

Reaktionsprodukt krystallisiert aus Methanol. Ausbeute 0.2 g. Schmp. 223° unt. Zers.

$$[\alpha]_D^{25} = +0.06^{\circ} \times 100/0.1230 \times 2 \times 10 = +2.44^{\circ} \text{ (Wasser).}$$

3.812 mg Sbst.: 6.202 mg CO<sub>2</sub>, 2.360 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> (326.18). Ber. C 44.15, H 6.80. Gef. C 44.37, H 6.93.

Versuch zur Synthese der 6-Glucosido-kojisäure.

2 g Heptaacetyl-2-oxy-gentiobial werden in 300 ccm Äther suspendiert, bis zur Gelbfärbung der Lösung mit trockenem Chlor behandelt und ein Überschuß von Chlor an der Saugpumpe entfernt. Zu starkes Einengen ist dabei zu vermeiden, da sonst die Reaktionsprodukte amorph ausfallen. Mit Silbercarbonat und 0.5 ccm Wasser wird unter Kohlensäure-Entwicklung das reaktionsfähige Halogen gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht. Eine Abscheidung von acetyliertem Gentiobioson-hydrat war trotz längerem Stehen im Eisschrank nicht zu beobachten. Nach Abfiltrieren der Silbersalze wird die Äther-Lösung eingedampft und der farblose Rückstand in Chloroform aufgenommen. Krystallisations-Versuche aus verschiedenen Lösungsmitteln führten zu keinem Ergebnis. Die Substanz reduziert in wäßrigem Alkohol Fehlingsche Lösung sofort bei 20°, ebenso Permanganat in wäßrigem Pyridin. Die ganze Menge wurde hierauf mit 20 ccm Pyridin-Acetanhydrid 12 Stdn. in Eis belassen, dann im Vakuum eingedampft und der gelbe Sirup mehrmals mit absol. Alkohol abgedampft, um Reste des Pyridins zu entfernen. Der so gewonnene hellgelbe Sirup erstarrte glasig und krystallisierte bisher nicht. Erwärmt man eine Probe mit verd. Salzsäure, so erhält man auf Zusatz eines Tropfens Eisen (III)-chlorid eine intensive Rotfärbung. Auch nach kurzer Vorbehandlung mit verd. Natronlauge und Ansäuern tritt die Farbreaktion kräftig ein.

#### 42. J. Salkind: Die Reaktionsfähigkeit des Halogens in Nitro-brom-derivaten des Naphthalins.

(Eingegangen am 6. Dezember 1930.)

Während die Reaktionsfähigkeit des Halogens in den Halogen-nitro-derivaten des Benzols oft und eingehend untersucht wurde, sind die entsprechenden Derivate der Naphthalin-Reihe in dieser Hinsicht nur wenig erforscht. So finden wir nur in der Arbeit von F. Ullmann und Bruck<sup>1)</sup> die kurze Angabe, daß 1-Chlor-2.4-dinitro-naphthalin von verdünnten wäßrigen siedenden Alkalien nur langsam angegriffen wird. Überhaupt sind unsere Kenntnisse von der gegenseitigen Beeinflussung der Substituenten im Naphthalin, wie auch von den Regelmäßigkeiten bei der Substitution in der Naphthalin-Reihe, noch ziemlich dürftig.

Die vorliegende Arbeit sucht den Einfluß der Nitrogruppe auf die Beweglichkeit von Brom in Naphthalin-Derivaten zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurden 1-Nitro-4-brom-, 1-Nitro-5-brom- und 1.8-Dinitro-4-brom-naphthalin der Untersuchung unterworfen.

Zuerst wurde die Wirkung von Natriumäthylat in Alkohol-Lösung studiert, wobei das in Reaktion getretene Brom titrimetrisch bestimmt wurde. Da Natriumäthylat in großem Überschuße genommen wurde, konnte die Reaktion als monomolekular aufgefaßt werden. Allerdings tritt bei höherer Temperatur bzw. bei größerer Konzentration des Alkalis immer größere Verharzung ein, wodurch die Werte der Reaktionskonstante mit der Zeit merklich herabgedrückt werden.

<sup>1)</sup> B. 41, 3932 [1908].

Weiter wurden 1.4- und 1.5-Nitro-brom-naphthalin mit Benzamid in Gegenwart von Naturkupfer C in Nitro-benzol-Lösung erwärmt. Loevenich und Leiser<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß  $\alpha$ -Brom-naphthalin unter diesen Bedingungen mit Benzamid in Reaktion tritt. Ferner wurde die Umsetzung mit Piperidin studiert, die Tronoff<sup>3)</sup> zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des Halogens in verschiedenen organischen Halogenderivaten herangezogen hat. Auch bei diesen Reaktionen wurde das in Reaktion getretene Brom titrimetrisch bestimmt.

Endlich wurden Versuche über die Einwirkung von Magnesium und die Möglichkeit der Bildung von magnesium-organischen Verbindungen angestellt, die allerdings nur negative Resultate ergaben: weder mit reinem Magnesium unter Zugabe von Jod, noch mit nach Baeyer und Villiger aktiviertem Magnesium konnte eine Reaktion eingeleitet werden.

Alle diese Reaktionen wurden unter denselben Bedingungen mit  $\alpha$ -Brom-naphthalin wiederholt, um den Vergleich mit den Nitro-brom-Verbindungen zu erleichtern.

Die Resultate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Substanz	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
$\alpha$ -Brom-naphthalin .....	reag. nicht	reag. nicht	reag. nicht	reag. nicht	30.33	reag. leicht
1.4-Nitro-brom-naphthalin ..	0.053	0.17	58.87	reag. nicht	41.18	reag. nicht
1.5-Nitro-brom-naphthalin ..	reag. nicht	reag. nicht	7.79	reag. nicht	31.89	reag. nicht
1.8-Dinitro-4-brom-naphthalin .....	0.062	0.26	96.22	89.07	—	reag. nicht

- I. Die mittlere Größe der Reaktionskonstante in den ersten 3 Stdn. bei der Verseifung mit 10-proz. Natriumäthylat-Lösung bei 40—50°.
- II. Dieselbe Konstante, Verseifung bei 100°.
- III. Die Menge (in %) des mit Piperidin bei 50—60° in 24 Stdn. in Reaktion getretenen Produktes.
- IV. Die Menge (in %) des mit Piperidin bei 18° in 72 Stdn. in Reaktion getretenen Produktes.
- V. Die Menge des mit Benzamid in Reaktion getretenen Produktes.
- VI. Das Verhalten gegen Magnesium.

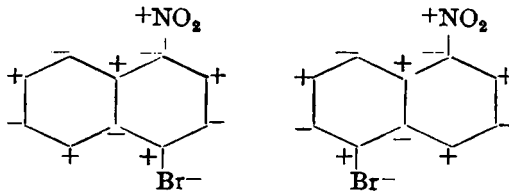
Wir sehen also, daß die Nitrogruppe die Reaktionsfähigkeit des Bromatoms in Stellung 4 ganz bedeutend erhöht. Steht aber das Brom in Stellung 5, so ist der Einfluß der Nitrogruppe viel geringer: Natriumäthylat wirkt nicht ein, Piperidin nur wenig, und mit Benzamid geht die Reaktion kaum weiter als beim  $\alpha$ -Brom-naphthalin. Auch beim 1.8-Dinitro-4-brom-naphthalin ist der Einfluß der zweiten Nitrogruppe auf das Brom nur bei der Reaktion mit Piperidin bedeutend; die Verseifung mit Natriumäthylat verläuft zwar etwas schneller als beim 1.4-Nitro-brom-naphthalin, aber nicht viel. Nur

<sup>2)</sup> B. 60, 320 [1927].

<sup>3)</sup> Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 58, 1278 [1926].

gegen Magnesium bleiben alle Nitro-brom-derivate inaktiv — wie es auch bei allen Brom-nitro-benzolen der Fall ist.

Die meisten Anhänger der Elektronen-valenz-Theorien, wie auch D. Vorländer<sup>4)</sup>, nehmen an, daß die Ring-Kohlenstoffatome alternierende Ladungen tragen. Wenn wir den Stickstoff der Nitrogruppe als „Schlüsselatom“ wählen, erhalten die Kohlenstoffe in 4- und 5-Stellung eine positive Ladung, und somit die mit ihnen verbundenen Bromatome eine negative:



Dies könnte die Reaktionsfähigkeit des 4-Bromatoms erklären. Aber auch in Stellung 5 sollte das Brom ebenso beweglich sein. Da es nicht der Fall ist, sehen wir, daß der Einfluß der Nitrogruppe sich im wesentlichen nur auf die Substituenten in demselben Ring erstreckt. Die beiden Ringe des Naphthalins sind also in bezug auf die Reaktionsfähigkeit der Substituenten ziemlich unabhängig voneinander. Diese Unabhängigkeit scheint in vielen Fällen auch den Gang der weiteren Substitution im Naphthalin zu bestimmen. Wir wissen, daß sehr oft 1.5- und 1.8-Derivate erhalten werden. So ergibt  $\alpha$ -Chlor-naphthalin bei weiterem Chlorieren, außer 1.4-, noch 1.5- und 1.8-Dichlor-naphthalin. Andererseits bildet auch  $\alpha$ -Nitro-naphthalin beim Nitrieren 1.5- und 1.8-Dinitro-naphthalin. Daß so verschiedene orientierende Gruppen, wie Halogen und Nitrogruppe, dieselben Biderivate des Naphthalins ergeben, wäre verständlich, wenn wir die Substitution im anderen Ring als unabhängig von den im ersten Ring stehenden Substituenten annehmen und die bekannte leichte Ersetzbarkeit der  $\alpha$ -Atome in Betracht ziehen.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1.4- und 1.5-Nitro-brom-naphthalin (mitbearbeitet von Fr. E. Lifschitz).

1.4-Nitro-brom-naphthalin (Schmp. 85°) wurde nach Jolin<sup>5)</sup> dargestellt, das 1.5-Nitro-brom-naphthalin (Schmp. 122—123°) nach Guareschi<sup>6)</sup>.

Je 10 ccm einer frisch bereiteten Lösung von Natriumäthylat bestimmter Konzentration wurden mit einer abgewogenen Menge von 1.4-Nitro-brom-naphthalin vermischt und unter Verwendung eines Rührers und Rückflußkühlers eine gewisse Zeit erwärmt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und der Auszug mit der Hauptmenge der wäßrigen Lösung vereinigt. Nach Ansäuern mit Salpetersäure (und eventuellem nochmaligem Ausäthern) wurde das Brom nach Volhard titriert. Die Resultate sind in der Tabelle II angegeben.

<sup>4)</sup> B. 52, 263 [1919].

<sup>5)</sup> Bull. Soc. chim. France [2] 28, 515.

<sup>6)</sup> A. 222, 295.

Tabelle II.

Konzentrat. des Äthylates	Sub- stanz (g)	Temp.	Dauer der Reaktion (Stdn.)	Verbrauchte ccm AgNO <sub>3</sub> - Lösung. <sup>7)</sup>	Brom verseift (in %)	K
10%	0.3941	100°	1	6.48	40.5	0.22
10%	0.4031	100°	3	9.96	60.9	0.14
10%	0.4133	100°	6	11.61	69.2	0.085
10%	0.4724	50°	1	2.31	12.05	0.056
10%	0.4743	50°	3	5.6	29.11	0.050
10%	0.4769	50°	6	7.17	37.06	0.033
15%	0.3710	50°	1	2.8	18.60	0.089
15%	0.4129	50°	3	6.6	39.4	0.073
15%	0.4220	50°	6	10.11	59.05	0.065

Die Verseifung ist von Verharzung begleitet, die besonders bei 15-proz. Natriumäthylat-Lösung bzw. bei 100° bedeutend wird. Das Reaktionsgemisch nimmt unter diesen Bedingungen zuerst eine rote, dann eine schwarze Färbung an. Aus 10 g Nitro-brom-naphthalin konnten nach 3-stdg. Erwärmen auf 100° mit 50 ccm Natriumäthylat-Lösung von 10% nur 0.9 g 1.4-Nitro-naphthol (Schmp. 163°) erhalten werden — also nur 12% d. Th. oder 19.8%, auf das verseifte Nitro-brom-naphthalin berechnet. Dagegen verläuft die Reaktion bei 40–50° ziemlich glatt; hier wurden als Produkt der Umsetzung aus 10 g Nitro-brom-naphthalin nach 6 Stdn. 3 g Äthyläther des 1.4-Nitro-naphthols (Schmp. 116°<sup>8)</sup>) isoliert. Die Ausbeute, auf das verseifte Nitro-brom-naphthalin berechnet, beträgt 94.3% d. Th.

Auf  $\alpha$ -Brom-naphthalin, wie auch auf 1.5-Nitro-brom-naphthalin wirkt unter den Bedingungen der Tabelle II Natriumäthylat überhaupt nicht ein. Die Versuche mit Benzamid wurden nach den Angaben von Loevenich und Leiser<sup>9)</sup> angestellt.

1.3879 g  $\alpha$ -Brom-naphthalin, 0.9 g Benzamid, 0.6 g Kaliumcarbonat und 5 ccm Nitro-benzol wurden mit etwas Naturkupfer C versetzt und 3 Stdn. im Ölbad auf 200° erwärmt, dann das Nitro-benzol mit Wasserdampf abgetrieben, der Rückstand filtriert, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen und in der gesamten wäßrigen Lösung das Brom durch Titration nach Volhard bestimmt. Es wurden 20 ccm der Silbernitrat-Lösung (Titer 0.00813) verbraucht, die Menge des in Reaktion getretenen Broms betrug also 30.33%.

Die Nitro-brom-naphthaline ergaben in derselben Weise folgende Resultate.

0.8089 g 1.4-Nitro-brom-naphthalin, 0.5 g Benzamid, 0.33 g Kaliumcarbonat, 4 ccm Nitro-benzol. Verbraucht 13 ccm Silbernitrat-Lösung: 41.18% Brom.

0.6428 g 1.5-Nitro-brom-naphthalin, 0.38 g Benzamid, 0.26 g Kaliumcarbonat, 3 ccm Nitro-benzol. Verbraucht 8 ccm Silbernitrat-Lösung: 31.89% Brom.

Als Produkt der Reaktion wurden beim 1.4-Nitro-brom-naphthalin gelbe Krystalle erhalten, die den Eigenschaften und dem Schmp. (224°)

<sup>7)</sup> Titer, auf Brom eingestellt, 0.00813.

<sup>8)</sup> Heermann, Journ. prakt. Chem. [2] 44, 240.

<sup>9)</sup> l. c.

nach das 4-Nitro-benz- $\alpha$ -naphthalid von Worms<sup>10)</sup> darstellten. 1.5-Nitro-brom-naphthalin ergab goldgelbe Krystalle, die, aus siedendem Alkohol unter Zusatz von Wasser umkrystallisiert, bei 208° schmolzen. Bildungsweise und Analyse deuten auf die Formel des 5-Nitro-benz- $\alpha$ -naphthalids hin.

0.1389 g Sbst.: 11.1 ccm N (15°, 763 mm). — 0.0121 g Sbst. in 0.1958 g Campher:  $\Delta = 8.5^\circ$ .

$C_{17}H_{11}N_2O_3$ . Ber. N 9.59, Mol.-Gew. 292.12. Gef. N 9.35, Mol.-Gew. 290.8.

Tronoff<sup>11)</sup> gibt an, daß vom  $\alpha$ -Brom-naphthalin in 240 Tagen bei 18° 1.8% mit Piperidin umgesetzt werden. Wir haben unsere Versuche bei 40–50° in 24 Stdn. durchgeführt. Die Substanz (abgewogene Menge) wurde mit 0.5 g Piperidin in zugeschmolzenen Probierröhrchen erwärmt, der Inhalt mit Wasser ausgespült, filtriert und das in Lösung gegangene Brom volumetrisch bestimmt. Das  $\alpha$ -Brom-naphthalin hatte unter diesen Bedingungen nicht reagiert. 0.3264 g 1.4-Nitro-brom-naphthalin erforderten nach der Reaktion 7.5 ccm Silbernitrat-Lösung, woraus die Menge des in Umsetzung getretenen Broms sich zu 58.88% berechnet. Bei 18° konnte nach 72 Stdn. keine Veränderung konstatiert werden.

0.2466 g 1.5-Nitro-brom-naphthalin erforderten nach der Reaktion beim Titrieren 0.75 ccm Silbernitrat-Lösung, die 7.79% als die Menge des in Reaktion getretenen Broms ergeben.

### 1.8-Dinitro-4-brom-naphthalin (mitbearbeitet von Frl. A. Wesselowa).

Das 1.8-Dinitro-4-brom-naphthalin wurde nach Merz und Weith<sup>12)</sup> dargestellt. Schmp. nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol 170.5°.

Die Versuche mit Natriumäthylat wurden in derselben Weise wie mit den Nitro-brom-naphthalinen ausgeführt, nur wurden von der alkalischen Lösung 12 ccm genommen. Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Konzentrat. der Äthylat- Lösung	Sub- stanz (g)	Temp.	Dauer der Reaktion (Stdn.)	Verbrauch an AgNO <sub>3</sub> -Lsg. <sup>13)</sup> (ccm)	Brom verseift (in %)	K
10%	0.2984	20°	1	0.2	1.05	0.0045
10%	0.3006	20°	3	0.8	4.15	0.0061
10%	0.2979	20°	6	1.7	8.91	0.0067
10%	0.2948	20°	12	2.6	13.76	0.0054
10%	0.3021	40°	1	3.0	15.50	0.073
10%	0.3073	40°	3	6.2	31.48	0.051
10%	0.4068	100°	1	14.6	56.01	0.36
10%	0.4065	100°	3	18.1	69.49	0.17
10%	0.4092	100°	6	20.6	78.58	0.11
15%	0.4061	40°	1	6.1	23.45	—

<sup>10)</sup> B. 15, 1814 [1882].

<sup>12)</sup> B. 15, 2710 [1882].

<sup>11)</sup> Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 58, 1278 [1926].

<sup>13)</sup> Titer 0.00420.

Hier war die Verharzung schon bei 40° sehr bedeutend und noch viel stärker bei 100°, wie man leicht an dem starken Sinken der K-Werte bemerken kann. Als Produkt der Reaktion konnte nach Verseifung bei 18° in 50 Stdn. 1.8-Dinitro-4-naphthol (Schmp. 208°) isoliert werden. Die Verseifung läßt sich auch durch Kochen mit wäßriger Natronlauge (20-proz.) ausführen. In 3 Stdn. wurden 29.11% des Dinitro-brom-naphthalins verseift; auch hier wurde 1.8-Dinitro-4-naphthol erhalten.

Mit Piperidin wurde die Reaktion ebenfalls wie bei den Nitro-brom-naphthalinen durchgeführt.

0.2238 g Subst. erforderten 13.8 ccm Silbernitrat-Lösung (Titer, auf Brom bezogen, 0.00420), woraus sich die Menge der umgesetzten Substanz zu 96.22% berechnet.

Hier tritt die Reaktion schon bei niedrigeren Temperaturen leicht ein: bei 18° sind in 72 Stdn. 89.07% der Substanz umgesetzt worden (0.2226 g Subst. erforderten 12.76 ccm Silbernitrat-Lösung).

Leningrad, 30. November 1930.

#### 43. Arnold K. Balls und Franz Köhler: Über die Wirkungsweise der Peptidasen (XXII. Mitteil. zur Spezifität tierischer Proteasen, in der von E. Waldschmidt-Leitz und Mitarbeitern begonnenen Untersuchungsreihe).

[Aus d. Institut für Biochemie d. Deutsch. Techn. Hochschule in Prag.]  
(Eingegangen am 20. Dezember 1930.)

Kürzlich haben wir über die Wirkungsweise der Dipeptidase berichtet<sup>1)</sup>. Wir konnten zeigen, daß das Substrat mit zwei Haftstellen an das Enzym gebunden wird, so wie es schon H. v. Euler und K. Josephson<sup>2)</sup> in der „Zwei-Affinitäts-Theorie“ angedeutet haben. Als die reaktionsfähige Gruppe haben E. Waldschmidt-Leitz und Mitarbeiter<sup>3)</sup>, sowie H. v. Euler<sup>4)</sup> die freie Amino-Gruppe des Dipeptids bezeichnet. Als zweite Haftstelle für das Enzym konnten wir, auf Grund des Verhaltens von sog. Anilin-Peptiden, Peptiden aus Amino-säuren und substituiertem Anilin, die Imino-Gruppe des Peptids feststellen.

Wenn die Imino-Gruppe tatsächlich als zweite Haftstelle fungiert, so müssen Körper, die zwar eine Peptid-Bindung, aber keine freie Amino-Gruppe besitzen, imstande sein, die Enzym-Wirkung zu hemmen. Am Beispiel des Chloracetyl-tyrosins und der Acetursäure konnten wir in der voraufgegangenen Arbeit zeigen, daß tatsächlich die Imino-Gruppe die erwartete Hemmungs-Erscheinung hervorruft.

Die Reaktionsfähigkeit mit zwei aktiven Gruppen des Substrat-Moleküls, wie sie der Dipeptidase zukommt, ist indes nicht nur auf dieses Enzym beschränkt; A. K. Balls konnte auch an der Carboxy-Polypeptidase des Pankreas ähnliche Hemmungs-Erscheinungen feststellen, die eine Verbindung

<sup>1)</sup> A. K. Balls u. F. Köhler, B. 64, 34 [1931].

<sup>2)</sup> H. v. Euler u. K. Josephson, Ztschr. physiol. Chem. 133, 279 [1923/24]; K. Josephson u. H. v. Euler, Ztschr. physiol. Chem. 162, 85 [1926].

<sup>3)</sup> E. Waldschmidt-Leitz, W. Graßmann u. A. Schöffner, B. 60, 359 [1927].

<sup>4)</sup> H. v. Euler u. K. Josephson, Ztschr. physiol. Chem. 157, 122 [1926].