

läßt sich nämlich der Gehalt an dem Digitoxigenin liefernden Glykosid (Digilanid A) innerhalb gewisser Grenzen variieren<sup>9)</sup>.

Bei der Ausführung der erforderlichen Versuche hat mich Herr Dr. H a n d k e bestens unterstützt.

<sup>9)</sup> Auf meine Veranlassung hin hat die Firma P. Beiersdorf & Co. A.-G., Hamburg, welche das Lanadigin fabrikmäßig herstellt, Präparate verschiedenster Herstellung nachgeprüft. Dabei hat sich die Anwesenheit der Digilanide A und B bestätigt. Jedoch ist das Mischungsverhältnis der drei Glykoside in den Präparaten aus verschiedenen Chargen das gleiche; das war auf Grund der Tatsache, daß dort nach einem festgelegten Verfahren gearbeitet wird, zu erwarten. Nach den dort ausgeführten Analysen besteht dieses Lanadigin aus rund 30% Digilanid A, 25% Digilanid B und 45% Digilanid C.

---

#### 554. C. V. Bordelanu:

#### Über Aristol und die Herstellung von Jodphenolen.

Eingegangen am 19. Dezember 1933.

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau und dem Laboratorium für analytische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät Bukarest.)

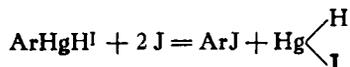
#### 1. Mitteilung.

Aristol, das Endprodukt der Jodierung von Thymol in alkalischer Lösung, gewöhnlich als Dithymoldijodid bezeichnet, ist trotz vieler Untersuchungen noch immer von unklarer Konstitution und undurchsichtig in bezug auf die Einzelphasen des verwickelten Reaktionsablaufes.

Auf Veranlassung von Prof. E. R u p p habe ich dazu eine Experimentalstudie unternommen, über deren Erstergebnisse hiermit berichtet wird, um mir die Weiterarbeit an Hand der eingeschlagenen Leitlinie zu sichern. Diese war folgende:

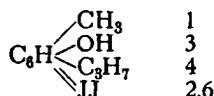
Es wurde unter Vermeidung von ätzalkalischer Jodlösung, die sowohl durch ihren Gehalt an freiem Alkali wie an Hypojodit komplizierend wirken kann, Monojodthymol und Dijodthymol auf besonderen Wegen hergestellt:

1. Durch Merkurierung des Thymols mit Quecksilberazetat nach D i m r o t h und Ersatz der in den Kern eingetretenen Merkuriazetats bzw. Merkurihydroxy-Komplexe durch Jod in essigsaurer Lösung.



Oder 2. durch eine neuartige Jodierung des Thymols in ammoniakalischer Methanollösung mit alkoholischer Jodlösung.

Man gelangt so über das 6-Monojodthymol zu bislang unbekanntem Dijod-thymol mit sicher erweisbarer Stellung der Substituenten:

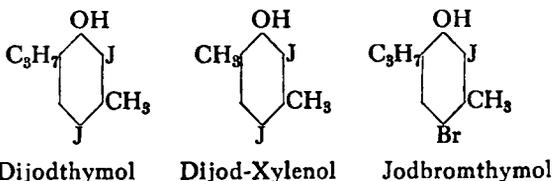


Dieses Dijodthymol ist alkaliunbeständig. Erwärmt man dessen ätzalkalische Lösung, oder noch besser, versetzt man die natronalkalische Lösung mit Oxydantien wie Kaliumpersulfat, Kaliumferri- zyanid oder Natriumhypoiodit (also alkalischer Jodlösung), so wird die Hälfte des thymolgebundenen Jods abgespalten, und es fällt Aristol.

Der gelbliche bis rotbraune Niederschlag ist in allen Eigenschaften identisch mit dem direkt aus Thymol durch alkalische Jodlösung gefällten und zweckmäßig gereinigten Aristol-Hauptkörper.

Dem Aristol völlig gleichende, alkaliunlösliche Jodierungsprodukte wurden durch analoge Umsetzung thymolähnlich konstituierter Phenole mit alkalischer Jodlösung und auch durch Nachbehandlung der betreffenden Dijodphenole mit (hypoiodithaltiger) Natronlauge erhalten.

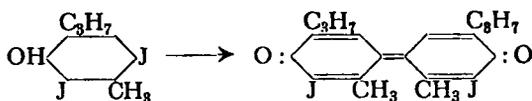
Zur Bildung von „Aristolen“ sind offenbar solche Jodphenole befähigt, in denen die Nachbarstellungen zur Hydroxylgruppe durch Alkyl bzw. Jod, die *p*-Stellung durch Jod besetzt sind; z. B.:



Die Frage, ob bei der Bildung des Aristols das zur Hydroxylgruppe *o*- oder *p*-ständige Jodatome des Dijodthymols austritt, konnte an obigem Jodbromthymol entschieden werden.

Bei Behandlung mit Lauge bzw. Jodlauge wird das *p*-ständige Bromatom abgestoßen und das gewöhnliche Aristol gebildet. Die Verknüpfung der beiden Thymolringe erfolgt also in *p*-Stellung zu den Hydroxylgruppen.

Aus der Alkaliunlöslichkeit des Aristols und der Förderwirkung der Oxydantien bei der Aristolbildung schließen wir auf chinoide Verknüpfung und die Konstitution eines diiodierten und tetraalkylierten Biphenochinons.



2 Mol. Dijodthymol    Dijod-dimethyl-diisopropyl-Biphenochinon

Der Jodgehalt des Aristols aus Jodthymol wie auch des direkt aus Thymol gewonnenen Aristols stimmt hiermit überein. Dasselbe trifft für den aus *p*-Xylenol bzw. Dijodxylenol erhaltenen Aristolkörper zu, für den in obiger Biphenol-Formulierung an Stelle der zwei Isopropylgruppen zwei Methylgruppen zu setzen sind.

Die Biphenol-Struktur läßt die Bildungsmöglichkeit von Polymeren voraussehen. In der Tat entspricht das Molgewicht des Aristols (und des Xylenol-Aristols) einem Dimeren obigen Biphenochinons.

In ähnlichem Reaktionsverlauf entsteht nach Auwers und Markowits durch Oxydation von *vic. m*-Xylenol Tetramethylbiphenochinon, dessen Chinhydron vierkernig ist (B. B. 38, 226).

### Experimenteller Teil.

#### 2,6-Dijodthymol

Das 2,6-Dijodthymol erhält man leicht aus 2,6-Dimerkuriazetothymol<sup>1)</sup> durch Austausch der Merkurikomplexe gegen Jod mit Jodkaliumlösung unter folgenden Bedingungen:

67 g feingepulvertes Dimerkuriazetothymol mischt man mit 180 ccm 15%iger Natronlauge, dann gibt man zur vollständigen Lösung 300 ccm heißes Wasser hinzu, filtriert und verdünnt auf 2000 ccm. Man bereitet eine zweite Lösung, welche in 500 ccm 52 g Jod, 65 g Kaliumjodid und 80 g Eisessig enthält.

Hierauf läßt man die erste Lösung in die zweite langsam unter fortwährendem und starkem Rühren einfließen. Am Schluß der Operation bleibt die Lösung infolge kleinen Jodüberschusses gelb.

Bei fortschreitender Reaktion schlägt sich auf dem Boden des Gefäßes ein mit Merkurijodid gemischtes Öl nieder. Man schüttelt mit Petroläther aus, wäscht nacheinander mit Jodkaliumlösung, dünner schwefliger Säure und Wasser. Dann wird die ätherische Lösung filtriert und eingedunstet. Es hinterbleibt ein gelbes Öl. Ausbeute 36.6 g = 93.5%.

Eine nähere Untersuchung der Reaktion zeigt, daß sie quantitativ und momentan verläuft. Hierzu löst man 4.172 g reines nach E. Rupp<sup>1)</sup> bereitetes Dimerkuriazetothymol in 25 ccm 10%iger Natronlauge + 100 ccm heißem Wasser und ergänzt mit Wasser auf 500 ccm. Diese Lösung enthält 0.05 Äquivalente zweiwertiges Quecksilber ( $n_{20}$  Hg<sup>++</sup>).

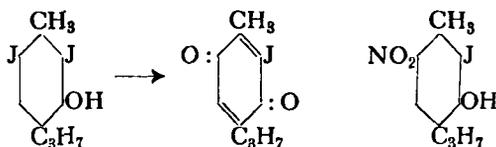
Man säuert ein bekanntes Volum  $n_{10}$  Jod mit Eisessig an und titriert kräftig schüttelnd langsam mit der Hg<sub>2</sub>Thymollösung auf farblos. (Stärke-  
lösung als Indikator.)

Das gebildete Dijodthymol bleibt in Wasser milchweiß emulgiert. Ist alles Jod verbraucht, so bemerkt man scharfen Umschlag von Gelb zu Weiß.

20 ccm  $n_{10}$  Jodlösung verbrauchten 39.65 ccm der  $n_{20}$  Hg<sub>2</sub>-Lösung. — 22 ccm  $n_{10}$  Jodlösung verbrauchten 43.7 ccm der  $n_{20}$  Hg<sub>2</sub>-Lösung. — 25 ccm  $n_{10}$  Jodlösung verbrauchten 49.65 ccm der  $n_{20}$  Hg<sub>2</sub>-Lösung.

Das sind 99.3 bis 99% des berechneten Sollverbrauchs von vier Atomen Jod zur Bildung von 1 Mol Dijodthymol.

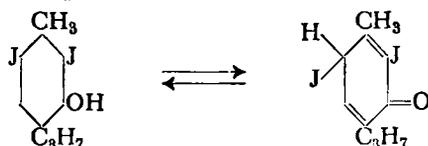
In gleicher Weise ist das Dijodthymol auch aus 6-Jod-2-merkuri-  
azetothymol herstellbar. Die 2,6-Stellung der Jodatome steht also außer Zweifel. Konstitutionsbeweisend ist ferner die Oxydierbarkeit des Dijodthymols durch Essigchromsäure zum Jodthymochinon von K e h r m a n n und K r ü g e r<sup>2)</sup>. (Siehe Anhang.)



Mit essigsaurer Natriumnitritlösung entsteht Mononitrojodthymol. Beide Reaktionen zeugen von der geringeren Haftfestigkeit des zu OH *p*-ständigen Jodatoms.

Das frisch hergestellte Dijodthymol ist gelblich, dickflüssig, leicht löslich in organischen Solventien und sinkt in Wasser unter. Es dunkelt allmählich nach und durchsetzt sich nach längerem Stehen mit farblosen Kristallen, ohne jedoch vollkommen zu erstarren. Die auf Ton abgepreßte Kristallmasse schmilzt bei 45 bis 47°.

Ich halte es für wohl möglich, daß hier desmotrope Modifikationen — Phenolform, Pseudophenolform — vorliegen.



Es bleibt aber noch zu prüfen, ob die Verflüssigung nicht einfach durch geringfügige Verunreinigungen verursacht ist. Jedenfalls haben das feste und das flüssige Präparat gleichen Jodgehalt, gleiches Molgewicht, liefern dasselbe Azetylierungsprodukt und mit Chromsäure dasselbe Jodthymochinon.

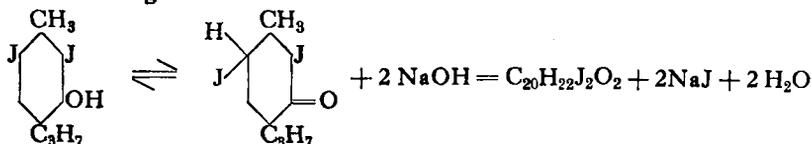
Jodbestimmung, berechnet auf C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>J<sub>2</sub>O = 63.15% J.

Substanz	Verbrauchtes AgNO <sub>3</sub>	Jod gefunden	Jod
0.3582 g Öl	0.3005 g	0.2246 g	62.70 %
0.3271 g Öl	0.2745 g	0.2052 g	62.73 %
0.3095 g Kristallin	0.2600 g	0.1942 g	62.74 %
0.3364 g Kristallin	0.2821 g	0.2109 g	62.69 %

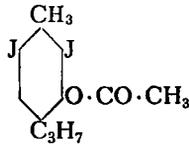
Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast), berechnet 402.

Substanz	Campher	Δ	Molekulargew.
0.0108 g Öl	0.0983 g	10.3	426
0.0096 g Öl	0.0928 g	11.55	384
0.0137 g Kristallin	0.1257 g	11.35	386
0.0098 g Kristallin	0.1081 g	10.85	420.7

Sehr charakteristisch für das Dijodthymol ist die in alkalischer Lösung vor sich gehende Umsetzung zu Aristol (s. dort) im Sinne der Gleichung:



## 2,6-Dijod-thymol-azetat.



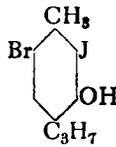
4 g Dijodthymol löst man in 20 ccm eines Gemisches aus 1.2 Teilen Essigsäureanhydrid und 8.8 Teilen Pyridin, gibt 2 g wasserfreies Natriumazetat dazu und läßt 12 Stunden bei 35 bis 40° stehen. Hierauf gießt man in schwefelsaures Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Alkohol um. Ausbeute 88 bis 90% und Schmp. 72 bis 73° sind bei Ausgang von öligem und festem Dijodthymol dieselben.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast, berechnet 444.

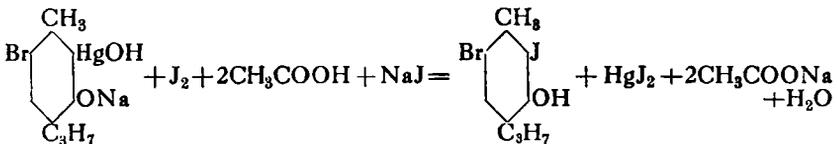
Substanz	Kampfer	Schmp. des Gemisches]	$\Delta$	Molekulargewicht
0.0108 (Öl)	0.1105	166 <sup>0</sup>	9	423
0.0091 (Krist.)	0.0963	165.95 <sup>0</sup>	9.05	418

Jodgehalt: Soll 57.19%; gefunden 56.82%, 56.8%.

## 2-Jod-6-brom-thymol.



Das 2-Jod-6-brom-thymol kann durch direkte Jodierung des 6-Bromthymols in alkalischer Lösung nicht hergestellt werden, da sich unter diesen Bedingungen ein alkaliunlöslicher Körper bildet, welcher, wie P. D a n n e n b e r g<sup>3)</sup> gezeigt hat, Brom und Jod enthält und von ihm als bromhaltiges Aristol angesehen wurde. Ich erhielt das 2-Jod-6-brom-thymol glatt über merkuriertes 6-Bromthymol, das im Anhang beschrieben ist.



25 g 2-Merkuriazeto-6-brom-thymol werden in 120 ccm 10%iger Natronlauge + 1 Liter Wasser gelöst und filtriert. Die Lösung wird langsam in eine essigsäure Jodlösung (26 g Jod) unter kräftigem Umschwenken eingetragen. Das Jod wird fast vollständig verbraucht. Die entstandene Emulsion wird mehrmals mit Petroläther ausgezogen und der Auszug mit schwefligsaurem Wasser, dann mit reinem Wasser gewaschen. Nach Verflüchtigung des Äthers bleibt ein rötlichgelbes Öl zurück. Ausbeute 17 g = 92%.

Der Körper ist unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in organischen Lösungsmitteln und löslich in dünner Natronlauge. Beim Erwärmen mit 10%iger Lauge fällt unter Bromidabspaltung Aristol

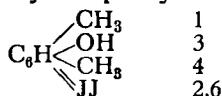
(siehe dort). Die Reaktion wird sehr beschleunigt durch Kaliumpersulfat, wobei statt Bromid Bromat entsteht. Sie ist bedeutsam für den Aristol-Konstitutionsbeweis.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast: 0.0105 g Sbst.: 0.0937 g Kampfer; Schmp. des Gemisches 162.9;  $\Delta$  12.1.

Ber.: 354.09. Gef.: 370.

Gesamthalogenbestimmung nach Carius: 0.1793 g Sbst.: Silberhalogenid 0.1978; ber. 0.1989.

### 2,6-Dijod-*p*-xylenol.



Das bisher unbekannte Dijod-*p*-xylenol ist durch direkte Jodierung in ätzalkalischer Lösung nicht gewinnbar. *p*-Xylenol reagiert dabei in gleich anormaler Weise wie das Thymol. Durch Austausch des Quecksilbers gegen Jod am 2,6-Dimerkuriazeto-*p*-xylenol, das im Anhang beschrieben ist, läßt sich das Präparat leicht herstellen.

Man versetzt 64 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Dimerkuriazeto-*p*-xylenol mit 180 ccm 15%iger Natronlauge, löst in heißem Wasser zu 1 Liter auf und filtriert. Man läßt hierauf diese Lösung, welche das Natriumsalz des Dimerkurihydroxythymols enthält, in eine stark essigsäure Jodlösung (52 g Jod + 60 g Kaliumjodid) unter kräftigem Umrühren langsam einfließen. Das Jod wird fast vollständig verbraucht.

Nach einigen Stunden setzt sich eine kristalline Masse, mit Quecksilberjodid gemischt, ab. Man gießt das Wasser ab und versetzt den Rückstand zur Auslösung des Quecksilberjodids mit konzentrierter Kaliumjodidlösung. Man wäscht mit Wasser und nimmt mit Petroläther auf. Die Lösung wird mit schwefligsäurehaltigem, dann mit reinem Wasser gewaschen, filtriert und abgedunstet. Nach Verflüchtigung des Äthers hinterbleibt eine schwach gefärbte kristalline Masse. Ausbeute 35 g = 93.5%. Weiße, glänzende Nadeln (aus Eisessig). Leicht löslich in Alkohol und Chloroform, schwerer in Äther und Petroläther. Schmp. 63°.

Das Präparat ist in kalter Lauge leicht löslich. Allmählich entsteht ein aristolähnlicher Niederschlag, der sich beim Erwärmen rasch vermehrt. In der Lösung tritt dabei Alkalijodid auf (siehe Xylenolaristol).

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast: 0.1108 Kampfer: 0.0127 g Dijod-*p*-xylenol. Schmelzpunkt des Gemisches 162.2°,  $\Delta$  = 12.8.

Ber.: 374.6. Gef.: 358.

Jodbestimmung: 0.2863 g Dijod-*p*-xylenol: 0.2591 g Silbernitrat.

Ber.: J 67.91%. Gef.: 0.1937 g J = 67.66%.

### 2,6-Dijod-*p*-xylenolazetat.

Man löst 4 g Substanz in 20 ccm eines Gemisches aus 8.8 g Pyridin und 1.2 g Essigsäureanhydrid und gibt 2 g wasserfreies Natriumazetat hinzu. Nach 12stündigem Stehen bei 35 bis 40° verdünnt man die Lösung mit Wasser und säuert mit Schwefelsäure an. Beim Erkalten schlägt sich eine kristalline Masse nieder, die mit Wasser gewaschen wird. Der Körper wird durch Umkristallisieren aus warmem Alkohol gereinigt.

Weiße, prismatische Kristalle. Schmp. 102 bis 103°.

Jodbestimmung: 0.2975 g Sbst.: 0.2409 g AgNO<sub>3</sub>.

Ber.: J 60.06%. Gef.: 0.1801 g J = 60.54%.

## Jodierung des Thymols in alkalischer Lösung. Aristol.

Schon im Jahre 1889 haben J. Messinger und G. Vortmann\*) die Reaktion zwischen Thymol und Jod in alkalischer Lösung beschrieben, das Aristol herstellt und seine Eigenschaften angegeben. Über den Mechanismus der Reaktion sowie über die Eigenschaften und die Konstitution des Aristols sind im Laufe der Zeit sehr verschiedene Ansichten geäußert worden<sup>2, 5, 6, 7, 8, 9</sup>). Nach Durchsicht der Literatur hat man den Eindruck, daß keiner der Forscher einen reinen Körper in Händen hatte. Es ist auch wenig Augenmerk darauf gerichtet worden, ob dem scheinbar ganz anormalen Thymol-Jodierungsvorgang nicht etwa die Bildung normaler Jodthymole vorausgeht, von denen allerdings nur das *p*-Jodthymol, nicht aber das Dijodthymol bekannt war. Ihr Auftreten gibt sich folgendermaßen zu erkennen:

I. Man löst 7.5 g Thymol, 4 g Natriumhydroxyd und 6 g wasserfreie Soda in 400 ccm Wasser. (Man nimmt demnach auf ein Mol Thymol zwei Mol Natriumhydroxyd bzw. Natriumkarbonat.)

In diese Lösung läßt man unter fortwährendem Rühren eine Jodlösung (26 g Jod + 35 g Kaliumjodid in 100 ccm Wasser) fließen. Anfangs wird das zugegebene Jod sofort verbraucht, die Lösung wird höchstens schwach getrübt und rötet sich; aber keineswegs bilden sich die dem Aristol charakteristischen Flocken.

Nachdem man die Hälfte des Jods zugesetzt hat, wird dieses immer langsamer verbraucht. Zu derselben Zeit schlägt sich ein rotes Öl nieder. Die letzten Teile des Jods werden nicht mehr verbraucht, doch bemerkt man keine Bildung von Aristol. Die Lösung reagiert alkalisch. Man läßt das Öl absitzen, dekantiert die klare Lösung und untersucht Öl und Lösung getrennt.

Untersuchung des Öles. Das Öl wird mehrere Male mit Wasser gewaschen und dann mit 95%igem Alkohol ausgelöst; es bleibt nur wenig ungelöst (Aristol). Man bringt die Lösung in einen Scheidetrichter, setzt viel mit Essigsäure angesäuertes Wasser zu und zieht mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird zur Reduktion des freien Jods zuerst mit schwefligsaurem Wasser, dann mit reinem Wasser ausgeschüttelt. Nun filtriert man über ein mit Äther getränktes Filter. Nach der Verflüchtigung des Äthers bleibt ein gelblicher öliger Rückstand. Dieser wird in wenig Ligroin aufgelöst und die Lösung mit Monojodthymolkristallen geimpft. Nach Verdunstung des Ligroins hinterbleibt ein Gemisch von Kristallen und Öl, letzteres in kleinerer Menge. Man bringt das Gemisch in einen porösen Tiegel, saugt das Öl ab und wäscht mit etwas Petroläther nach. Die aus Ligroin umgelösten Kristalle sind *p*-Jodthymol; Schmp. 69°, Jodgehalt 44.7%. Das Öl ist fast reines Dijodthymol. Zum Beweis wurde es mit einer warmen 10%igen Natronlauge versetzt; es wandelt sich sofort in Aristol um unter Bildung von Alkaliijodid.

Untersuchung der Lösung: Nach Essigsäuerung wurde mit Schwefeldioxyd entfärbt und mit Äther ausgezogen. Nach Verflüchtigung des Äthers bleibt ein öliger Rückstand, der in Ligroin gelöst und dann genau wie oben behandelt wurde. Er bestand aus Monojodthymol, Dijodthymol und unverbrauchtem Thymol. Die ersten zwei wurden wie oben nachgewiesen; das Thymol wurde mit Wasserdämpfen ausgetrieben und weiter identifiziert.

II. Der zweite Versuch wurde genau nach den Bedingungen von J. Messinger und G. Vortmann\*) ausgeführt (4 Mol Natriumhydroxyd und 4 Atome Jod für 1 Mol Thymol), nur mit dem Unterschiede, daß in der Kälte gearbeitet wurde und daß man nach der Zugabe des Jods und nachdem

sich der Niederschlag abgesetzt hatte, die klare Lösung sofort filtrierte und ansäuerte. Es entsteht eine rötliche Emulsion, die kein freies Jod enthält. Die beim Ausschütteln mit Äther erhaltene Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und filtrierte. Nach Verflüchtigung des Äthers bleibt ein öliger Rückstand. Der Rückstand wird in wenig Ligroin gelöst und mit Monojodthymol geimpft. Nach Verflüchtigung des Ligroins hinterbleibt ein Gemisch von wenigen Kristallen und Öl. Es konnten darin nach der oben beschriebenen Methode Monojodthymol, Dijodthymol und etwas freies Thymol getrennt und nachgewiesen werden.

Diese zwei Versuche erlauben folgende Schlüsse:

- a) Die Reaktion zwischen Jod und Thymol hängt von der Alkalihydroxydmenge ab. Mit Alkalikarbonat bildet sich kein Aristol;
- b) bei der Reaktion entsteht immer zuerst Monojodthymol, Dijodthymol und erst nachher das Aristol;
- c) zur quantitativen Umwandlung von 1 Thymol in Aristol genügen theoretisch vier Atome Jod. In Wirklichkeit bleibt dabei immer etwas Thymol unverändert. Es geht also etwas Jod in Nebenreaktionen ein.

### Herstellung und Reinigung des Aristols.

Man bereitet eine Lösung von 7.5 g Thymol und 9 g Natriumhydroxyd in 250 ccm Wasser von 50 bis 60° und eine zweite Lösung von 28 g Jod und 40 g Kaliumjodid in 150 ccm Wasser, fügt die Jodlösung langsam unter fortwährendem Rühren zur Thymollösung, läßt dann zwei bis drei Stunden stehen, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an, sammelt den roten Niederschlag und wäscht gut mit kaltem Wasser nach.

Das so erhaltene und getrocknete Roharistol wird zur Reinigung in Äther gelöst, und diese Lösung nach Ausschüttelung mit dünner Schwefligsäure + Wasser tropfenweise in das fünf- bis sechsfache Methanol-Volum eingerührt. Der sehr viel hellerfarbige Niederschlag wird nach zwei Stunden von der orange gefärbten Fällungsflüssigkeit getrennt und nochmals aus Äther-Methanol umgefällt.

Diese Gewinnung von Reinaristol durch Doppelfällung verursacht naturgemäß einen beträchtlichen Substanzverlust. Man erhält es nahezu ebenso rein durch einmalige Fällung in einer Ausbeute von etwa 80%. Das heißt: Nebenprodukte sind nur in unbedeutender Menge vorhanden.

Die Rotfarbe des Roharistols rührt nach I. Bougault<sup>10)</sup> sowie E. Moles und M. Marquina<sup>8)</sup> nur von adsorbiertem freien Jod her. P. Dannenberg<sup>9)</sup> nimmt phenoljodid-ähnliche Bindung Ar.OJ an (siehe dessen Aristolformeln).

Ich glaube, es kann in geringem Maß beides vorliegen. Mit Thiosulfat oder Schwefligsäure lassen sich etwa 7% Jod wegtitrieren. Bei der bekannten Labilität des ArOJ-Komplexes kann dieses Jod aber sehr wohl zum Teil dem letzteren entstammen.

Versuch: Genau 1.5 g Thymol löst man mit 1.7 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser. Zu dieser Lösung läßt man tropfenweise und unter fortwährendem Rühren eine Lösung von 6.5 Jod und 9 g Kaliumjodid in 50 ccm Wasser fließen. Nach zweistündigem Stehen wird angesäuert, filtrierte und der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen.

Der Niederschlag wird mit Wasser in einen Scheidetrichter gebracht. Man gibt 2 bis 3 g Kaliumjodid hinzu und schüttelt mit Äther so lange, bis alles gelöst ist. Jetzt gibt man einige Kubikzentimeter Stärkelösung hinzu. Es tritt sofort starke blaue Färbung ein. Zu deren Wiederwegnahme waren 29.35 ccm  $n_{10}$  Thiosulfat erforderlich. Das entspricht für 5.483 g gebildetem Aristol 0.3726 g Jod = 7%. (Moles und Marquina<sup>8)</sup> fanden 5%).

## Aristol aus 2,6-Dijodthymol.

Quantitativer Orientierungsversuch: Man versetzt etwa 2 g Dijodthymol (genau gewogen) mit 20 ccm 10%iger Natronlauge. Es beginnt sich alsbald ein voluminöser fleischfarbiger Niederschlag zu bilden. Da er sich in der Kälte nur langsam vermehrt, wird 24 Stunden lang unter Verschuß im Wasserbad erhitzt. Dann sammelt man den Niederschlag, wäscht mit Wasser und trocknet zur Wägung. Das Filtrat und die Waschwässer ergänzt man auf 100 ccm und bestimmt in 50 ccm argentometrisch nach Volhard das als Jodnatrium abgespaltene Jod.

Befunde: Dijodthymol angewandt 2.0573 g; Aristol erhalten 1.434 g, berechnet 1.422. 50 ccm Filtratlösung = 25.35 ccm  $n_{10}^{10}$  AgNO<sub>3</sub> = 0.3219 g Jod. Das heißt aus 2 Mol. Dijodthymol werden genau 2 Atome Jod abgespalten.

Die Umwandlung des Dijodthymols in Aristol kann beschleunigt werden, wenn man außer dem Natriumhydroxyd noch ein Oxydationsmittel verwendet. Vorzüglich eignet sich dazu Kaliumpersulfat. Auch die Umwandlung unter diesen Bedingungen wurde quantitativ verfolgt.

Es wurden 2.5738 g Dijodthymol mit 30 ccm 15%iger Natronlauge und 2 g feingepulvertem Kaliumpersulfat eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Es wurden 1.778 g Aristol erhalten (theoretisch 1.7589 g). Von dem auf 100 ccm aufgefüllten Lösungsfiltrat nimmt man 50 ccm, versetzt mit Sulfatlösung und säuert langsam mit verdünnter Schwefelsäure an. Jodat wird dadurch zu Jodid reduziert. Man gibt nun Silbernitratlösung im Überschuß dazu, versetzt mit Salpetersäure, treibt das Schwefeldioxyd durch Erwärmen aus, oxydiert die Stickstoffoxyde mit wenig Permanganat und bestimmt den Silbernitratüberschuß rhodanometrisch.

$n_{10}^{10}$  Silbernitratverbrauch 31.66 ccm = 0.4023 g Jod; berechnetes Soll 0.406 g. Das entspricht wiederum hälftiger Jodabsplaltung aus dem Dijodthymol.

## Aristol aus 2-Jod-6-bromthymol.

2.654 g wurden, genau wie bei Dijodthymol beschrieben, mit Lauge und Persulfat eine Stunde lang erhitzt und weiterbehandelt. Die Aristolausbeute betrug 2.076 g; berechnetes Soll 2.05 g. Das Lösungsfiltrat enthielt nur Brom- bzw. Bromat-Ion, kein Jod. Als abgespaltene Br-Menge wurden argentometrisch gefunden 0.4524 g. Das entspricht der Abstoßung allen Broms aus dem Jodbromthymol (berechnet 0.4567 g).

Die so hergestellten und gereinigten Aristole bilden ein stumpf gelbliches lockeres Pulver, das beim Erhitzen bis 220° unverändert fest bleibt. Unreine Präparate schmelzen bei wesentlich niedrigeren Temperaturen zu rotbraunen Massen zusammen. Daher die überaus differierenden Schmelzpunktangaben der Literatur. Es ist sehr leicht löslich in Äther und Chloroform; je nach Konzentration mit orange- bis rubinroter Farbe. Methanol und Äthanol nehmen nur sehr wenig auf. Durch Laugen wird Aristol weder gelöst noch verändert. Warme Schwefelsäure und Salpetersäure greifen es nur langsam an.

Fahndungen auf Phenolhydroxylgruppen durch Äthylierung, Azetylierung, Benzoylierung waren resultatlos. Ein Oxim ließ sich bislang nicht fassen. Reduktionsversuche werden noch fortgesetzt, da nur eine uncharakteristisch geringe Menge von Dithymol (Schmp. 101°) ausgebracht werden konnte.

Analytisches: Die Identität meiner Aristol-Reinpräparate erhellt aus nachstehenden übereinstimmenden Befunden. Diesbezügliche Angaben früherer Autoren differieren beträchtlich untereinander.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

Herstellungsart	Substanz g	Kampfer g	Konz. %	Schmp. des Ges. mischen	$\Delta$	Mole- kular- gewicht g
Nach J. Messinger und G. Vortmann	0.0101	0.1021	9.89	172 <sup>0 5</sup>	3.5	1130
	0.0096	0.0875	10.97	172 <sup>0 2</sup>	3.8	1154
Aus Dijodthymol + NaOH	0.0109	0.0932	11.70	170 <sup>0 5</sup>	4.5	1040
	0.0099	0.0893	11.34	171 <sup>0</sup>	4.—	1136
Aus Dijodthymol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	0.0122	0.0971	12.55	170 <sup>0 2</sup>	4.8	1047
	0.0097	0.0832	11.65	170 <sup>0 8</sup>	4.2	1031
Aus 2-Jod-6-brom- thymol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	0.0102	0.0969	10.52	171 <sup>0 3</sup>	3.7	1137
	0.0124	0.0993	12.49	170 <sup>0 2</sup>	4.8	1041

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>J<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber.: 548. [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>J<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>2</sup>. Ber.: 1096.

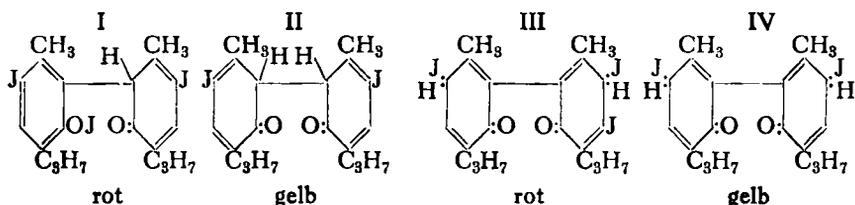
Elementaranalyse.

Herstellungsart	C- und H- Bestimmung			Jod-Bestimmung			C %	H %	J %
	Sub- stanz mg	CO <sub>2</sub> mg	H <sub>2</sub> O mg	Sub- stanz	AgNO <sub>3</sub> geb.	J			
Nach G. Vortmann.	4.397	7.01	1.68	0.3127	0.1922	0.1438	43.47	4.27	46.00
Aus Dijodthymol + NaOH . . . . .	—	—	—	0.3392	0.2047	0.1564	—	—	46.11
Aus Dijodthymol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> . .	4.610	7.32	1.62	0.3268	0.2033	0.1520	43.30	3.94	46.51
Aus 2-Jod-6-brom- thymol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> . . . . .	4.568	7.38	1.62	0.3457	0.2140	0.1599	44.00	3.96	46.02

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>J<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder Multiplum. Ber.: C 43.8%, H 4.04%, J 46.32%.

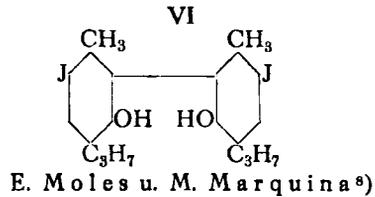
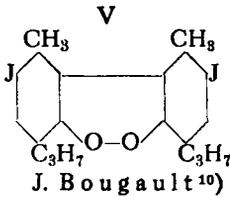
Konstitution des Aristols.

Es wurden im Laufe der Zeit nacheinander folgende Konstitutionsformeln des Aristols vorgeschlagen, die experimentell nur sehr wenig unterstützt sind und sich nach meinen Untersuchungen nicht halten lassen.

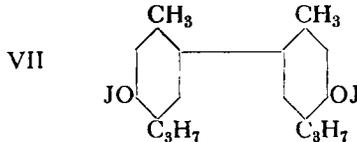


J. Messinger u. G. Vortmann<sup>4)</sup>

P. Dannenberg<sup>5)</sup>



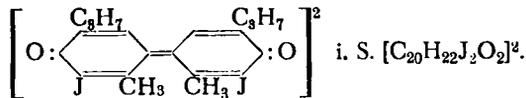
Ferner findet man noch in pharmazeutischen Handbüchern<sup>11)</sup> die Formel



Die Formeln I bis VI scheiden aus, weil die Verknüpfung der Thymolringe nicht in *o*-, sondern in *p*-Stellung zu den Phenol-Hydroxylgruppen erfolgt. Das ist bewiesen durch die Aristol-Herstellbarkeit aus 2,6-Dibrom-Thymol, wobei die *p*-ständigen Bromatome austreten, die *o*-ständigen Jodatome in den Kernen verbleiben. Ebenso ist es bei der Herstellung aus 2,6-Dijodthymol, an dem die geringere Haftfestigkeit des *p*-Halogenatomsargetan wurde.

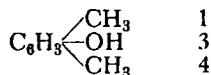
Gegen Formel VII und wiederum I, VI mit freien HO- bzw. JO-Gruppen zeugt die Alkaliunlöslichkeit und Alkalifestigkeit des Aristols. In I und III figuriert ferner ein analytisch unauffindbar hoher Jodgehalt.

Ich komme zur Struktur eines Biphenochinons dimerer Form:



### Xylenol-aristol.

Das dem Thymol strukturgleiche *p*-Xylenol



wurde deshalb den Aristolbildungs-Reaktionen unterworfen, weil immerhin denkbar war, daß bei dem eigenartigen Jodierungsverlauf des Thymols in alkalischer Lösung die Isopropylgruppe eine Sonderrolle spielt oder Mutationen erfährt, denen die einfache Methylgruppe des Xylenols nicht ausgesetzt ist.

Es zeigte sich kein Unterschied. Xylenol verhält sich genau wie Thymol. Das Endprodukt ist dem Aristol durchweg so ähnlich, daß es kurz als Xylenol-aristol bezeichnet sei.

Primär entsteht 2,6-Dijodxylenol. Dessen partielle Entjodung und Umbildung zum alkaliunlöslichen Fällungskörper benötigt freies Alkali. Man braucht etwas mehr Jod als 4 Äquivalente, da auch das rote, rohe Xylenolaristol adsorbiertes bzw. locker gebundenes Jod enthält (4.3% mit Thiosulfat entziehbar).

1. Herstellung aus *p*-Xylenol: In eine Lösung von 6.1 g Xylenol, 9 g Atznatron und 250 ccm Wasser läßt man unter Rühren langsam eine Lösung von 26.4 g Jod und 35 g Jodkalium in 150 ccm Wasser fließen. Es fällt alsbald ein roter voluminöser Niederschlag. Nach zwei Stunden macht man schwefelsauer, saugt ab, wäscht nach und trocknet bei 100°. Ausbeute quantitativ.

Zur Reinigung fällt man aus Äther-Methanol um, wie bei Aristol beschrieben.

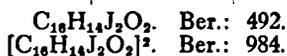
2. Herstellung aus 2,6-Dijod-*p*-xylenol: Man löst 19 g in 60 ccm 10%iger Natronlauge und erhitzt einen Tag lang im Wasserbad. Oder besser, man löst 19 g mit 26 g Atznatron in 150 ccm Wasser, erwärmt im Wasserbad und fügt allmählich 14 g Kaliumpersulfatpulver hinzu. Nach etwa 30 Minuten wird der Niederschlag gesammelt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 98%. Nachreinigung wie oben.

Ein wie beim Aristol angesetzter quantitativer Versuch mit rhodanometrischer Jodbestimmung im Washwasser zeigte, daß auch bei dieser Aristolbildung genau die Hälfte des Dijodxylenoljodes abgespalten wird.

Eigenschaften des Xylenolaristols: Sehr leichtes blaßgelbes Pulver, kryptokristallin. Unlöslich in Wasser und Alkoholen. Sehr leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol mit orange- bis rubinroter Farbe. Unlöslich und unzersetzlich in Ätzlauge. Unter 220° weder schmelzend, noch sich zersetzend. Weder alkylierbar, azylierbar noch oximierbar.

Molekulargewichtsbestimmung:

Herstellungsart	Substanz g	Kampfer g	Schmp. d. Gemisches	Δ	Molekular- Gewicht
Durch Jodierung des <i>p</i> -Xylenols in alkalisch. Lösung	0.0103	0.0973	170 <sup>0 5</sup>	4.5	941
	0.0098	0.0892	170 <sup>0 35</sup>	4.65	945
Aus Dijod- <i>p</i> -Xy- lenol + NaOH	0.0121	0.1132	170 <sup>0 85</sup>	4.15	1 030
	0.0119	0.1003	169 <sup>0 85</sup>	5.05	939
Aus Dijod- <i>p</i> -Xy- lenol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	0.0092	0.0878	170 <sup>0 6</sup>	4.4	952
	0.0127	0.1237	171 <sup>0</sup>	4.—	1 026

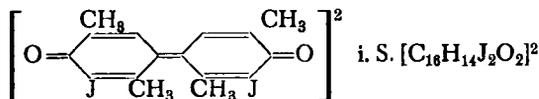


Elementaranalyse:

Herstellungsart	C <sub>2</sub> und H <sub>2</sub> Bestimmung			Jod-Bestimmung			C %	H %	J %
	Sub- stanz mg	CO <sub>2</sub> mg	H <sub>2</sub> O mg	Sub- stanz	AgNO <sub>3</sub> geb.	J			
Durch Jodierung in alkalischer Lösung	4.329	6.07	1.17	0.3428	0.2353	0.1759	38.23	3.03	51.31
Aus Dijod- <i>p</i> -Xylenol + NaOH . . . . .	—	—	—	0.3079	0.2146	0.1597	—	—	51.87
Aus Dijodthymol + NaOH + K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> . .	4.590	6.51	1.19	0.3284	0.2255	0.1686	38.65	2.90	51.34

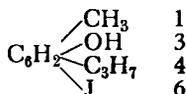


Diese Werte entsprechen dimerem 6,6'-Dijod-2,5:2,5'-tetramethylbiphenochinon:



### Anhang.

#### 6-Jodthymol



Zur Herstellung dieses schon lange bekannten Körpers werden viele Vorschriften empfohlen. Auch bei der besten Vorschrift ist die Ausbeute sehr klein. Der Grund dafür ist der, daß neben der Bildungsreaktion des Monojodthymols auch eine Nebenreaktion vor sich geht, so daß man zum Schluß ein Gemisch von 6-Jodthymol, Dijodthymol und nicht in Reaktion getretenem Thymol erhält. Aus diesem Gemisch kann das Jodthymol nur schwer und mit großen Verlusten ausgebracht werden. Ich verfuhr so:

7.5 g Thymol werden in wenig Methylalkohol gelöst und dann mit 10 ccm 5% Ammoniak haltigem Methylalkohol versetzt. Jetzt werden 13 g Jod in Methylalkohol gelöst und tropfenweise zu der ersten Lösung zugegeben. Das zugegebene Jod wird sofort verbraucht. Zum Schluß erhält man eine rötliche Lösung.

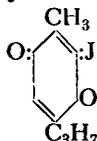
Man läßt den Alkohol sich bei Zimmertemperatur verflüchtigen. Der Rückstand wird mit Essigsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wird zuerst mit reinem, dann mit schwefligsäurehaltigem und zum Schluß wieder mit reinem Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird filtriert und an der Luft zwecks langsamer Verflüchtigung des Äthers stehengelassen. Es bleibt eine rötliche kristalline Masse zurück. Diese wird auf einer Tonplatte getrocknet. Ausbeute 12.6 g = 93%. Die rötliche Farbe rührt von unbedeutenden Verunreinigungen her. Zwecks Reinigung wird die kristalline Masse pulverisiert und mit Petroläther auf der Nutsche schnell gewaschen. Der vollkommen weiße Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert.

Der reine Körper hat den von C. Wilgerodt<sup>12)</sup> angegebenen Schmp. (69°).

Jodgehalt: 0.3792 g Sbst.: 0.2314 g Silbernitrat.

Ber.: J 46%. Gef.: 0.1730 g J = 45.62%.

#### Jodthymochinon.



Das Jodthymochinon wurde von F. Kehrman und O. Krüger<sup>2)</sup> hergestellt, die auch seine Konstitution ermittelten. Die Herstellungsmethode ist aber verschieden von der, die der erste

Autor zur Herstellung der entsprechenden Chlor- und Bromderivate anwandte. Da die Umwandlung des Dijodthymols in Jodthymochinon unter denselben Bedingungen wie die Umwandlung des Dichlor- bzw. Dibromthymols in Chlor- bzw. Bromthymochinon verlaufen muß, ist diese Reaktion und die Bildung des Jodthymochinons ein Beweis für die Konstitution des Dijodthymols. Die Reaktionsbedingungen sind genau die von K e h r m a n n vorgeschriebenen.

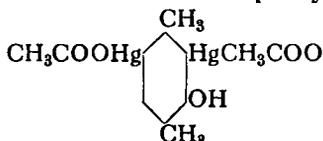
8 g Dijodthymol löst man in 25 ccm Eisessig, tropft unter Abkühlung eine Lösung von 4 g Chromsäure in Eisessig hinzu und läßt dann noch eine halbe Stunde stehen. Hierauf verdünnt man reichlich mit Wasser und fügt Oxalsäure hinzu, um den Überschuß der Chromsäure zu entfernen. Man wartet, bis der Niederschlag sich abgesetzt hat und gießt dann ab. Der noch jodhaltige Rückstand wird mit Wasser in einen Kolben gebracht und das Jodthymochinon mit Wasserdämpfen übergetrieben. Die ersten Teile des Destillates werden verworfen, da sie fast ausschließlich Jod enthalten. Das Jodthymochinon schlägt sich in Form von Kristallen im Rückflußkühler nieder. Man kristallisiert zweimal aus Alkohol um. Schmp. 61°.

Diese Herstellungsweise ist einfacher als jene von K e h r m a n n.

Jodbestimmung: 0.3158 g Sbst.: 0.1837 g Silbernitrat.

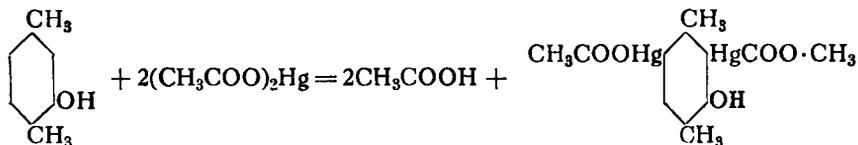
Ber.: J 43.77%. Gef.: 0.1373 g J = 43.48%.

2,6-Dimerkuriazeto-*p*-xylenol.



Da zwischen Thymol und *p*-Xylenol Konstitutionsanalogie besteht, ist zu erwarten, das dem letzteren ein disubstituiertes, dem Dimerkuriazetothymol ganz ähnliches Merkuriderivat entspricht. Es mußte so erhältlich sein, wie E. R u p p<sup>1)</sup> das Dimerkuriazetothymol bereitet hat.

64 g Merkuriazetat ( $\frac{1}{5}$  Mol) werden in 150 ccm 50%iger Essigsäure gelöst und, wenn notwendig, filtriert. Nun gibt man 12.2 g *p*-Xylenol ( $\frac{1}{10}$  Mol) dazu und erwärmt zwei Stunden lang auf dem Wasserbade in einem lose verschlossenen Kolben.



Nach zwei Stunden läßt man erkalten, nutsch ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausbeute 59 g = 92%. Der Körper ist vollkommen rein und kristallin.

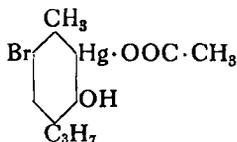
Quecksilberbestimmung: 0.2875 g Substanz wurden auf nassem Wege mineralisiert und das Quecksilber rhodanometrisch bestimmt. Es wurden 17.9 ccm  $\frac{n}{10}$  Rhodanlösung verbraucht.

Ber.: Hg 62.75%. Gef.: 0.1795 g Hg = 62.4%.

Die Konstitution wurde wie die des analogen Thymolderivates festgestellt, indem man den Körper nitriert, so wie E. R u p p<sup>1)</sup> für Dimerkuriazetothymol gezeigt hat. Es entsteht das 2,6-Dinitro-*p*-

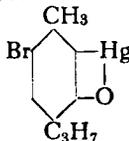
Xylenol, welches durch den Schmelzpunkt und den Stickstoffgehalt identifiziert wurde.

2-Merkuriazetat-6-brom-thymol.



Man löst auf dem Wasserbade 32.2 g Merkuriazetat ( $\frac{1}{10}$  Mol) in 80 ccm 50%iger Essigsäure, setzt 22.9 g reines 6-Bromthymol ( $\frac{1}{10}$  Mol) hinzu und erhitzt  $1\frac{1}{2}$  Stunden lang auf dem Wasserbade, wobei sich weiße, glänzende Blättchen in großer Menge niederschlagen. Hierauf verdünnt man mit heißem Wasser, nutsch nach Erkalten ab und wäscht mit essigsauerm Wasser. Ausbeute 44.4 g = 91%; sehr rein. Ber.: Hg 41.1%. Gef.: Hg 40.75%. Weiße, glänzende Blättchen. Unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in Natronlauge zu Brommerkurihydroxythymolnatrium (RHgONa).

Leitet man in die verdünnte, klare ätzalkalische Lösung Kohlendioxyd ein, so fällt alsbald ein farbloser, flimmernder Niederschlag. Dessen Quecksilbergehalt entspricht dem inneren Oxyd.



Hg-Gehalt: Ber.: 46.9%. Gef.: 46.57%. Damit ist die Nachbarstellung des Quecksilbers zur Hydroxylgruppe bewiesen.

Literatur.

- 1) E. Rupp, Arch. Pharmaz. 255, 191.
- 2) F. Kehrman und O. Krüger, Journ. prakt. Chem. 39, 394; LIEBIGS Ann. 310, 90.
- 3) P. Dannenberg, Monatsh. Chem. 24, 67.
- 4) J. Messinger und G. Vortmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 2316.
- 5) J. Bougault, Compt rend. Acad. Sciences 146, 1404.
- 6) E. Mamelli und M. Mannesier, Chem. Ztrbl. 1923, I, 1079.
- 7) M. Mateescu und K. Lagodzinski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, I, 958.
- 8) E. Moles und M. Marquina, Anales Soc. Espanola Fisica Quim. I, XVIII, 59.
- 9) G. H. Woollett, Chem. Ztrbl. 1921, III, 307.
- 10) J. Bougault, ebenda 1918, II, 66.
- 11) E. Schmidt, Pharmaz. Chem. II, 1896.
- 12) C. Willgerodt und A. Kornblum, Journ. prakt. Chem. [2] 39, 290.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor E. Rupp für die gastliche Aufnahme im Pharmazeutischen Institut Breslau sowie für die Anregung und Unterstützung bei der Ausführung meiner Untersuchungen meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen. Ebenso muß ich Herrn Professor N. T. Deleanu danken, daß er mir gestattet, die Arbeit in seinem Laboratorium fortzusetzen.