

chinolinium-chlorid bereits in der Patentliteratur²⁾ und im Russischen Journal³⁾ beschrieben ist, jedoch mit anderen Eigenschaften, als sie Mannich und Hübner gefunden hatten. Als Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt wird angegeben:

von Mannich und Hübner	284°
in der Patentliteratur	129°
im Russischen Journal	139°

Dies veranlaßte uns, die Darstellungsweisen nachzuprüfen. Dabei stellten wir fest, daß die in der Patentliteratur angegebene Arbeitsweise²⁾, nämlich die Einwirkung von ω -Chlor-azeto-brenzkatechin auf Chinolin in alkoholischer Lösung, nicht zu dem N-(3,4-Dioxyphenacyl-)chinolinium-chlorid führte, sondern nur das Chinolin-Salz des ω -Chlor-azeto-brenzkatechins ergab. Die wässrige Lösung des bei 135° schmelzenden Körpers lieferte nämlich keine Chlor-Ionen; ferner konnte aus ihr durch Alkalizusatz freies Chinolin erhalten werden. Ebenso dürfte der in der russischen Literatur³⁾ beschriebene Körper nur aus dem Chinolin-Salz des ω -Chlor-azeto-brenzkatechins bestehen; der niedrige Schmelzpunkt (139°) deutet darauf hin.

Hingegen lieferte die Vorschrift von Mannich und Hübner¹⁾ einen bei 238° schmelzenden Körper, dessen Reaktionen mit den vom N-(3,4-Dioxyphenacyl-)chinolinium-chlorid geforderten Eigenschaften im Einklange standen. Die wässrige Lösung gab mit Silbernitrat augenblicklich Silberchlorid; auf Zusatz von Alkali trat keine Fällung, sondern nur eine gelbrote Färbung (Phenolatbildung) ein.

²⁾ v. Heyden, D.R.P. 79 312 (Frdl. 3, 858 [1896]).

³⁾ Dzierzgowski, Chem. J. Ser. B, J. allg. Chem. 25, 284. (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, Ref. 812.)

714. K. H. Bauer und U. Gerloff:

Über die Harzalkohole der Mistel*).

(9. Mitteilung über die Chemie der Harzbestandteile.)

(Pharmazeutische Abteilung des Laboratoriums für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.)

Eingegangen am 19. September 1936.

Die Mistel ist häufig chemisch wie pharmakologisch auf ihre Inhaltsstoffe untersucht worden¹⁾. Harzkörper wurden von Einleger, Fischer und Zellner²⁾ aus der Mistel erhalten. Sie gewannen aus dem Ätherauszug ein amorphes Produkt vom Zer-

*) Zweiter Teil der Dissertationsarbeit von U. Gerloff der Philosophischen Fakultät der Universität Leipzig.

¹⁾ Ausführliche Literaturangaben im Wehmer, Die Pflanzenstoffe, Bd. I. 261/2 (1929); Erg.-Bd. 213 (1935).

²⁾ Mh. Chem. 44, 277 (1924).

setzungspunkt 245° und aus dem Alkoholauszug einen kristallinen Harzalkohol, den sie Visciresinol nannten. Dieser kristallisierte aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 274 bis 276° und ließ sich azetylieren. Nach der Analyse gaben sie ihm die Formel $C_{15}H_{26}O_2$.

Aus dem ätherischen Auszug der Mistelblätter gewannen Winterstein und Hämmerle³⁾ Oleanolsäure. Diese Säure findet sich nicht nur in der Mistel, sondern ist auch sonst in der Pflanzenwelt verbreitet, z. B. in Gewürznelken (Caryophylli) und in Olivenblättern, ferner — glykosidisch gebunden — in Zuckerrüben, in Calendulablüten und in Guajakrinde. Nach den Arbeiten von Winterstein⁴⁾, Ruzicka⁵⁾, Kitasato⁶⁾ und Wedekind⁷⁾ kommt ihr die Formel $C_{28}H_{46}(OH)COOH$ zu; sie besitzt pentazyklische Struktur und enthält eine Doppelbindung.

Eine erneute Untersuchung der Mistel auf Harzbestandteile, über die im folgenden berichtet wird, hat ergeben, daß der ätherische Auszug neben der Oleanolsäure noch Fettsäuren und Harzalkohole enthält. Zur Gewinnung der letzteren kann man die Oleanolsäure durch Einleiten von trockenem Ammoniak in den ätherischen Auszug als Ammoniumsalz ausfällen. Das Filtrat wird vom Äther befreit und stellt dann eine tiefgrün gefärbte, schmierige Masse dar. Kocht man diese mit alkoholischer Kalilauge, so läßt sich der Harzalkohol mit Petroläther aus der 50%ig-alkoholischen Lösung ausschütteln. Nach der Reinigung mit Tierkohle wird er aus Methylalkohol in Form von feinen, weißen Nadeln erhalten, die den konstanten Schmp. 165 bis 166° zeigen. Die Analysen stimmen auf die Formel $C_{30}H_{50}O$. Die weitere Untersuchung hat aber ergeben, daß dieser Harzalkohol keine einheitliche Substanz darstellt. Er läßt sich mit Essigsäureanhydrid azetylieren und bildet dann zwei Azetate, die sich durch absoluten Äthylalkohol oder Essigester trennen lassen, in denen das eine Azetat schwerer löslich ist als das andere. Bei der Hydrolyse der beiden Azetate erhält man zwei Alkohole von der gleichen Zusammensetzung $C_{30}H_{48}OH$. Der eine schmilzt bei 200°, er wird α -Viscol genannt; der andere hat den Schmp. 217° und wird als β -Viscol bezeichnet.

Von der Formel $C_{30}H_{50}O$ sind schon eine ganze Anzahl Harzalkohole in der Natur gefunden worden, z. B.: 1. das α - und β -Amyrin⁸⁾ aus dem Elemiharz; 2. das α - und β -Lactuceryl⁹⁾ aus dem Lactucarium; 3. das Lupeol¹⁰⁾ aus den Lupinensamen; 4. das Stig-

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **199**, 56 (1931).

⁴⁾ Ebenda **208**, 9 (1932).

⁵⁾ Helv. chim. Acta **15**, 472 (1932).

⁶⁾ Acta Phytoch. **7**, 170, 8, 319.

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. **517**, 211 (1935).

⁸⁾ Vesterberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **20**, 1243 (1887); Hermann, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **268**, 64 (1930).

⁹⁾ Hesse, Liebigs Ann. Chem. **234**, 243 (1886); Bauer und Schub, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **267**, 413 (1929).

¹⁰⁾ Dieterle, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **261**, 89 (1923); **270**, 540 (1932).

masterin¹¹⁾ aus den Calabarbohnen; 5. das Tiliadin¹²⁾ aus der Lindenrinde. Hierzu kommt nun 6. das α - und β -Viscol aus der Mistel.

Ob anderen Harzalkoholen, wie dem α - und β -Euphorbol¹³⁾, für die die Formeln bis jetzt zu $C_{26}H_{46}O$ bzw. $C_{31}H_{52}O$ festgestellt wurden, bei entsprechender Reinigung nicht auch diese Formel zukommt, erscheint nicht ausgeschlossen.

Die beiden Viscole geben mit Tetranitromethan in Chloroform eine Gelbfärbung; demnach darf das Vorhandensein mindestens einer Doppelbindung vermutet werden. Kaliumpermanganat in Azeton wird durch die beiden Alkohole nicht entfärbt; die Doppelbindung ist also verhältnismäßig schwer nachweisbar.

α - und β -Viscol enthalten eine sekundäre Alkoholgruppe, da sich beide mit Chromsäure in Eisessig zu den entsprechenden Ketonen, α - und β -Viscon genannt, oxydieren lassen, die ihrerseits durch Oxime und Semikarbazone charakterisiert sind. Die Analysen der beiden Ketone stimmen auf die Formel $C_{30}H_{48}O$. α -Viscon schmilzt bei 181°, β -Viscon bei 174°. Zur Oxydation wurde soviel Chromsäure angewandt, wie etwa 1.3 Mol Sauerstoff pro Mol Viscol entspricht.

Bei den Amyrinen haben Vesterberg und Westerland¹⁴⁾ mit Phosphorpentachlorid eine Wasserabspaltung erreicht und damit Kohlenwasserstoffe (Amyrilene) gewonnen, die eine Doppelbindung mehr enthalten als die ursprünglichen Alkohole. Diese Methode ist in der Folgezeit von Bauer und Schub¹⁵⁾ bzw. Brunner¹⁶⁾ bei den Lactucerolen und von Bauer und Schröder¹³⁾ bei den Euphorbolen mit Erfolg angewandt worden. Auch α - und β -Viscol lassen sich mit Phosphorpentachlorid glatt in ungesättigte Kohlenwasserstoffe überführen. Diese, α - und β -Viscen genannt, besitzen nach der Analyse die Formel $C_{30}H_{48}$. Der Schmelzpunkt des α -Viscens liegt bei 169°, der des β -Viscens bei 161°. Beide Kohlenwasserstoffe lassen sich katalytisch hydrieren. Man erhält so ein α -Viscan vom Schmp. 98° und ein β -Viscan vom Schmp. 136°. Bei der Hydrierung wird nur die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Auch stimmen die Analysenwerte der hydrierten Produkte auf die Formel $C_{30}H_{50}$. Sehr wahrscheinlich wird also die durch Wasserabspaltung entstandene Doppelbindung abgesättigt, während die schon in den Alkoholen vorhandene, nur mit Tetranitromethan nachgewiesene Doppelbindung, die auch in den Amyrinen und Lactucerolen und im Tiliadin vorliegt, bestehen bleibt. Dafür spricht auch die Tatsache,

¹¹⁾ Windaus und Hauth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 4379 (1906); Windaus und Brunken, Hoppe-Seiler's Z. physiol. Chem. 140, 48 (1924).

¹²⁾ Bräutigam, Arch. Pharmaz. 238, 555 (1900); Thoms und Michaelis, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 26, 185 (1916); Gerloff, Planta, Archiv für wissenschaftl. Botanik, 25. Bd., 5. Heft (1936).

¹³⁾ Bauer und Schröder, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 209 (1931).

¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 428, 243 (1921).

¹⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 267, 413 (1929).

¹⁶⁾ Diss., Leipzig 1936.

daß α - und β -Viscan genau wie α - und β -Viscol mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung zeigen. Bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf α - und β -Viscol reagiert β -Viscol bedeutend lebhafter als α -Viscol; andererseits läßt sich β -Viscan schwerer hydrieren als α -Viscan.

Beim Vergleich der Viscole mit den Amyrinen und Lactucerolen kann ein charakteristischer Unterschied zwischen den 3 Paaren von Harzalkoholen festgestellt werden. Bei der Oxydation dieser Harzalkohole mit Chromsäure entstehen 6 verschiedene Ketone: α - und β -Amyron¹⁷⁾, α - und β -Lactuceron¹⁸⁾, α - und β -Viscon. Bei der Behandlung mit Phosphorpentachlorid werden bei den Amyrinen wie bei den Viscolen zwei isomere, ungesättigte Kohlenwasserstoffe erhalten. Dagegen hat Brunner¹⁹⁾ aus den beiden Lactucerolen ein und dasselbe Lactucadien erhalten: α -Amyrin \rightarrow α -Amyrilen¹⁹⁾, β -Amyrin \rightarrow β -Amyrilen²⁰⁾, α -Viscol \rightarrow α -Viscan, β -Viscol \rightarrow β -Viscan, α -Lactuceron \rightarrow Lactucadien \leftarrow β -Lactuceron. Es konnte also eine gegenseitige Beziehung zwischen dem α - und β -Lactuceron gefunden werden, während dies bei den beiden Amyrinen und den beiden Viscolen bisher nicht möglich gewesen ist.

Da für sechs Harzalkohole die gleiche Zusammensetzung und das gleiche Verhalten bei verschiedenen Reaktionen festgestellt werden konnte, lag es nahe, die einzelnen Alkohole und ihre Derivate in bezug auf ihre physikalischen Konstanten miteinander zu vergleichen und zu sehen, ob nicht bei den chemischen Umwandlungen gleiche Derivate entstehen, so daß sich gewisse Übergänge zwischen den verschiedenen Harzalkoholen ergeben könnten. Dies war jedoch in keinem Falle möglich.

Nun haben Winterstein und Stein²¹⁾ einen Alkohol beschrieben, den sie aus Oleanolsäure durch Kohlendioxydabspaltung erhielten und als Oleanol bezeichnen. In einer späteren Arbeit²²⁾ nehmen sie als Formel des Oleanols $C_{29}H_{48}O$ an, entsprechend der neuesten Formel für Oleanolsäure $C_{30}H_{48}O_3$. Sie führten die Dekarboxylierung der Oleanolsäure durch 20 bis 30 Minuten langes Erhitzen auf 360 bis 400° aus und erhielten dabei neben beträchtlichen Mengen nicht kristallisierbarer Harze ein Gemisch von Oleanol und Oleanylen, einem sekundär durch Wasserabspaltung entstandenen Kohlenwasserstoff $C_{29}H_{46}$. Beide ließen sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Azeton voneinander trennen. Oleanol bildet Nadeln vom Schmp. 216 bis 220° und ist in Azeton leichter löslich als Oleanylen, das in Blättchen vom Schmelzpunkt 185 bis 186° kristallisiert. Oleanol, Azetyloleanol und das durch Chromsäureoxydation erhaltene Oleanon²³⁾ stimmen hinsichtlich des Schmelzpunktes ganz auffallend mit β -Viscol, β -Viscolazetat und β -Viscon überein; auch

¹⁷⁾ Vesterberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 3836 (1891).

¹⁸⁾ K. Brunner, Diss., Leipzig 1936.

¹⁹⁾ Vesterberg, Liebigs Ann. Chem. 428, 243 (1921).

²⁰⁾ Vesterberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 1242 (1887).

²¹⁾ Hoppe-Seiler's Z. physiol. Chem. 202, 222 (1931).

²²⁾ Ebenda 208, 9 (1932).

²³⁾ Liebigs Ann. Chem. 502, 223 (1933).

die Drehungswerte der beiden Alkohole und ihrer Azetate liegen nahe beieinander, wie die folgende Übersicht zeigt:

	Fp	$[\alpha]_D^{20}$
β -Viscol	217°	55.7
Oleanol	216/20°	59.1 (i. M.)
β -Viscolazetat	213°	42.8
Azetyloleanol	209/10°	44.7
β -Viscon	174°	
Oleanon	168/72°	

Endlich gibt auch Oleanol ebenso wie β -Viscol mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung.

Die Unterschiede in den physikalischen Konstanten sind so gering, daß die Vermutung berechtigt war, Oleanol und β -Viscol könnten identisch sein, zumal ja Oleanolsäure und β -Viscol beide in der Mistel vorkommen.

Von der sowohl aus der Mistel wie aus Gewürznelken isolierten Oleanolsäure wurde eine Kohlendioxydabspaltung nach Winterstein und Stein durchgeführt. Durch vorsichtiges Erhitzen der Oleanolsäure (10 Minuten auf 350 bis 370°) wurde ein Gemisch erhalten, das noch vorwiegend Oleanolsäure, daneben Oleanol und Oleanylen enthielt. Nach Abtrennung der Oleanolsäure in ätherischer Lösung mittels Barytwasser konnte Oleanol und Oleanylen durch fraktionierte Kristallisation aus Azeton getrennt werden. Das so erhaltene Oleanol vom Schmp. 214 bis 215° wurde mit einem Präparat verglichen, das uns Herr Dr. Winterstein in liebenswürdiger Weise zum Vergleich überlassen hatte, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen. Beide Präparate erwiesen sich als identisch; bei Ausführung eines Mischschmelzpunktes trat keine Depression ein. Dagegen ergaben die Mischschmelzpunkte von β -Viscol sowohl mit dem von uns hergestellten als auch mit dem uns von Winterstein überlassenen Oleanol Depressionen von 30 bis 40°. β -Viscol kann also mit dem Oleanol aus Oleanolsäure nicht identisch sein.

Experimenteller Teil.

Herstellung des Rohviscols.

Für die Untersuchungen stand uns ein Ätherextrakt aus Mistelblättern von Herrn Apotheker Dr. Scheermesser, Dessau, zur Verfügung, dem wir dafür an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank sagen. Dieses Extrakt wurde in etwa der zehnfachen Menge Äther gelöst und die Lösung über Nacht stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatte sich eine hellgrüne, schlammige Masse^{2a)} abge-

^{2a)} Diese besteht wahrscheinlich in der Hauptmenge aus Cerylalkohol.

schieden, von der abfiltriert wurde. In das Filtrat wurde eine halbe Stunde lang Ammoniak eingeleitet. Der hierbei reichlich ausfallende voluminöse Niederschlag von oleanolsaurem Ammonium wurde abfiltriert und der Äther aus dem Filtrat abdestilliert. Der Rückstand, eine tief dunkelgrünbraune Schmiere, wurde mit 5%iger alkoholischer Kalilauge 2 Stunden verseift, die Seifenlösung durch Verdünnen mit der gleichen Menge Wasser auf einen Alkoholgehalt von 50% gebracht und dreimal mit Petroläther im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Der Petroläther wurde abdestilliert und der Rückstand, eine braune, körnig durchsetzte Schmiere, fünfmal mit Methylalkohol unter Rückfluß ausgekocht. Die Auskochungen, aus denen sich bald flockige, weißliche Niederschläge absetzten, wurden über Nacht stehen gelassen. Dann wurden die Niederschläge abgesaugt, gesammelt und nach einstündigem Kochen mit Tierkohle aus Methylalkohol umkristallisiert. Das auf diese Weise erhaltene Rohviscol bildete nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol kleine, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 165 bis 166^{o 25)}. Der Schmelzpunkt konnte auch durch viermaliges weiteres Umkristallisieren nicht geändert werden.

Zerlegung des Rohviscols in α - und β -Viscol über die Azetate.

Azetylierung des Rohviscols.

Je 5 g Rohviscol wurden im Azetylierungskölbchen mit 30 g Essigsäureanhydrid und etwa 1 g geschmolzenem Natriumazetat 2 Stunden gekocht. Das Reaktionsprodukt, eine klare, leicht bräunliche Lösung, wurde, noch etwas warm, in reichlich Wasser gegossen und das Kölbchen mit Wasser nachgespült. Nach völligem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und auf einem Tonteller getrocknet.

Trennung des Rohviscolazetats in α - und β -Azetat.

Beim Umkristallisieren des Rohviscolazetats aus absolutem Alkohol läßt sich das schwerlösliche Azetat in Form schöner, fester, einzeln am Boden haftender Nadeln und das leichter lösliche Azetat in Form watteartig verfilzter Nadeln gewinnen. Ersteres ist α -Viscolazetat, letzteres β -Viscolazetat.

Wenn beim Kochen des Rohviscolazetats nach völliger Lösung noch etwa 30% Überschuß an Lösungsmittel verwandt wurde, konnte schon nach zweimaligem weiteren Umkristallisieren analysenreines α -Azetat vom Schmp. 241^o erhalten werden. Aus der Mutterlauge von α -Azetat wurden durch Einengen auf $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ des Volumens Fraktionen erhalten, die zunehmend mit β -Azetat angereichert waren. Dieses konnte makroskopisch an den überwiegend weichen, zarten Nadeln erkannt werden, die mit den festen, spröden

²⁵⁾ Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit einem geeichten Mikroschmelzpunktsapparat (nach K o f l e r) bestimmt. Dabei konnte beobachtet werden, daß alle dargestellten Substanzen mehr oder weniger ausgeprägt vor dem Schmelzen sublimierten.

Nadeln des α -Azetates keine Ähnlichkeit hatten. Außerdem konnte im Mikroschmelzpunktsapparat beobachtet werden, daß α -Azetat bei starker Tröpfchenbildung in regelmäßigen, rechteckigen Blättchen sublimierte, während die Anreicherungen von β -Azetat außer in Tröpfchen in feinen Nadelchen sublimierten. Die Schmelzpunkte dieser Anreicherungen an β -Azetat lagen zwischen 185° und 195°. Eine andere Möglichkeit zur Anreicherung an α - und β -Azetat bestand darin, daß das Rohazetat eine Stunde lang mit wenig absolutem Alkohol gerührt wurde. Nach dem Filtrieren konnte das Ungelöste auf α -Azetat, das in Lösung Gegangene auf β -Azetat verarbeitet werden. Aus den Anreicherungen an β -Azetat konnte nach zwei Methoden reines β -Azetat isoliert werden. Entweder wurde das Azetat mit absolutem Alkohol einige Minuten fast bis zum Sieden erwärmt und die ungelöst bleibenden Kristalle abfiltriert; dann schied sich aus dem Filtrat noch vor dem völligen Erkalten das charakteristische β -Azetat ab, das rasch abgesaugt und aufs neue der gleichen Behandlung mit absolutem Alkohol unterworfen wurde. Oder das Azetat wurde mit der zwanzigfachen Menge Essigester zwei Minuten lang leicht geschüttelt, dann sofort abfiltriert und das Filtrat mit reichlich Methylalkohol versetzt. Die nach kurzer Zeit ausfallenden Kristalle wurden in gleicher Weise mit Essigester behandelt. Nach der Alkoholmethode gelang es zuerst, ein β -Viscolazetat vom Schmp. 213° zu gewinnen, das auch bei weiterem Umkristallisieren aus Methylalkohol den Schmelzpunkt nicht mehr änderte. Bei dem so erhaltenen β -Azetat machten wir die Beobachtung, daß es sich in kaltem Essigester sofort löste, während α -Azetat unter diesen Bedingungen kaum gelöst wurde; wir arbeiteten daher in der Folgezeit mit Essigester als Trennungsmittel.

Verseifung von α - und β -Azetat zu α - und β -Viscol. α -Viscol.

Je 1 g reines α -Viscolazetat wurde 4 Stunden mit 100 ccm 0,5-n alkoholischer Kalilauge unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 100 ccm Wasser zugegeben; dann wurde die Lösung dreimal mit etwa 80 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ausschüttelungen wurden mit Natriumsulfat einige Stunden getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats und nach dem Abdestillieren des Petroläthers wurde der Rückstand dreimal aus Methylalkohol umkristallisiert. Dabei wurde α -Viscol in langen weichen, watteartig zusammenhängenden Nadeln vom Schmp. 200° erhalten. Auch durch Lösen in kaltem Azeton und Zutropfen von Wasser ließ sich α -Viscol leicht reinigen und in Form etwas festerer Nadeln gewinnen.

α -Viscol löst sich leicht in der Kälte in Äther und Chloroform, etwas schwerer in Azeton, Benzol, Essigester, Petroläther und absolutem Alkohol; beim Erwärmen löst es sich leicht in Methylalkohol. Zur Analyse wurde es 2 Stunden bei 100° im Vakuum getrocknet.

4.128 mg Sbst.: 4.380 mg H₂O. — 12.760 mg CO₂.

C₃₀H₅₀O. Ber.: C 84.43. H 11.82.

Gef.: C 84.31. H 11.88.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 0.5861 g α -Viscol, in 15 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr um 3.33° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +85.3^\circ$.

Bestimmung des Molekulargewichtes (nach Rast): 7.8 mg α -Viscol in 85.5 mg Kampfer: $\Delta = 8.5^\circ$.

$C_{30}H_{50}O$. Mol.-Gew. Ber.: 426.4. Gef.: 429.

β -Viscol.

Je 1 g reines β -Viscolazetat wurde 4 Stunden mit 100 ccm 0.5-n alkoholischer Kalilauge gekocht und die Lösung wie bei der Verseifung von α -Viscolazetat weiter behandelt. Der Petrolätherrückstand wurde erst einmal aus 90%igem Methylalkohol, dann noch zweimal aus wässrigem Azeton umkristallisiert. Das so erhaltene β -Viscol bildete sehr weiche Nadeln vom Schmp. 217° . Aus 96%igem Alkohol läßt es sich in etwas festeren Nadeln gewinnen.

Die Löslichkeitsverhältnisse des β -Viscols entsprechen etwa denen des α -Viscols. Zur Analyse wurde es 2 Stunden bei 100° im Vakuum getrocknet.

4.048, 4.048 mg Sbst.: 4.310, 4.280 mg H_2O . — 12.520, 12.510 mg CO_2 .

$C_{30}H_{50}O$. Ber.: C 84.43. H 11.82.

Gef.: C 84.33, 84.26. H 11.91, 11.82.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 0.2364 g β -Viscol, in 10 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr um 1.32° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +55.7^\circ$.

Bestimmung des Molekulargewichtes (nach Rast): 9.4 mg β -Viscol in 106.6 mg Kampfer: $\Delta = 8^\circ$.

$C_{30}H_{50}O$. Mol.-Gew. Ber.: 426.4. Gef.: 442.

Derivate des α -Viscols.

α -Viscolazetat.

Bei der oben beschriebenen Trennung des Rohviscolazetats in α - und β -Azetat wurde α -Viscolazetat in Form kräftiger, prismenförmiger Nadeln vom Schmp. 241° aus absolutem Alkohol erhalten. Es ist in Methylalkohol, Äthylalkohol und Essigester in der Kälte schwer löslich, leichter in Azeton, leicht in Äther und Chloroform.

4.009 mg Sbst.: 4.050 mg H_2O . — 12.040 mg CO_2 .

$C_{32}H_{52}O_2$. Ber.: C 81.98. H 11.19.

Gef.: C 81.89. H 11.31.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 1.0491 g α -Viscolazetat, in 20 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr 4.21° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +80.2^\circ$.

α -Viscolbenzoat.

In einem Erlenmeyerkölbchen wurden 0.15 g α -Viscol in einigen ccm Pyridin gelöst und mit 10 Tropfen Benzoylchlorid versetzt. Unter leichtem Erwärmen schieden sich sofort Kristalle ab. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen, dann mit verdünnter Schwefelsäure und mit reichlich Wasser versetzt. Die abgeschiedenen, leicht bräunlichen Kristalle wurden abgesaugt, mit schwefelsäurehaltigem Wasser, zuletzt mit Wasser

gewaschen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Das erhaltene α -Viscolbenzoat bildete schöne Blättchen vom Schmelzpunkt 240° . Aus Azeton, in dem es wesentlich leichter löslich ist als in Alkohol, wird es in rechteckigen Blättchen vom gleichen Schmp. erhalten.

4.175 mg Sbst.: 3.820 mg H_2O . — 12.790 mg CO_2 .

$C_{37}H_{54}O_2$. Ber.: C 83.71. H 10.26.

Gef.: C 83.56. H 10.24.

α -Viscon.

In einem Rundkolben wurde 1 g α -Viscol in etwa 50 ccm Eisessig durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine ebenfalls durch Erwärmen hergestellte Lösung von 0.2 g Chromsäure in etwa 50 ccm Eisessig nach und nach zugegeben. Bei jedesmaligem Zusatz der Chromsäurelösung färbte sich die Flüssigkeit grün. Nach dem Erkalten schwammen auf der Oberfläche vereinzelte dünne Blättchen, von denen abfiltriert wurde. Dann wurde mit reichlich Wasser versetzt und der sich dabei bildende Niederschlag abgesaugt, getrocknet und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde erst mit Natriumkarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, und der Äther abdestilliert. Beim Ansäuern der zum Waschen benutzten Natriumkarbonatlösung mit verdünnter Salzsäure fiel kein Niederschlag aus. Der Rückstand der Ätherdestillation wurde dreimal aus 90%igem Methylalkohol oder aus wässrigem Azeton umkristallisiert. Das erhaltene α -Viscon bildete sehr kleine, häufig zusammengesetzte Nadeln von konstantem Schmp. 181° . α -Viscon löst sich in der Kälte leicht in Äther, Chloroform und Petroläther, etwas schwerer in Azeton und absolutem Alkohol; beim Erwärmen löst es sich leicht in Methylalkohol.

4.014, 4.102 mg. Sbst.: 4.200, 4.210 mg H_2O ; 12.415, 12.730 mg CO_2

$C_{30}H_{48}O$. Ber.: C 84.82. H 11.40.

Gef.: C 84.35, 84.64. H 11.71, 11.48.

α -Visconoxim.

0.23 g α -Viscon wurden in einem Rundkolben in etwa 30 ccm absolutem Alkohol auf dem Wasserbad gelöst und mit einer Lösung von 0.08 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0.06 g trockenem Natriumkarbonat in wenig Wasser versetzt. Die dabei entstehende Trübung wurde durch Zugabe von weiterem Alkohol beseitigt. Die Lösung wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten hatten sich Blättchen abgeschieden, die nun abgesaugt, mit verdünntem Alkohol, dann mit Wasser gewaschen und aus 96%igem Alkohol zweimal umkristallisiert wurden; feine Blättchen vom konstanten Schmp. 256° .

4.026 mg Sbst.: 4.070 mg H_2O ; 12.090 mg CO_2 . — 5.240 mg Sbst.: 0.146 ccm N (750 mm, 20°).

$C_{30}H_{40}ON$. Ber.: C 81.93. H 11.24. N 3.19.

Gef.: C 81.89. H 11.32. N 3.20.

α -Visconsemikarbazon.

0.2 g α -Viscon wurden in einem Rundkolben in etwa 50 ccm absolutem Alkohol auf dem Wasserbad gelöst und hierzu eine Lösung von 0.1 g Semikarbazidchlorhydrat und der gleichen Menge Kaliumazetat in sehr wenig

Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten mit 50%igem Alkohol versetzt, bis eine reichliche kristallinische Abscheidung eintrat. Diese wurde abgesaugt und aus Methylalkohol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren lag der Schmp. der kleinen, oft nadelförmigen Blättchen des α -Visconsemikarbazons konstant bei 245°.

4.070 mg Sbst.: 3.960 mg H₂O; 11.500 mg CO₂. — 4.295 mg Sbst.: 0.330 ccm N (748 mm, 24°).

C₃₁H₅₁ON₃. Ber.: C 77.27. H 10.68. N 8.73.
Gef.: C 77.05. H 10.88. N 8.69.

α -Viscen.

In einem weithalsigen Rundkolben wurden 0.33 g Phosphorpentachlorid in etwa 10 ccm Petroläther, der vorher mit metallischem Natrium getrocknet war, suspendiert und 0.5 g gepulvertes α -Viscol in kleinen Portionen nach und nach zugegeben. Nach jedesmaligem Zusatz trat eine schwache Entwicklung von Salzsäuregas ein, die durch kurzes Erwärmen der Flüssigkeit auf etwa 50° verstärkt werden konnte. Nach etwa 30 Min. war das α -Viscol, das zunächst als feste Substanz über dem Phosphorpentachlorid gelegen hatte, völlig verschwunden. Vom Rest des Phosphorpentachlorids wurde in einen Scheidetrichter abfiltriert. Nun wurde die Petrolätherlösung dreimal mit Wasser, dann dreimal mit 2%iger Natriumbikarbonatlösung, zum Schluß wieder mit Wasser gewaschen. Der Petroläther wurde abdestilliert und der Rückstand zuerst aus 96%igem Alkohol, dann noch zweimal aus Azeton umkristallisiert. Die kleinen Nadeln des α -Viscens zeigen den konstanten Schmp. 169°.

α -Viscen ist in der Kälte in Äther, Chloroform, Benzol und Petroläther leicht löslich, etwas schwerer in Essigester; beim Erwärmen löst es sich leicht in Azeton und absolutem Alkohol, etwas schwerer in Methylalkohol.

4.090 mg Sbst.: 4.350 mg H₂O; 13.230 mg CO₂.

C₃₀H₄₈. Ber.: C 88.15. H 11.85.
Gef.: C 88.22. H 11.90.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 0.5269 g α -Viscen, in 20 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr um 3.17° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +120.2^\circ$.

α -Viscan.

In einer Paalschen Schüttelente wurde 1.5 g Katalysator (3% Palladium auf Bariumsulfat) nach Zusatz von etwa 3 ccm Äther im Wasserstoffstrom reduziert, darauf die Reste des Äthers durch Erwärmen der Schüttelente mit warmem Wasser vertrieben und durch Ansaugen mit der Gasbürette eine durch schwaches Erwärmen bereitete und wieder erkaltete Lösung von 0.42 g α -Viscan in 50 ccm Essigester eingefüllt. Nach 1½ Stunden war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, der Katalysator und die Schüttelente mit Essigester nachgespült und der Essigester abdestilliert. Es hinterblieb ein hellbräunliches Öl, das aus Methylalkohol kristallisierte und nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol oder

wässrigem Azeton in Form schuppenförmiger Blättchen vom konstanten Schmp. 98° erhalten wurde.

4.005 mg Sbst.: 4.300 mg H₂O; 12.920 mg CO₂.

C₃₀H₅₀. Ber.: C 87.72. H 12.28.
Gef.: C 87.98. H 12.01.

Derivate des β-Viscols.

β-Viscolazetat.

Bei der Aufspaltung des Rohviscolazetats in die beiden Komponenten α- und β-Azetat wurde letzteres in Gestalt weicher, watteartiger Nadeln vom Schmp. 213° aus absolutem Alkohol oder aus Essigester nach Zusatz von Methylalkohol erhalten. β-Viscolazetat ist in Essigester und absolutem Alkohol wesentlich leichter löslich als das α-Azetat.

4.072 mg Sbst.: 4.200 mg H₂O; 12.260 mg CO₂.

C₃₂H₅₂O₂. Ber.: C 81.98. H 11.19.
Gef.: C 82.11. H 11.54.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 0.6541 g β-Viscolazetat, in 15 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr um 1.87° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +42.8^\circ$.

β-Viscolbenzoat.

Nach der bei der Darstellung des α-Viscolbenzoats angeführten Vorschrift wurde β-Viscolbenzoat aus 0.2 g β-Viscol und Benzoylchlorid in Pyridin erhalten. Es wurde mittels verd. Schwefelsäure vom Pyridin befreit und aus wenig Azeton oder reichlich absolutem Alkohol umkristallisiert. Schöne, nadelförmige Blättchen vom Schmp. 257°.

4.257 mg Sbst.: 3.900 mg H₂O; 13.060 mg CO₂.

C₃₇H₅₄O₂. Ber.: C 83.71. H 10.26.
Gef.: C 83.64. H 10.25.

β-Viscon.

1 g β-Viscol wurde mit 0.2 g Chromsäure in Eisessig in derselben Weise oxydiert, wie bei der Darstellung des α-Viscons angegeben wurde. Nach dem Erkalten der Reaktionsflüssigkeit zeigten sich auch hier in sehr geringer Menge Blättchen, die auf der Oberfläche schwammen und abgesaugt wurden. Ihr Schmp. lag undeutlich zwischen 70 und 100°. Die grün gefärbte Flüssigkeit wurde wie bei α-Viscon aufgearbeitet. Der Rückstand der Ätherdestillation wurde aus wässrigem Azeton oder Methylalkohol dreimal umkristallisiert. Die gut ausgebildeten kleinen Nadeln des β-Viscons zeigten den konstanten Schmp. 174°. Die Löslichkeitsverhältnisse des β-Viscons liegen ähnlich wie die des α-Viscons. Der Mischschmp. von α-Viscon und β-Viscon ergibt eine Depression von 30 bis 40°.

4.123 mg Sbst.: 4.210 mg H₂O; 12.790 mg CO₂.

C₃₀H₄₈O. Ber.: C 84.82. H 11.40.
Gef.: C 84.61. H 11.42.

β-Visconoxim.

0.1 g β-Viscon wurde der Darstellung des α-Visconoxims entsprechend mit Hydroxylaminchlorhydrat und Natriumkarbonat in alkoholischer Lösung erhitzt. Schon beim Kochen der Reaktionsflüssigkeit schieden sich Kristalle

ab. Nach dem Erkalten wurden die reichlich ausgeschiedenen Kristalle dreimal aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. β -Visconoxim bildet sehr feine Nadelchen vom Schmp. 268°.

4.110 mg Sbst.: 4.200 mg H₂O; 12.320 mg CO₂. — 5.820 mg Sbst.: 0.179 ccm N (746 mm, 24°).

C₃₀H₄₉ON. Ber.: C 81.93. H 11.24. N 3.19.
Gef.: C 81.75. H 11.44. N 3.47.

β -Visconsemikarbazon.

Nach Art der Darstellung des α -Visconsemikarbazons wurde 0.2 g β -Viscon mit Semikarbazidchlorhydrat und Kaliumazetat in alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht. Das gebildete Semikarbazon schied sich amorph aus und konnte auch durch Umkristallisieren aus Methylalkohol, Äthylalkohol, Essigester oder Azeton zunächst nicht kristallinisch erhalten werden. Erst nach wochenlangem Stehen konnte es aus Äthylalkohol oder Methylalkohol in Kristallen von nicht ganz deutlicher Struktur erhalten werden. Der Schmp. liegt bei 220°.

4.175 mg Sbst.: 4.010 mg H₂O; 11.820 mg CO₂. — 4.715 mg Sbst.: 0.352 ccm N (756 mm, 22°).

C₃₁H₅₁ON₃. Ber.: C 77.27. H 10.68. N 8.73.
Gef.: C 77.23. H 10.75. N 8.59.

β -Viscen.

Die Wasserabspaltung aus 0.9 g β -Viscol wurde nach der gleichen Methode vorgenommen, die bei der Darstellung des α -Viscens benutzt wurde. Die Reaktion verlief erheblich energischer als beim α -Viscol. Schon in der Kälte gelang innerhalb 10 Min. die Umsetzung des β -Viscols zu β -Viscen. Der nach dem Abdestillieren des Petroläthers verbliebene feste Rückstand wurde je zweimal aus Azeton und aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Das erhaltene β -Viscen bildet schöne, stabile, 5 bis 10 mm lange Nadeln vom konstanten Schmp. 161°.

Der Mischschmp. von α -Viscen und β -Viscen ergibt eine Depression von 25 bis 35°. Die Löslichkeitsverhältnisse des β -Viscens entsprechen denen des α -Viscens.

4.030 mg Sbst.: 4.320 mg H₂O; 13.040 mg CO₂.

C₃₀H₄₈. Ber.: C 88.15. H 11.85.
Gef.: C 88.22. H 11.99.

Bestimmung der spezifischen Drehung: 0.3382 g β -Viscen, in 20 ccm Chloroform gelöst, drehten im 1-dm-Rohr um 0.54° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +32.2^\circ$.

β -Viscan.

Die katalytische Hydrierung des β -Viscens wurde wie die des α -Viscens ausgeführt. 0.32 g β -Viscen wurden in 50 ccm Essigester gelöst und in einer Schüttelente hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ging anfangs rasch vonstatten, verlangsamte sich aber bald. Erst nach 6 Stunden war etwa die für eine Doppelbindung berechnete Menge aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte Essigesterlösung wurde diesmal bis auf 10 ccm eingengt und mit einigen Tropfen Methylalkohol versetzt. Über Nacht hatten sich aus der

Lösung sehr schöne, stark seidigglänzende Schuppen abgeschieden, die noch je einmal aus wässrigem Azeton und aus Methylalkohol umkristallisiert wurden; Schmp. 136°. Aus Azeton kristallisiert β -Viscan in gewöhnlichen, aus Methylalkohol in den beschriebenen glänzenden Schuppen.

4.185, 4.130 mg Sbst.: 4.530, 4.510 mg H₂O; 13.480, 13.310 mg CO₂.

C₃₀H₅₀. Ber.: C 87.72. H 12.28.

Gef.: C 87.84, 87.88. H 12.12, 12.22.

715. P. W. Danckwortt:

Feinheitsbestimmungen bei Röntgenkontrastmitteln.

(Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover.)

Eingegangen am 21. September 1936.

Die letzte Ausgabe des Arzneibuches hat nur spärlich von den Erfolgen der Kolloidchemie Gebrauch gemacht. Dennoch spielen kolloidchemische Probleme bei pharmazeutischen Präparaten eine weit größere Rolle, als man meist annimmt. In vorliegender Arbeit wollen wir uns mit der Korngröße oder dem Dispersitätsgrad einiger Chemikalien beschäftigen, die medizinische Anwendung finden.

Wenn es wahr ist, daß die Korngröße eines Präparates eng mit der medizinischen Wirkung in Beziehung steht, so müssen Methoden gefunden werden, mit Hilfe deren sich die Korngröße einigermaßen quantitativ bestimmen läßt. Bei den drei Kalomelsorten — Hydrargyrum chloratum laevigatum, vapore paratum und praecipitatum — wußte man es schon lange, daß sie sich nur durch den Feinheitsgrad voneinander unterscheiden, und daß dadurch die verschieden starke Wirkung bedingt wird. Die Unterscheidung dieser drei Sorten durch das Mikroskop, wie es das Arzneibuch vorschreibt, ist aber unzulänglich. Bei den Quecksilberoxyden zeigt sich der verschiedene Dispersitätsgrad schon in der Farbe.

Bei den Quecksilbersalben soll eine möglichst feine Korngröße dadurch gewährleistet werden, daß die frisch dargestellten Quecksilberverbindungen noch feucht mit der Salbengrundlage verrieben werden. Eine Prüfung, ob dies tatsächlich geschehen ist, könnte höchstens mikroskopisch durchgeführt werden.

Eine Bestimmung des Zerteilungsgrades oder der Korngröße läßt das Arzneibuch nur bei Bariumsulfat durch eine sehr rohe Sedimentationsanalyse vornehmen. Bariumsulfat wird als Kontrastmittel bei Röntgenaufnahmen benutzt und dabei ist es von Wert, möglichst fein zerteilte Präparate zu haben, die bei der Aufschwemmung in Wasser möglichst lange schweben bleiben.

Eine Ermittlung des „Zerteilungsgrades“, der Dispersität eines Stoffes, kann durch verschiedene physikalische Methoden geschehen. Eine Zusammenstellung darüber bringt F. Hebler¹⁾ in dem „Hand-