäthylat usw.) kondensiert und dann das so gebildete Pseudoionon durch Schwefelsäure oder Natriumbisulfat umlagert.

Kondensiert man Citral mit Propylaldehyd¹⁾ in verdünnter alkoholischer Lösung mittels verdünnter Natronlauge, so erhält man ein Gemisch von zwei isomeren, ungesättigten Aldehyden der Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O} = \text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{CHO}$, geruchlose, ölige Flüssigkeiten, die sich äußerst leicht oxydieren. Zur Umwandlung in die cyclische Verbindung erwärmt man das Produkt kurze Zeit mit kalter 60 proz. Schwefelsäure.

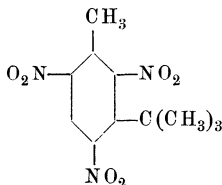
¹⁾ Ph. Barbier, Compt. rend. **144**, 1442 (1907).

Das resultierende Cyklolemonyldenpropenal



besteht ebenfalls aus zwei Fraktionen, Siedep. 123 bis 125° bzw. 132 bis 133°, schwach ambrafarbene, etwas ölige Flüssigkeiten von einem intensiven Geruch nach frisch gepflückten Veilchen. Obgleich das Cyklolemonyldenpropenal an Intensität und Feinheit des Geruches das Ionon bei weitem übertrifft, ist seine technische Verwendung wegen seiner leichten Oxydierbarkeit ausgeschlossen.

Von künstlichen Riechstoffen ist ferner zu erwähnen das 2, 4, 6-Trinitro-*ψ*-butyltoluol,



welches intensiv nach Moschus riecht und als künstlicher Moschus oder Musc Baur (mit 80 Proz. Acetanilid versetzt) in den Handel kommt. Man erhält es durch Nitrieren von Butyltoluol, welches durch Kondensation von Toluol mit Isobutylchlorid unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid entsteht.

Anthranilsäuremethylester, $\text{H}_3\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOCH}_3$, dient als Ersatz des Orangenblütenöles (Erdmann 1898).

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die durch die synthetischen Produkte bewirkte Verbilligung von natürlichen Wohlgerüchen nicht etwa die Verdrängung von natürlichen Riechstoffen, sondern nur einen bedeutend gesteigerten Allgemeinverbrauch zur Folge gehabt hat.

Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und Geruch¹⁾. Stoffe ganz verschiedenen chemischen Charakters zeigen oft dieselbe Geruchsnuance, nahe chemische Verwandte

¹⁾ J. v. Braun und R. Gossel, Ber. 57, 373 (1924).

riechen oft ganz verschieden, so daß man von Gesetzmäßigkeiten auf diesem Gebiet vorerst nicht reden kann. Im Anschluß an Versuche über Geruchsqualität von d- und l-Hydrocitronellol¹⁾ haben J. v. Braun und R. Gossel eines der sehr charakteristisch riechenden Glieder der Fettalkoholreihe, das Citronellol (I) herausgegriffen und es zum Gegenstand folgender Überlegung gemacht.

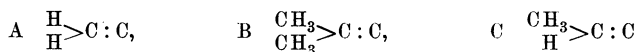
Die Doppelbindung dieses Olefinalkohols ist für seine Geruchsnuance sicherlich mitbestimmend, denn wenn man sie durch Wasserstoff absättigt, so erhält man 3, 7-Dimethyloctanol, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, einen Stoff von ganz anderem Geruchscharakter. An weiteren strukturellen Momenten finden wir im Citronellol die vom C-Atom 6 abzweigende Methylgruppe und die am Ende gegabelt sitzenden zwei Methylgruppen. Wenn es gelingen würde, erstens die Doppelbindung im Molekül wandern zu lassen, zweitens jede der drei Methylgruppen einestils zu entfernen, anderenteils sie mit anderen C-Atomen der Grundkette zu verknüpfen und drittens noch weitere Methylgruppen in die Grundkette einzuführen, dann würde man wohl die Frage beantworten können, welches von den drei Momenten: Lage der Doppelbindung, Anzahl und Lage der Methylgruppen ist maßgebend für den Geruch des Citronellols.

- I. $\begin{array}{l} \text{CH}_3 > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$
- II. $\begin{array}{l} \text{H} > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- III. $\begin{array}{l} \text{H} > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- IV. $\begin{array}{l} \text{H} > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- V. $\begin{array}{l} \text{CH}_3 > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- VI. $\begin{array}{l} \text{CH}_3 > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- VII. $\begin{array}{l} \text{CH}_3 > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$
- VIII. $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 > \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$

¹⁾ J. v. Braun und W. Kaiser, Ber. **56**, 2268 (1923).

Es ist J. v. Braun und R. Gossel gelungen, einen Teil dieses Arbeitsprogramms auszufüllen, indem sie die Verbindungen II bis VIII synthetisierten, die sie bis auf VII im Zustand völliger Reinheit fassen konnten.

Die Untersuchung ihres Geruchs ergab zunächst, daß VIII dem Citronellol sehr ähnelt; die Verbindungen II, III und IV zeigen mit dem Citronellol gar keine Verwandtschaft, V, VI und VII dagegen einen gewissen Anklang, der bei V am wenigsten, bei VII am meisten ausgesprochen ist. Man ersieht daraus, daß der Komplex A,



wenn er an Stelle von B tritt, eine tiefgreifende Änderung am Geruch bewirkt, und daß beim Komplex C dies schon weniger der Fall ist. Das Wesentliche scheint der Komplex B oder der Komplex C in einer bestimmten Entfernung vom primären alkoholischen Hydroxyl zu sein. Die vorstehend angeführten Alkohole sind sämtlich optisch inaktiv; sie können sehr gut zum Vergleich mit dem aktiven Citronellol herangezogen werden, ohne daß man sie erst in die d- und l-Formen zerlegt, weil der Unterschied in der Geruchsnuance zwischen einem aktiven und einem inaktiven Stoffe ein nur sehr geringer ist¹⁾.

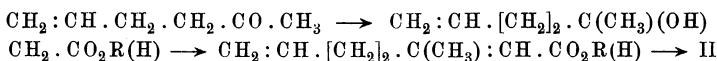
Für die Synthese der Alkohole II bis VIII haben sich v. Braun und R. Gossel der Reformatskyschen Zinkhalogenessigester methode bedient, die schon im Jahre 1896 Barbier und Bouveault²⁾, ausgehend vom Methylheptenon, zur Synthese der inaktiven Geraniumsäure gedient hat, und die einige Jahre später v. Braun³⁾ und F. Stechele benutzt haben, um mit Allylaceton als Ausgangsmaterial die um zwei Methylgruppen ärmere, doppelt ungesättigte Säure zu gewinnen. Der Verlauf der Reaktion möge aus folgendem Beispiel ersehen werden. Das ungesättigte Keton liefert durch Kombination mit Bromessigester den Oxyester (bzw. die zugehörige Oxysäure), letztere durch Wasserabspaltung den doppelt ungesättigten Ester bzw. die Säure; durch energische Natriumalkoholreduktion wird die

¹⁾ Ber. **56**, 2268 (1923).

²⁾ Barbier und Bouveault, Compt. rend. **122**, 393 (1896).

³⁾ v. Braun und F. Stechele, Ber. **33**, 1472 (1900).

Carboxäthylgruppe und die dazu α, β -ständige Doppelbindung hydriert, und man gelangt zu dem vorstehend angeführten Alkohol II:



Synthesen von monocyclischen hydroaromatischen und analogen Verbindungen.

Die verschiedenen schon seit längerer Zeit bekannten Methoden zur synthetischen Darstellung alicyclischer Verbindungen aus acyclischen findet man in den neueren Lehrbüchern der organischen Chemie eingehend dargelegt, und sie sind auch wiederholt monographisch bearbeitet worden, so daß auf ihre Besprechung an dieser Stelle verzichtet wird. Zur näheren Orientierung hierüber kann z. B. ein von W. H. Perkin jun. vor der Deutschen chemischen Gesellschaft gehaltener Vortrag benutzt werden¹⁾.

Vorauszuschicken ist ferner, daß zahlreiche Polymethylenabkömmlinge mit Hilfe der Hofmannschen Methode der erschöpfenden Methylierung erhalten worden sind. Insbesondere hat sie sich in der Cykloheptan-, Cyklooctan- und Cyklobutanreihe als sehr brauchbar erwiesen²⁾.

Ein bequemes Ausgangsmaterial für Synthesen von Hexamethylenverbindungen ist das durch die Arbeiten von J. v. Braun (siehe S. 129) leicht zugänglich gewordene 1, 5-Dibrompentan, $\text{Br} . (\text{CH}_2)_5 . \text{Br}$. So z. B. liefert es mit Acetessigester neben anderen Produkten den Acetyl-cyklohexancarbonsäureester, der beim Verseifen in Hexahydroacetophenon, $(\text{CH}_2)_5 > \text{CH} . \text{CO} . \text{CH}_3$, übergeht³⁾.

α) Kohlenwasserstoffe.

Hexamethylen selbst wurde bekanntlich zuerst von Baeyer⁴⁾ von der normalen Pimelinsäure aus, später von Haworth und

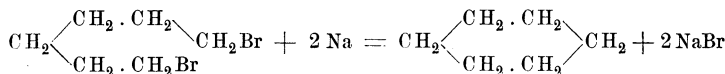
¹⁾ W. H. Perkin jun., Die synthetische Darstellung von Kohlenstoffringen. Ber. **35**, 2091 (1902).

²⁾ Man vgl. R. Willstätter und J. Bruce, Ber. **40**, 3979 (1907).

³⁾ J. v. Braun, Ber. **40**, 3943 (1907).

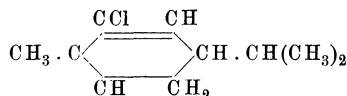
⁴⁾ Baeyer, Ann. **278**, 111. Zelinsky, Ber. **28**, 1022 (1895).

Perkin¹⁾ durch Einwirkung von Natrium auf Hexamethylen-
dibromid gewonnen:



In der Neuzeit findet zur Bereitung hydroaromatischer Ver-
bindungen häufig die Sabatier-Senderenssche Methode
zur Reduktion²⁾ Anwendung, indem man ein Gemenge der
aromatischen Verbindungen mit Wasserstoff über redu-
ziertes Nickel leitet, welches auf 200 bis 300° erhitzt wird;
ferner die in der Einleitung behandelte Grignardsche Reaktion.

Nachdem von Wallach die Konstitution und die Isomerie-
verhältnisse des Phellandrens aufgeklärt und insbesondere das
im Wasserfenchelöl enthaltene Isomere näher charakterisiert
worden war, haben verschiedene Forscher versucht, phellandren-
artige Kohlenwasserstoffe auf synthetischem Wege dar-
zustellen. So z. B. gingen Harries³⁾ und Johnson von dem
 α^2 -Menthen-2-on aus, das sie mit Phosphorpentachlorid in das
Chlorid



überführten und dann reduzierten; andererseits reduzierten sie
das Oxim des genannten Ketons zum Amin und spalteten aus
letzterem Ammoniak ab. In beiden Fällen resultierte ein dem
 α -Phellandren sehr ähnlicher Kohlenwasserstoff.

Synthese von Methenkohlenwasserstoffen und Menthenen.

Im Laufe der Zeit ist eine ganze Anzahl hydroaromatischer
und analoger Verbindungen bekannt geworden, die eine Methyl-
gruppe: CH_3 in semicyklischer Bindung enthalten. Die ungesättigte
 CH_2 -Gruppe, wie sie z. B. im Limonen, Carvon, Citronellal, Iso-

¹⁾ Haworth und Perkin, Journ. Chem. Soc. London **65**, 599.

²⁾ Sabatier und Senderens, Ann. chim. et phys. **8**, IV, 311
(1905); Bull. soc. chim. Paris (3) **33**, Beiheft I (1905). M. Mailhe,
Chem. Ztg. **1907**, S. 1084, 1096, 1117, 1146 und 1158. Man vgl. S. 10
dieses Buches.

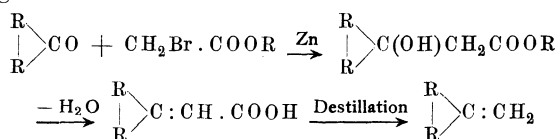
³⁾ Harries und Johnson, Ber. **38**, 1832 (1905).

pulegon usw. vorkommt, bezeichnet Wallach, zumal sie sich anders verhält wie Methylen in einer Kohlenstoffkette, als Methen.

Als Ausgangsprodukte zur Gewinnung der einfachsten Methenkohlenwasserstoffe benutzte Wallach¹⁾ die substi-

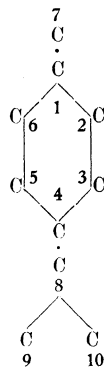
tuieren Essigsäuren, $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array} (\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, deren Ester durch

Kondensation der cyclischen Ketone mit Bromessigester und Zink bei Verwendung von Benzol als Verdünnungsmittel leicht erhältlich sind. Die zunächst entstehenden Ester der Oxysäuren verlieren beim Erwärmen mit Kaliumbisulfat leicht Wasser und gehen in die Ester der ungesättigten Säuren über, die glatt zu den zugehörigen Säuren verseifbar sind. Letztere spalten beim Erhitzen Kohlendioxyd ab und liefern Methenkohlenwasserstoffe. Die Synthese läßt sich also durch folgendes allgemeine Schema wiedergeben:



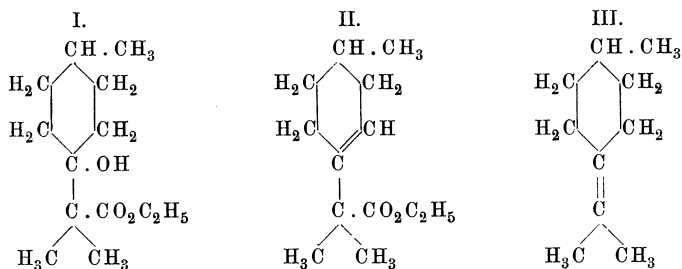
Auf diese Weise wurden dargestellt Methencyclo-pentan-, -hexan-, -heptan und die drei isomeren Methenmethylcyclohexane. Die Methenkohlenwasserstoffe sind durch große Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet und können deshalb als Ausgangsmaterialien für weitere Synthesen benutzt werden.

Vom p-Menthan (p-Methylisopropylhexahydrobenzol) mit nebenstehendem Kohlenstoffgerüst leiten sich theoretisch sechs p-Menthene ab, von denen die bekanntesten das Δ^1 -p-Menthen und Δ^3 -p-Menthen sind. Letzteres, kurzweg Menthen genannt, wurde zuerst hergestellt, indem man dem Menthol Wasser entzog; ersteres läßt sich vom Carvomenthol aus darstellen, heißt deshalb „Carvomenthen“ im Gegensatz zu der oben erwähnten Verbindung, die auch „Menthomenthen“ genannt wird.



¹⁾ Wallach, Ann. **314**, 147 (1900); **323**, 135 (1902); **345**, 139 (1905); **347**, 316 (1906).

In Verfolg der eben beschriebenen Reaktionen ist auch die Synthese von Menthenen¹⁾ auf folgendem Wege gelungen. Durch Kondensation von 1,4-Methylcyklohexanon mit Bromisobuttersäureester und Zink wurde der Oxyester I dargestellt und durch Abspaltung von Wasser in den 1,4-Methylcyklohexenisobuttersäureester II übergeführt. Durch Verseifung des letzteren entsteht eine Säure $C_{11}H_{18}O_2$, die bei langsamer Destillation unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Verschiebung der Doppelbindung statt des erwarteten *i*- Δ^3 -Menthens das *i*- $\Delta^{4(8)}$ -Menthen III liefert, das auch als ein Bihydroterpinolen bezeichnet werden kann:



Bei mehrstündigem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure lagert sich das *i*- $\Delta^{4(8)}$ -Menthen in *i*- Δ^3 -Menthen um, das auch von W. H. Perkin jun.²⁾ aus 1,4-Methylcyklohexanon und Isopropyljodid nach Grignard aufgebaut worden ist.

Zur Synthese des $\Delta^{8(9)}$ -Menthens und des aktiven $\Delta^{3,8(9)}$ -Menthadiens gingen Semmler³⁾ und Rimpel vom aktiven *d*-Citronellal (IV) aus, führten dieses nach Tiemann⁴⁾ und Schmidt in Isopulegol (V) über und verwandelten letzteres mittels der äquimolekularen Menge Phosphorpentachlorid in Isopulegolchlorid (VI). Durch Natrium und Alkohol wird das Chlorid zum $\Delta^{8(9)}$ -Menthen (VII) reduziert. Tropft man eine Chinolinlösung des Isopulegolchlorids in auf etwa 200 bis 210° erhitztes Chinolin ein, so gewinnt man ein vorwiegend aus $\Delta^{3,8(9)}$ -Menthadien (VIII) bestehendes Gemisch:

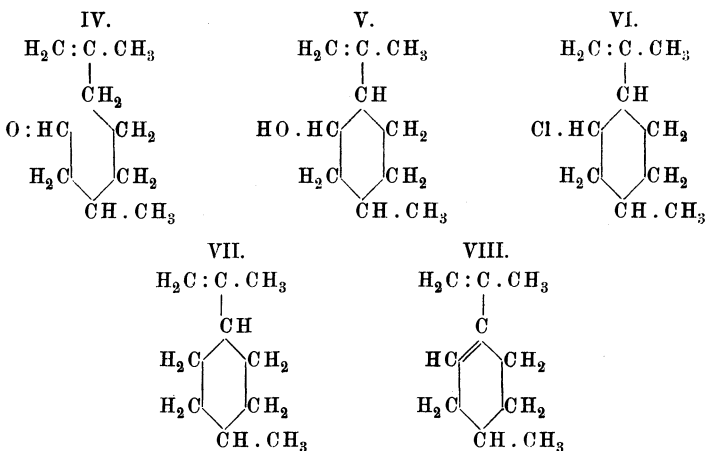
¹⁾ Wallach, Ber. **39**, 2504 (1906).

²⁾ W. H. Perkin jun., Transact, Chem. Soc. **89**, 837 (1906).

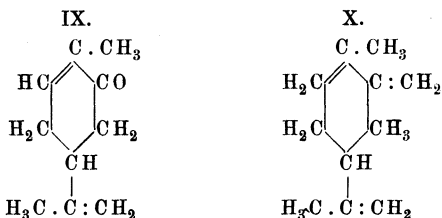
³⁾ F. W. Semmler und Ch. Rimpel, Ber. **39**, 2582 (1906).

⁴⁾ Tiemann und Schmidt, Ebenda **30**, 27 (1897).

Beide Kohlenwasserstoffe sind auch von W. H. Perkin jun.¹⁾ erhalten worden, und zwar vorwiegend durch Wasserabspaltung aus dem entsprechenden Menthanol und Menthenol mittels Kaliumbisulfats:



Bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf Carvon (IX) erhält man neben anderen Produkten einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, indem der intermediär entstehende tertiäre Alkohol Wasser abspaltet²⁾. Es kommt ihm Formel X zu³⁾:



Wallach⁴⁾ hat aus Nopinon (XI), durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid den homologen tertiären Alkohol, das

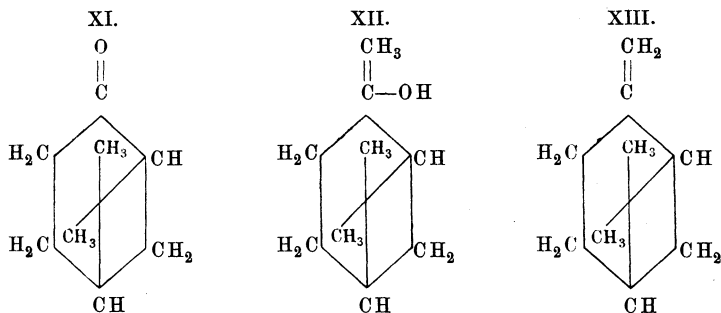
¹⁾ W. H. Perkin jun., Journ. Chem. Soc. London **87**, 639 (1905) und **89**, 839 (1906).

²⁾ Rupe und Liechtenhan, Ber. **39**, 1119 (1906).

³⁾ Klages, Ebenda **39**, 2306 (1906).

⁴⁾ Wallach, Ann. **356**, 239 (1907). Wir besprechen diese Synthesen des Zusammenhanges wegen schon hier, obgleich sie bei strenger Systematik in den auf S. 258 beginnenden Abschnitt einzureihen wären.

Homopinol (XII), $C_{10}H_{17}\cdot OH$, erhalten, welches auch als ein Hydrat des Pinens betrachtet und Pinenhydrat benannt werden kann.



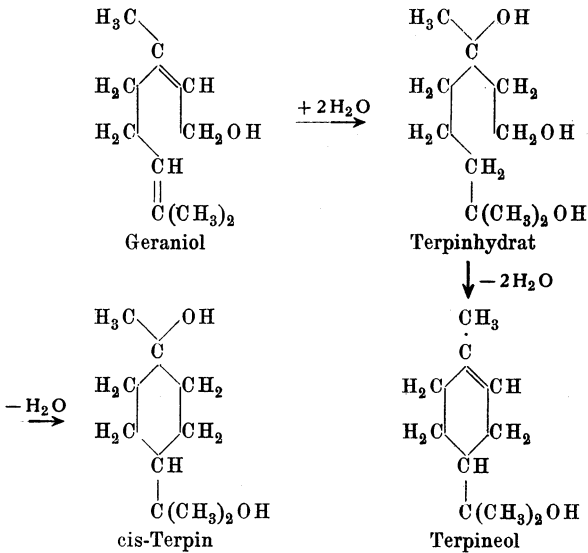
Wallach konnte auch das doppelt gebundene Sauerstoffatom im Nopinon durch die Methengruppe CH_2 : ersetzen und so die Synthese von β -Pinen (XIII) durchführen, welche allgemeineres Interesse beanspruchen darf¹⁾. Zu dem Zwecke wurde Nopinon mit Bromessigester und Zink in Benzollösung in Reaktion gesetzt, wobei sich die Kondensation in normaler Weise (siehe oben) vollzieht. Dem sich bildenden Oxyester wurde durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat Wasser entzogen. Bei der Verseifung wurde aus diesem Ester die freie Säure gewonnen. Sie spaltet bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck Kohlendioxyd ab und liefert β -Pinen.

β) Alkohole, Ketone und Carbonsäuren.

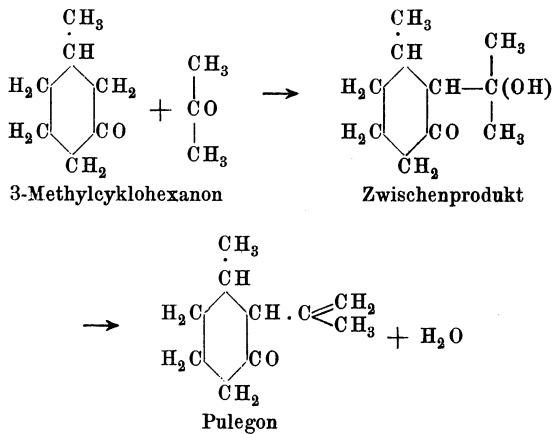
Die synthetische Bildungsweise eines vom Menthan sich ableitenden Alkohols wird durch nachfolgendes Beispiel illustriert.

Terpin, 1,8-Menthandiol, existiert in zwei Stereoisomeren, einer cis- und einer trans-Form. Ein Hydrat des Terpins, Terpinhydrat genannt, entsteht synthetisch aus Geraniol beim Behandeln mit verdünnter Schwefelsäure und geht bei andauern-dem Erwärmen auf 100° in cis-Terpin über. Beim Behandeln von Terpinhydrat mit verdünnter Schwefelsäure unter bestimmten Bedingungen treten 2 Mol. Wasser aus, und es entsteht Terpeneol oder Δ^1 -Menthen-7-ol.

¹⁾ Wallach, Ebenda 357, 49 (1907).



Durch Kondensation von Methylcyclohexanon mit Aceton erhielt Wallach das synthetische Pulegon, welches ein Isomeres des im Poleyöl sich findenden Pulegons ist. Wallach formuliert die Kondensation folgendermaßen¹⁾:

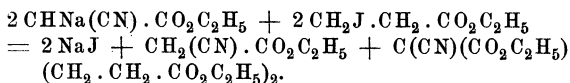


¹⁾ Wallach, Ann. **300**, 259 (1898).

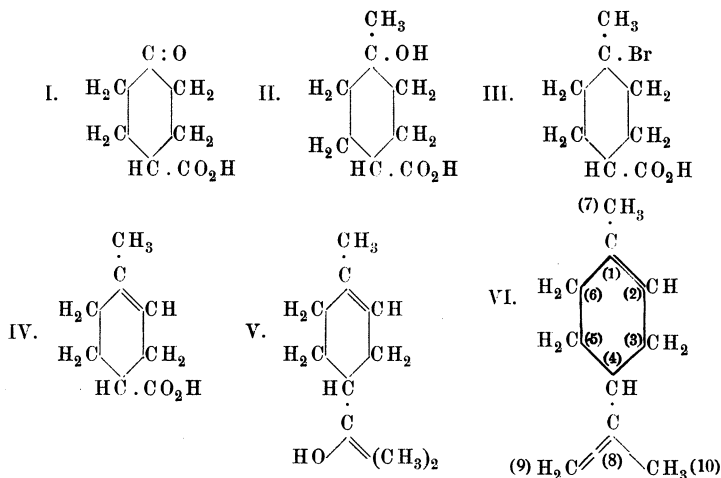
Synthese von Terpenen und Terpenderivaten verdankt man weiterhin W. H. Perkin jun.¹⁾ und seinen Mitarbeitern.

Er führte z. B. die Synthese des inaktiven Terpeneols, Dipentens und Terpinhydrats aus Δ_1 -Tetrahydro-p-toluylsäure durch; der hierbei beschrittene Weg läßt sich kurz wie folgt skizzieren.

Die Bildung des γ -Cyanpentan- α, γ, ϵ -tricarbonsäuretriäthylesters erfolgt synthetisch im Sinne der Gleichung:



Durch Erhitzen des Natriumsalzes der Pentan- α, γ, ϵ -tricarbonsäure mit Essigsäureanhydrid auf 165° oder durch trockene Destillation des Ammoniumsalses entsteht δ -Keto hexahydrobenzoesäure (I). Unterwirft man den Äthylester der letzteren der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid, so resultiert unter anderen Produkten cis- δ -Oxyhexahydro-p-toluylsäure²⁾ (II). Durch rauchende Bromwasserstoffsäure wird dieselbe in δ -Bromhexahydro-p-toluylsäure (III) verwandelt,



¹⁾ W. H. Perkin jun. und seine Mitarbeiter, Proc. Chem. Soc. **20**, 87 (1904); Journ. Chem. Soc. **87**, 639, 655, 661, 1066, 1083 (1905); Chem. Zentralbl. **1904**, I, 1604.

²⁾ Man vgl. auch Stephan und Helle, Ber. **35**, 2153 (1902).

aus der beim Digerieren mit Pyridin oder Natriumcarbonat unter Abspaltung von Bromwasserstoff Δ^1 -Tetrahydro-p-toluylsäure (IV) entsteht. Vermischt man den Äthylester dieser Säure mit überschüssiger ätherischer Methylmagnesiumjodidlösung und behandelt das Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure, so resultiert i-Terpineol (V). Durch Digerieren mit Kaliumdisulfat wird dasselbe in Dipenten (IV), durch Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure in Terpinhydrat verwandelt.

Von der Δ^3 -Tetrahydro-p-toluylsäure ausgehend, gelangte Perkin in analoger Weise zum Δ^3 -p-Menthenol-8, von der Hexahydrosäure zum gesättigten p-Menthanol-8; beide Alkohole lieferten bei der Wasserabspaltung die entsprechenden $\Delta^{8,9}$ -ungesättigten Kohlenwasserstoffe. Aus den ortho- und meta-Tetrahydrotoluylsäuren wurden die zugehörigen o- und m-Menthenole und Menthanole, ferner aus den Benzoesäuren die um eine Methylgruppe ärmeren Alkohole dieser Reihe, „Normenthenole“, gewonnen.

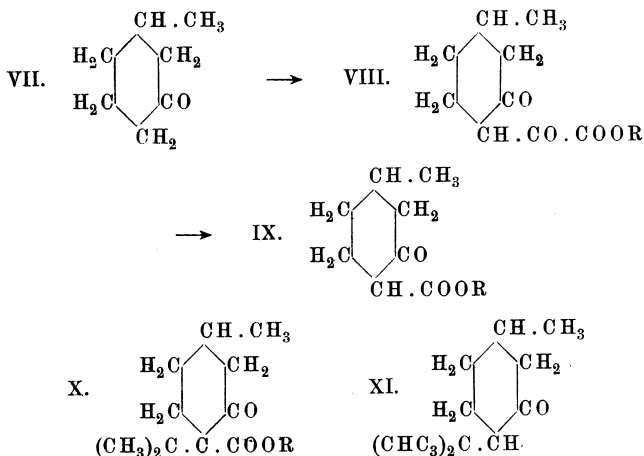
Ein tertiäres Menthol gewann Perkin, indem er das aus α -Oxyhexahydro-p-toluylsäureester zu erhaltende 1,4-Methylcyklohexanon mit Isopropylmagnesiumjodid kombinierte.

A. Kötze und L. Hesse machten die für synthetische Versuche wichtigen hydroaromatischen β -Ketocarbonsäuren leicht zugänglich, indem sie Ketone mit Oxalester zu Keto-oxalestern kondensierten und aus diesen Kohlenoxyd abspalteten. Es gelang ihnen die Synthese des gewöhnlichen d-Menthons auf folgende Weise¹⁾:

1,3-Methylhexanon (VII) kondensiert sich mit Oxalsäureester unter dem Einfluß von Natriumäthylat zum Methyl-1-hexanon-3-oxalsäure-4-ester (VIII). Durch Erhitzen desselben im Vakuum auf 150 bis 220° entsteht der Methyl-1-hexanon-3-carbonester-4 (IX), der als ein cyklich substituierter Acetessigester mit Natrium und Isopropyljodid den Methyl-1-hexanon-3-isopropyl-4-carbonester (X) liefert. Die demselben entsprechende Säure gibt bei der Ketonspaltung d-Menthon (XI). Durch Reduktion desselben entsteht ein Gemenge mehrerer Menthole, unter denen sich l-Menthol findet.

¹⁾ A. Kötze und L. Hesse, Ann. **342**, 306 (1905); Kötze und Schwarz, ebenda **357**, 209 (1907).

In analoger Weise wurden von Kötzt dem Menthon verwandte cyclische Ketone synthetisiert, indem er vom Phenol ausging und den daraus resultierenden Cyclohexanoncarbonester-2 in wechselnder Reihenfolge mit Natrium und Methyljodid bzw. Propyljodid und mit Oxalester behandelte¹⁾:



Verschiedene sekundäre und tertiäre Alkohole der Cyclohexanreihe wurden, wie bereits angedeutet, in der Neuzeit mit Hilfe der Grignardschen Reaktion dargestellt, einerseits durch Wechselwirkung zwischen Cyclohexanonon und Alkylmagnesiumhalogeniden, andererseits durch Kombination von Cyclohexylmagnesiumhalogeniden mit Aldehyden und Ketonen²⁾. Doch soll darauf hier nicht näher eingegangen werden.

Alkohole und auch Ketone der Cyclohexanreihe konnten ferner erhalten werden durch Anwendung der bereits erwähnten Reduktionsmethode von Sabatier und Senderens auf Phenole, und verschiedene dieser Alkohole stehen in nahen Beziehungen zu Terpenalkoholen³⁾.

¹⁾ A. Kötzt, Ann. **350**, 204, 217, 229 (1906).

²⁾ Man vgl. z. B. Sabatier und Mailhe, Bull. soc. chim. **33**, 74 (1905).

³⁾ Man vgl. z. B. Holleman und Mitarbeiter, Rec. trav. chim. Pays-Bas. **24**, 19 (1905); Brunel, Compt. rend. **140**, 252, 792 (1905); Haller, ebenda **141**, 1245 (1905).

Noch einfacher erfolgt sie vom Kohlenoxyd aus, das bekanntlich durch Kalium in Hexaoxy-benzolkalium (COK)₆ verwandelt wird.

Als Katalysator bei der Hydrierung wurde das Palladiumschwarz benutzt. Die Reaktion gelingt nur mit reinstem Hexaoxybenzol, das nach der Methode von Nietzki und Benckiser dargestellt und mehrfach nach der Angabe der Entdecker umkristallisiert wurde. Der erhaltene Inosit zeigt den Schmelzpunkt 218 bis 219°.

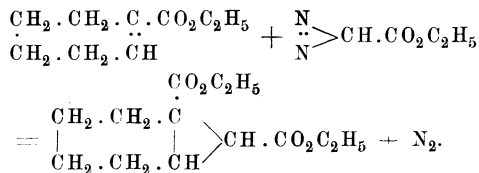
Der daraus erhaltene Hexaacetyl-inosit wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man gewinnt so, wie aus dem natürlichen Inosit, glänzende Schuppen vom scharfen Schmelzpunkt 210 bis 211°.

Synthesen von bicyclischen Systemen mit Brückenbindung¹⁾.

Abkömmlinge des Norcarans, Bicyklopentans und Bicyklononans.

Die synthetische Bildung von Ringen mit Brückenbindung ist in der Neuzeit eifrig studiert worden, und zwar ging die Anregung hierzu von der Erkenntnis aus, daß verschiedene Verbindungen der Terpen- und Camphergruppe solche bicyclische Ringsysteme enthalten.

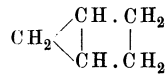
Die erste Synthese einer Verbindung, welche einen Kohlenstoffring, und zwar einen Heptamethylenring mit Brückenbindung enthält, rührt von Braren und Buchner her²⁾. Sie fanden, daß sich Diazoessigester an teilweise hydrierte Benzolcarbonsäureester ähnlich wie an ungesättigte Fettsäureester anlagert, und gelangten durch Einwirkung desselben auf Tetrahydrobenzoesäureester zum 1,2-Norcarandicarbonsäureäthylester:



¹⁾ Solche wurden auch schon auf S. 150, 153 angeführt.

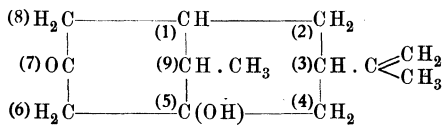
²⁾ W. Braren und E. Buchner, Ber. **33**, 3453 (1899).

Sodann haben Perkin und Thorpe auf synthetischem Wege verschiedene Verbindungen hergestellt, welche Abkömmlinge des Bicyklopentan genannten hypothetischen Kohlenwasserstoffs:

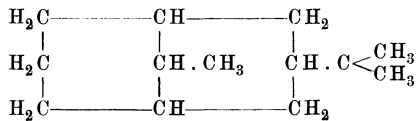


sind ¹⁾.

P. Rabe hat gelegentlich seiner Untersuchungen über die Addition von Acetessigester an α, β -ungesättigte Säureester, Ketone oder Ketonensäureester der alicyclischen Reihe durch Anlagerung von Acetessigester an Carvon und darauf folgende Eliminierung der Carbäthoxylgruppe eine Verbindung mit bicyklischem System erhalten, der wahrscheinlich nachfolgende Formel zukommt ²⁾:



3-Isopropenyl-9-methyl-bicyklo-[1, 3, 3]-nonan-5-ol-7-on



Isopropylmethylbicyklononan

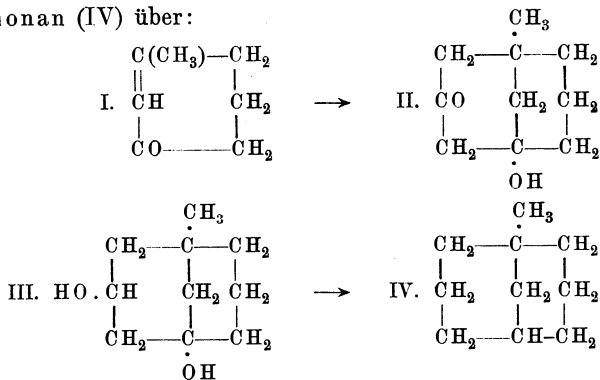
Der Ketonalkohol konnte über das entsprechende Glykol hinweg in den gesättigten bicyklischen Kohlenwasserstoff, das Isopropylmethylbicyklononan, verwandelt werden.

Wird Methylcyclohexenon (I) in analoger Weise wie Carvon mit Acetessigester unter dem Einfluß von Natriumäthylat behandelt, so entsteht Methylbicyklononanolon (II). Dieser bicyklische Ketonalkohol geht bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol in den zweiwertigen Alkohol Methylbicyklononandiol (III) und bei weiterer Reduktion mit Jodwasserstoff

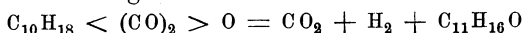
¹⁾ W. H. Perkin jun. und J. F. Thorpe, Journ. Chem. Soc. **79**, 735 (1901).

²⁾ P. Rabe und Mitarbeiter, Ber. **36**, 225 (1903); **37**, 1167, 1671 (1904).

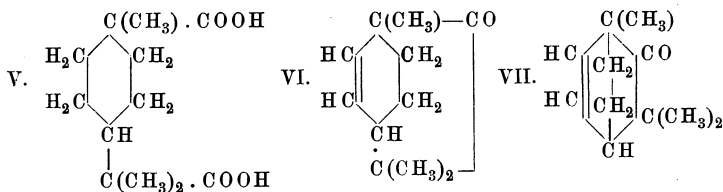
in den zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff Methyl-dicyklo-nonan (IV) über:



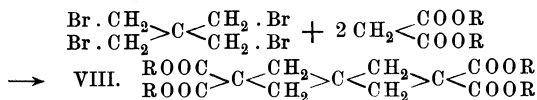
Barbier und Grignard¹⁾ erhielten aus den Magnesiumverbindungen des Dipentendichlorhydrats neben anderen Produkten Menthendicarbonsäure-1,8 (V), deren *cis*-Modifikation beim Kochen mit Essigsäureanhydrid unter Wasserverlust in ihr Anhydrid $\text{C}_{10}\text{H}_{18} < (\text{CO})_2 > \text{O}$ übergeht. Unterwirft man dasselbe der Destillation unter gewöhnlichem Druck, so entsteht gemäß der Gleichung



ein dicyclisches Keton, dem die Formel VI oder VII zukommt:



Bicyclische Verbindungen, deren beide Ringe nur ein Kohlenstoffatom gemeinsam haben, sogenannte Spirocyclane, sind zuerst von H. Fecht²⁾ synthetisch dargestellt worden. Er gelangte z. B. durch Kondensation von Malonester mit dem Tetra-bromhydrin des Pentaerythrits zum Tetracarbonsäureester (VIII):



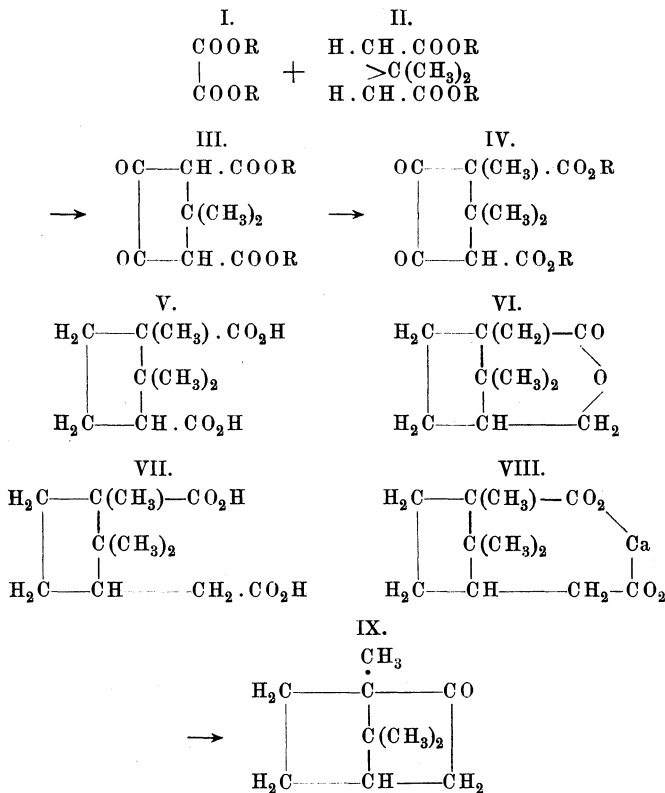
¹⁾ Barbier und Grignard, *Compt. rend.* **145**, 255 (1907).

²⁾ H. Fecht, *Ber.* **40**, 3883 (1907).

Unter allen synthetischen Reaktionen, die in diesem Kapitel zu besprechen sind, beanspruchen das größte Interesse die

Synthesen des gewöhnlichen oder Japancamphers.

Ein vollkommener Aufbau des Camphers, welcher allerdings nur wissenschaftliches Interesse besitzt, ist von G. Komppa¹⁾ durchgeführt worden. Komppa ist es nämlich gelungen, die Camphersäure synthetisch darzustellen, welche dann weiter in Campher übergeführt werden kann²⁾. Der Weg, dessen er sich bedient hat, ist der folgende.



¹⁾ G. Komppa, Ber. **34**, 2472 (1901); **36**, 4332 (1903); Ann. **368**, 126 (1909); **370**, 209 (1909).

²⁾ Bredt und Rosenberg, Ann. **289**, 1 (1896).

Der Dimethylester der β, β -Dimethylglutarsäure (II) kondensiert sich mit Oxalsäureester (I) zum Diketoapocamphersäureester (III). Aus diesem entsteht bei der Methylierung mit Jodmethyl und Natrium der Ester der Diketocamphersäure (IV), welche unter Vermittlung verschiedener Zwischenprodukte zu r-Camphersäure (V) reduziert werden kann.

Camphersäureanhydrid bildet mit Natriumamalgam das Laktone Campholid (VI), welches sich mit Cyankalium zum Nitril der Homocamphersäure (VII) umsetzt. Sie liefert bei der Destillation ihres Kalksalzes (VIII) das entsprechende Keton, den Campher (IX).

Das stetige Steigen der Campherpreise seit Einführung des Camphermonopols durch die japanische Regierung (5. August 1899) und der fortwährend zunehmende Verbrauch an Campher zur Darstellung von Celluloid, ließen den Wunsch nach einer technisch brauchbaren Synthese des Camphers rege werden.

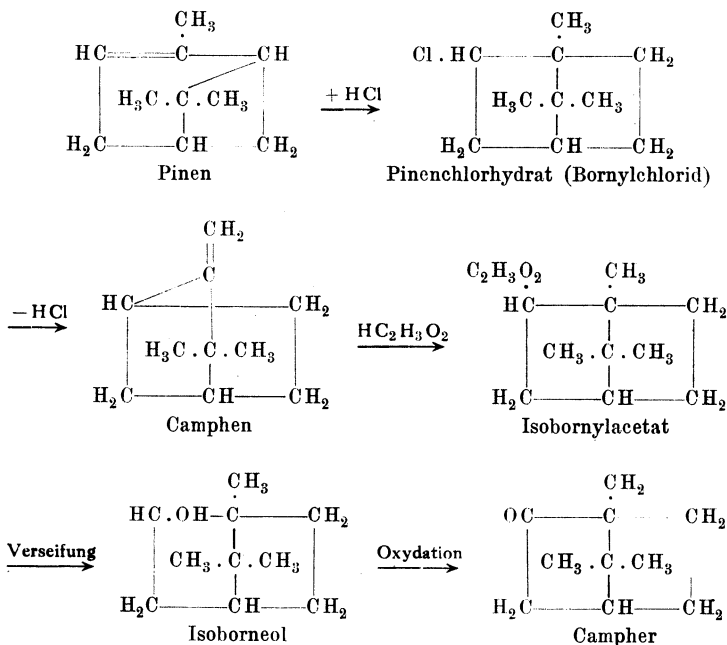
Zwar kennt man schon seit längerer Zeit ein Produkt, das die Bezeichnung „künstlicher Campher“ erhalten hat, wegen der Ähnlichkeit, die es im Äußeren sowie im Geruch mit dem Campher zeigt. Es ist aber nichts anderes als Pinenchlorhydrat, $C_{10}H_{16}HCl$, und wird durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in gut gekühltes Pinen erhalten. Vom chemischen Standpunkt aus ist es also vom Campher grundverschieden, und die Bezeichnung „künstlicher Campher“ muß als eine unglückliche gestempelt werden, um so mehr, als das Produkt auch keinen Ersatz für natürlichen Campher bietet, trotz seiner Übereinstimmung mit demselben in einigen Eigenschaften. Insbesondere ist es zur Herstellung von Celluloid wegen seines Chlorgehaltes völlig ungeeignet.

In der neueren Zeit ist die technische Synthese des Camphers gelungen, und der deutsche Campherbedarf — ausgenommen für therapeutische Zwecke — wird nunmehr fast vollkommen durch eigenes künstliches Erzeugnis gedeckt.

Die verschiedenen Verfahren zur Synthese von Campher, welche praktisches Interesse haben, benutzen alle als Ausgangsmaterial Pinen, das zu etwa 70 Proz. im Terpentinöl enthalten ist, bestehen also in Umformungen des Pinens, das allerdings bisher nicht aus den Elementen aufgebaut werden kann. Es läßt sich auf verschiedene Weise in Isorneol bzw. Borneol

überführen, die dann durch Oxydation Campher liefern. Wir beabsichtigen nicht, in eine eingehende Behandlung der zur Verfügung stehenden Methoden einzutreten und begnügen uns mit folgenden Angaben¹⁾.

Pinen wird durch trockenen Chlorwasserstoff in Pinenhydrochlorid übergeführt, welches, wie schon von Wagner und Bryckner vermutet und von A. Hesse²⁾ bewiesen wurde, das Chlorid des Borneols ist. Durch Abspaltung von Chlorwasserstoff, die sich praktisch nach verschiedenen Methoden durchführen läßt, wird aus demselben Camphen gebildet und



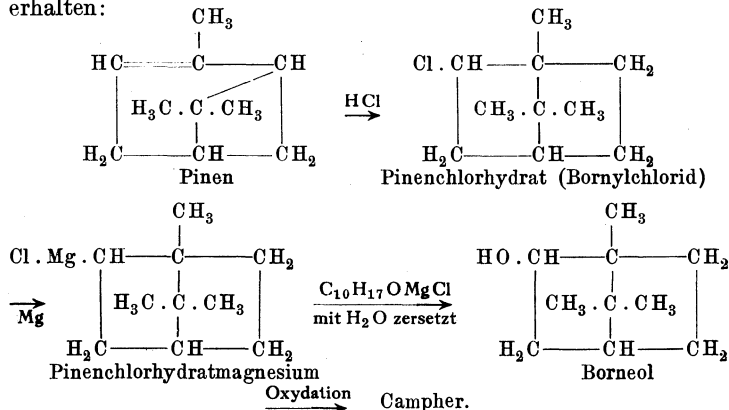
¹⁾ Zur näheren Orientierung sei auf folgende Arbeiten verwiesen: Otto Schmidt, „Die künstliche Darstellung des Camphers aus Terpentinöl“, Chem. Industrie 1906, S. 241; A. Hempel, „Über den gegenwärtigen Stand der Campherfabrikation“, Chem.-Ztg. 1907, S. 6; Bemerkungen hierzu von A. Hesse, ebenda S. 101; Is. Klimont „Der technisch-synthetische Campher.“ Leipzig, Verlag von Otto Spamer, 1921.

²⁾ A. Hesse, Ber. **39**, 1127 (1906).

dieses mit Eisessig zu Isobornylacetat¹⁾ kondensiert. Es wird zu Isorneol verseift und dann durch Oxydationsmittel in Campher übergeführt.

Der so erhaltene Campher unterscheidet sich von dem natürlichen optisch aktiven dadurch, daß er inaktiv ist.

A. Hesse²⁾ hat Pinen unter Vermittlung der Magnesiumverbindung des Pinenhydrochlorids (Bornylchlorids) in Borneol verwandelt. Pinenchlorhydratmagnesium gibt nämlich bei der Einwirkung von Sauerstoff und Zersetzung der dabei entstandenen Magnesiumverbindung $C_{10}H_{17}OMgCl$ mit Wasser (verdünnten Säuren) fast quantitativ Borneol. Letzteres geht durch Oxydation in Campher über. Bei Anwendung von aktivem Pinenhydrochlorid wird aktives Borneol, also auch aktiver Campher erhalten:



Synthese des Buccocamphers³⁾.

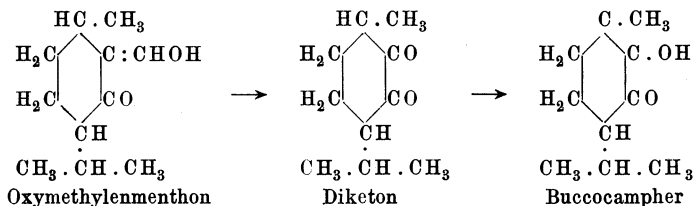
Buccocampher, Diosphenol, Δ^1 -Menthen-2-ol-3-on, $C_{10}H_{16}O_2$, wird aus einem ätherischen Öl gewonnen, das seinerseits aus

¹⁾ D. R. P. Nr. 67255; Ch. Z. **1893**, I, 1000; Bertram und Walbaum, Journ. prakt. Chem. **49**, 1 (1904); Ch. Z. **1894**, I, 384.

²⁾ A. Hesse, D. R. P. Anmeldung H. Nr. 34107, Kl. 12 o, vom 8. November 1904, veröffentlicht im Reichsanzeiger vom 6. November 1905; Ber. **39**, 1127 (1906). Man vgl. auch J. Houben, Ber. **38**, 3801 (1905); **39**, 1700 (1906); Barbier, Bull. Soc. Chim. **31**, 840 (1904).

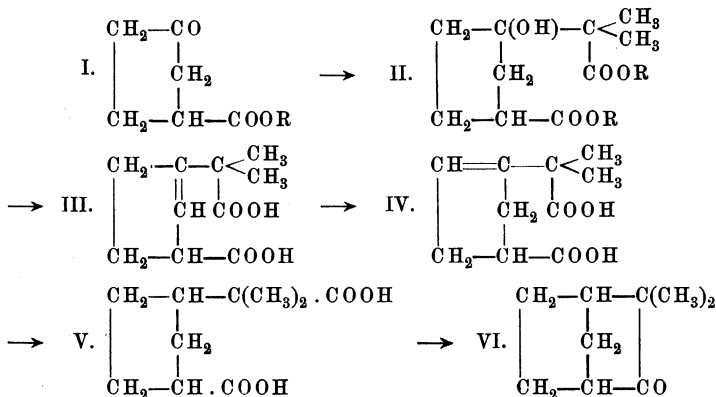
³⁾ F. W. Semmler und McKenzie, Ber. **39**, 1158 (1906); G. Cusmano und Rosella Boeccucci, Gazz. chim. ital. **53**, 649 (1923); Chem.-Ztg. **1924**, I, 1921; G. Cusmano und E. Cattini, Gazz. chim. ital. **54**, 377 (1924); Ch. Z. **1924**, II, 1085.

verschiedenen in Südafrika vorkommenden Arten des Genus *Barosina* hergestellt wird. Seine Konstitution ist von F. W. Semmler und McKenzie (l. c.) aufgeklärt worden, die auch seine Synthese folgendermaßen durchführten. Sie gingen aus vom Oxymethylenmenthon und oxydierten dasselbe zum Diketon, $C_{10}H_{16}O_2$; es läßt sich auf verschiedene Weise, so durch saure und alkalische Flüssigkeiten, zum Buccocampher umlagern:



Synthese des Camphenilons¹⁾.

Wie G. Komppa festgestellt hat, entsteht bei der trockenen Destillation des Bleisalzes der Camphensäure (Camphen-Camphersäure V) das Camphenilon (VI). Da nun die genannte Säure durch P. Lipp²⁾ total synthetisiert wurde, so folgt hieraus, daß durch die Entstehung des Camphenilons aus der Camphen-Camphersäure die Totalsynthese desselben erzielt



¹⁾ G. Komppa und S. V. Hintikka, Ber. **47**, 1550 (1914); man vergl. Ber. **47**, 934 (1914).

²⁾ P. Lipp, Ber. **47**, 871 (1914).

worden ist, und da ferner die Arbeiten von S. V. Hintikka und von Lipp¹⁾ die Richtigkeit der von O. Aschan vorgeschlagenen, aber später wieder bezweifelten Formel (V) der Camphen-Camphersäure bewiesen haben, so wird durch diese hier beschriebene Totalsynthese des Camphenilons auch seine Konstitution (VI) sichergestellt.

Die oben erwähnte Synthese der Camphensäure ist auf folgendem Wege gelungen: 1,3-Cyklopentanon-carbonsäure-äthylester (I), der nach der Vorschrift von Kay²⁾ und Perkin sowie Haworth³⁾ und Perkin zugänglich ist, liefert, mit Zink und α -Brom-isobuttersäureester behandelt, 1,3-Carbäthoxy-cyklopentanol-isobuttersäureester (II). Die Reaktion nach Reformatzky-Saytzeff, läßt sich nicht nur auf cyclische Ketone ausdehnen, wie es O. Wallach⁴⁾ an zahlreichen Beispielen dargetan hat, sondern anscheinend mit dem gleichen Erfolg auch auf cyclische Ketonsäureester. Schon während der Kondensation erleidet der β -Oxysäureester eine schwache Dehydratation. Sucht man diese durch Erhitzen mit wasserfreiem Kaliumbisulfat nach Wallach zu Ende zu führen, so erhält man neben dem zu erwartenden 1,3-Carbäthoxy-cyklopenten-isobuttersäureester auch eine ungesättigte Estersäure, die vermutlich das tertiäre Carboxyl noch verestert enthält. Beide liefern beim Verseifen mit alkoholischem Kali 1,3-Carboxy-cyklopenten-isobuttersäure, für die zwei Formeln denkbar sind (III und IV). Unterwirft man diese Säure der katalytischen Hydrierung nach Fokin-Willstätter, so entsteht leicht 1,3-Carboxy-cyklopentyl-isobuttersäure, die sich mit d, l-cis-Camphensäure (V) in allen Stücken als identisch erweist.

Synthesen von Tricyklooctanen, Cyklooctadienen und Dicyklododekatrienen.

Wie O. Döbner⁵⁾ gefunden hat, verhalten sich die ungesättigten Säuren mit zwei Doppelbindungen, insbesondere die β -Vinylacrylsäure, $\text{CH}_2 : \text{CH} . \text{CH} : \text{CH} . \text{COOH}$, Sorbinsäure,

¹⁾ P. Lipp, Ber. **47**, 871 (1914).

²⁾ Kay und Perkin, Journ. Chem. Soc. **89**, 1643 (1906).

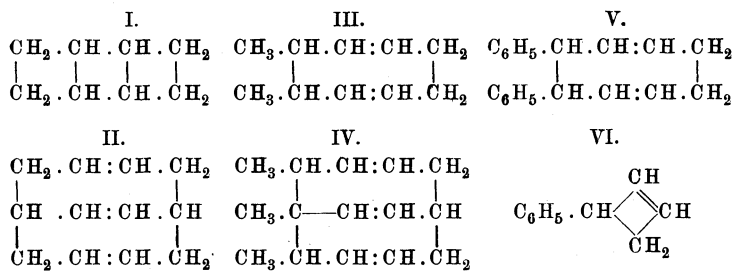
³⁾ Haworth und Perkin, Journ. Chem. Soc. **93**, 593 (1908).

⁴⁾ O. Wallach, Terpene und Campher 1909, S. 145.

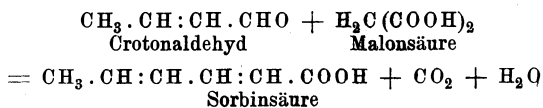
⁵⁾ O. Döbner, Ber. **35**, 2129, 4318 (1902); **40**, 146 (1907).

$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, und Cinnamenylacrylsäure¹⁾ beim Erhitzen mit anorganischen Basen, z. B. Bariumhydroxyd oder Calciumoxyd, abweichend von den übrigen organischen Säuren. Sie geben nämlich nicht wie diese unter Abspaltung von Kohlensäure die betreffenden komplementären Kohlenwasserstoffe, sondern ausschließlich polymere cyclische Kohlenwasserstoffe. Die Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich in der Art, daß die Säuren sich zunächst polymerisieren, bzw. unter Abspaltung von Wasserstoff, welcher zur Bildung von Zersetzungsprodukten (Methan) verbraucht wird, kondensieren, und daß dann erst die Abspaltung von Kohlendioxyd beginnt.

So erhält man aus β -Vinylacrylsäure durch Erhitzen mit entwässertem Bariumhydroxyd das Tricyklooctan von der Formel I und Dicyklododekatrien (II); aus der Sorbinsäure einen Kohlenwasserstoff $(\text{CH}_3)_2\text{C}_8\text{H}_{10}$, von dem es noch unentschieden ist, ob er als dimethyliertes Tricyklooctan oder als Dimethyleyklooctadien (III) aufzufassen ist, außerdem das Trimethyldicyklododekatrien (IV). Aus Cinnamenylacrylsäure entsteht in größerer Menge nur das Diphenylcyclooctadien (V) (vielleicht auch als diphenyliertes Tricyklooctan



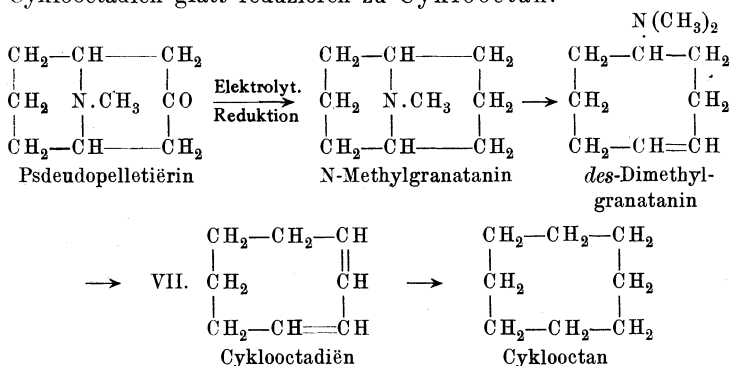
¹⁾ Diese Säuren können nach einer ebenfalls von Döbner ausgearbeiteten Methode synthetisch dargestellt werden. So erhält man Sorbinsäure synthetisch durch Erwärmen von Crotonaldehyd mit Malonsäure, unter Verwendung von Pyridin als Kondensationsmittel:



Die Reaktion ist auf andere ungesättigte Aldehyde ausdehnbar. O. Döbner, Ber. **33**, 2140 (1900); **34**, 2221 (1901); **35**, 1136 (1902). Schmidt, Synthetisch-organische Chemie der Neuzeit. 2. Aufl. 18

aufzufassen), dagegen an Stelle des trimolekularen Kohlenwasserstoffs das Phenylcyklobutadien, dem vielleicht die Formel VI zukommt.

Ein Strukturisomeres des Tricyklooctans (I), nämlich das Cyklooctadien (VII), haben Willstätter¹⁾ und Veraguth aus dem in der Rinde des Granatbaumes (*Punica granatum*) enthaltenen Alkaloid Pseudopelletierin nach dem A. W. Hofmannschen Verfahren der durchgreifenden Methylierung erhalten. Nach der Methode von Sabatier und Senderens läßt sich Cyklooctadien glatt reduzieren zu Cyklooctan:



Cyklooctan und Cyklooctadiene sind in den Vordergrund des Interesses gerückt, nachdem C. Harries²⁾ ein Dimethylcyklooctadien im Kautschuk aufgefunden hat.

Kautschuk.

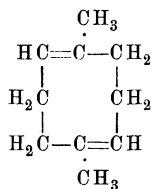
Kautschuk, welcher in gewaltigen Mengen zur Herstellung von Gummiwaren aller Art, Spielwaren, Schläuchen, Reifen für Fahrräder, Automobile usw. verbraucht wird, bildet sich aus dem Milchsaft einer Reihe von zur Familie der Apocynaceen, Moraceen und Euphorbiaceen gehörigen Bäumen³⁾. Er ist ein Kohlenwasserstoff von der Formel (C₅H₈)_x.

¹⁾ R. Willstätter und H. Veraguth, Ber. **38**, 1975 (1905); **40**, 957 (1907).

²⁾ Harries, Ber. **38**, 3986 (1905).

³⁾ Über Kautschukgewinnung, Kautschukplantagen und Kautschukverarbeitung siehe Fritz Frank, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. **18**, 561 (1908).

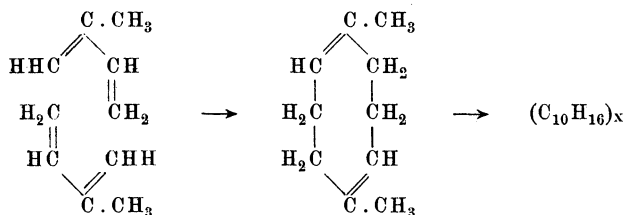
Harries hat in einer Reihe von glänzenden Experimentaluntersuchungen wichtige Beiträge zur Aufklärung der Konstitution des Kautschuks geliefert und die Synthese von kautschukartigen Stoffen durchgeführt¹⁾. Aber je länger an der Erforschung des Kautschukmoleküls gearbeitet wird, um so deutlicher zeigen sich die Schwierigkeiten, die sich der Konstitutionsaufklärung entgegenstellen und die vor allem in der Kolloidnatur des Kautschuks begründet sind. So muß den nachfolgenden Darlegungen vorausgeschickt werden, daß bisher die vollständige Aufklärung vom Bau des Kautschukkohlenwasserstoffs nicht gelungen ist, ja, daß es noch zweifelhaft erscheint, ob der Kautschuk eine einheitliche Verbindung oder ob er ein Gemisch verschiedener Kohlenwasserstoffe darstellt. Harries hat auf Grund seiner Forschungen zunächst angenommen, daß der Kohlenwasserstoff, der dem Kautschuk zugrunde liegt, das 1,5-Dimethyl-cyklo-octadiën-(1.5) sei von der Formel



Der Kautschuk erleidet bei der trockenen Destillation Zersetzung und es entweichen Produkte, die schon bei 25⁰ zu sieden anfangen und bis über 300⁰ im Siedepunkt steigen. Von diesen Destillationsprodukten sind genauer nur zwei Fraktionen untersucht worden, die von 30 bis 40⁰ und die von 160 bis 170⁰ siedende. In der letzteren findet sich nach Wallach Dipenten, in der ersteren Isopren, Dimethylallen und Dihydroisopren. Hier hat besonders Ipatieff Klarheit geschaffen, er hat auch gezeigt, daß das Isopren nur auf Umwegen rein erhalten werden kann. Die Konstitution des Isoprens ist durch die Synthesen von Euler und Ipatieff sichergestellt worden. Harries ermittelte, daß von 1,5 kg gutem Kautschuk nur 35 g bei 33 bis 34⁰ siedende Isoprenfraktion geliefert wird. Es gelang ihm,

¹⁾ C. Harries, Untersuchungen über die natürlichen und künstlichen Kautschukarten, Berlin 1919. Wissensch. Veröffentl. aus dem Siemens-Konzern 1, 87; Ch. Z. 1921, III, 1358.

den Kautschuk durch Polymerisation von Isopren zu synthetisieren¹⁾. Er erhitzte Isopren mit Eisessig im geschlossenen Rohre und beobachtete, daß tatsächlich über 100^o ein Produkt abgeschieden wird, welches Kautschuk ist. Auch metallisches Natrium bewirkt die Polymerisation des Isoprens. Die günstigsten Resultate erhält man mit Reinisopren, welches sich nach etwa 50 stündigem Erwärmen auf 60^o mit Natriumdraht im Einschlußrohr fast quantitativ zu einem festen Kautschuk umsetzt. Man könnte annehmen, daß das Isopren zunächst in Dimethylcyklooctadien übergeht, indem Kondensation an den Kohlenstoffatomen in 1,4-Stellung wie bei allen Additionsreaktionen von Körpern mit konjugierter Doppelbindung erfolgt.

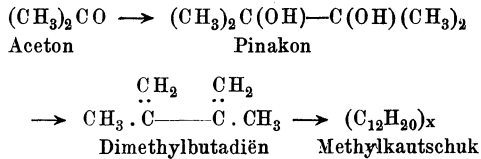


Es ist möglich, viele derjenigen Kohlenwasserstoffe, die eine konjugierte Doppelbindung besitzen, nach diesem Verfahren in kautschukartige Produkte, sogenannte Homologenkautschuke, umzuwandeln. Technisch durchführbare Synthesen von Isopren und analogen Kohlenwasserstoffen haben deshalb eine Zeitlang großes Interesse gehabt. So z. B. läßt sich der Gang der Kautschukfabrikation mit Aceton und Aluminium als Ausgangsmaterial wie folgt charakterisieren.

Durch Behandlung von Aceton, das mit Benzol verdünnt ist, mit Aluminiumflittern in der Wärme entsteht eine Lösung der Verbindung von Aluminium mit Pinakon neben geringen Mengen von Isopropylalkohol, der bei der Wiedergewinnung des überschüssigen Acetons isoliert wird. Die Verbindung des Pinakons mit Aluminium wird mit alkalischem Wasser in der Wärme in Pinakon und Tonerde zerlegt und durch Destillation das Pinakon von der Tonerde getrennt. Das Pinakon wird durch

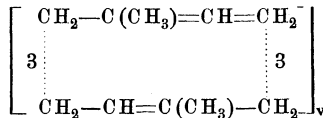
¹⁾ Über Entstehung von Dipren, C₁₀H₁₆, bei Polymerisation des Isoprens vgl. man O. Aschan, Ann. **489**, 221 (1924); Ber. **57**, 1959 (1924).

Kristallisation aus Wasser und Destillation gereinigt und durch Erhitzen mit Kontaktsubstanzen in Dimethylbutadiën, Pinakolin und Wasser zerlegt. Das Dimethylbutadiën wird durch fraktionierte Destillation von den Nebenprodukten getrennt und durch Polymerisation bei niedriger Temperatur in Methylkautschuk H und bei höherer Temperatur in Methylkautschuk übergeführt. Diese beiden Kautschuksorten wurden mit Konservierungsmitteln auf Walzen vermischt und gelangten dann in die Gummifabriken zur weiteren Verarbeitung. Hier wurde der Methylkautschuk ähnlich wie der Naturkautschuk mit Schwefel und Zusatzstoffen verwalzt und durch Vulkanisation auf Hartgummi- und Weichgummiartikel verarbeitet:



Der synthetische Kautschuk beansprucht heute das Interesse nicht mehr in dem Maße, wie es vor dem Kriege und ganz besonders während des Krieges der Fall war. Nach Kriegsende ist die Fabrikation von synthetischem Kautschuk vollständig aufgegeben worden, und es ist in absehbarer Zeit nicht daran zu denken, daß er gegenüber dem billigen Naturkautschuk konkurrenzfähig werden könnte¹⁾.

Die oben angeführte, von C. Harries aufgestellte Achtringformel ist von ihm wieder verlassen worden, zugunsten des folgenden Strukturbildes²⁾:

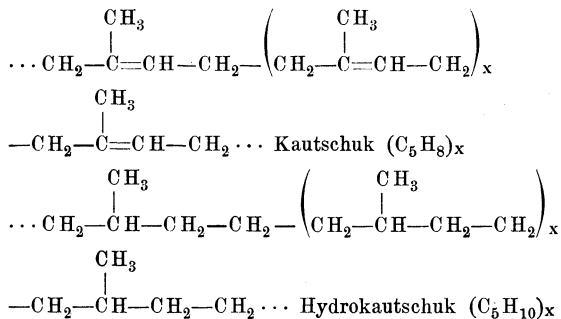


¹⁾ Zum weiteren Studium des synthetischen Kautschuks sei auf die Arbeit von J. L. Kondakow, *Caoutchouc et Guttapercha* **18**, 1980 und auf die Abhandlung von K. Gottlob, *Gummi-Ztg.* **33**, 508, 534, 551, 576, 599 über die Geschichte des synthetischen Kautschuks hingewiesen.

²⁾ Harries, *Wissensch. Veröffentl. aus dem Siemens-Konzern* **1**, 87; *Ber.* **56**, 1048 (1923).

Hierin soll v andeuten, daß die Größe des Moleküls veränderlich ist und die vor den punktierten Linien stehenden Ziffern die Anzahl der einzuschiebenden Reste $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ angeben.

H. Staudinger¹⁾ bevorzugt eine kettenförmige Bindung entsprechend der Formel:



Er konnte Kautschuk mit Wasserstoff und Platin als Katalysator bei einem Drucke von 100 Atm. und einer Temperatur von 270° hydrieren. Der hierbei erhaltene Hydrokautschuk wurde der Destillation im Hochvakuum unterworfen, wobei er erst bei 350 bis 390° zerfiel unter quantitativer Bildung von Spaltprodukten der Formel $(\text{C}_5\text{H}_{10})_x$.

Wie R. Pummerer²⁾ und P. A. Burkard gezeigt haben, läßt sich Kautschuk auch unter sehr gelinden Bedingungen, nämlich in der Kälte in sehr verdünnter (0,2 bis 0,6 proz.) Hexahydrotoluollösung mit Wasserstoff und Platin hydrieren, indem zwei Atome Wasserstoff auf acht bereits vorhandene aufgenommen werden. Das spricht wieder dafür, daß Kautschuk ein cyklisch gebauter Stoff sei. Der von Pummerer erhaltene Hydrokautschuk hat andere Eigenschaften als der oben angeführte. Zunächst ist eine Erklärung dafür noch nicht zu geben.

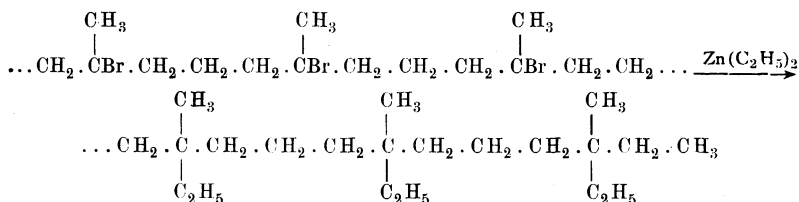
Schließlich gelang es Staudinger auch, Hydrokautschukderivate bei gewöhnlicher Temperatur zu erhalten. Das

¹⁾ H. Staudinger und J. Fritschi, *Helv. chim. Acta* **5**, 785 (1922), H. Staudinger, *Ber.* **57**, 1203 (1924); *Zeitschr. f. angew. Chem.* **38**, 226 (1925). Kautschuk, Heft vom August 1925, S. 5.

²⁾ R. Pummerer und P. A. Burkard, *Ber.* **55**, 3458 (1922); R. Pummerer und A. Koch, *Ann.* **438**, 294 (1924).

aus Kautschuk bei Zimmertemperatur herstellbare Kautschukhydrobromid (ein Bromhydrokautschuk), ist ebenfalls ein Kolloid.

Die Einwirkung von Zinkdialkylen auf Kautschukhydrobromid ¹⁾ führt nach unten stehendem Schema zu Homologen des Hydrokautschuks. Der dargestellte Methyl- und Äthylhydrokautschuk konnte nicht in ganz reinem Zustand erhalten werden, denn infolge Abspaltung von Bromwasserstoff bildete sich gleichzeitig dem Kautschuk isomere, schwer abtrennbare Verbindungen. Die Homologen des Hydrokautschuks besitzen im wesentlichen dieselben Eigenschaften wie dieser selbst; sie sind ebenfalls Kolloide; beim Erhitzen werden flüchtige Spaltprodukte mit Olefincharakter gebildet. — Umsetzung des Kautschukhydrobromids mit Grignardverbindungen gelang bisher nicht.



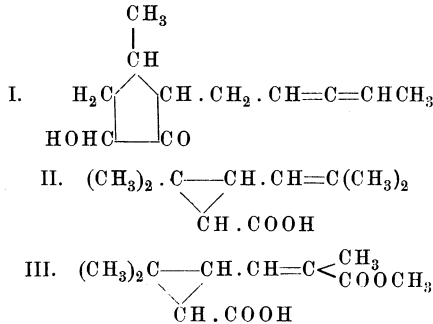
Wirksame Teile des dalmatinischen Insektenpulvers ²⁾.

H. Staudinger und seine Mitarbeiter haben eingehende Untersuchungen über „Insektentötende Stoffe“ durchgeführt und dabei auch synthetische Erfolge erzielt. Sie haben aus einem aus *Chrysanthemum cinerariifolium* (Bocc.) bereiteten Insektenpulver in einer Ausbeute von 0,5 Proz. des Pulvers ein Rohöl gewonnen, das zur Hälfte die wirksamen Bestandteile des Insektenpulvers enthält. Bei der Vakuumdestillation dieses Öles wurde ein noch nicht näher untersuchtes leichtflüssiges Öl erhalten, dem das Pulver seinen Geruch verdankt; das weiter erhaltene Öl enthielt die wirksamen Bestandteile, vermischt mit indifferenten Produkten. Aus den Rückständen der Destillation erhielten die Verfasser durch Extraktion mit Alkohol das schon

¹⁾ H. Staudinger und V. Widmer, *Helv. chim. Acta* **7**, 842 (1924).

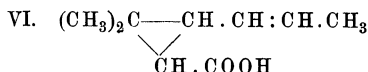
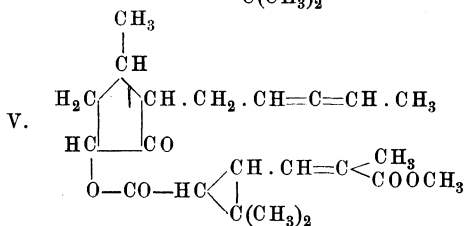
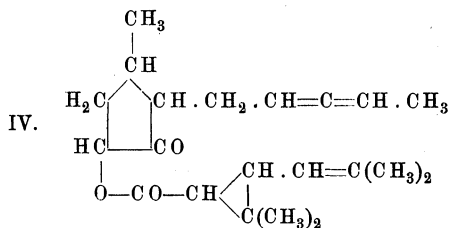
²⁾ H. Staudinger und L. Ruzicka, ebenda **7**, 177, 201, 212 (1924); *Chem.-Ztg.* **1924**, I, 2583, 2584, 2585.

von Fujitani¹⁾ beschriebene Pyrethrol. Der wirksame Bestandteil ist, wie auch Fujitani schon gezeigt hat, ein Ester. Aus Rohöl sowohl als auch aus destilliertem Öl erhielten die Verfasser ein Gemisch von Semicarbazonen neben nicht reagierendem unwirksamen Öl; beim Verseifen des Semicarbazongemisches mit Säuren werden die stark wirksamen Ketone regeneriert, bei alkalischer Verseifung des Semicarbazongemisches wird nach Abspaltung der Semicarbazidgruppe ein Alkohol erhalten, den die Verfasser als Pyrethrolon I bezeichnen; er ist ein Methylpentadienyl-cyklopentanolon. Aus dem Verseifungsgemisch wurden ferner isoliert Dimethylisobutenyl-trimethylencarbonsäure (II), die die Verfasser als Chrysanthemum-monocarbonsäure bezeichnen und eine Estersäure (III), deren Dicarbonsäure als Chrysanthemum-dicarbonsäure bezeichnet wird. Diese Dicarbonsäure ist im wirksamen Öle nicht enthalten, sondern bildet sich erst bei der Aufarbeitung aus III durch Verseifung. I, II und III für sich allein sind unwirksam, erst die Veresterung von I mit II oder III erzeugt die Giftwirkung. Der Ester aus I und II (IV) wird als Pyrethrin I, der aus I und III (V) als Pyrethrin II bezeichnet. In Verdünnung von 1:500 zeigen diese Ester dieselbe Giftwirkung auf Insekten wie das reine Insektenpulver. Die wirksame Substanz besteht aus etwa 40 Proz. IV und 60 Proz. V; beide Verbindungen konnten durch Synthese aus den Spaltstücken dargestellt werden. Der von Fujitani erhaltene Alkohol Pyrethrol gab beim Verestern mit II keine giftigen Verbindungen.

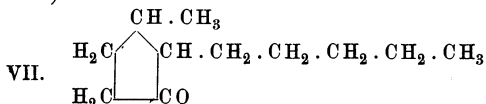


¹⁾ Fujitani, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **61**, 47 (1909).

Die Menge der Pyrethrine im Insektenpulver ist 0,2 Proz., günstigenfalls 0,3 Proz. Bezüglich der Giftwirkung kommt ihnen nur Nicotin annähernd nahe.



Der aus Pyrethrolon durch längere Hydrierung erhaltene Körper Tetrahydropyrethon muß Formel VII eines Methylamyl-cyklopentanons haben, wie auf synthetischem Wege bewiesen wurde¹⁾.



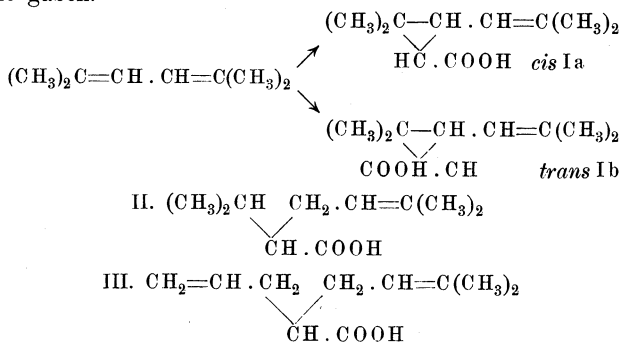
Weitere synthetisch erhaltene Cyclopentanolonderivate ähneln sehr dem Pyrethrolon in ihrem chemischen Verhalten.

Durch Einwirkung von Diazoessigester auf 1,1,4,4-Tetramethylbutadien wurden die beiden stereoisomeren Isobutenyldimethyl-trimethylencarbonsäuren (Ia und b) erhalten²⁾. Bei der Prüfung der hieraus durch Verestern mit Pyrethrolon hergestellten Pyrethrine bezüglich ihrer insektiziden Wirkung

¹⁾ H. Staudinger und L. Ruzicka, *Helv. chim. Acta* **7**, 236, 377; *Ch. Z.* **1924**, I, 2587; **1924**, II, 174.

²⁾ H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka und S. Seibt, *Helv. chim. Act.* **7**, 399; *Ch. Z.* **1924** II, 176.

ergab sich, daß die *cis*-Säure eine schwächer wirksame Verbindung als die *trans*-Säure liefert. Sodann wurde die Darstellung weiterer Trimethylencarbonsäuren mit ungesättigter Seitenkette durchgeführt; von den daraus bereiteten Pyrethrinen gab nur die aus 2, 3-Dimethylbutadien und Isopren erhaltene Säure ein relativ stark wirksames Pyrethrin. Ungiftig auf Schaben wirkten die aus Diazoessigester und Myrcen, Limonen sowie Terpinolen dargestellten Pyrethrine, die Trimethylencarbonsäuren, die hierbei entstanden, wurden aus diesem Grunde nicht genauer untersucht. Es wurden ferner das Isopropylderivat II und das Allylderivat III hergestellt, die ebenfalls keine wirksamen Pyrethrine gaben.



Siebzehntes Kapitel.

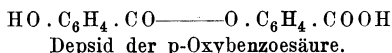
Synthesen von Depsiden und Gerbstoffen¹⁾.

Unter dem Namen Gerbstoffe werden eine größere Anzahl pflanzlicher Stoffe zusammengefaßt, welche die gemeinsame Eigenschaft besitzen, sich mit tierischer Haut zu verbinden. Sie zer-

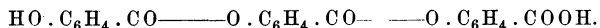
¹⁾ E. Fischer, Ber. **46**, 3253 (1913); **52**, 809 (1919). K. Freudenberg und Mitarbeiter, Ber. **54**, 1204, 1695 (1921); **55**, 2420, 2813 (1922). Zeitschr. f. angew. Chem. **34**, 247 (1921). Ann. **429**, 284 (1922). Die Chemie der natürlichen Gerbstoffe, Berlin 1920. P. Karrer und H. R. Salomon, Helv. chim. Act. **5**, 108 (1922). J. Herzig, Ber. **56**, 221 (1923). H. Gnamm, Die Gerbstoffe und Gerbmittel. Chemie in Einzeldarstellungen, herausgegeben von J. Schmidt, 12. Band. Wissenschaft. Verlagsgesellsch. m. b. H., Stuttgart 1925.

fallen aber in ganz verschiedene Gruppen, sobald man chemische Gesichtspunkte für ihre Klassifizierung verwendet. Am besten untersucht sind bisher die Gerbstoffe der Tanninklasse. Man kann sie kurz bezeichnen als acylartige Verbindungen der Zucker mit Phenolcarbonsäuren.

Depside¹⁾. Emil Fischer stellte durch Synthese Verbindungen dar, die durch esterartige Verknüpfung mehrerer Moleküle Phenolcarbonsäuren entstehen. Er nannte sie „Depside“. Das Wort ist abgeleitet von dem griechischen Wort $\theta\acute{\epsilon}\varphi\epsilon\iota\nu$ = gerben, weil viele dieser Körper den Gerbstoffen ähnlich sind, aber als Gerbstoffe können sie doch nicht gelten. Je nach der Zahl der Moleküle Phenolcarbonsäuren, die zusammengetreten sind, unterscheidet man Di-, Tri-, Tetradepside usw. Die Nomenklatur ist also derjenigen der Polysaccharide und Polypeptide nachgebildet. Als einfachstes Beispiel eines Didepsids sei das erste Anhydrid der p-Oxybenzoesäure angeführt, bei der die Carboxylgruppe des einen Moleküls unter Esterbildung in das Phenolhydroxyl des zweiten Moleküls eingegriffen hat:



Durch gleichartige Kupplung eines dritten Moleküls Oxybenzoesäure entsteht folgendes System:



Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen gab eine gelegentliche Beobachtung bei der Synthese von Polypeptiden des Tyrosins, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO}_2\text{H}$. Für diese Synthese war ein Chlorid des Chloracetyltyrosins nötig. Da bei der Einwirkung von Chlorphosphor die freie Phenolgruppe hinderlich schien, so wurde sie durch Einführung einer Gruppe geschützt, die hinterher leicht entfernt werden konnte. Fischer wählte dafür die Carbomethoxygruppe $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \text{---}$. Die Übertragung dieses Verfahrens auf die gewöhnlichen Phenolcarbonsäuren ist der Ausgangspunkt für die Depsidsynthesen geworden. An

¹⁾ E. Fischer, Untersuchungen über Depsidsynthesen und Gerbstoffe (1909 bis 1919), Verlag von J. Springer, Berlin 1919. Ber. **46**, 3253 (1913); **52**, 809 (1919). P. Karrer und H. R. Salomon, Helv. Chim. Acta **5**, 108 (1922).

Stelle der zuerst benutzten Carbomethoxyverbindungen bediente sich Fischer später mit Vorteil der acetylierten Phenolcarbonsäuren zu diesen Synthesen.

E. Fischer war aus verschiedenen Gründen zu der Ansicht gelangt, daß im Tannin die Digallussäure enthalten sein müsse. Er wandte sich daher zunächst der Ausarbeitung einer allgemein gültigen Methode zur esterartigen Verkettung von Oxybenzoesäuren zu. Dafür waren zunächst die Chloride derselben darzustellen, und hier schien das gleiche wie für die Darstellung von Chloriden der Aminösauren notwendig zu werden, nämlich die Einführung von Schutzgruppen. Die Chloride der Phenolcarbonsäuren konnten nur dann mit Chlorphosphor bereitet werden, wenn kein freies Hydroxyl mehr vorhanden war. Bei den Polypeptidsynthesen (siehe S. 103 ff.) hatten sich als Schutzgruppen die Reste der Chlorkohlensäureester bewährt. Die Chlorierung und Kuppelung ließ sich so ohne Schwierigkeit durchführen, und die als Schutzgruppe dienende Carbomethoxygruppe konnte dann durch Schütteln mit kaltem verdünnten Alkali wieder abgespalten werden. Dieses Verfahren wurde nun auf die Phenolcarbonsäuren angewandt und führte auch hier zum Ziele.

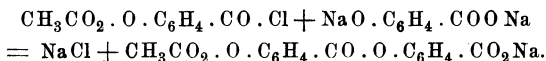
Carbomethoxylierung der Phenolcarbonsäuren. Sie läßt sich leicht durchführen durch Einwirkung von Chlorkohlensäuremethylester und Alkali auf Phenolcarbonsäuren in kalter wässriger Lösung¹⁾. Besonders glatt verläuft die Reaktion, wenn die Phenolgruppe in meta- oder para-Stellung zum Carboxyl sich befindet, man erhält also z. B. aus der p-Oxybenzoesäure glatt die Carbomethoxy-p-oxybenzoesäure, $\text{CH}_3\text{CO}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$.

Chloride der Carbomethoxyphenolcarbonsäuren. Sie entstehen durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die Säuren, kristallisieren in der Regel und zeigen die wichtigsten Verwandlungen des Benzoylchlorids. Da ferner die Carbomethoxygruppe nachträglich leicht entfernt werden kann, so sind sie ein wertvolles Material für die Synthese geworden.

Überführung der Chloride in Depside. Die Chloride lassen sich mit den freien Phenolcarbonsäuren kuppeln, und durch nachträgliche Abspaltung der Carbomethoxygruppe entstehen

¹⁾ E. Fischer, Ber. 41, 2875 (1908).

Depside. Zunächst Didepside, durch Wiederholung der Operation werden Tri- und Tetradeptide gewonnen. So tritt das Chlorid der Carbomethoxy-p-oxybenzoesäure in kalter, wässerig-alkalischer Lösung mit p-Oxybenzoesäure nach folgender Gleichung zusammen, und es entsteht das Alkalisalz der Carbomethoxy-p-oxybenzoyloxybenzoesäure:

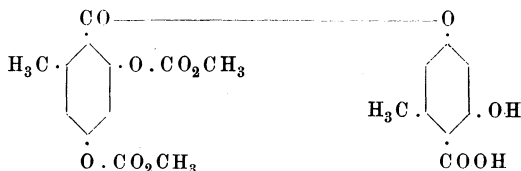


Das Salz kann durch Mineralsäuren, z. B. Salzsäure, leicht in die freie Säure verwandelt werden.

Abspaltung der Carbomethoxygruppe. Sie kann sowohl durch kaltes, verdünntes Alkali wie durch wässriges Ammoniak erfolgen.

Zahlreiche Depside, einige Di- und Tetradeptide wurden von E. Fischer mittels dieser Methoden dargestellt, darunter die in den Flechten enthaltenen Didepside Lecanorsäure und Everssäure.

Zur Synthese der Lecanorsäure¹⁾ dient als Ausgangsmaterial die Orsellinsäure $(\text{OH})_2(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{COOH}$. Sie läßt sich leicht vollständig carbomethoxylieren; aus der Dicarbomethoxyverbindung erhält man, wenn auch mit einiger Mühe, ein kristallisiertes Säurechlorid. Bei der Kupplung des Chlorids mit der Orsellinsäure selbst können zwei esterartige Produkte entstehen, je nachdem das para- oder das ortho-ständige Hydroxyl der Orsellinsäure in Reaktion tritt. Es wurde nur ein Körper in reinem Zustand isoliert, jedenfalls die Paraesterverbindung von folgender Struktur:



Durch gemäßigte Verseifung entsteht aus der Dicarbomethoxyverbindung das entsprechende Didepsid, eine Diorsellinsäure, die sich als identisch mit der natürlichen Lecanorsäure erwiesen hat. Damit ist die totale Synthese der letzteren verwirklicht,

¹⁾ E. Fischer und H. O. L. Fischer, Ber. 46, 1138 (1913).

nachdem für die Orsellinsäure selbst das gleiche durch die Versuche von K. Hoesch¹⁾ erreicht wurde. Die Versuche, aus Orcin nach Art der Salicylsäure-Synthese diese Säure zu gewinnen, führten immer nur zu der isomeren Paraorsellinsäure; dagegen konnte durch Oxydation des leicht zugänglichen Orcylaldehyds die Synthese der Orsellinsäure in glatter Weise ausgeführt werden. Die eben behandelte Lecanorsäure ist der bekannteste Vertreter der ziemlich zahlreichen Didepside, die von Schunck, Stenhouse, O. Hesse, Zopf u. a. aus verschiedenen Flechten isoliert wurden, und nunmehr ist auch diese Gruppe natürlicher Substanzen der Synthese zugänglich gemacht.

Eigenschaften der Depside. Alle Depside werden durch überschüssiges, verdünntes Alkali auch bei Zimmertemperatur in die Komponenten gespalten. Die Didepside der Gallussäure, Protocatechusäure, Gentisinsäure und β -Resorcylnsäure fallen verdünnte Leimlösung und geben mit einer Lösung von Chininacetat, auch bei starker Verdünnung, Niederschläge. Einerseits unterscheiden sie sich dadurch von den zugehörigen Phenolcarbonsäuren, andererseits nähern sie sich damit den Gerbstoffen.

I. Gerbstoffe der Tanninklasse.

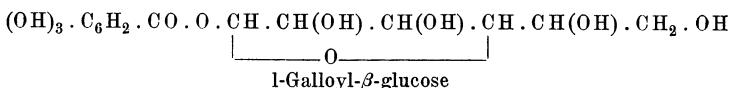
Der typische und wichtigste Vertreter der Gerbstoffe ist das Tannin, welches in naher Beziehung zur Gallussäure steht. Es findet sich in großer Menge (etwa 50 Proz.) in den Galläpfeln, pathologischen Auswüchsen auf Blättern und Zweigen der Eichenarten, die zufolge des Stiches von Gallwespen entstehen. Außerdem ist es im Sumach, im Tee und vielen anderen Pflanzen enthalten. Man stellt es meistens dar durch Ausziehen der zerkleinerten Galläpfel mit alkoholhaltigem Äther. Das käufliche Tannin ist, selbst nach sorgfältiger Reinigung, kein chemisch einheitlicher Stoff, sondern ein Gemenge. Im reinen Zustand bildet es eine farblose, amorphe, glänzende Masse, welche sich leicht in Wasser, schwer in Alkohol und Äther löst.

Durch die Arbeiten von E. Fischer und seinen Schülern ist die Konstitution der Gerbstoffe aus den Blattgallen von *Rhus semialata* (chinesisches Tannin) durch Abbau und Synthese in allen wesentlichen Punkten aufgeklärt worden; die letzten Einzel-

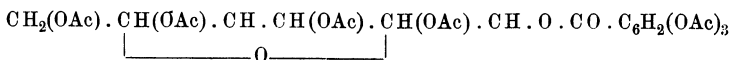
¹⁾ K. Hoesch, Ber. **46**, 886 (1913).

heiten der Konstitution werden sich aber voraussichtlich noch für längere Zeit der Betrachtung entziehen, weil diese amorphen Naturstoffe sehr wahrscheinlich unentwirrbare Gemische einander sehr nahe stehender Polygalloylglucosen sind. Allenfalls gehört hierher noch Glucogallin, wenn es auch streng genommen kein Gerbstoff ist.

Glucogallin. E. Fischer wurde durch seine Untersuchungen über Depside zur Synthese wichtiger esterartiger Verbindungen der Glucose mit den Phenolcarbonsäuren geführt. Die l-Galloyl- β -glucose, $C_6H_{11}O_5 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_2(OH)_3$, wurde als identisch mit dem Glucogallin des chinesischen Rhabarbers erkannt¹⁾.



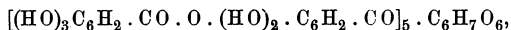
Als Ausgangsmaterial für ihre Bereitung dient Acetobromglucose. Diese wird entweder mit dem Silbersalz der Triacetyl-gallussäure umgesetzt oder zuerst in acetonischer Lösung durch Silberoxyd in Tetracetylglucose verwandelt und diese mit dem Chlorid der Triacetyl-gallussäure bei Gegenwart von Chinolin gekuppelt. Beide Reaktionen führen zur l-(Triacetyl-galloyl)-tetracetyl- β -glucose,



Durch vorsichtige Verseifung lassen sich daraus zuerst die drei am Galloyl haftenden Acetyls abspalten. Die so entstehende l-Galloyltetracetyl- β -glucose verliert bei weiterer Verseifung zunächst noch drei und schließlich auch das letzte Acetyl. Das Endprodukt ist die l-Galloylglucose, welche ebenso wie ihre drei Acetyl-derivate leicht kristallisiert. Sie wurde identifiziert mit dem Glucogallin, das E. Gilson vor 20 Jahren im chinesischen Rhabarber fand, und ist das erste synthetische Galloyl-derivat der Glucose, dessen Vorkommen in der Natur mit voller Sicherheit bewiesen wurde. Sie ist in Wasser, besonders in der Wärme, leicht, in absolutem Alkohol schwer löslich, und es fehlen ihr die typischen Gerbstoffreaktionen.

¹⁾ E. Fischer und M. Bergmann, Ber. **51**, 1791, (1918).

Chinesisches Tannin. Die wiederholt ausgesprochene Vermutung, daß das sogenannte „Chinesische Tannin“, welches aus Zackengallen gewonnen wird, als wesentlichen Bestandteil eine Pentadigalloylglucose enthält, wurde zuerst von E. Fischer¹⁾ und M. Bergmann experimentell geprüft. Die Untersuchung gipfelte in der Synthese der Penta-(m-digalloyl)- β -glucose,



die nach passender Reinigung in der Löslichkeit, in den allgemeinen Eigenschaften der Gerbstoffe, in der Reaktion mit Arsensäurelösung und im Drehungsvermögen der Lösungen mit organischen Solvenzien dem „Chinesischen Tannin“ außerordentlich ähnlich ist. Sie gibt auch bei der totalen Hydrolyse mit Schwefelsäure ungefähr das gleiche Mengenverhältnis von Zucker und Gallussäure. Endlich ist ihr durch Diazomethan darstellbares Methylderivat dem Methylotannin recht ähnlich. Die Autoren kamen deshalb zu dem Schluß, daß sie wahrscheinlich den Hauptbestandteil des chinesischen Tannins bilden dürfte. Er ist in neuester Zeit weiter bestätigt worden. J. Herzig²⁾ hat gezeigt, daß man aus dem chinesischen Tannin mittels Diazomethans sehr gute Ausbeuten an Methylotannin erhält. Daneben konnte auch der Methyl ester der Pentamethyl-m-digallussäure isoliert werden. Es ist dies der erste Fall, wo dieser wichtige Baustein direkt aus dem chinesischen Tannin gewonnen werden konnte. P. Karrer und seine Mitarbeiter³⁾ haben chinesisches Tannin durch häufige fraktionierte Fällung mit Aluminiumhydroxyd in Fraktionen zerlegt, die verschieden leicht gefällt werden und deren Drehungsvermögen sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln verschieden voneinander ist. Einem Teil der näher untersuchten Tanninfraktionen liegt Pentagalloylglucose zugrunde. Nach den Ergebnissen der Arbeit halten die Verfasser das chinesische Tannin für eine Mischung zahlreicher, ähnlich zusammengesetzter Verbindungen (galloylierter Glucosen); die Mischung vieler ähnlicher Komponenten bedingt den amorphen Charakter und die Kolloidlöslichkeit des Tannins;

¹⁾ E. Fischer und M. Bergmann, Ber. **51**, 1760 (1918).

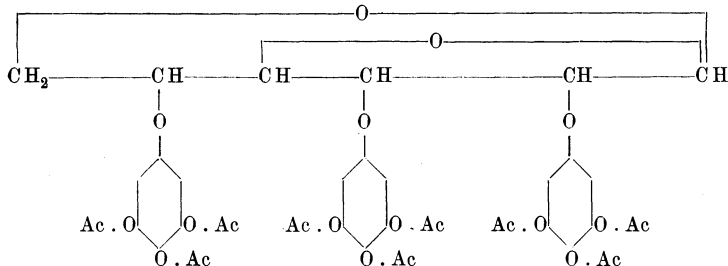
²⁾ J. Herzig, Ber. **56**, 221 (1923).

³⁾ P. Karrer, Harry R. Salomon und J. Peyer, Helv. Chim. Acta **6**, 3 (1923).

die reinen Stoffe müßten in Wasser wenig löslich sein, ihre Mischung bildet übersättigte (kolloide) Lösungen. Die Verhältnisse liegen hier analog wie beim Eiweiß.

Mit sonstigen Gerbstoffen der Tanninklasse, wie türkischem Tannin, Hamamelitannin, Sumachgerbstoff, hat sich bisher die synthetische Forschung nicht beschäftigt.

P. Karrer und H. R. Salomon¹⁾ haben kristallisierte synthetische Gerbstoffe folgendermaßen dargestellt. Lävoglucosan wurde in Chloroformlösung mit Triacetyl-gallussäurechlorid und Chinolin umgesetzt zum Tri-(triacetyl-galloyl)-lävoglucosan, $C_{45}O_{26}H_{40}$, und der Konstitution:



Diese Verbindung liefert bei der Verseifung mit Natronlauge drei neue kristallisierte Gerbstoffe: α -Trigalloyllävoglucosan, $C_{27}O_{17}H_{22}$, β -Trigalloyllävoglucosan, $C_{27}O_{17}H_{22}$, Digalloyllävoglucosan, $C_{20}O_{13}H_{18}$; außerdem mindestens ein Monogalloyllävoglucosan, $C_{18}O_9H_{14}$ und Gallussäure. Die beiden Trigalloyllävoglucosane sind, solange sie unrein vorliegen, leicht löslich, in reinem Zustand aber wenig löslich in Alkohol und Aceton. Das Digalloyllävoglucosan ist unrein in Wasser leicht löslich, nach der Kristallisation aber sehr wenig löslich. Daraus kann geschlossen werden, daß die in Wasser und Alkohol leicht löslichen natürlichen und synthetischen Gerbstoffe alle Mischungen sind; in reinem Zustand würden sie wenig löslich sein.

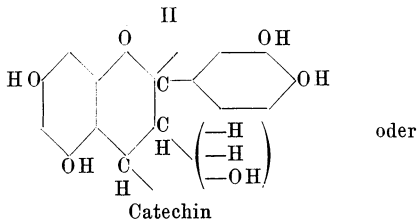
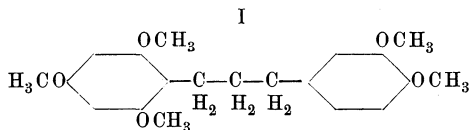
II. Von den Catechinen abgeleitete Gerbstoffe.

Gänzlich anders geartet und in eine Gruppe für sich zusammenzufassen sind die von den Catechinen abgeleiteten Gerbstoffe, zu denen technisch sehr wichtige, wie der Gambir- und

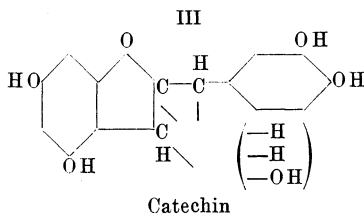
¹⁾ P. Karrer und H. R. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **5**, 108 (1922).
Schmidt, *Synthetisch-organische Chemie der Neuzeit*. 2. Aufl. 19

Catechugerbstoff, sowie vielleicht der Quebrachogerbstoff gehören.

Catechin ist ein Sammelname. Es sind mindestens drei isomere — vielleicht raumisomere — Catechine der Zusammensetzung $C_{15}H_{14}O_6$ bekannt: das von Kostanecki untersuchte Gambircatechin, vorherrschendes Catechin im Gambir, dem Extrakt von *Uncaria Gambir*, von Perkin als „Catechin b“ bezeichnet; ferner Acacatechin. Der Name stammt von Perkin, der es auch „Catechin a“ nennt. Es findet sich im Catechu aus *Acacia Catechu*¹⁾ schließlich Catechin c, in ganz geringen Mengen im Gambir gefunden. Catechin, wohl meistens Gambircatechin, ist in zahlreichen anderen Pflanzen festgestellt worden. Die Catechine sind kristallinische Phloroglucinabkömmlinge, die sehr leicht in amorphe Gerbstoffe übergehen und ohne Zweifel vielen natürlichen Gerbstoffen zugrunde liegen. Der Hauptvertreter dieser Klasse, das Gambircatechin, läßt sich nach einer Vorschrift von Kostanecki²⁾ und Lampe durch Methylierung,



oder

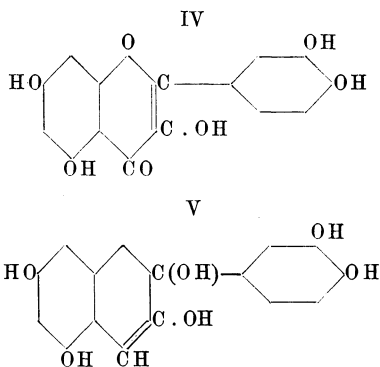


¹⁾ Perkin, Journ. Chem. Soc. **81**, 1169 (1902); **87**, 404 (1905).

²⁾ Kostanecki und Lampe, Ber. **40**, 720 (1907).

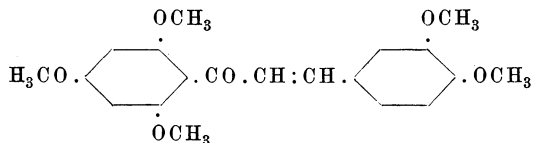
Reduktion und erneute Methylierung in eine kristallisierte Verbindung überführen, die K. Freudenberg¹⁾ gemeinsam mit seinen Schülern mit synthetisch vorbereitetem 2, 4, 6, 3', 4'-Pentamethoxy- α, γ -diphenylpropan (I) identifizieren konnte. Demzufolge konnte er, gestützt auf Kostaneckis Ergebnisse, für das Catechin zwei Formelschemata (II oder III) aufstellen.

Damit war erwiesen, daß dem Catechin dasselbe Kohlenstoffgerüst zugrunde liegt wie den Flavonfarbstoffen und Anthocyanidinen und daß es ein naher Verwandter gerade der verbreitetsten unter ihnen ist, des Quercetins (IV) und Cyanidins (V):



Das Catechin ist das Reduktionsprodukt dieser Farbstoffe, und die alte Vorstellung von dem Zusammenhang der Anthocyane mit den Gerbstoffen hat durch diese Erkenntnis neue Gestalt gewonnen.

Das vorstehend angeführte Pentamethoxydiphenylpropan (I) konnte synthetisch gewonnen werden durch Kondensation von Trimethylphloracetophenon mit Veratrumaldehyd und Hydrierung des so entstehenden Chalkons



¹⁾ K. Freudenberg und Mitarbeiter, Ber. **53**, 1416 (1920); **54**, 1204 (1921); **55**, 1734 (1922).

Auch der Gerbstoff der Eichen und der wertvolle Holzgerbstoff der Edelkastanie sind von K. Freudenberg und seinen Schülern in der Neuzeit eingehend studiert worden. Vorerst liegen aber nur wichtige Resultate des Abbaues, keine synthetischen Ergebnisse vor.

Künstliche Gerbstoffe.

Von großer Bedeutung für die Lederbereitung wurden synthetische Produkte der Neuzeit, die zuerst von E. Stiasny¹⁾ hergestellt und ursprünglich Synthane genannt wurden. Man erhält sie durch Kondensation von Formaldehyd mit Phenolsulfosäuren unter bestimmten Bedingungen. Die wertvollen Eigenschaften der Produkte haben zu einer intensiven Bearbeitung dieses Gebietes geführt, die noch nicht abgeschlossen ist. Die Badische Anilin- und Sodafabrik bringt von derartigen Produkten Neradol D und ND, Ordoval G und 2 G, sowie Gerbstoff F in den Handel. Neradol D wird nach dem D. R. P. Nr. 262 558 durch Kondensation von Formaldehyd mit sulfierten Phenolen, die Marke ND aus Formaldehyd und Naphthalinsulfosäuren (D. R. P. 292 531) dargestellt. Neradol D dient — seiner weich machenden Eigenschaften wegen — speziell für Oberleder, Neradol ND, das eine härtende Wirkung auf die Lederfaser ausübt, in erster Linie für Unterleder, während Ordoval G für alle Ledersorten Anwendung finden kann.

Die bisher ungelöste Aufgabe der technisch brauchbaren Synthese von pflanzlichen Gerbstoffen hat durch die Herstellung der eben behandelten Produkte eine technisch verwertbare Lösung gefunden.

Achtzehntes Kapitel.

Synthesen verschiedener organischer Verbindungen auf elektrochemischem Wege.

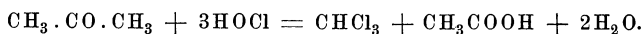
In neuerer Zeit wurde die elektrische Energie in verschiedenen Fällen zum Aufbau von organischen Verbindungen benutzt.

Die Synthese des Acetylens von Berthelot, die Gewinnung der technisch wichtigen Carbide und des Kalkstickstoffs mit

¹⁾ Stiasny, D. R. P. Nr. 262558 (1913). Collegium **1913**, 142.

Hilfe der hohen Temperatur des elektrischen Ofens sind so allgemein bekannt und so häufig in Monographien bearbeitet worden, daß wir hier nicht weiter darauf einzugehen brauchen¹⁾. Über Darstellung von Essigsäure und Äthylalkohol aus Acetylen siehe S. 20.

Das Chloroform läßt sich auf elektrochemischem Wege darstellen, indem man Alkalichloride oder auch Calciumchlorid in verdünntem Alkohol oder wässrigem Aceton der Elektrolyse unterwirft²⁾. Die primäre Reaktion besteht in einer Hypochloritbildung, und der Prozeß verläuft nach der Gleichung:

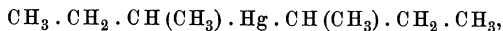


Jodoform kann gewonnen werden durch Elektrolyse einer mit Äthylalkohol versetzten wässrigen Lösung von Jodkalium und Kaliumcarbonat²⁾.

Bildungsweise von Quecksilberalkylen.

Tafel und Schmitz³⁾ haben festgestellt, daß die elektrolitische Reduktion von Aceton an Quecksilberkathoden in schwefelsaurer Lösung in der Hauptsache zum Isopropylalkohol führt. Bei gelegentlicher Anwendung der Methode auf größere Mengen Aceton wurde beobachtet, daß dabei flüchtige, quecksilberhaltige Stoffe als lästige Nebenprodukte auftreten.

Bei Versuchen zur Reduktion von Methyläthylketon zu sekundärem Butylalkohol zeigte sich, daß unter Umständen die Bildung von Quecksilberverbindungen in den Vordergrund tritt, nämlich dann, wenn bei hoher Temperatur (40 bis 60°) reduziert wird, während bei sehr niedriger Temperatur Quecksilberverbindungen nur in untergeordneter Menge auftreten. Es entsteht bei 40 bis 60° insbesondere Quecksilber-di-sec-butyl,

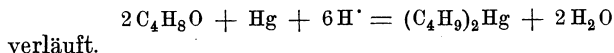


¹⁾ Im Zusammenhang mit Acetylen möge an dieser Stelle erwähnt werden, daß neuerdings einzelne Halogenadditionsprodukte des Acetylens größere Wichtigkeit erlangt haben, insbesondere das Acetylentetrachlorid, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$, welches nicht brennbar ist und ein ausgesprochenes Lösungsvermögen für Fette und Harze, namentlich aber auch für Chlor, Schwefel und Phosphor besitzt.

²⁾ J. Feyer, Zeitschr. f. Elektrochem. **25**, 115 (1919).

³⁾ Tafel und Schmitz, Ber. **39**, 3626 (1906).

indem die Reduktion in der Hauptsache unter Mitwirkung des Materials der Kathode nach der Gleichung



Der gleiche Einfluß der Temperatur zeigt sich bei der Reduktion von Aceton an Quecksilberkathoden.

In jüngster Zeit ist eine bequeme Methode zur Darstellung symmetrischer Organoquecksilberverbindungen von F. Hein¹⁾ und K. Wagler mitgeteilt worden. Sie besteht darin, daß man Kupfer auf die Pyridinlösung von Aryl- oder Alkylquecksilberchlorid bzw. -bromid zur Einwirkung bringt. So z. B. entsteht Diphenylquecksilber aus Phenylquecksilberbromid mit Kupfer:



Bei der elektrolytischen Reduktion von Ketonen an Bleikathoden²⁾ entstehen außer Bleialkylen auch ungesättigte Bleialkyle, in denen das Bleiatom mit weniger als vier Valenzen an Kohlenstoff gekettet erscheint, z. B. Pb(C₃H₇)₂.

Über den Verlauf der Kolbeschen Synthese von Kohlenwasserstoffen³⁾.

Bekanntlich hat Kolbe 1848 gefunden, daß man durch Elektrolyse einer konzentrierten Lösung von essigsäurem Kalium Äthan erhält. Es ist dies das erste Beispiel von jenen Synthesen auf organischem Gebiet, welche wir der Elektrolyse verdanken.

Fr. Fichter hat in der Neuzeit gemeinsam mit seinen Schülern zahlreiche Tatsachen festgestellt, die ihn zu der Annahme führen, daß die elektrochemische Zersetzung organischer Säuren (Kolbes Synthese von Kohlenwasserstoffen) darauf beruht, daß an der Platinanode zunächst ein Peroxyd gebildet wird. Solche Peroxydbildung ist jedoch nur bei den Säureresten möglich, deren Kohlenwasserstoffradikal gegen Sauerstoff genügend beständig ist, und da es nur wenige Radikale gibt, die

¹⁾ F. Hein und R. Wagler, Ber. **58**, 1499 (1925).

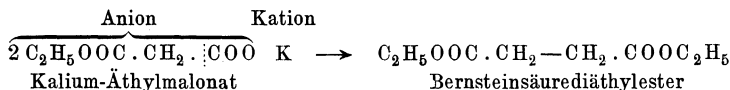
²⁾ J. Tafel, Ber. **44**, 323 (1911).

³⁾ Fr. Fichter, Trans. Amer. Electr. Soc. **45**, Ch. Z. **1924**, II, 631. Man vergleiche dazu R. E. Gibson, Journ. Chem. Soc. **127**, 475 (1925); Ch. Z. **1925**, I, 2161.

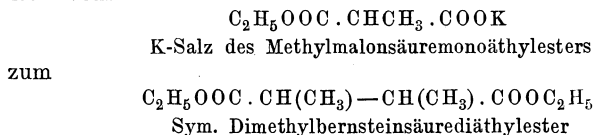
dieser Forderung entsprechen, erklärt sich hieraus die wenig weitreichende Anwendbarkeit der Kolbeschen Synthese, die sich hauptsächlich auf gesättigte aliphatische Mono- und Dicarbonsäuren erstreckt. Die Bildung von Alkoholen, Estern und Olefinen bei der elektrochemischen Zersetzung aliphatischer Säuren erklärt sich daraus, daß außer Peroxyden auch Persäuren gebildet werden. Diese Persäuren geben bei der Zersetzung außer Kohlendioxyd auch Alkohole, die zum Teil unbeständig sind und unter Abspaltung von Wasser in Olefine zerfallen; die beständigen Alkohole bilden mit der Säure Ester. Auch organische Verbindungen, die keine COOH-Gruppe enthalten, bilden an der Anode Peroxyde als erstes Reaktionsprodukt¹⁾.

Synthesen von kohlenstoffreichen aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren usw.

Brown und Walker haben gefunden, daß bei der Elektrolyse der Salze von Dicarbonsäuremonoestern nur ein Carboxyl als Kohlensäure abgespalten wird und der verbleibende Rest nach Art der Kolbeschen Äthanbildung mit einem zweiten zu einem Dicarbonsäurediester zusammentritt²⁾. Es gelingt so, die höheren zweibasischen Säuren synthetisch aus den niederen zu gewinnen. So entsteht z. B. aus dem Kaliumsalz des Malonsäuremonoäthylesters der Diäthylester der Bernsteinsäure:



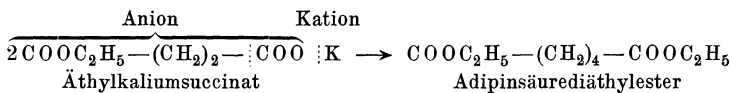
Wählt man als Ausgangsprodukte die Äthylkaliumsalze von in der Methylengruppe substituierten Malonsäuren, so gelangt man nach dieser Reaktion zu substituierten Bernsteinsäuren, z. B. vom



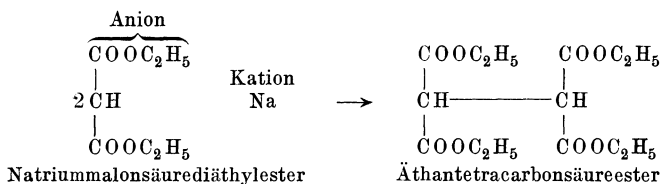
¹⁾ Fichter und Rothenberger, *Helv. Chim. Acta* **5**, 166 (1922).

²⁾ Brown und Walker, *Ann.* **261**, 107 (1891); **274**, 41 (1893).

Aus dem Äthylkaliumsuccinat entsteht bei der Elektrolyse nach Brown und Walker neben anderen Produkten vorwiegend Adipinsäurediäthylester¹⁾:

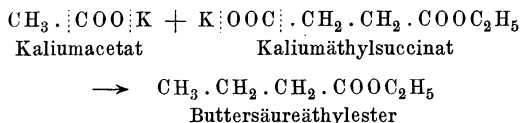


Werden in einer zweibasischen Säure die beiden Carboxylgruppen verestert, so funktioniert ein solcher Diäthylester bei der Elektrolyse dann als Säure, wenn Methylengruppen mit ausgesprochen saurem Charakter vorhanden sind. Speziell der Natriummalonsäuredialkylester verhält sich bei der Elektrolyse analog wie die Carbonsäuren und wie es eben geschildert wurde, indem die Anionen zusammentreten und Äthantetracarbonsäureester entstehen²⁾:



Man erhält so die gleiche Verbindung wie bei der Elimination des Natriums durch Jod.

Es mag noch bemerkt werden, daß ähnlich wie die eben angeführten Elektrolysen diejenigen der Gemische von Salzen der Fettsäuren und der Monoester von Dicarbonsäuren verlaufen³⁾. Sie führen zu Estern kohlenstoffreicherer Monocarbonsäuren. Wird also z. B. ein Gemisch von essigsäurem Kalium und Kaliumäthylsuccinat der Elektrolyse unterworfen, so entsteht an der Anode Buttersäureäthylester:



¹⁾ Bouveault, Bull. soc. chim. **29**, 1038, 1043 (1903).

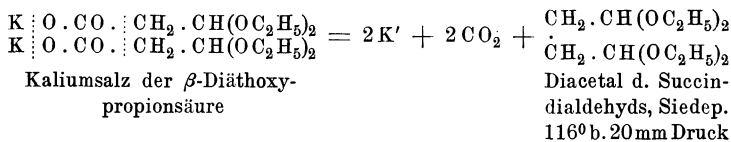
²⁾ Mulliken, Journ. Amer. Chem. Soc. **15**, 323 (1893); **16**, 569 (1894).

³⁾ v. Miller und Hofer, Ber. **28**, 2427 (1895).

Synthese von Dialdehyden der Fettreihe durch Elektrolyse von Acetalsäuren.

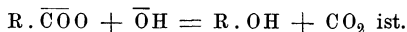
Die Kolbesche Kohlenwasserstoffsynthese durch Elektrolyse fettsaurer Salze¹⁾ ist von A. Wohl und H. Schweitzer auf Acetalsäuren²⁾ angewandt worden. Es hat sich ergeben, daß durch Elektrolyse derselben mit verhältnismäßig nicht ungünstigen Ausbeuten die Doppelacetale von Dialdehyden entstehen. Gewonnen wurden so bis jetzt das Doppelacetal des Bernsteinsäuredialdehyds und des Adipinsäuredialdehyds.

Zur Gewinnung des ersteren wurde der Elektrolyse das Kaliumsalz der β -Diäthoxypropionsäure unterworfen, dargestellt aus β -Oxypropiondiäthylacetal, $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, durch Oxydation mittels Kaliumpermanganats:



¹⁾ Hofer und Moest [Ann. **323**, 284 (1902)] haben beobachtet, daß bei der Elektrolyse von fettsauren Salzen unter Anwesenheit von Natriumperchlorat oder von verschiedenen anderen anorganischen Salzen, z. B. Chloraten, Sulfaten, besonders Carbonaten und Bicarbonaten, Alkohole auftreten. So entsteht aus Natriumacetat Methylalkohol, aus Natriumpropionat Äthylalkohol, aus Natriumbutyrat n-Propylalkohol, aus Natriumisobutytrat Isopropylalkohol. Natriumsuccinat lieferte auf demselben Wege an Stelle des erwarteten Glykols Hydracrylsäure. Der entstandene Alkohol bleibt allerdings nicht unter allen Umständen intakt, sondern er wird zum Teil auch durch den elektrolytischen Sauerstoff in den betreffenden Aldehyd bzw. das Keton übergeführt.

Die genannten Autoren sind der Meinung, daß die Bildung der Alkohole eine einfache Ionenreaktion im Sinne der Gleichung:

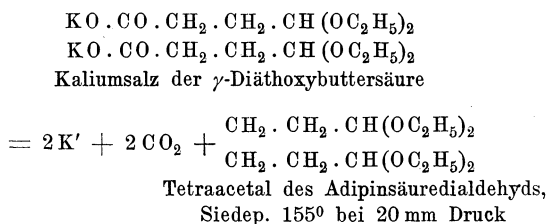


Da bei der Elektrolyse des Kaliumacetats ohne Diaphragma, also unter Bedingungen, bei denen die früheren Forscher gearbeitet haben, in kürzester Frist der Elektrolyt sich an Carbonaten anreichert, so ist klar, daß auch bei diesen früheren Versuchen der Methylalkohol entstanden sein muß. Tatsächlich konnten Hofer und Moest nachweisen, daß Methylalkohol stets ein wesentliches Produkt der Elektrolyse des Kaliumacetats ist.

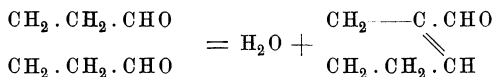
²⁾ A. Wohl und H. Schweitzer, Ber. **39**, 890 (1906).

Durch Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure entsteht aus dem Succindiacetal der Succindialdehyd, $O:HC \cdot CH_2 - CH_2 \cdot CH:O$, der früher von Harries über das entsprechende Dioxim aus Pyrrol¹⁾ sowie aus Diallyl mittels Ozons erhalten worden ist²⁾.

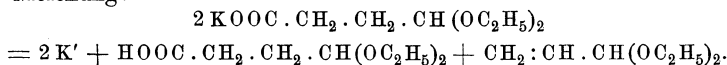
Ausgangspunkt für die Elektrosynthese des Adipinsäuredialdehyds ist das γ -diäthoxybuttersaure Kalium, das aus dem zugehörigen Nitril, dem β -Cyanpropionacetal, $CN \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OC_2H_5)_2$, durch Verseifen erhalten wird:



Durch Hydrolyse des Acetals mit Schwefelsäure erhält man den Adipinsäuredialdehyd, $O:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH:O$. Baeyer und v. Liebig haben denselben aus α, α -Dioxykorksäure durch Oxydation mit Bleisuperoxyd darzustellen versucht, aber auf diesem Wege nur das innere Kondensationsprodukt, den R-Pentenaldehyd, erhalten³⁾. Er entsteht am glattesten aus dem Adipinsäurealdehyd durch Erhitzen (5 Stunden bei 110°) mit der sechsfachen Menge Wasser im Rohr unter beständigem Schütteln:



Nicht unerwähnt soll bleiben, daß bei der Elektrolyse des diäthoxybuttersauren Kaliums auch Acroleinacetal entsteht. Sie verläuft also im merklichen Maße auch im Sinne der Gleichung:



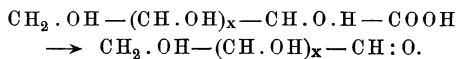
¹⁾ C. Harries, Ber. **34**, 1488 (1901); **35**, 1183 (1902).

²⁾ Derselbe, Ann. **343**, 361 (1906).

³⁾ Baeyer und v. Liebig, Ber. **31**, 2106 (1898).

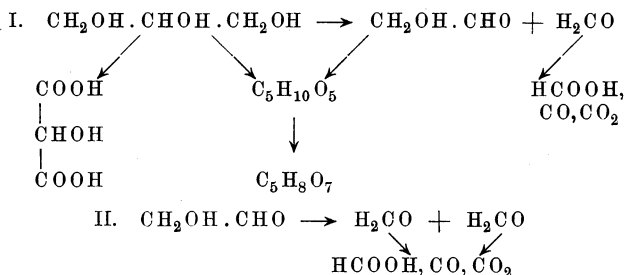
Elektrolysen in der Zuckerreihe¹⁾.

Durch Übertragung der Kolbeschen Elektrosynthese von Äthan auf d-Gluconsäure konnte C. Neuberg zu d-Arabinose gelangen. Auf demselben Wege von l-Arabonsäure zu l-Erythrose, von i-Erythronsäure zu i-Glycerinaldehyd, von i-Glycerinsäure zu Glykolaldehyd, von Glykol-säure zu Formaldehyd. Die Elektrolyse verläuft nach dem allgemeinen Schema:



Als Nebenprodukte treten allem Anschein nach Ketosäuren der Form $\text{CH}_2 \cdot \text{OH} - (\text{CHOH})_x - \text{CO} - \text{COOH}$ auf.

Traubenzucker wird durch elektrolytische Oxydation an einer Bleianode gespalten in Formaldehyd und d-Arabinose²⁾. Auch Glycerin und Glykol liefern zunächst die entsprechenden Aldehyde. In beiden Fällen tritt außer der typischen Spaltung in saurer Lösung eine Synthese ein, und zwar liefert Glycerin außer Formaldehyd eine Pentose; Glykol wahrscheinlich geringe Mengen einer Hexose³⁾. Daneben entstehen durch Oxydation Säuren aus dem Ausgangsmaterial und den Reaktionsprodukten. Für die beobachteten Vorgänge lassen sich folgende Deutungen geben:



Danach wäre die Bildung einer Pentose aus dem Glycerin auf Reaktion zwischen dem Glycerinaldehyd und dem Glykolaldehyd *in situ nascendi* zurückzuführen.

¹⁾ C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **7**, 527 (1908).

²⁾ W. Löb, Ebenda **17**, 132 (1909).

³⁾ W. Löb und G. Pulvermacher, Ebenda **17**, 343 (1909).

Elektrochemische Oxydation aromatischer Kohlenwasserstoffe¹⁾.

Fr. Fichter hat vor kurzem seine Erfahrungen auf diesem Gebiet zusammengefaßt. Er betrachtet anodischen Sauerstoff als das stärkste aller Oxydationsmittel. Selbst Benzol wird leicht von ihm oxydiert, aber wegen seiner Unlöslichkeit in geeigneten Elektrolyten sind die Oxydationsprodukte kaum faßbar, da sie selbst sich viel leichter lösen und daher sofort weiter zu Oxalsäure, Ameisensäure, Kohlenoxyd und Kohlendioxyd oxydiert werden. Fichter nimmt an, daß die Reaktion mit der Einführung von Hydroxyl, d. h. Bildung von Phenolen, beginnt. Ohne Diaphragma kann Chinon isoliert werden, da es dann an der Kathode zu Hydrochinon reduziert und dadurch geschützt wird.

Aus Phenol wird mit 0,25 Amp./qdm an der Anode Hydrochinon mit 23 Proz. Stromausbeute erhalten.

Daß Toluol in Aceton und wässriger Schwefelsäure anodischen Benzaldehyd gibt, wurde früher dadurch erklärt, daß die anodische Oxydation schwächer wirkt als chemische Mittel, die Benzoesäure liefern. Nach Fichter ist das Gegenteil der Fall: Die Reaktion erklärt sich dadurch, daß die entstehende Benzoesäure gleich weiter, schließlich zu Kohlendioxyd und Wasser oxydiert wird, während der Benzaldehyd infolge seiner geringeren Löslichkeit länger geschützt bleibt; er bildet außerdem Superoxyde und erhöht dadurch noch das Oxydationspotential, dem die Säure anheimfällt. — p-Nitrotoluol gibt nach Elbs p-Nitrobenzylalkohol; Fichter erklärt dies dadurch, daß die weitere Oxydation den Benzolkern zerstört und daher nur der Nitroalkohol gefaßt wird. Toluol wird bei geringer Stromdichte auch im Kern oxydiert unter Bildung von Chinon und Toluchinon.

Elektrochemische Chlorierung von Toluol setzt bei niederer Stromdichte (bis 1 Amp./qdm) nur im Kern ein bis zu Trichlortoluol; bei höherer Stromdichte wird auch das C_6H_5 angegriffen unter Bildung von Dichlormethylpentachlorbenzol und Hexachlorbenzol.

¹⁾ Fr. Fichter, Trans. Amer. Electr. Soc. **45**; Ch. Z. **1924**, II, 2832.

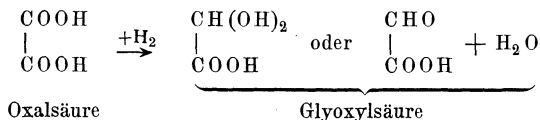
Elektrochemische Oxydation der drei Kresolmethyläther¹⁾. Die anodische Oxydation von p-Kresolmethyläther greift gleichzeitig am Kern und am CH₃ an, während chemische Oxydation nur das CH₃ angreift. Hohe Stromdichten und Elektroden aus Pt statt PbO₂-Pb begünstigen die Kernoxydation, die also der schwerer eintretende, spezifisch elektrochemische Effekt ist. p-Kresol selbst wird elektrochemisch nur im Kern oxydiert.

m-Kresolmethyläther unter gleichen Bedingungen erleidet keinen Angriff am CH₃, sondern nur am Kern, da der zum OCH₃ p-ständige H zu beweglich ist; es entsteht Toluchinon, das durch kathodische Reduktion teilweise in Toluhydrochinon übergeht und andere Produkte.

o-Kresolmethyläther in 0,5-n H₂SO₄ ergibt unter gleichen Bedingungen: Methylalkohol, Toluhydrochinon; Öl vom Siedepunkt bei 12 mm Druck 190 bis 280°, enthaltend o-Dikresolmonomethyläther und durch Entmethylieren in o-Dikresol, Schmelzp. 156°, übergehend.

Elektrolytische Reduktion von Carbonsäuren und Carbonsäureestern in schwefelsaurer Lösung.

Tafel und Friedrichs²⁾ haben gezeigt, daß Oxalsäure, im Kathodenraum einer elektrolytischen Zelle bei Gegenwart von Schwefelsäure elektrolysiert, zwei Atome Wasserstoff aufnimmt und glatt in Glyoxylsäure übergeht:



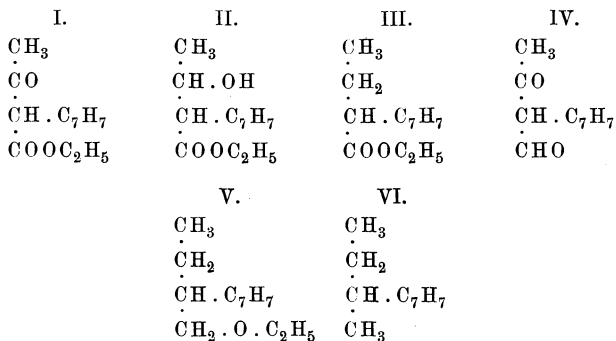
Bei anderen Dicarbonsäuren, so bei Malonsäure, Bernsteinäure, Weinsäure, bleibt die Reduktion ebenso aus wie bei den einfachen Monocarbonsäuren. Brenztraubensäure wird zwar sehr rasch reduziert, aber die Reduktion liefert nur Milchsäure, die Carboxylgruppe wird nicht angegriffen.

¹⁾ Fr. Fichter und H. Ris, *Helv. Chim. Acta* **7**, 803 (1924). *Ch. Z.* **1924**, II, 1180.

²⁾ Tafel und Friedrichs, *Ber.* **37**, 3187 (1904).

Näher studiert wurde von Tafel und Hahl¹⁾ die elektrolitische Reduktion des Benzylacetessigesters (I), die sich recht interessant gestaltet. Von den 14 möglichen Reduktionsprodukten konnten die genannten Forscher die folgenden nachweisen: β -Benzyl- γ -oxybuttersäureester (II), β -Benzylnormalbuttersäureester (III), β -Benzyl- α , γ -diketonormalbutan (Benzylacetessigaldehyd) (IV) und Benzylbutyläthyläther (V), von denen die beiden letzteren bisher noch nicht bekannt waren.

Das überraschendste Resultat der Untersuchung ist jedoch die Beobachtung, daß ein beträchtlicher Teil des Ketonsäureesters vollständig zum Kohlenwasserstoff, dem 2-Benzylbutan (VI), reduziert wird:



Es ist gelungen²⁾, durch Anwendung hoher Stromdichte, hoher Stromkonzentration und hoher Versuchstemperatur die Methode so auszubilden, daß über 50 Proz. des Ausgangsmaterials in Kohlenwasserstoff verwandelt werden, und nach dem gleichen Verfahren konnte auch der Acetessigester selbst reduziert werden und seine substituierten Derivate mit folgenden Substituenten: Propyl, Butyl, Isobutyl, Diäthyl, Benzyl, Methylbenzyl. So wurden die Kohlenwasserstoffe erhalten, 3-Methylhexan, dann die drei Octane: 3-Methylheptan, 2,4-Dimethylhexan, 3-Methyl-3-äthylpentan, oben genanntes 2-Benzylbutan und 2-Methyl-2-benzylbutan.

¹⁾ Tafel und Hahl, Ber. **40**, 3312 (1907).

²⁾ J. Tafel und W. Jürgens, Ber. **42**, 2548 (1909).

Diese Methode macht die so ungewöhnlich fruchtbare Acetessigestersynthese auf einfachstem Wege der Gewinnung von Kohlenwasserstoffen dienstbar und bildet eine erwünschte Ergänzung der Darstellungsverfahren von Kohlenwasserstoffen, insbesondere solcher von kompliziertem Molekülbau, weil sie in den Fällen, in denen einheitliche Acetessigester zur Verfügung stehen, einheitliche Kohlenwasserstoffe von bekannter Konstitution zu liefern verspricht.

Reduktionsverfahren auf katalytisch-elektrolytischem Wege ¹⁾.

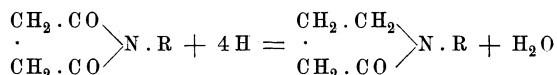
Die Reduktion aromatischer Aminoketone, wie z. B. des 4-[Methylamino-aceto]-brenzcatechins zu den entsprechenden Aminoalkoholen mit Aluminiumspänen und Mercurisulfat, ist umständlich; die elektrolytische Methode und die Reduktion mit Natriumamalgam nach Stolz verlaufen nicht in einer Richtung, sondern liefern auch andere Reduktionsprodukte, so daß man nur etwa 80 Proz. der berechneten Menge erhält. Die katalytische Methode mit Palladiumchlorürlösung ist viel zweckmäßiger, erfordert aber sehr lange Zeit. Wenn man jedoch in die Flüssigkeit, welche die Katalysatoren und die zu reduzierenden Chemikalien enthält, in bestimmter Weise einen elektrischen Strom leitet, so erreicht man nach Ishiwara eine schnelle und glatte, ohne Verluste vor sich gehende Reduktion. Die nähere Versuchsanordnung ist aus dem Original zu ersehen. So wurde reduziert das 4-[Methylamino-aceto]-brenzcatechin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, zum 4- $[\beta$ -Methylamino- α -oxyäthyl]-brenzcatechin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$. Das Produkt der Reduktion ist inaktiv, seine physiologische Wirkung erwies sich aber bei der Prüfung mittels der Trendelenburgschen Gefäßpräparatmethode stärker als die des natürlichen käuflichen aktiven Adrenalins (Parke und Devis). Es zeigte sich auch, daß das linksdrehende Adrenalin nicht, wie man bisher annahm, viel stärker als das rechtsdrehende wirkt.

Reduktion von Succinimiden zu Pyrrolidonen und von aromatischen Aldehyden zu Hydrobenzoinen.

Succinimid und seine N-Substitutionsprodukte lassen sich recht glatt elektrolytisch zu den entsprechenden Pyrrolidonen

¹⁾ F. Ishiwara, Ber. **57**, 1125 (1924).

reduzieren, wenn man mit Bleielektroden unter Einhaltung gewisser Vorsichtsmaßregeln operiert¹⁾. Die Reaktion verläuft also nach der Gleichung:



Durch Anwendung derselben auf das Succinimid ist der Stammkörper der Gruppe, das Pyrrolidon, ein leicht zugänglicher Körper geworden.

Nach Law²⁾ lassen sich aromatische Aldehyde in alkalischer Lösung durch elektrolytischen Wasserstoff gemäß der Gleichung



zu Hydrobenzoinen reduzieren; ungesättigte Aldehyde, wie Zimtaldehyd und Furfural, gaben jedoch nur Harze.

Reduktion von Säureamiden und -thioamiden zu Aminen³⁾.

K. Kindler konnte Säureamide und -thioamide elektrochemisch zu den entsprechenden Aminen reduzieren. Dabei ließ sich ein Zusammenhang zwischen Reduktionsgeschwindigkeit und Natur der am Stickstoff von Amidien haftenden Reste feststellen: Je mehr Methylgruppen nämlich am Stickstoff vom Phenylacetamid oder Phenylthioacetamid haften, desto rascher erfolgt die elektrochemische Reduktion und desto langsamer die mittels Aluminiumamalams.

Dieses gegensätzliche Verhalten der beiden Methoden spricht für einen verschiedenen Reaktionsmechanismus, zumal bei der Einwirkung elektrolytisch entwickelten Wasserstoffs keine α -Aminoalkohole oder α -Aminothioalkohole als Zwischenprodukte nachzuweisen waren, während diese bei der Reduktion des Phenylthioacetamids mittels Aluminiumamalams auftreten.

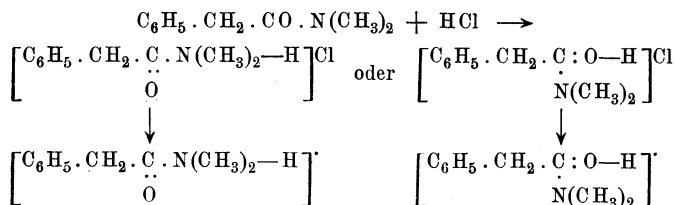
Man kann nun annehmen, daß im Falle der elektrochemischen Reduktion in der stark salzsauren Lösung primär durch

¹⁾ Tafel und Stern, Ber. **33**, 2224 (1900); Zeitschr. f. physik. Chem. **54**, 433 (1906); Ber. **40**, 2831 (1907). Über die elektrolytische Reduktion des Camphersäureimids, die zu α - und β -Camphidon führte, vgl. man Tafel und Eckstein, Ber. **34**, 3274 (1901).

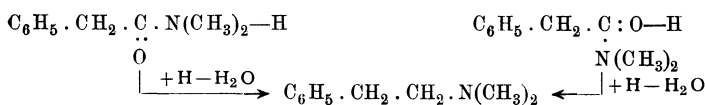
²⁾ Law, Journ. Chem. Soc. **89**, 1512 (1906).

³⁾ Karl Kindler, Ann. **431**, 187 (1922); Ber. **57**, 773 (1924).

Anlagerung von HCl an die Amide Oniumsalsze entstehen, daß sodann die Kationen dieser Oniumsalsze bei der Entladung in Radikale übergehen, und daß endlich diese Radikale infolge ihres stark ungesättigten Charakters leicht der kathodischen Reduktion verfallen. Dabei sei es zunächst unentschieden, ob jene Oniumsalsze der Ammonium- oder der Oxoniumreihe oder beiden Reihen angehören. Es veranschaulichen daher die folgenden Formelbilder die beiden Möglichkeiten.



Entladung an der Kathode:



Elektrolytische Reduktion aromatischer Nitrokörper.

Auch bei den elektrolytischen Reduktionsverfahren aromatischer Nitrokörper, die Gegenstand eingehender Studien gewesen sind und auch da und dort Eingang in die Technik gefunden haben, vollziehen sich synthetische Vorgänge.

Vor allem waren es Elbs, Gattermann, Haber, Häussermann und Löb, welche durch Untersuchungen am Nitrobenzol und seinen Homologen, an Nitrophenolen usw. den Verlauf der elektrolytischen Reduktion klarlegten. Wir brauchen hier auf die Resultate dieser Arbeiten nicht weiter einzugehen, da dieselben in den Lehrbüchern genügend berücksichtigt und allgemein bekannt sind¹⁾.

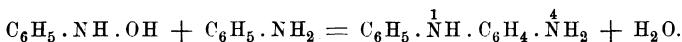
W. Nover²⁾ konnte unter Berücksichtigung der Arbeiten von R. Willstätter³⁾ nachweisen, daß bei der elektrolytischen

¹⁾ Eine Zusammenstellung der gesamten einschlägigen Literatur haben L. Weiss und K. Reiter, Ann. **355**, 175 (1907), gegeben.

²⁾ W. Nover, Ber. **40**, 288 (1907).

³⁾ Willstätter und Mayer, Ber. **37**, 1494 (1904); Willstätter und Moore, Ber. **40**, 2665 (1907).

Reduktion von Nitrobenzol unter bestimmten Bedingungen Emeraldin, das niedriger oxydierte Anilinschwarz, entsteht. Die beiden Kathodenelektrolyte, bei denen die Farbstoffbildung eintritt, sind 50 proz. Natriumbisulfatlösung und Kieselfluorwasserstoffsäure von 1,3 spez. Gew. Die Quelle der Farbstoffbildung ist p-Amidodiphenylamin, das sich durch Vereinigung von Phenylhydroxylamin und Anilin bei Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure bildet nach der Gleichung¹⁾

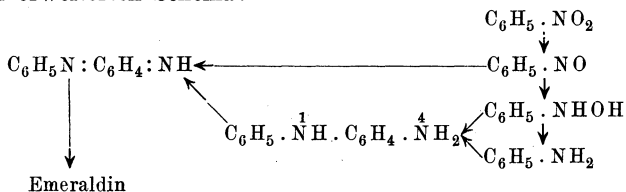


Das Oxydationsmittel, das bei der elektrolytischen Reduktion des Nitrobenzols p-Amidodiphenylamin in den grünen Körper, das Emeraldin, überführt, ist das Nitrosobenzol. Die Reaktion führt zunächst nach der Gleichung



zum Phenylchinondiimid und aus diesem bildet sich der grüne Farbstoff, das Emeraldin, durch Polymerisation.

Trägt man diese Reaktion noch in das bekannte Habersche Schema ein, so gelangt man also für das Nitrobenzol zu folgendem erweiterten Schema:

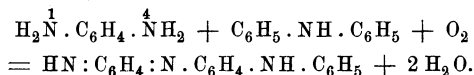


Diese Bildungsweise des Emeraldins kann wegen der geringen Ausbeute, die erzielt wird, und wegen der Schwierigkeit der Trennung von Nebenprodukten nicht als Darstellungsmethode dienen. Da jedoch hiermit als Quelle der Emeraldinbildung das p-Amidodiphenylamin gefunden war, so wurde von Nover (l. c.) auf chemischem Wege dieser Körper in größeren Mengen dargestellt, und es wurden neue bequeme Bereitungsverfahren desselben gefunden. Sämtliche gelinde wirkenden Oxydationsmittel bilden bei Gegenwart überschüssiger verdünnter Säure aus den

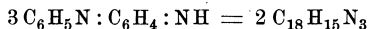
¹⁾ Bamberger, Ber. **31**, 1505 (1898).

Salzen des p-Amidodiphenylamins mit Leichtigkeit Emeraldin, wobei als Zwischenprodukt Phenylchinondiimin auftritt.

Nietzki hat durch Oxydation von p-Phenylendiamin und Diphenylamin Emeraldin erhalten und vermutet, daß die Reaktion nach der Gleichung verläuft:

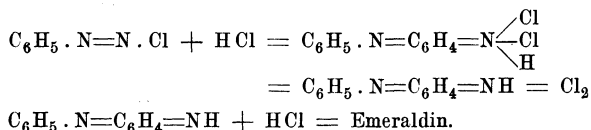


Unter der Annahme, daß diese Vermutung richtig ist, würde die Polymerisation des Phenylchinondiimins zu Emeraldin durch die Gleichung



zu deuten sein.

Man gelangt zu dem Emeraldin auch bei der Einwirkung von Salzsäure auf Phenylchinonchloridiimid. Die Reaktion verläuft nach dem Schema:



In glatter Weise entsteht Emeraldin bei der Einwirkung von salzsaurem Anilin auf Phenylchinonchloridiimin; auch diese Reaktion kann in der eben geschilderten Weise verlaufen, da das salzsaure Anilin fast immer etwas freie Salzsäure enthält.

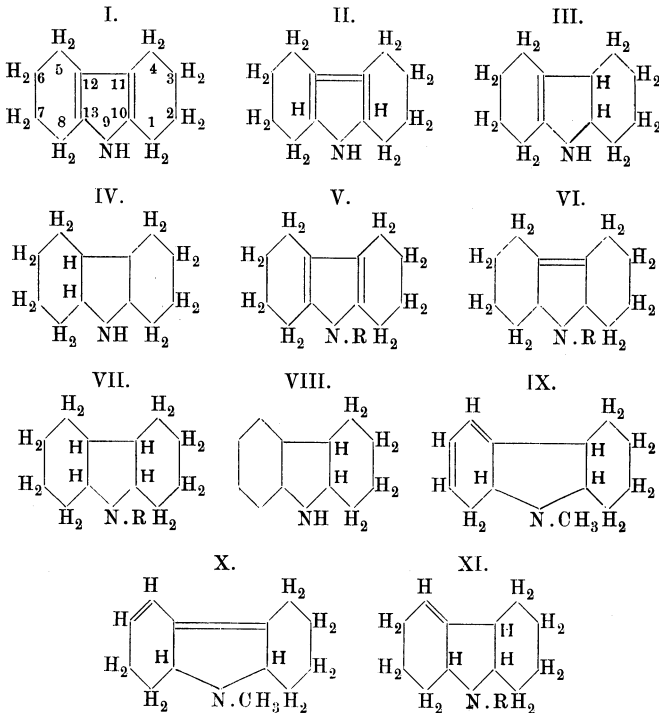
Von großer praktischer Bedeutung ist bekanntlich die Emeraldin- und Anilinschwarzbildung bei der Oxydation des Anilins. Der Verlauf derselben ist unter Berücksichtigung der vorstehend geschilderten Arbeiten und derjenigen von Bamberger folgendermaßen wiederzugeben (siehe S. 308).

Elektrolytische Darstellung von Semicarbazidsulfat¹⁾. Nitroharnstoff liefert bei der elektrolytischen Reduktion in schwefelsaurer Lösung Semicarbazidsulfat²⁾. Die besten Resultate ergeben sich bei der Reduktion von 50 g des Harnstoffs in 20 proz. Schwefelsäure bei 5 bis 9°, Anwendung einer Quecksilberkathode und 0,06 Amp. pro Quadratcentimeter. Ausbeute 60 bis 70 Proz. Semicarbazidsulfat.

¹⁾ L. J. Bircher, A. W. Ingersoll, B. F. Armendt und G. Cook, Journ. Amer. Chem. Soc. **47**, 391 (1925); Ch. Z. **1925**, I, 2162.

²⁾ Ann. **288**, 281 (1896).

werden. Elektrolytische Reduktion von 9-Methyltetrahydrocarbazol führt zu 9-Methylhexahydrocarbazol (VIII), einer Verbindung, die durch v. Braun und Ritter¹⁾ auf anderem Wege erhalten worden ist. Dieselben Autoren haben durch katalytische Hydrierung von 9-Methylcarbazol ein 9-Methyloctahydrocarbazol erhalten, das seinen Eigenschaften nach



mit V (R = CH₃) nicht identisch war. W. H. Perkin jun. und S. G. P. Plant nehmen an, daß der durch v. Braun und Ritter dargestellten Verbindung Konstitution IX oder X zukommt. Auch das von Perkin jun. und Plant dargestellte 9-Methyloctahydrocarbazol (VI) unterscheidet sich von der durch v. Braun und Ritter erhaltenen isomeren Verbindung; dasselbe gilt für die entsprechenden C₂H₅-Derivate. Für die durch Reduktion von

¹⁾ J. v. Braun und H. Ritter, Ber. 55, 3792 (1922).

V zu erhaltenden Dekahydroverbindungen nehmen Perkin jun. und Plant Konstitution VI an, während dem von v. Braun und Ritter beschriebenen 9-Methyldekahydrocarbazol wahrscheinlich Formel XI zukommt. Reduktion von Tetrahydrocarbazol und seinem 9-Methylderivat führt zur Hexahydrostufe (VIII):

Synthesen mittels der dunklen elektrischen Entladung.

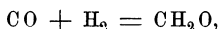
Auch elektrische Energie in Form dunkler Entladungen kann synthetische Vorgänge bewirken, wie die schon lange bekannten, von Berthelot aufgefundenen Tatsachen beweisen.

So z. B. fanden Losanitsch und Jovitschitsch¹⁾, daß sich im Elektrisator Kohlenoxyd und Wasser oder Kohlendioxyd und Wasserstoff direkt zu Ameisensäure vereinigen:

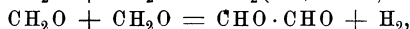
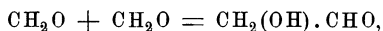


Ameisensäure bildet sich auch aus Kohlensäure und Wasser, wobei zunächst, wie Löb nachwies, Kohlenoxyd auftritt, das dann Ameisensäure liefert²⁾.

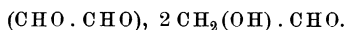
Kohlenoxyd und Wasserstoff vereinigen sich zu Formaldehyd,



der sich zu den folgenden zwei Aldehyden kondensiert:



welche zu folgender Verbindung zusammentreten.



Es läßt sich also auf diese Weise der Aufbau der Ameisensäure, des Formaldehyds und der angeführten Kondensationsprodukte aus den Elementen bewerkstelligen.

Für die chemische Wirkung der stillen elektrischen Entladung ist es nach Untersuchungen von Losanitsch³⁾ charakteristisch, daß sie bei organischen Verbindungen durch Polymerisation oder Kondensation die Synthesen von Substanzen mit sehr

¹⁾ Losanitsch und Jovitschitsch, Ber. **30**, 135 (1897).

²⁾ Löb, Sitzungsber. d. Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- u. Heilkunde 1903; de Hemptinne, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. [3] **34**, 269 (1897). S. M. Losanitsch, Ber. **44**, 312 (1911).

³⁾ Losanitsch, Ber. **40**, 4656 (1907).

hohen Molekulargewichten vermitteln kann, welche wahrscheinlich zyklisch zusammengesetzt sind.

Wegen ihrer hohen Molekulargewichte sind die auf dem Wege derartiger Elektrosynthese erhaltenen organischen Produkte gewöhnlich entweder fest und unlöslich oder ölig und undestillierbar, deswegen ist ihre Reinigung sehr schwer. Um die Bildung dieser zu stark kondensierten Körper zu verhindern, ist es notwendig, die entstandenen Produkte schnell aus dem Elektrisor zu entfernen.

Ausgedehnte Untersuchungen über synthetische Wirkungen, welche durch die dunkle elektrische Entladung ausgeübt werden, hat insbesondere Berthelot ausgeführt, doch müssen wir uns mit einem bloßen Hinweis auf dieselben begnügen¹⁾.

¹⁾ Berthelot, Compt. rend. **126**, 561, 609, 671, 681, 693, 775 (1898); **129**, 71, 378 (1899); **131**, 772 (1900).

Namenregister.

- A.**
Abderhalden, E. 55, 104, 140.
Abelmann 60.
Ach, L. 166.
Adam, G. 103.
Adams, R. 61.
Amberger, C. 55.
Anger, Gerda 46.
Armendt, B. F. 307.
Armstrong, H. E. 47.
Asahina 113, 114.
Aschan, O. 272, 276.
- B.**
Badische Anilin- und Sodafabrik 14, 188, 206, 292.
Badl 86.
Baeyer, A. v. 2, 24, 86, 187, 217, 253, 298.
Balle 232.
Bamberger, E. 306.
Barbier, Ph. 22, 249, 252, 266, 270.
Barger, G. 39.
Bart, H. 29.
Bauer, H. 34.
—, K. 229.
Baumann 175.
Bayer, O. 142.
Béchamps 31, 32.
Becker, P. 156.
Beckmann, R. 5.
Beckurts, H. 158.
Béis 59.
Benckiser 264.
Bereza, St. 73.
Berger 221.
Bergmann, M. 44, 48, 55, 74, 286, 288.
Berl, E. 13.
Bernhart, K. 159.
Bertheim, A. 27, 31, 32, 34.
Berthelot 17, 20, 54, 148, 292, 311.
Bertho, A. 94.
Bertram 270.
Bjerrum, N. 7.
Binapfl 224.
Binz, A. 34.
Bircher, L. J. 307.
Bistrzycki, A. 73.
Bitter, J. 13.
Bittner, K. 224.
Blaise 59.
Blessing, G. 136, 143.
Blömer 28.
Bocucci, R. 270.
Bode, A. 147, 149.
Böhringer, C. F., u. Söhne 170.
Boerhave 148.
Bohn, R. 201.
Bommer, M. 149.
Bornhardt 219.
Borsche, W. 71.
Borsum 221.
Boussingault 148.
Bouveault 59, 134, 135, 252, 296.
Braren, W. 264.
Braun 181.
Braun, J. v. 12, 13, 23, 128, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 142, 143, 145, 153, 250, 251, 252, 253, 309, 310.
Bredig, G. 52.
Bredt, J. 267.
Brown, C. 148, 295.
Bruce, J. 253.
Brunel 262.
Brunner, K. 184.
—, O. 156, 258.
Bucher 226.
Bucherer, H. 189.
Buchner, E. 264.
Burkard, P. A. 278.
Butlerow 25.
- C.**
Cahours 148.
Campbell, R. 48.
Casella, L., u. Co. 198.
Casper, J. 23.
Cattini, E. 270.
Challenger, F. 7.
Chwala, A. 194.

Claesson 80.
 Claissen, L. 72.
 Cloetta 183.
 Cochran, P. B. 74.
 Cohen 50.
 Cohn, G. 248.
 Cole 125.
 Cook, G. 27, 307.
 Crabtree, H. C. 214.
 Curtius, Th. 92, 93, 94,
 97, 98, 99, 100, 101,
 104, 106, 107, 108.
 Cusmano, G. 270.

D.

Dale, H. H. 39.
 Darmstaedter, E. 97.
 Das, Ch. K. 214.
 Decker, H. 79, 156, 211.
 Dehnert, H. 247.
 Dengg, R. 236.
 Deutsch, H. 133, 142.
 Diehl 164.
 Diels, O. 4, 5, 101.
 Dietzel, R. 54.
 Dimroth, O. 85, 87, 88,
 89, 90, 91, 215, 240.
 Dingemanse, Elisabeth
 121.
 Döbner, O. 272, 273.
 Dralle 207.
 Duden 185.
 Dumas 78.
 Dunkel, M. 225.
 Dunstan 46.

E.

Eberstaller, H. 156.
 Eckstein, K. 304.
 Ehrlich, P. 31, 32, 34,
 217.
 Eichwald, E. 54, 55.
 Eickel, W. 231, 232.
 Einhorn, A. 179.
 Elbs, K. 3, 305.
 Ellinger 125.
 Emmert, A. 240.

Engelhardt, R. 14.
 English, F. A. 229, 232.
 Erlenmeyer 148.
 —, E., jun. 226.
 Euler, v. 275.
 Everest, A. E. 209, 210.

F.

Faraday 148.
 Farbenfabriken
 Fr. Bayer u. Co. 14,
 25, 164, 169, 170 179,
 181, 183, 201.
 Farbwerke,
 vorm. Meister, Lucius
 und Brüning 34, 181,
 190.
 Fecht, H. 266.
 Fellenberg, Th. v. 211.
 Fester 90.
 Feuerstein 207.
 Feyer, J. 293.
 Fichter, F. 294, 295,
 300, 301.
 Finkelstein, Marie 155.
 Fischer, E. 2, 36, 44, 45,
 46, 48, 49, 50, 55, 56,
 68, 71, 97, 103, 104,
 105, 106, 107, 109,
 110, 112, 123, 148,
 166, 168, 176, 282,
 284, 285, 287, 288.
 —, Franz 14.
 —, Hans 62, 112, 114,
 116, 117, 119, 120.
 —, H. O. L. 285.
 —, O. 2.
 Fiske, P. S. 52.
 Fittig 2, 148.
 Flamand 125.
 Fleck, H. 21.
 Fokin, S. 9.
 Fourneau, E. 25, 35, 97,
 180.
 Fränkel, S. 171.
 Frank, F. 274.
 Frankland 21, 24.

Freundenberg, K. 44, 282,
 291.
 Freund, M. 221.
 Fricke, R. 104.
 Friedel 148.
 Friedländer, P. 191, 192,
 194, 197, 199.
 Friedrichs, G. 301.
 Fritschi, J. 278.
 Fritzschn 156.
 Fujitani 280.

G.

Gabriel, S. 69, 130, 136.
 Gadamer, J. 147.
 Gams, A. 155.
 Gattermann, L. 4, 60, 61,
 62, 63, 193, 305.
 Geigy, J. R. u. Co., 190.
 Gerngroß, O. 225.
 Gibson, R. E. 294.
 Giesler, M. 183.
 Gilman, H. 84.
 Gilson, E. 287.
 Gluud, W. 13.
 Gnamn, H. 282.
 Göbel 105, 106.
 Goldschmidt, H. 86.
 —, St. 237, 238, 241.
 Gössling, W. 177.
 Gomberg, M. 216, 218,
 221.
 Gossel, R. 250, 251, 252.
 Gottlieb, R. 151, 152.
 Gottlob, K. 277.
 Gräbe, C. 2, 3, 80, 81.
 Graf 183.
 Griess, P. 85, 86.
 Grignard, V. 22, 23, 24,
 25, 36, 60, 134, 135,
 184, 266.
 Grob, A. 231.
 Grolée, A. 189.
 Grün, A. 54, 56.
 Grünstein 21.
 Grüttner, G. 26.
 Guyot 80.

H.

Haber, F. 305.
 Hähle, H. 243, 246.
 Häussermann, C. 305.
 Hahl, H. 302.
 Hahn, E. 12.
 —, F. L. 69.
 Halberkann, J. 161.
 Hallaway, R. R. 97, 98.
 Haller 80.
 Hallstein, A. 34.
 Halvorsen, B. 226.
 Hann, A. 148.
 Hantzsck, A. 237, 245, 246.
 Hartmann 9, 10, 11.
 Harries, C. 149, 254, 274, 275, 277, 298.
 Hata 34.
 Hauptmann, A. 178.
 Hausen, J. 71.
 Havestadt, L. 104.
 Haworth, W. N. 48, 81, 254, 272.
 Hein, F. 26, 294.
 Helferich, B. 71, 72.
 Hell, C. 222.
 Helle, J. 260.
 Hempel, A. 269.
 Hemptinne, de 310.
 Henry 46.
 Herzig, J. 211, 282, 288.
 Hess, K. 23, 36, 44, 113, 114.
 Hesse, A. 269, 270.
 —, L. 261.
 —, O. 286.
 Heumann 188.
 Heymann, B. 179.
 Hibbert, E. 26, 111.
 Hilpert, J. 19.
 Hinsberg, O. 227.
 Hintikka, S. V. 271, 272.
 Hirsch, J. 40.
 Hlasiwetz, H. 211.
 Hörlein, H. 93.
 Hörnstein, F. 36.
 Hoesch, K. 64, 286.

Hofer 296, 297.
 Hofmann 148.
 Holleman, A. F. 262.
 Holm 86.
 Hope, E. 156.
 Hopkins 125.
 Horlacher, E. 183.
 Horton, E. 47.
 Houben, J. 37, 184, 270.
 Hoyle, Rachel E. 84.
 Hurd, Ch. W. de 74.

I. u. J.

Jäger 86.
 Jensen, H. 234.
 Impens, E. 181.
 Ingersoll, A. W. 307.
 Johnson 143, 254.
 Jotsitch 60.
 Jovitschitsch, M. Z. 310.
 Jowett, H. A. D. 148.
 Ipatiew, W. 20, 275.
 Isay, O. 167.
 Ishiwarra, F. 303.
 Jürgens, W. 302.
 Ivers, O. 44.

K.

Kahn 33.
 Kaiser, W. 251.
 Karrer, P. 34, 62, 79, 81, 183, 289, 282, 283, 288.
 Kast 175.
 Kaufler, F. 82.
 Kaufmann, A. 68, 161.
 —, H. P. 7.
 Kay 272.
 Kekulé 2.
 Kelber, C. 10.
 Kemper 191.
 Kindler, K. 160, 162, 211, 304.
 Kinscher, M. 36, 37.
 Kipping 50.
 Kirschner, A. 7.
 Klages, L. 257.
 Klason, P. 69.

Klapp, R. 164.
 Klemenc, A. 79.
 Klemm 92.
 Klever, H. W. 77.
 Klimont, J. 269.
 Knecht, E. 111.
 Knoevenagel 204.
 Knoop, F. 38, 39.
 Knorr, L. 93, 113, 114.
 Komppa, G. 267, 271.
 Kraus, Ch. A. 240.
 Kober, P. 77.
 Koch, A. 278.
 Königs, W. 159.
 Kötz, A. 261, 262.
 Kohler 223.
 Kolbe 148.
 Kondakow, J. L. 277.
 Kopetschni 192.
 Kostanecki, St. v. 207, 211, 212, 290.
 Kotake, M. 126.
 Krause, E. 26.
 Kruber, O. 133.
 Küster, W. 112, 118, 119.
 Kuhn, R. 48.
 Kulenkampff, A. 30.
 Kunkler, M. 161.
 Kunlin, J. 226.
 Kunz, A. 48.
 —, M. 202.

L.

Ladenburg, A. 143, 147, 148.
 Lampe, V. 211, 290.
 Landtwing, A. 73.
 Lang, N. 155.
 Lange 60.
 Lanser, Th. 226.
 Law 304.
 Lawson, W. 214.
 Lecher, H. 7.
 Leffler, K. 102.
 Lermantoff 148.
 Leuchs, H. 52, 53, 107, 110.
 Levy 98.

Liebermann, C. 3, 147.
 —, L. 40.
 Liebig, H. v. 80, 298.
 Liechtenhan, K. 257.
 Lindemann, H. 127.
 Lipp, P. 271, 272.
 Locher, F. 183.
 Lockhardt 193.
 Löb, W. 299, 305, 310.
 Lövy 60.
 Lommel, W. 14.
 Losanitsch, S. M. 310.
 Luca, de 148.
 Lupp, H. 242.
 Lunt, R. W. 214.

M.

Maag, R. 159.
 Mäder, H. 149.
 Madelung, W. 31.
 Maffezzoli 60.
 Majima, R. 125, 126.
 Mailhe, A. 67.
 —, M. 254, 262.
 Mallet, E. 228.
 Mannich, C. 69, 234, 235.
 Manthey, W. 226.
 Marchlewski, L. 112.
 Marckwald, W. 8, 51,
 227.
 Margulies, O. 29.
 Mark, H. 219.
 Markownikoff, W. 148.
 Martz, E. 80.
 Maschmann, E. 29.
 Maurer, H. 118.
 Mauthner 197.
 May, A. v. 42, 43.
 Mayer, E. W. 9.
 — 164.
 —, E. 305.
 —, F. 229, 232.
 McCoy, H. 240.
 McKenzie, A. 52, 270,
 271.
 McLeod 216.
 Mehring, J. v. 176.
 Meigen, W. 10.

Meisenheimer, J. 23.
 Melsens 148.
 Mendel 125.
 Menzies, R. Ch. 153.
 Merck, E. 149, 164.
 Merling, G. 66.
 Merriman 226.
 Merzbacher, J. 90.
 Messmer, E. 44.
 Meyer, Hans 80, 110.
 —, K. H. 246.
 —, L. 21.
 —, R. 18, 19.
 —, V. 2.
 Meyerheim 4.
 Mezger, R. 229.
 Michael 226.
 Miller, M. 77.
 Miller, v. 296.
 Möhlau, R. 199, 200.
 Möller, W. 226.
 Moest 297.
 Montgomery, E. 61.
 Moore, Ch. W. 305.
 Morgenroth 163.
 Müller, E. 68, 153.
 —, F. 144, 145.
 —, H. A. 52.
 —, J. 263.
 Münzhuber 221.
 Mulliken 296.
 Mumm, O. 240.
 Muntwyler, O. 281.
 Mylo 60.

N.

Nägeli, C. 79.
 Nauen 82.
 Navarro-Martin, A. 35.
 Nencki, M. 112, 113, 185.
 Nenitzescu, C. 117.
 Neuberg, C. 40, 41, 42,
 43, 68, 299.
 Neudörfer, J. 192.
 Nietzsche, R. 264, 307.
 Normann 11.
 Norris 216.
 Nover, W. 305, 306.

O.

Oberlin, J. 207, 208.
 Oddo, B. 120.
 Opitz, H. 39.
 Osborne 125.
 Ott, E. 5, 82.

P.

Paal, C. 9, 10, 11, 36, 37.
 Pauly, H. 68, 182.
 Peligot 78.
 Perkin 3.
 —, A. G. 211.
 —, H. W., jun. 155, 156,
 215, 252, 254, 256,
 257, 260, 265, 272,
 290, 308.
 Peyer, H. 161.
 —, J. 288.
 Pfannenstiel, A. 149, 150.
 Pfaundler, L. 211.
 Pfeiffer, P. 26, 207, 208,
 226, 245.
 Pictet, A. 121, 146, 155.
 Plant, S. G. P. 308.
 Pohl, J. 139.
 Pomeranz, C. 82.
 Posner, Th. 3, 191.
 Pratt, D. D. 209, 214.
 Prigge 232.
 Pringsheim, H. 98.
 Prokopp, S. 140.
 Pschorr, R. 83, 93, 155,
 229, 230, 232.
 Pulvermacher, G. 299.
 Pummerer, R. 224, 278.
 Pyman, F. L. 148.

R.

Rabe, P. 160, 162, 265.
 Raschig 75.
 Rasky 222.
 Reindel 120.
 Reinfurth, Elsa 41.
 Reissert, A. 187.
 Reiter, K. 305.
 Renn, K. 238.
 Rheinboldt, H. 23.

- Richter, F. 248.
 Ridgway, L. R. 214.
 Riedel, J. D., Akt.-Ges.
 25, 83.
 Ritter, H. 309, 310.
 Rimpel, Ch. 256.
 Ris, H. 301.
 Roberts, B. H. 214.
 Robinson, H. 155, 156.
 —, R. 150, 153, 155,
 156, 209, 214, 215.
 Roeff, H. 23.
 Rosenberg 267.
 Rosenfeld, A. 26.
 Rosenmund, K. W. 67,
 156, 182.
 Rosenthal, O. 40, 43.
 Roth 11.
 Rothenberger 295.
 Rotschy, A. 146.
 Roubaix, J. de 11.
 Rügheimer, L. 148.
 Ruhemann 226.
 Rupe, H. 257.
 Ruzicka, L. 162, 279,
 281.
- S.**
- Sabatier, P. 67, 254, 262.
 Sachs 60.
 —, F. 68, 217.
 Sakellarios, E. 29.
 Salkind, J. 26.
 Salmony, A. 187.
 Salomon, H. R. 282, 283,
 288, 289.
 Sandmeyer 190.
 Saytzev 23, 25.
 Schall 207.
 —, R. 122.
 Scharff 185.
 Schiele 234.
 Schiff 48, 66, 68, 76.
 Schlenk, W. 219, 220,
 222, 238, 239, 245.
 Schlotterbeck, F. 61.
 Schlubach, H. H. 60, 239.
 Schmid, K. 82.
- Schmidlin, J. 26, 184,
 216, 218, 219.
 Schmidt, H. 30, 235.
 —, J. 4, 10, 25, 26, 73,
 122, 140, 166, 218,
 229, 230, 231, 242,
 245, 282.
 —, K. 5.
 —, K. F. 95.
 —, O. 13, 269.
 —, O. Th. 215.
 —, R. 256.
 Schmitt 183, 184.
 Schmitz, K. 293.
 Schneider, G. 13.
 —, H. 144.
 Scholl, R. 64, 65, 202,
 235, 236, 243, 247.
 Scholtz, M. 143.
 Schramm, A. 234.
 Schroeter, G. 11, 75.
 Schröter, J. 93.
 Schubert, M. 114, 120.
 Schuegraf, K. 224.
 Schultz 197, 235.
 Schunck 286.
 Schwarz 261.
 Schweitzer, H. 297.
 Seemann, J. 12.
 Seer 236.
 Seibt, S. 281.
 Semmler, F. W. 256, 270,
 271.
 Semp, H. 247.
 Sen 42.
 Senderens 254.
 Seybold, W. 80, 81.
 Seyde, F. 199.
 Shiga 32.
 Shigematsu, T. 126.
 Siebert 222, 223.
 Silva 148.
 Skita, A. 10, 162.
 Skraup, Zd. 159, 206.
 Slimmer 50.
 Sobel, Ph. 141.
 Sobotka, H. 48.
 Söderbäck, E. 7.
- Sommaire, Ch. 177.
 Sonn, A. 68.
 Späth, E. 140, 141, 155,
 156, 158.
 Stadnikoff, G. 189.
 Städel 228.
 Stark, O. 9, 10, 11.
 Stather, F. 55.
 Staudinger, H. 4, 66, 73,
 74, 77, 144, 145, 245,
 278, 279, 281.
 Stechele, F. 252.
 Steigerwald, Chr. 241.
 Steindorff 130.
 Stenhouse 286.
 Stephan, K. 260.
 Stern, H. 304.
 Stiasny 292.
 Stobbe, H. 226.
 Stock, A. 4.
 Stoermer, R. 232.
 Stollé, R. 94, 102, 103.
 Stoltzenberg, H. 4.
 Straub, W. 178.
 Strecker 2.
 Sumuleanu, C. 230.
 Svanoe 11.
- T.**
- Täufel, K. 54.
 Tafel, J. 293, 294, 301,
 302, 304.
 Tambor, J. 211.
 Tanret, G. 140.
 Thal, A. 220, 245.
 Thiele, J. 227, 228.
 Thorn, H. 164.
 Thorpe, J. F. 265.
 Tiemann, F. 256.
 Tiffeneau, M. 177.
 Tijnstra, S. 51, 184.
 Tönnies, G. 5.
 Tognacchini, F. 120.
 Tollens 148.
 Traube, W. 169.
 Tréfouel 35.
 Tröger, F. 158.
 Tropsch, H. 14.

Tschitschibabin 19, 60, 221.
 Tschugaeff 60.
 Tugendreich, J. 163, 164.

U.

Ubbelohde 11.
 Uhlinger 27.
 Ullmann, F. 78, 79, 80, 127, 192, 204, 221, 225, 228.
 Umber 178.

V.

Valette, L. G. 68.
 Veraguth, H. 274.
 Vereinigte Chinin-fabriken Zimmer & Co. 163.
 Vidal, R. 198.
 Villiger, V. 217.
 Vogt, W. 39.
 Vorländer, D. 106, 222, 223.
 Vosswinkel, H. 141.

W.

Wäscher, K. 69.
 Wagler, R. 294.
 Wagner, O. 162.
 Wahl 232.
 Walbaum 270.

Walden, P. 82, 236.
 Waldschmidt-Leitz, E. 9.
 Walker 148, 295.
 Wallach, O. 234, 255, 256, 257, 258, 259, 272.
 Wallis 1.
 Wanklyn, J. A. 184.
 Warburg, O. 174.
 Wedekind, E. 73, 77.
 Wegrzyn, H. 25.
 Wegscheider, R. 80.
 Weinland, F. 82.
 Weiss, B. 116.
 —, L. 305.
 Weitz, E. 240.
 Weitzenböck 236.
 Wendt, B. 26.
 Wenner, P. 79.
 Werner, A. 80, 81, 219, 231.
 Werther, F. 127.
 West, F. L. 240.
 Whiteley 50.
 Wibaut, J. P. 121.
 Wichelhaus, H. 197.
 Wichura, W. 153.
 Widmer, V. 279.
 Wieland, H. 5, 6, 28, 30, 31, 237, 245, 263.
 Wien, H. 52.
 Willcock 125.
 Wille, M. 8.

Williams, P. N. 214.
 Willstätter, R. 9, 112, 113, 114, 120, 147, 148, 149, 150, 152, 178, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 253, 272, 273, 305.
 Windaus, A. 38, 39, 231, 232, 234.
 Wishart, R. S. 263.
 Wislicenus, W. 222, 228.
 Wöhler 2.
 —, L. 6.
 Wohl, A. 60, 143, 159, 297.
 Wolf 4.
 Wolfes, O. 149.
 Wolff, L. 114.
 Wüstenfeld 98.
 Wustrow, W. 23.
 Wutke, J. 53.

Z.

Zalesky, J. 112.
 Zschmeister, L. 209, 211.
 Zelinsky, N. 17, 18, 19, 20, 25, 184, 189, 253.
 Zemplén, G. 48.
 Zinke, A. 236.
 Zobel, F. 136.
 Zoeppritz, R. 215.
 Zopf 286.

Sachregister.

A.

- Abbau, carboxylatischer 40.
Acacatechin 290.
Acetaldehyd 20.
Acetale von Aldehyden und Ketonen 71.
Acetessigester 302.
Acetessigestersynthese 4.
Acetoin 41.
Acetonglycerin 55.
Acetophenon 61.
Acetoveratron 154.
3-Acetylamino-4-oxyphenylarsinsäure 35.
Acetyl-cyklohexancarbonsäureester 253.
Acetylen 292.
—, Kontaktkondensation des 17.
Acetylendialdehyd 60.
Acetylen-dimagnesiumbromid 26.
Acetylen-monomagnesiumbromid 26.
Acetylentetrachlorid 293.
N-Acetylundol 126.
N-Acylindole 126.
Adalin 175.
Adenin 165.
Adipinsäurediäthylester 296.
Adipinsäuredialdehyd 298.
Adrenalin 182.
Adstringentia 183.
Äthantetracarbonsäureester 296.
Äthoxymethylenanilin 63.
Äthylalkohol 20, 297.
 β -Äthylchinuclidin 159.
Äthylchlorid 13.
Äthylen 10, 13.
Äthylhydrokautschuk 279.
Äthylphenyltriazin 86.
d-Alanyl-l-Leucin 104.
Aldehyde 59.
—, aromatische 61.
—, Umwandlung von Carbonsäuren in 66.
Aleudrin 176.
Algolblau 3 G 203.
Algolgrün G 203.
Alkaloide, Synthesen von 140.
Alkohol, Gewinnung von 13.
9-Alkoxy-10-phenanthroxyle 241.
Alkylbleiverbindungen 26.
Aluminium-Organoverbindungen 26.
9-Alkyldekahydrocarbazol 308.
Alkylhydrocupreine 163.
Alypin 25, 181.
Ameisensäure 310.
Ameisensäureester 63.
p - Amidobenzoyl - Amidonaphthol-sulfosäure 183.
o-Amidophenylmerkaptan 196.
Amidonthionaphthencarbonsäure 196.
Amine 79.
Amino-acetoveratron-chlorhydrat 154.

Aminoaldehyde 68.
 Aminoalkohole 25.
 p-Amino-aryl-arsinsäuren 29.
 1-Aminocarbazol 127.
 Aminodiphenylaminderivate 198.
 Aminoketone 303.
 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyd 33.
 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure 35.
 9-Aminophenanthren 93.
 p-Aminophenyl-arsinsäure 32.
 γ -Amino-propylenglykol 56.
 β -Aminopyridin 146.
 Aminosäuren, Verkettung aromatischer 110.
 —, Verknüpfung von 97.
 α -Aminosäuren 96.
 l-Amygdalin 48.
 Amylpiperidin 132.
 Anhydroformaldehydanilin 189.
 Anilin 95.
 p-Anisoyl-oxanthroxyl 248.
 Anthocyane 209.
 Anthocyanidine 209.
 Anthracen 19.
 Anthrachinonazin 203.
 Anthranilsäure 188, 195.
 Anthranilsäuremethylester 250.
 Anthranoylanthranilsäuren 112.
 Antipyrin 172.
 Antiseptika 183.
 Apigenin 211.
 Apomorphinbrommethylester 83.
 Aponal 176.
 l-Arabinose 37.
 d-Arabinose 299.
 l-Arabonsäure 37.
 Arecaidin 143.
 Arecolin 143.
 l-Aroyl-oxanthronyle 247.
 Arsanilsäure 32.
 Arsenverbindungen 26.
 Arsine 27, 30.
 Arsinsäuren 27, 28, 29.
 Arzneimittel, synthetische 171.
 Aspochin 164.
 Asymmetrische Synthese 49.
 — Umlagerung 52.
 Atoxyl 32.

Atropin 147.
 Atropinsynthese 148.
 Azide, starre 93.
 Azobenzol 94.
 Azodicarbonamid 94.
 Azodicarbonester, Synthesen mit 101.
 Azophenin 308.

B.

Barbiersche Reaktion 22.
 Barbitursäure 166.
 Bayer 205, 178.
 Benzaldehyd 300.
 Benzaldoxim 64.
 Benzanthronchinolin 206.
 Benzhydryltetraphenylmethan 222.
 Benzin 19.
 Benzol 19, 20.
 Benzolsulfamid 94.
 Benzolsulfazid 94.
 Benzolsulfon-p-xylylidid 94.
 1-Benzoyl-anthrachinon 246.
 Benzoyldiglycylglycinester 98.
 Benzoylhexaglycylglycin 98.
 Benzoyl-oxanthronyl 248.
 Benzoyl-oxanthronyle 237, 243.
 Benzoylpentaglycylaminoessigsäure 98.
 Benzoylpentaglycylglycinäthylester 99.
 Benzoylpiperidin 128.
 Benzoyltetraglycylglykokoll 98.
 Benzylacetessigeste 302.
 Benzylazid 86.
 2-Benzylbutan 302.
 Benzylbutyläthyläther 302.
 β -Benzyl-o-carbonsäure- α -hydrindon 53.
 β -Benzyl- α , γ -diketonormalbutan 302.
 Benzylidenfluoren 227.
 Benzylideninden 227.
 β -Benzylnormalbuttersäureester 302.
 β -Benzyl- γ -oxybuttersäureester 302.
 Benzylphenyltriazene 86.
 Bernsteinsäurediäthylester 295.

Bis-(2, 4 - dimethyl-3-äthylpyrryl)-methen, Perchlorat des 115.
 Bis-(2, 4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl)-methen 115.
 Bisimine, zyklische 136.
 Bis-(oxyphenyläthyl)-amin 143.
 Bispyrrolidin 137.
 Bis-pyrrolidiniumbromid 137.
 Bleialkyle 294.
 Borneol 270.
 Brasilin 207.
 Brenztraubensäure 40.
 Bromalhydrat 174.
 δ -Brombutyl-pyrrolidin 137.
 Bromcyan 62.
 —, Umwandlung zyklischer Basen mit Hilfe von 131.
 δ -Bromhexahydro-p-toluylsäure 260.
 Buccocampher 270.
 Buttersäure 67.
 Buttersäureäthylester 296.
 Butylpiperidin 132.

C.

Cachou de Laval 197.
 Cadaverin 129.
 Camphen 269.
 Camphenilon 271.
 Camphensäure 272.
 Campher 269.
 —, künstlicher 268.
 γ -Camphersäure 268.
 Campholid 268.
 Carbaminsäureazid 94.
 Carbide 292.
 Carbomethoxy-p-oxybenzoesäure 284.
 Carbomethoxy-p-oxybenzoyloxybenzoesäure 285.
 1, 3-Carboxy-cyklopentylisobuttersäure 272.
 Carvomenthen 255.
 Carvon 257.
 Catechin 290.
 Chinaalkaloide 159.
 Chinatoxine 160.
 Chinin, partielle Synthese des 160.
 4-Chinolyketone 161.

Chinotin 162.
 Chinuclidin 159.
 Chloräthylbenzanilid 142.
 Chloralformamid 175.
 Chloralhydrat 174.
 1-p-Chlorbenzoyl-9-oxanthyryl 243.
 Chloroform 293.
 9-Chlor-10-oxyphenanthren 242.
 9-Chlor-10-phenanthroxyl 241.
 o, γ -Chlorpropylanilin 131.
 o, γ -Chlorpropylbenzanilid 131.
 β -Chlorvinylarsindichlorid 28.
 o-Chlorzimaldehyd 67.
 Cholsäure 93.
 Chrom-Organoverbindungen 26.
 Chrysin 211.
 Cincholoiponsäure 159.
 Cinchotin 162.
 Citronellol 251.
 Cocain 147.
 —, natürliches, Synthese des 149.
 ψ -Cocain 149.
 Colchicin 231.
 Coniferaldehyde 69.
 Cumaraldehyde 69.
 Cumaranon 192.
 Cumarin 248.
 Cuprein 162.
 Cusparin 156.
 Cyanamide 133.
 Cyananthren 206.
 Cyanate 8.
 Cyanessigsäure 168.
 Cyanide, aliphatische 82.
 Cyanidin 210, 211, 291.
 Cyanin 210.
 Cyklobutanderivate 76.
 Cyklohexanon 129.
 Cyklolemonyldenpropenal 250.
 Cyklooctadien 274.
 Cyklooctan 274.

D.

Dekahydrocarbazon 308.
 Delphinidin 210.
 Delphinin 210.

- Depside 283.
 Diäthylacetal 72.
 Diäthylamid der unterrhodanigen Säure 7.
 Diacetyl 60.
 Diacetylen 19.
 Dialdehyde 297.
 N-Dialkylleucinole 183.
 1, 6-Diaminohexan 136.
 Dianthrachinonyldicarbonsäure 204.
 Diarylstickstoff 237.
 Diazoaminoverbindungen 85.
 Diazo-aryllarsinsäuren 31.
 Diazobenzolamid 87.
 α , β -Dibenzoylglycerin 58.
 1, 1-Dibenzyl-1-arabit 38.
 N, N'-Dibenzyl- γ , γ' -dipyridinium 241.
 Di-biphenyl 225.
 6, 6'-Dibromindigo 191.
 1, 5-Dibrompentan 129.
 α , α' -Dichlorhydrin 54.
 1, 5-Dichlorpentan 129.
 Di- β , β' -chlorvinylarsinchlorid 28.
 Dicyklododekatrien 273.
 Digalloyllävoglucosan 289.
 Diglycyl-glycin 107.
 Dihydrochinin 162.
 Dihydrocinchonin 162.
 Dihydro-indol 142.
 Dihydronikotyrin 146.
 β , β' -Diindoyl 127.
 Diketocyclobutanderivate 74.
 α -Diketone 70.
 Diketopiperidinderivate 77.
 o-Dikresol 301.
 Di-methoxyacetyloxymethoxycumarin 213.
 3, 4-Dimethoxy-9-aminophenanthren 93.
 Dimethoxy-mandelsäurenitril 154.
 3, 4-Dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure 230.
 Dimethylacetal 72.
 2, 4-Dimethyl-3-acetyl-5-carbäthoxy-pyrrol 115.
 2, 4-Dimethyl-3-acetylpyrrol 114.
 2, 4-Dimethyl-3-äthyl-5-chloracetylpyrrol 115.
 2, 4-Dimethyl-3-äthyl-5-(dimethylaminoacetyl)-pyrrol 115.
 2, 4-Dimethyl-3-äthylpyrrol 113.
 Dimethylaminotriphenylcarbinol 218.
 Dimethylbernsteinsäurediäthylester, symm. 295.
 Dimethylbutadien 277.
 2, 4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-[ω -cyan- ω -carbäthoxy-vinyl]-pyrrol 116.
 2, 4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-3-propionitril 117.
 3, 5-Dimethyl-4-carboxäthyl-2-propionsäure 119.
 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-propionsäure 119.
 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-aldehyd 118.
 3, 5-Dimethyl-2-carboxäthylpyrrol-4-[vinyl- ω , ω -dicarbonsäureester] 118.
 1, 5-Dimethyl-cyklooctandiën-(1, 5) 275.
 2, 2'-Dimethyl-1, 1'-dianthrachinonyl 204.
 Dimethylfulven 227.
des-Dimethyl-granatanin 274.
 2, 4-Dimethylhexan 302.
 α , μ -Dimethylimidazol 38.
 Dimethylisobutenyltrimethylencarbonsäure 280.
 Dimethylketentriäthylum 77.
 Dimethylmorphol 230.
 Dimethylsulfat als Methylierungsmittel 78.
 p-(2, 5-Dimethylpyrrol)-diphensäure 122.
 Dimethyltriazen 86.
 Diorsellinsäure 285.
 p-Dioxy-m-diamidoarsenobenzol 32.
 9, 10-Dioxydiphenyldihydrophenanthren 231.
 o-Dioxyphenylpolysulfide 200.
 α , β -Dipalmitin- α -Jodhydrin 55.
 α , α -Dipalmitylglycerid 55.

Diphenyläthylen, symm. 222.
Diphenylamidine 66.
1, 4-Diphenyl-5-amino-1, 2, 3-triazol
89.

1, 1-Diphenyl-l-arabit 38.
1, 4-Diphenylbenzol 224.
Diphenylcyklooctadien 273.
Diphenylenglykolsäure 228.
Diphenylfulven 227.
Diphenyl-methylcarbinol 38.
Diphenylmethylen-diaminbasen 66.
9, 10-Diphenylphenanthren 231.
Diphenyl-phenoxy-methyl 245.
Diphenylpropio-phenon 223.
1, 1-Diphenyl-d-sorbit 37.
Diphenylstickstoff 237.
1, 3-Diphenyl-tetrazol 90.
Diphenyltriazien 86.
1, 5-Diphenyl-1, 2, 3-triazol 88.
1, 5-Diphenyl-1, 2, 3-triazol-4-car-
bonsäure 88.

α , α -Diphenyl- β -trinitrophenylhydr-
azyl 238.

Dipropionyl 60.
1, 1-Di-p-tolyl 38.
Ditolyl-äthan 95.
Dodekahydrocarbazon 308.
Dodekahydrotriphenylen 234.
Duotal 186.

E.

Eccain 153.
Egonin 147.
Egonine 150.
Emeraldin 306.
l-Erythrose 299.
Essigsäure 20, 67.
Eucupin 164.
Eukodin 83.
Euphtalmin 149.
Euporphin 83.

F.

Farbstoffe, künstliche organische
187.
Fette 54.
Flavanthren 203.
Fluoren 19.

Formaldehyd 185, 299.
Formylchloridoxim 5.
Fulven 227.

G.

Gänsefett 56.
Galanginidinchlorid 215.
Galegin 140.
Galipin 156.
l-Galloyl- β -glucose 287.
Gambircatechin 290.
Gerbstoff F 292.
Gerbstoffe der Tanninklasse 286.
Germanin 179.
Geruch, Zusammenhang zwischen
chemischer Struktur und 250.
Glucogallin 287.
Glucoside 44.
Glucosido- α -oxyisobutyramid 47.
i-Glycerinaldehyd 299.
Glycinanhydrid-2, 5-Diketopiper-
azin 106.
Glycinhydrasid 100.
Glycyl-d-Alanin 104.
Glycylglycin 106.
Glycyl-l-Leucin 104.
N-Glycyl-N-phenylglycin 110.
Glycyl-l-Tyrosin 104.
Glykolaldehyd 299.
Glykolnitricellosid 46.
Glyoxylsäure 301.
Gnoskopin 156.
Grignardsche Reaktion 23.
Guanin 165, 168.

H.

Hämatinsäure, Synthese der 118.
Halogenalkyle 82.
Halogenarsine 27.
Halogenhydrine 54.
Halogenverbindungen, fettaroma-
tische 133.
Harnsäure 165, 167, 170.
Harnstoffsynthese 8.
Hedonal 176.
Heliotropin 248.
Heptaacetyl-d, l-amygdalinsäure-
ester 48.
Heptamethylendiamin 130.

Heptyl-äthyl-barbitursäure 178.
 Hexahydroacetophenon 253.
 Hexamethylendiamin 93, 130.
 Hexamethylenimin 130, 136.
 Hexamethylenurethan 93.
 Hexaoxy-benzol 263.
 Hexaphenyläthan 221.
 Hexosen, Anlagerung von Kohlenwasserstoffresten 36.
 Hexylalkohol 25.
 Hexaphenyltetrazan 237.
 Hippursäure 97.
 Hippuryl- γ -aminobuttersäure 101.
 Hippurylasparaginsäure 100.
 Hippurylasparagylasparaginsäure 100.
 Hippuryldiasparagylasparaginsäure 101.
 Hippurylglycin 98.
 Homatropin 148.
 Homocampfersäure 268.
 Homonopinol 258.
 Homoprotocatechusäure 154.
 Homotropeine 153.
 Homoveratroyl-aminoaceto-
 veratron 154.
 Homoveratroylchlorid 154.
 Homoveratroyl-oxy-homoveratryl-
 amin 154.
 Homoveratrumssäure 154.
 Hordenin 141.
 ω -Hydantylskatol 126.
 Hydrastin 156.
 Hydrastinin 156, 157.
 Hydrierung, katalytische 9.
 Hydrobenzoine 304.
 Hydrocarbostyryl- β -carbonsäure-
 ester 52.
 Hydrochinon 300.
 Hexachlorbenzol 300.
 Hydrocuprein 163.
 Hydrocitronellol 251.
 Hydrocyanarbodiphenylimid 191.
 Hydrohydrastinin 157.
 Hydrokautschuk 278.
 Hydroketylphenyläther 245.
 Hyoscyamin 147.
 Hypoxanthin 165, 168.

I. u. J.

Japancampher 267.
 β -Imidazyl-äthylamin 39.
 Imine, zyklische 136.
 Iminodicarbonsäure-dimethylester 102.
 Indanthren 201.
 Indanthrenklasse, Farbstoffe der 201.
 Inden 19.
 Indigoblau 187.
 Indigomalonester 191.
 Indol 125.
 β -Indolaldehyd 125, 126.
 β -Indolalhydantoin 126.
 β -Indolyalanin 125.
 β -Indolylglyoxylsäure-ester 127.
 N-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol 126, 127.
 β -Indolylglyoxylsäureester 126.
 Indoxyl 188.
 Indoxylsäure 188.
 Indulin 308.
 Inosit 263.
 Insektenpulver, dalmatinisches 279.
 Jodnikotyryl 146.
 Jodoform 185, 293.
 p-Jodterphenyl 225.
 Ionon 249.
 Isoamylamin 140.
 Isoborneol 269.
 Isobornylacetat 269.
 Isobuttersäure 67.
 Isobutenyl-l-dimethyl-trimethylen-
 carbonsäuren 281.
 Isobutyllessigsäure 67.
 Isohämopyrrol 113.
 Isonitroso-acetoveratron 154.
 Isopral 174.
 Isopropylalkohol 297.
 Isopropylmethylbicyklononan 265.
 Isovaleriansäure 67.

K.

Kämpferol 211.
 Kaffein 165, 169, 170.
 Kakodylcarbid 29.
 Kalkstickstoff 292.

Katalytische Prozesse 9.
 Katigengelbbraun R extra 201.
 Katigengrün 2 G 201.
 Katigenindigo B 201.
 Katigenschwarz 201.
 Kautschuk 274.
 Keten 74.
 Ketenbasen 77.
 Ketene 73.
 Keteniumverbindungen 77.
 Ketenoxyde 76.
 Ketimidhydrochloride 64.
 Ketone 59.
 —, aromatische 61.
 Knallquecksilber 64.
 Knallsäure 5, 65.
 Kodeinbrommethylat 84.
 Kohlenoxyd 14.
 Kohlenoxyd 4, 73.
 Konstitution, Beziehung zwischen
 — u. therapeutischer Wirkung 35.
 Korksäure 93.
 Kotarnin 155.
 Kresolmethyläther 301.
 Kryptopyrrol 113.
 Kryptopyrrolaldehyd 115.
 Kryptopyrrolcarbonsäure, Synthese
 der 116.

L.

Laudanin 155.
 Laudanosin 155.
 Lecanorsäure 285.
 ϵ -Leucinlactam 96.
 l-Leucyl-d-Glutaminsäure 104.
 Leucylglycylglycin 108.
 l-Leucyl-triglycyl-l-leucyl-
 octaglycyl-glycin 109.
 l-Leucyl-triglycyl-l-leucyl-
 triglycyl-l-leucyl-octaglycyl-
 glycin 109.
 Linamarin 46.
 Lokalanästhetika 179.
 Luminal 177.
 Luteolin 211.

M.

Magnesylypyrrol 120.
 Malachitgrün 218.

Malonestersynthesen 4.
 Malonsäureanhydride 74.
 Malvidin 210.
 Mandelnitril-glucosid 44.
 Medinal 177.
 Mekonin 155.
 1, 8-Menthandiol 258.
 p-Menthanol-8 261.
 Menthanole 261.
 Menthen 256.
 Menthene 254.
 β -p-Menthenol-8 261.
 Menthenole 261.
 Menthomenthen 255.
 d-Menthon 261.
 Metallketyle 220, 236.
 Methenkohlenwasserstoffe 255.
 3-p-Methoxybenzylloxindol 233.
 3-Methoxy-chromanon 208.
 3-Methoxy-9, 10-dihydro-phenan-
 thren-9-carbonsäure 233.
 3-Methoxyphenanthren 234.
 β -[3-Methoxy-phenoxy]-propion-
 säure 208.
 Methoxysäuren 82.
 Methoxy-5-tetrazol 102.
 Methyläthylmalonsäure 51.
 3-Methyl-3-äthylpentan 302.
 Methylalkohol 297.
 2-Methyl-1-amidoanthrachinon
 204.
 4-[Methylamino-aceto]-brenzcate-
 chin 303.
 4-[β -Methylamino- α -oxyäthyl]-
 brenzcatechin 33.
 Methylazid 86.
 2-Methyl-2-benzylbutan 302.
 Methylbenzyltriazen 86.
 9-Methyldekahydrocarbazon 310.
 Methyldichlorarsin 27.
 Methyldicyklononan 266.
 Methyldicyklononandiol 265.
 Methyldicyklononanolon 265.
 9-Methyl-9, 10-dihydro-phen-
 anthren 231.
 N-Methylgranatanin 274.
 3-Methylheptan 302.
 9-Methylhexahydrocarbazon 309.

α -Methylhexamethylenimin 136.
 3-Methylhexan 302.
 Methyl-1-hexanon-3-carbonester-
 261.
 Methyl-1-hexanon-3-isopropyl-
 carbonester 261.
 Methyl-1-hexanon-3-oxalsäure-
 ester 261.
 Methylhexylketon 61.
 Methylhydrokautschuk 279.
 α -Methylimidazol 38.
 Methylisobutylketon 61.
 Methylkautschuk 277.
 Methylketone 61.
 Methylnitrolsäure 5.
 9-Methyloctahydrocarbazol 309.
 Methylotannin 288.
 Methylpentadienylcyklopentanol
 280.
 9-Methylphenanthren 234.
 Methylphenylfulven 227.
 Methylphenyltriazen 86.
 Methylpiperidin 132.
 1-Methyl-2- β -pyridylpyrrol 146.
 N-Methyl-pyrrolidin-diessigester
 149.
 Methyltetrahydroisochinolin 232.
 Methylvanillin 154.
 Methylviolett 217.
 8-Methylxanthin 170.
 β -Monostearin 54.
 α -Monostearylglycerid 55.
 Morinidinchlorid 215.
 Moschus, künstlicher 250.
 Mydrasian 153.
 Myrtillidin 210.

N.

Naphthalin 19.
 α -Naphthoesäure 226.
 α -Naphthoyl-oxanthronyl 248.
 α -Naphthyl-di-biphenylmethyl
 219.
 Narkotin 155.
 Natriumalkyle 59.
 Neosalvarsan 34.
 Neradol D 292.
 Neuronal 175.

i-Nikotin 146.
 l-Nikotin 146.
 Nikotyrim 146.
 Nirvanin 180.
 Nitrile, aromatische 65.
 Nitrodiphenylaminderivate 198.
 m-Nitrohippurylamidoessigsäure 98.
 Nitrokörper, aliphatische 82.
 —, elektrolytische Reduktion aro-
 matischer 305.
 Nonylsäure 67.
 Nopinon 257.
 1, 2-Norcarandicarbonsäureäthyl-
 ester 264.
 Norhydrastinin 157.
 Normenhenole 261.
 Novocain 181.

O.

Octylsäure 67.
 Ölsäure 11.
 Oeninidin 210.
 Oenin 210.
 Optochin 164.
 Ordoval G 292.
 Organomagnesiumhaloide 21.
 Organomagnesiumverbindungen 59,
 63, 84.
 Organoquecksilberverbindungen
 294.
 Orthoform 180.
 — neu 180.
 Ortho-Hordenin 142.
 N, N'-Oxalyldiindol 126, 127.
 Oxanthronyle 243.
 4-(α -Oxy- β -dialkyl-aminoalkyl)-
 chinoline 161.
 Oxydiphenylaminderivate 198.
 cis- δ -Oxyhexahydro-p-toluylsäure
 260.
 Oxyindogenide 194.
 Oxymethylenmenthon 271.
 p-Oxy-m-nitro-phenylarsinsäure 33.
 [α -Oxy- β -oxo-n-propyl]-benzol 40.
 p-Oxyphenylarsinsäure 33.
 p-Oxyphenyl-dimethyläthylamin
 141.
 4-Oxypyrazol 91.

4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäure-
methylester 91.
Oxythionaphthen 193, 195.
Oxythionaphthencarbonsäure 195.

P.

Papaverin 154.
Pelargonidin 211.
ψ-Pelletierin, Synthese des 153.
Penta-(*m*-digalloyl)- β -glucose 288.
2, 4, 6, 3', 4'-Pentamethoxy- α , γ -
diphenylpropan 291.
Pentaphenyläthyl 219.
R-Pentaldehyd 298.
Perylen 236.
Phenacetin 172.
Phenanthroxyle 241.
Phenol 300.
Phenole 79, 81.
Phenoxybutylpyrrolidin 137.
Phenoxyhexylamin 130.
Phenyläthanol 25.
1-Phenyl-5-amino-1, 2, 3-triazol 90.
1-Phenyl-5-amino-1, 2, 3-triazol-4-
carbonsäureester 89.
Phenylazid 86.
Phenylbenzolacetophenon 224.
[*p*-Phenyl-benzoyl]-oxanthronyl 248.
Phenylchinondiimid 306.
Phenylecyklobutadien 274.
1-Phenyl-2, 3-dimethyl-4-rhodan-5-
pyrazolon 8.
Phenylen-arsinsäure-stibinsäuren 30.
p-Phenylendihydrazin 102.
Phenylglycin-*o*-carbonsäure 188.
2-Phenyl-5-methylloxazolidin 56.
1-Phenyl-4-methyl-5-oxy-1, 2, 3-
triazol 89.
1-Phenyl-5-methyl-1, 2, 3-triazol-
4-carbonsäureester 88.
1-Phenyl-naphthalin-2, 3-dicarbon-
säureanhydrid 226.
 α -Phenyl-*o*-nitrozimtsäure 229.
1-Phenyl-5-oxy-1, 2, 3-triazol 89.
1-Phenyl-5-oxy-1, 2, 3-triazol-
4-carbonsäureester 88.
 δ -Phenyl- α , β -pentensäure-piperidid
145.

δ -Phenyl- β , γ -pentensäure-piperidid
145.
Phenylpiperidin 132.
Phenylpropylchlorid 134.
Phenylthioglykol-*o*-carbonsäure 195.
Phenyltriazen 87.
1-Phenyl-2, 3-triazol 91.
d-Phenyl-*n*-valeriansäure 144.
Phyllopyrrol 113.
Phyllopyrrolcarbonsäure, Synthesen
der 117.
Pimelinsäure 129.
Pinakon 277.
Pinen 269.
 β -Pinen 258.
Pinenchlorhydratmagnesium 270.
Pinenhydrat 258.
Pinenhydrochlorid 269.
Piperazin 186.
Piperidid der β -Cinnamenyl-acryl-
säure 144.
— — δ -Phenyl-valeriansäure 146.
Piperin 143.
Polypeptide 103.
Propionsäure 67.
Propional 177.
n-Propylalkohol 297.
Prosynthol 16.
Prulaurasin 46.
Pseudoharnsäure 167.
Pseudoionon 249.
Pseudomauvein 308.
Pseudopelletierin 274.
Psicain 152.
Pulegon 259.
Purin 165.
Puringruppe 165.
Pyrazol 172.
Pyrethrine 281.
Pyrethrol 280.
Pyrethrolon 280.
Pyridiniumradikale 240.
 α -Pyridylaldehyd 68.
1- β -Pyridylpyrrol 146.
2- β -Pyridylpyrrol 146.
Pyridylpyrrole 121.
Pyrrolabkömmlinge, Synthesen von
112.

Pyrrolidone 303.
 Pyrrolphthalein 120.
 Pyrrylpyrrolphenylmethan-o-
 carbonsäure 120.

Q.

Quaterphenyl 225.
 Quecksilberalkyle 293.
 Quercetin 211, 291.
 Quiniquiphenyl 225.

R.

Radikale, organische 236.
 Resorcin-monomethyläther 208.
 Rhodan 7.
 Rhodanamin 8.
 Rhodanwasserstoffsäures Anti-
 pyrin 8.
 Riechstoffe 248.

S.

Säureamide 304.
 Säureazide 97.
 Säureglyceride 54.
 Säurethioamide 304.
 Salicylsäure 183.
 Salochinin 164.
 Salol 185.
 Salvarsan 33.
 Sambunigrin 44.
 Schlafmittel 173.
 Schwefelfarbstoffe 197.
 Semicarbazidsulfat 307.
 Sexiphenyl 225.
 Silicoorthoameisensäuremethyl-
 ester 72.
 Sorbinsäure 273.
 Spirocyclane 266.
 Stearinsäure 11.
 α -Stearo- α , β -Dipalmitin 55.
 β -Stearo- α , α -Dipalmitin 55.
 Stearyl-acetonglycerin 55.
 Stickstoffwasserstoff, Synthesen
 mit Hilfe 95.
 Stovain 25, 180.
 Stovarsol 35.
 Styrol 19.
 Succindialdehyd 297.

Succinimid 303.
 N, N'-Succinyl-diindol 127.
 Succinylglykokoll 98.
 Sulfocarbonilid 190.
 Sulfocyanide, aliphatische 82.
 Sulfonal 175.
 Sulfonsäuren, aromatische 79.
 Synthane 292.
 Synthese 1.
 Synthese, carboligatische 40.
 Synthin 16.
 Synthol 16.

T.

Tannin, chinesisches 288.
 Terpin 258.
 Terpeneol 258.
 Tetraaryldiarsine 30.
 Tetraarylhydrazine 237.
 Tetraäthylammonium 239.
 Tetrabromindigo 192.
 Tracetyl-glucosido- α -oxyiso-
 buttersäure-äthylester 47.
 Tracetyl-glucosido- α -oxyiso-
 butyramid 47.
 Tracetyl-linamarin 47.
 Tetra-[2, 4-dimethyl-3-carbäthoxy-
 pyrryl-5]-äthan 120.
 Tetrahydrochinolin 131.
 Tetrahydro-piperin 144.
 Tetrahydro-pyretion 281.
 Δ^1 -Tetrahydro-p-toluylsäure 261.
 Tetralin 11.
 Tetramethylammonium 240.
 Tetramethyldiketocyclobutan 76.
 Tetramethylen-pentamethylen-
 bisimin 137.
 1, 3, 7, 8-Tetramethylxanthin 170.
 Tetraphenyläthan, symm. 222.
 Tetraphenylallen, symm. 223.
 Tetraphenylmethan 221.
 α , γ -Tetraphenylpropan 222.
 Tetraphenylpropylalkohol 223.
 Tetraphenylpropylenalkohol 224.
 Tetraphenylpropylen 223.
 Tetrapyrryläthane 119.
 Tetrazol 90, 96.
 Tetrazole 90.

Tetronal 175.
 Theobromin 165, 169.
 Theophyllin 165, 168.
 Thiodiphenylaminderivate 198.
 Thioindigo 193.
 Thioindigorot 192.
 Thioindigorot B 196.
 Thioindogenide 194.
 Thionaphthen 193.
 Thionaphthenverbindungen 194.
 Thiosalicylsäure 195.
 Toluchinon 301.
 Toluol 19, 300.
 Toluhydrochinon 301.
 p-Toluyloxanthonyl 248.
 Traubenzucker 38.
 Triarylmethyle 236.
 Triazene 85.
 1, 2, 3-Triazol 90.
 Tri-biphenyl-methyl 219.
 2, 4, 6-Tribrombenzoesäureester 81.
 Trichlor-äthylurethan 178.
 2, 6, 8-Trichlorpurin 165, 167.
 Trichlortoluol 300.
 Trichlorvinylarsin 28.
 Tricyklooctan 273.
 Tricyklooctane 272.
 Trigalloyllävoglucosan 289.
 Trimethoxycumarin 213.
 Trimethyldicyklododekatrien 273.
 Trimethylpyrrolacrylsäure 118.
 1, 3, 7-Trimethyl-8-trichlormethyl-xanthin 170.
 2, 4, 6-Trinitrobenzoesäureester 81.
 2, 4, 6-Trinitro-*ψ*-butyltoluol 250.
 Trional 175.
 1, 2, 5-Trioxanthrachinon 205.
 Triphenylarsin 31.
 Triphenylen 234.
 Triphenylhydrazyl 238.
 Triphenylmethan 216.
 Triphenylmethanfarbstoffe 217.
 Triphenylmethyl 218.
 Triphenylmethylperoxyd 219.
 Tri- (triacetylgalloyl)-lävoglucosan 289.

Tropacocain 147.
 Tropeine 148.
 Tropidin 146.
 Tropin 147.
ψ-Tropin 147.
 Tropinon 150.
 Tropinoncarbonsäure 149.
 Tropinoncarbonsäureäthylester 150.
 Tropinoncarbonsäureester 149.
 Tropinoncarbonsäuremethylester 150.
 Tryptophan, racem. 126.
 Tripyrrylmethane 119.
 Tropan 132.
 Tropidin 132.

U.

Uramil 167.
 Urethane 176.
 Urotropin 185.

V.

Valeriansäure, optisch aktive 51.
 Vanillin 78, 154, 248.
 Veratrol 154.
 Veronal 176.
 Vidalschwarz 198.
 N-Vinylanilin 125.
 Vinylidenoxanilid 60.
 Violursäure 166.
 Voluntal 178.
 Vuzin 164.

W.

Weinsäuredialdehyd 60.
 Weinsäuren 52.

X.

Xanthin 165, 167.
 p-Xylol 19.
 m-Xyloyloxanthonyl 248

Z.

Zimtaldehyd 67.