

167. Philipp Ellinger und Walter Koschura: Über eine neue Gruppe tierischer Farbstoffe (Lyochrome) (II. Mitteilung).

[Aus dem Pharmakolog. Inst. d. Medizin. Akademie Düsseldorf.]

(Eingegangen am 27. April 1933.)

In den gelben wasserlöslichen Farbstoffen der Molke liegen Vertreter einer neuen Klasse von körper-eigenen Farbstoffen vor, deren Vorkommen bisher schon in Milch, Leber, Harn, Niere¹⁾, ferner in Hefe, Muskel, Eiklar, sowie in pflanzlichem Material²⁾ nachgewiesen ist. Wir haben die neuen Farbstoffe als Lyochrome bezeichnet¹⁾, während R. Kuhn und Mitarbeiter den Namen Flavine vorschlagen. Im Hinblick auf eine einheitliche Benennung und in Anlehnung an internationale Richtlinien, die für den Trivialnamen stickstoff-haltiger Naturprodukte die Endung „in“ vorschreiben, sind wir auf einen Vorschlag von Hrn. Kuhn mit ihm übereingekommen, den Namen Lyochrome für die gesamte neue Körperklasse beizubehalten, während die einzelnen Vertreter als Flavine bezeichnet werden. Die verschiedenen Ausgangsstoffe, aus denen die Flavine gewonnen werden, ergeben eine nähere Bestimmung der einzelnen Farbstoffe als Lactoflavin, Ovoclavin, Uroflavin und dergleichen. Es soll somit das Verhältnis der Bezeichnung Lyochrom zu Flavin ähnlich sein wie das von Lipochrom zu Carotin usw. Die chemischen Eigenschaften der Lyochrome, ihr Farbstoff-Charakter, ihre gelb-grüne Fluorescenz, ihre Beständigkeit gegen Oxydationsmittel³⁾, der Wechsel zwischen Farbstoff und seinen Leukoverbindungen⁴⁾ und vor allem ihre physiologische Bedeutung machen das neu erschlossene Arbeitsgebiet sehr interessant. Kuhn und Mitarbeiter haben wahrscheinlich machen können, daß das Vitamin B₂ zu den Farbstoffen der neuen Gruppe in enger Beziehung steht. Hr. Kuhn hatte die Freundlichkeit, ein Präparat von uns auf B₂-Wirkung untersuchen zu lassen. Es zeigte sich eine Wachstumswirkung in Dosen von 150—200 γ pro Tag, ein Ergebnis, das wegen Materialknappheit noch unsicher ist und einer Nachprüfung bedarf.

Nach der Kuhmilch haben wir auch die Frauenmilch auf fluoreszierende Farbstoffe untersucht. Milchproben von acht Ammen⁵⁾ wurden (genau wie im Parallel-Versuch die Kuhmilch) auf der Zentrifuge entrahmt und durch Fällung mit Aceton vom Eiweiß weitgehend befreit. Überraschenderweise finden sich Lyochrome in so gewonnenen Serum der Frauenmilch nicht oder nur in Spuren. Es zeigt sich, daß in der Frauenmilch die Farbstoffe mit dem Eiweiß gefällt werden. Sie sind daraus durch Wasser nicht herauswaschbar, dagegen gehen sie nach kurzer Erwärmung des Ei-

¹⁾ Ph. Ellinger und W. Koschura, B. **66**, 315 [1933]. — Fluoreszierende Molke beschreiben auch O. Gerngroß und M. Schulz: Milchwirtschaftliche Forschungen **6**, 567 [1928].

²⁾ R. Kuhn, P. György u. Th. Wagner-Jauregg, B. **66**, 317 [1933]; O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Ztschr. **254**, 438 [1932].

³⁾ Lactoflavin-Lösungen sind beständig gegen Wasserstoffperoxyd, Brom, Chromsäure. Bei längerem Erhitzen mit Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Eisensalzen, sowie mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung werden die Farbstoffe allmählich zerstört. Permanganat greift in der Kälte langsam, beim Erwärmen schnell an.

⁴⁾ Die Lactoflavine werden ebenso, wie es Kuhn bei seinen Farbstoffen beschreibt, durch Natriumhyposulfit, sowie durch Zinkstaub reduktiv entfärbt.

⁵⁾ Hrn. Eckstein, Direktor der akadem. Kinderklinik Düsseldorf, danken wir auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Proben.

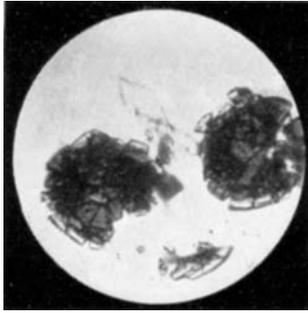


Fig. 1. Lactoflavin a.
Vergrößerung 200-fach.

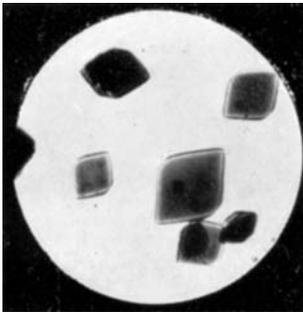


Fig. 2. Lactoflavin b.
Vergrößerung 48-fach.



Fig. 3. Lactoflavin c.
Vergrößerung 48-fach.

weiß-Niederschlag mit verd. Salzsäure in Lösung. Ganz anders bei der Kuhmilch. Wir können aus dem Quarkkäse der Kuhmilch durch 10-mal wiederholtes Waschen mit Wasser erhebliche Farbstoffmengen vollkommen herauswaschen, ohne daß eine folgende Säure-Hydrolyse weitere Farbstoffmengen in Lösung bringt^{5a)}. Diese Verhältnisse erscheinen uns beachtenswert. Es gibt also Verbindungen von Lyochromen mit Eiweiß (Chromo-proteide), wie sie auch O. Warburg und W. Christian in Händen hatten, bevor sie mit Methanol denaturieren⁶⁾.

Die Molke ist eine wohlfeile Quelle für Lyochrome⁷⁾. Leider wird dieser Vorteil im Ausgangsmaterial wettgemacht durch die Aufteilung des kostbaren Farbstoffmaterials in mehrere Vertreter der neuen Verbindungsklasse. Neben den in der 1. Mitteilung als Lyochrom a und b bezeichneten, künftig Lactoflavin a und b genannten Farbstoffen haben wir einen 3. Farbstoff aus Molke isolieren können (Lactoflavin c), der von den beiden anderen durch seine viel geringere Löslichkeit in Wasser ausgezeichnet ist. Lactoflavin c krystallisiert in rotbraunen, schmalen, in Sternchen- oder Libellenform zusammengesetzten lanzettförmigen Blättchen, bei langsamer Krystallisation in zentimetergroßen Krystallblättern, die wie Flugzeug-Tragflächen zusammenliegen. Einen Schmelzpunkt besitzt c ebenso wenig wie a und b. Die Trennung und Identifizierung der Lactoflavine stützt sich bei fehlendem Schmelzpunkt und vorläufig auch ohne die Möglichkeit einer ausgiebigen spektroskopischen Bestimmung auf Krystallbild und Analyse. Die Krystallbilder gehen aus den beiliegenden Abbildungen hervor. Für Lactoflavin c finden wir bei weitgereinigtem Material die Zusammensetzung 35.7% Kohlenstoff, 2.6% Wasserstoff, 31.3% Stickstoff, die annähernd für die Formel $[C_{19}H_{18}O_{12}N_{11}]_x$ stimmt. Lactoflavin b (1. Mitteilung) zeigt mit 35.65% Kohlenstoff, 3.3% Wasserstoff, 31.9% Stickstoff eine ähnliche Zusammensetzung, während a insbesondere durch seinen Stickstoffgehalt (21.6%) aus der Reihe fällt. b und c kommen in ihrer Zusammensetzung der Harnsäure (Kohlenstoff 35.7%, Wasserstoff 2.4%, Stickstoff 33.3%) nahe. Damit gewinnt eine Mutmaßung R. Kuhns²⁾, der zwischen den neuen Farbstoffen und den Pterinen von H. Wieland und G. Schöpf⁸⁾ eine Brücke zu schlagen versucht, an Boden. Der Hauptunterschied unserer Lactoflavine gegenüber der Harnsäure liegt abgesehen von ihrem Farbstoff-Charakter in ihrer größeren Wasser-Löslichkeit, insbesondere bei a und b. Ferner fallen die wäßrigen Lösungen der Lactoflavine auf Zusatz von Ammoniumchlorid nicht aus. Zu betonen ist, daß a und c sich schon in verd. Ammoniak spielend lösen, während b erst mit $n/1$ -NaOH glatt in Lösung geht. Es sind also schwach saure und stark saure Lyochrome zu unterscheiden.

Auffällig ist das Verhalten der neuen Farbstoffe bei der Murexid-Probe. Wenn man ein rohes, amorphes Lactoflavin-Gemisch mit konz. Salpeter-

^{5a)} Anmerk. bei der Korrektur: Technisches Casein enthält ebenfalls Lyochrome (vergl. K. T. Perkins „Protochrom“, Journ. biol. Chem. **43**, 237 [1920]) und zwar in einer Menge, die etwa dem Lyochrom-Gehalt der 10-fachen Molken-Menge entspricht. Die Ablösung der Farbstoffe vom Casein geschieht in gleicher Weise wie die Elution der Farbstoffe von der Fuller-Erde.

⁶⁾ O. Warburg u. W. Christian, Naturwiss. **20**, 980 [1932].

⁷⁾ Es fallen jährlich in Deutschland 1.5 Milliarden Liter Molke an (Chemiker-Ztg. **93**, 925 [1932]) mit ungefähr 1500 kg Lactoflavin.

⁸⁾ H. Wieland u. G. Schöpf, B. **58**, 2178 [1925], **59**, 2067 [1926].

säure eindampft, so erhält man nur spurenweise eine leichte Verfärbung. Der Rückstand bei der Murexid-Probe der krystallisierten Lactoflavine (b und c; a konnte nicht geprüft werden) dagegen ergibt mit Ammoniak schöne rote Lösungen (ähnlich der Farbe einer sauren Methyloange-Lösung). Die Farbe ist deutlich anders als die violettstichige bei der Murexid-Probe auf Harnsäure. Der Unterschied in den Farbtönungen ist nicht auf verschiedene Konzentrationen zurückzuführen. Ein weiterer Unterschied wird bemerkbar, wenn man nach der Murexid-Probe mit Salzsäure stark ansäuert und leicht erwärmt. Dabei wird die Murexid-Probe der Harnsäure wasserhell, die der Lactoflavine citronengelb. Anders wieder als die krystallisierten Lactoflavine verhält sich ein amorphes, weit gereinigtes Gemisch der leichter löslichen Farbstoffe, wie es aus Mutterlaugen bei der Umkrystallisation von Rohfarbstoffen anfällt. Selbst bei 5-mal wiederholtem Eindampfen mit konz. Salpetersäure ist nicht die Spur einer Rotfärbung zu erzielen. Die Fluorescenz bleibt ungeschwächt erhalten. Dagegen fällt die Murexid-Probe positiv aus, wenn man statt Salpetersäure ein Chlorat-Salzsäure-Gemisch verwendet. Die in der Murexid-Probe sich ausdrückenden Stabilitätsunterschiede der Lactoflavine verdienen Beachtung.

Bei der Aufarbeitung der rohen Lactoflavine fällt in geringer Menge eine Farbstoff-Fraktion an von charakteristischem Verhalten. Sie behält auf Zusatz starker Laugen ihre gelb-grüne Fluorescenz, während die bisher bekannten Lactoflavine auf Zusatz sowohl von Säuren als Laugen ihre spezifische gelbgrüne Fluorescenz verlieren. Neben den Farbstoffen von amphoterem Charakter treten also auch solche basischer Natur auf. Diese Erscheinung verknüpft die Lactoflavine mit den Lyochromen aus Harn (Uroflavine), über die von uns berichtet wird.

Schon bei den ersten orientierenden Isolierungsversuchen haben wir feststellen können, daß wäßrige Lyochrom-Lösungen langsamer an Licht ausbleichen als wäßrig-acetonische. Ebenso bleichen Lösungen, die mit Methyl- oder Äthylalkohol versetzt sind, am Licht sehr schnell. Man hat also besonders beim Arbeiten mit Aceton im Isolierungsgang auf Lichtausschluß zu achten. Dagegen sind Lösungen der Lactoflavine in Pyridin oder Eisessig ganz besonders licht-stabil. Entsprechend den Befunden von Warburg⁹⁾ geben auch Lactoflavine (untersucht wurden nur Rohfarbstoffe) nach Belichten ihrer alkalischen Lösungen Farbstoffsäuren an Chloroform ab¹⁰⁾. Wir finden im Chloroform entsprechend der Vielheit der Lactoflavine mehrere Farbstoffe. Das amorphe, feste Gemisch der Licht-Spaltlinge gibt keine Murexid-Reaktion, auch nicht mit Chlorat-Salzsäure.

Schon die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Lyochrome lassen eine beängstigende Mannigfaltigkeit erkennen. Es werden Beziehungen zwischen den bisher bekannten Vertretern Vereinfachungen bringen. Doch sei auf das unterschiedliche Verhalten der alkalischen Lyochrom-Lösungen beim Erhitzen aufmerksam gemacht. In unserer 1. Mitteilung beschreiben wir Entfärbung und Ammoniak-Entwicklung bei dieser Operation. Das Ausbleichen zeigen übereinstimmend auch Warburgs Farbstoff¹¹⁾ und Ovo-

⁹⁾ O. Warburg u. W. Christian, *Naturwiss.* **20**, 980 [1932].

¹⁰⁾ Versuche von F. Lieben und V. Getreuer, *Biochem. Ztschr.* **259**, 1 [1933], die das Verhalten von Purin-Derivaten im ultravioletten Licht untersuchen, verdienen in diesem Zusammenhang der Erwähnung.

¹¹⁾ O. Warburg u. W. Christian, *Biochem. Ztschr.* **258**, 496 [1933].

flavin¹²⁾. Warburg macht die wichtige Feststellung, daß Harnstoff auftritt, Ovoflavin liefert dagegen keine flüchtige Base.

Beschreibung der Versuche.

1. Isolierungsgang der Roh-Lactoflavine: 100 l Säure- oder Lab-Molke¹³⁾ mit 2 kg Fullererde verrühren und nach $\frac{1}{2}$ Stde. durch Zentrifugieren mit der Sharpless-Zentrifuge oder durch Sedimentation in 24 Stdn. von der Fullererde abtrennen. 3-maliges Waschen der Fullererde mit je 20 l Wasser. 2-maliges Waschen mit je 10 l Alkohol¹⁴⁾. Verrühren mit einem Gemisch von 10 l Pyridin, 2 l Wasser und 100 ccm Eisessig. Trennen von Fullererde und Elutionsflüssigkeit auf der Zentrifuge. 4–6-maliges Wiederholen der Elution. Gesammelte Eluate im Vakuum eindampfen auf 2–3 l¹⁵⁾. Dabei unter Umständen gegen Schluß der Operation Wasser zusetzen, um den Siedepunkt unterhalb 40° zu halten (azeotropes Gemisch). Verdünnen des Pyridin-Rückstandes mit der gleichen Menge Wasser. 24-std. Äther-Extraktion dieser Lösung. Sie entfernt Pyridin, Eisessig und neben anderem auch gefärbte Verunreinigungen. Danach durch Filtration Trennung von ausgefallener Fullererde und Eindampfung des hellbraunen, stark fluoreszierenden Filtrats im Vakuum bis nahezu zur Trockne. Aufnehmen des Rückstandes in 200 ccm Eisessig. Füllen unter tüchtigem Schütteln mit 1 l Aceton. Trennung von Lösung und Niederschlag durch Filtration oder Zentrifugieren. Waschen mit einem Aceton-Eisessig-Gemisch (6:1). Eindampfen der goldgelben Aceton-Eisessig-Lösung im Vakuum bis auf 100 ccm und Fällung mit 1000 ccm Aceton. Trennung wie oben. Eindampfen des Filtrats auf 50 ccm und Verdünnen mit 150 ccm absol. Alkohol. Stehenlassen über 2–3 Tage im Eisschrank. Der ausfallende Niederschlag ist manchmal gelb-braun lehmig, manchmal rot-gallertartig, ohne das die weitere Verarbeitung einen Unterschied erkennen läßt. Abtrennen des Niederschlags durch Zentrifugieren. Waschen mit Alkohol und Trocknen im Exsiccator. Man erhält 40–80 mg eines gelb-braunen Pulvers¹⁶⁾.

Bei Verarbeitung größerer Molken-Mengen stumpft man vor der Zugabe der Fullererde die Molke mit Ammoniak bis zur schwach sauren Reaktion ab und erreicht dadurch eine schnellere und vollständigere Sedimentation. Das verwandte Pyridin ist ein bei 116–129° übergehendes Gemisch von Pyridin-Basen. Die mit Aceton erhaltenen Fällungen schließen nennenswerte Mengen Farbstoff ein; denn die meisten Fällungen reißen die Lyochrome adsorptiv mit. Durch Lösen der käsigen Aceton-Fällungen in Eisessig und nochmaliges Füllen mit Aceton gewinnt man weitere Farbstoffmengen. Nach der ersten Acetonfällung ist meist die Fehling-Reaktion schon negativ (Milchzucker), die Biuret-Reaktion nur noch ganz schwach; nach der zweiten Aceton-Fällung liegen Lösungen vor, die von den gangbaren physiologischen Reaktionen neben einer undeutlichen Murexid-Probe (vgl. Aus-

¹²⁾ R. Kuhn, P. György u. Th. Wagner-Jauregg, B. 66, 576 [1933].

¹³⁾ Die beiden Molken-Arten zeigen keinen deutlichen Unterschied im Lactoflavin-Gehalt.

¹⁴⁾ Bei manchen Ansätzen gehen geringe Farbstoffmengen in die Waschflüssigkeiten.

¹⁵⁾ Bei größeren Ansätzen empfiehlt sich fraktionierte Elution.

¹⁶⁾ Die Ausbeuten schwanken stark, die Dauer des Isolierungsganges scheint ausschlaggebend zu sein.

führungen im allgemeinen Teil) nur noch die Jaffe-Reaktion auf Kreatinin aufweisen.

2. Aufarbeitung der Roh-Krystallisate: Was wir Roh-Krystallisat nennen, ist ein gelb-braunes Pulver, das unter dem Mikroskop keine deutliche krystalline Struktur zeigt. Man erhält daraus durch Erwärmen mit etwa 300 Tln. $n/1$ -Essigsäure auf 60° , Filtrieren und langsames Abkühlen die Krystalle von a und b, meist verunreinigt mit gelben Flocken, die von den Krystallen abgeschlemmt werden können. Auskochen des Filter-Rückstandes mit $n/1$ -Essigsäure liefert Lactoflavin c. Allerdings ist die Ausbeute an krystallisierten Präparaten gering und von Umständen abhängig, die wir noch nicht kennen. a überwiegt bei Verarbeitung nicht erhitzter Molke, b tritt vorzugsweise bei Molke auf, die zur Enteiweißung 5 Std. bei 90° gehalten wurde. Lactoflavin c ist bei fraktionierter Elution in den letzten Anteilen angereichert.

(Die Analysen wurden von Schoeller, Berlin ausgeführt.)

a) (Abbildung 1) Analyse Oktober 1932: Im Hochvakuum bei Zimmer-Temperatur über Schwefelsäure getrocknet: 4.880 mg Sbst.: 5.960 mg CO_2 , 1.750 mg H_2O , 0.021 mg Rest. — 4.158 mg Sbst.: 0.794 ccm N_2 (23° , 745 mm).

Gef. C 33.45, H 4.0, N 21.6.

b) (Abbildung 2). Analyse Dezember 1932, getrocknet wie a.

4.964 mg Sbst.: 6.490 mg CO_2 , 1.460 mg H_2O , Spur Rest. — 2.979 mg Sbst.: 0.815 ccm N_2 (21.5° , 765 mm).

Gef. C 35.65, H 3.3, N 31.9.

c) (Abbildung 3). Während a und b nur einmal umkrystallisiert wurden, konnte c 2-mal gereinigt werden. Analyse März 1933: getrocknet bei 70° im Vakuum.

4.608 mg Sbst.: 6.030 mg CO_2 , 1.080 mg H_2O , Spur Rest. — 1.905 mg Sbst.: 0.510 ccm N_2 (22.5° , 769 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{N}_{14}$ (634). Ber. C 36.0, H 2.8, N 30.9. Gef. C 35.7, H 2.6, N 31.3.

3. Die Mutterlaugen der Roh-Krystalle: Die essigsäure alkohol. Mutterlauge der Roh-Krystallisate enthält noch erhebliche Mengen intensiv fluoreszierender Körper, deren Aufarbeitung zwar bisher keine krystallisierten Stoffe ergeben hat, die wir aber in ihrer weiteren Verarbeitung kurz schildern möchten. Die Lösung unterliegt einer eigentümlichen Spontan-Zersetzung, die im Lauf von 3—4 Wochen im Eisschrank oder bei kurzem Erwärmen auf 40° eine wasser-unlösliche, in Äther lösliche Substanz liefert.

Durch Eingießen der alkohol. Mutterlaugen in Äther gewinnt man ein braun-rotes Harz, während geringe Farbstoffmengen und etwas Kreatinin in Äther-Alkohol-Gemisch gelöst bleiben. Bei der Verarbeitung des Harzes geht man zunächst so vor, daß man die konz. wäßrige Lösung mit Chloroform ausschüttelt, wodurch stark dunkel gefärbte Zersetzungsprodukte entfernt werden. Nachfolgende Extraktion mit Amylalkohol liefert eine weitere Fraktionierung. Kreatinin kann quantitativ von den Farbstoffen getrennt werden, wenn man den trocknen Farbstoff-Rückstand mit trockenem Pyridin behandelt. Dabei gehen nur die Farbstoffe und zwar fast vollkommen ins Pyridin. Es sei bemerkt, daß Kreatinin besonders bei der Verarbeitung gekochter Molke in bedeutenden Mengen auftritt.

Von den Fällungsmitteln, die zur weiteren Reinigung und gegebenenfalls zur Isolierung aus Mutterlaugen Verwendung finden können, sind nach unseren Erfahrungen

nur das Gold- und Platinsalz brauchbar, ohne daß es uns bisher gelungen ist, solche Salze, die in Form roter bzw. gelber Fällung auftreten, in kristallisiertem Zustand zu gewinnen. Zur Vorsicht bei Schwermetall-Fällungen rät die Tatsache, daß durch die Schwefelwasserstoff-Behandlung (auch ohne vorhergehende Fällung) ein Teil der Farbstoffe in Chloroform löslich wird.

Wir danken der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft bestens für die Gewährung eines Forschungs-Stipendiums an den einen von uns, sowie der Ella-Sachs-Plotz-Foundation für ihre Unterstützung.

168. M. H. Palomaa und R. Leimu:
Studien über äther-artige Verbindungen, X. Mitteil.¹⁾: Reaktions-Geschwindigkeit aliphatischer Säurehalogenide (Vorläuf. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Turku, Suomi (Finnland).]

(Eingegangen am 19. April 1933.)

Die Reaktions-Geschwindigkeit der Säurehalogenide ist in der aromatischen Reihe vielfach²⁾, in der aliphatischen dagegen nur ausnahmsweise³⁾ zahlenmäßig festgelegt worden. Der Bestimmung in der aliphatischen Reihe hinderlich ist die große Geschwindigkeit der Reaktionen⁴⁾ und der Mangel an passenden Lösungsmitteln⁵⁾ gewesen. Wir haben nun gefunden, daß die Reaktion der aliphatischen Säurechloride und -bromide mit Äthylenchlorhydrin genügend langsam vor sich geht (vergl. dazu VIII. Mitteil.), und daß als Lösungsmittel dabei vorteilhaft Dioxan angewendet werden kann.

Wir haben zunächst einige Carbonsäurehalogenide der Typen $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{CO} \cdot \text{Hal}$ (I—III, VIII), $\text{Cl} \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ (IV, V) und $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ (VI, VII) in bezug auf die Geschwindigkeit ihrer Alkoholyse mit Äthylenchlorhydrin, in einem Falle auch mit Methylalkohol (VI B, Lösungsmittel Methylalkohol), untersucht: $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{Hal} + \text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl} = \text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl} + \text{Hal} \cdot \text{H}$.

¹⁾ IX. Mitteil.: Palomaa u. Aalto, B. **66**, 468 [1933].

²⁾ Über die Hydrolyse s. insbesondere Berger u. Olivier, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **46**, 516 [1927], und Olivier, *ibid.* **48**, 227 [1929]; daselbst auch Literatur. — Über die Reaktionen mit Alkoholen und Phenolen s. u. a. Norris u. Mitarbeiter, *Journ. Amer. chem. Soc.* **47**, 837 [1925], **49**, 2640 [1927], **50**, 1813 [1928], **52**, 268 [1930]; Bernoulli u. Goar, *Helv. chim. Acta* **9**, 730 [1926]; vergl. dazu van Duin, C. **1927**, II 247. — Über die Reaktionen mit Anilin s. Ott, B. **55**, 2122 [1922]; Ebel, B. **60**, 2079 [1927]. — Reaktionen mit Kaliumjodid: Conant u. Kirner, *Journ. Amer. chem. Soc.* **46**, 251 [1924].

³⁾ Bassett u. Taylor, *Journ. chem. Soc. London* **1929**, 1568, haben die Reaktions-Geschwindigkeit des Acetylbromids mit Naphtholen in ätherischer Lösung gemessen. Wegen der Nebenreaktionen waren die Konstanten nur im Anfang befriedigend. In einem anderen Versuch wurde Benzol als Lösungsmittel angewendet. — Über die Bestimmungen der Zeit der halben Periode analoger Reaktionen in Äthylacetat-Lösung s. Bassett u. Mitarbeiter, *ibid.* **1930**, 1313, **1931**, 2516, **1932**, 2945.

⁴⁾ vergl. z. B. Norris u. Morton, *Journ. Amer. chem. Soc.* **50**, 1795 [1928].

⁵⁾ Bassett u. Taylor, l. c., fanden z. B., daß Äther als Lösungsmittel von Acetylbromid angegriffen wird. Viele Lösungsmittel haben weiter den Nachteil, daß sie nicht mit Wasser mischbar sind.