

peratur stehengelassen. Im Verlaufe einiger Wochen konnten so drei Kristallisationen gewonnen werden. Ausb. 5.0 g = 24.2% d. Th. Derbe, rötlich-gelbe Würfel vom Schmp. 135°.

2.008 mg Sbst.: 0.147 ccm N (21°, 744 mm). — 13.680 mg Sbst.: 9.330 mg AgJ.  
 $C_{24}H_{36}O_3N_4J_2$  (682.16). Ber. N 8.21, J 37.21. Gef. N 8.32, J 36.87.

Die Charakterisierung geschah wiederum als Dipikronolat des entspr. „Dihydroxyläthers“. Schmp. des Dipikronolats: 264—266° (Zers.).

3.127 mg Sbst.: 0.482 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{44}H_{60}O_{13}N_{12}$  (954.496). Ber. N 17.61. Gef. N 17.96.

#### Bestimmung der relativen Oberflächenspannung.

Die relative Oberflächenspannung wurde mit dem Stalagmometer nach Traube bei Zimmertemperatur (18—20°) gemessen.  $\sigma$  ergibt sich aus der Formel:

$$\sigma = \frac{z w}{z} \cdot s,$$

wenn  $z w$  = Tropfenzahl des Wassers,  $z$  = Tropfenzahl der Lösung und  $s$  = das spezif. Gew. der Lösung ist. Letzteres wurde mit dem Pyknometer bei 20° bestimmt. Die „Dipyridinium“-Verbindungen und Vergleichskörper wurden in 0.05-mol. wäßriger Lösung gemessen.

## 49. K. W. Merz und Karl Günter Krebs: Beitrag zur Halbmikro-Acylbestimmung.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1937.)

Bei Untersuchungen über das Glykosid Loganin waren die Acyle seiner Benzoyl- und Acetylverbindungen quantitativ zu bestimmen. Da das Glykosid wahrscheinlich eine Lactongruppe enthält<sup>1)</sup>, eine Vermutung, die durch die Analysen zu erhärten war, konnte der einfache Weg der alkalischen Verseifung mit anschließender Titration nicht beschritten werden. Die von R. Kuhn und H. Roth<sup>2)</sup> angegebene und auch von uns in anderen Fällen mit bestem Erfolg angewendete Methode versagte im vorliegenden Falle zunächst, sowohl beim Verseifen in saurem wie in alkalischem Medium. Beim Spalten unserer Acylverbindungen mit starken Säuren ( $H_2SO_4$  bzw. HCl) trat alsbald unter tiefer Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches Zersetzung ein, was im Einklang mit früheren Untersuchungen stand<sup>3)</sup>. Die Verwendung stärker verdünnter Schwefel- oder Salzsäure und auch verdünnter oder konzentrierter Phosphorsäure scheiterte an der schweren Benetzbarkeit der Acylverbindungen.

Mit der von Freudenberg und Mitarbeitern<sup>4)</sup> zur Verseifung empfindlicher Acetylverbindungen, speziell der Zucker und Gerbstoffe, emp-

<sup>1)</sup> Merz u. Krebs, Arch. Pharmaz. **275**, 217ff. [1937].

<sup>2)</sup> B. **66**, 1274 [1933].

<sup>3)</sup> Merz u. Krebs, l. c., S. 222.

<sup>4)</sup> K. Freudenberg u. M. Harder, A. **433**, 230 [1923]; K. Freudenberg u. E. Weber, Ztschr. angew. Chem. **38**, 280 [1925].

fohlenen *p*-Toluolsulfonsäure in alkoholischem Medium, also gemäß der Perkin'schen Umesterungsmethode<sup>5)</sup>, wurden beim Acetyl-loganin, vor allem bei der Makrobestimmung<sup>6)</sup>, ausgezeichnete Ergebnisse erhalten.

Versucht man mit 25-proz. *p*-Toluolsulfonsäure<sup>7)</sup> in wäßrigem Medium zu verseifen, so gelingt dies zwar bei den Acetylverbindungen, nicht jedoch bei den Benzoesäure-estern; die Perkin-Freudenbergsche Methode (Umesterung) ist ja auf Benzoylverbindungen sowieso nicht ohne weiteres anwendbar. Aber auch bei der Analyse der Acetylverbindungen mit der wäßrigen *p*-Toluolsulfonsäure — auch 50-proz. wurde versucht — machte sich die Schwerbenetzbarkeit des Substrates recht unangenehm bemerkbar, so daß die Verseifung unverhältnismäßig lange Zeit in Anspruch nahm<sup>8)</sup>.

Kuhn und Roth haben daher bei ihrer Methode zur Acylbestimmung auch die Verseifung in alkalischem Medium berücksichtigt. Hält man sich jedoch bei der Analyse sehr empfindlicher Substanzen, wie im vorliegenden Fall, genau an die angegebene Arbeitsvorschrift, so bekommt man deswegen Fehlergebnisse, weil zum Ansäuern nach der alkalischen Verseifung Schwefelsäure angewendet wird und durch sie wiederum die erwähnten Zersetzungerscheinungen eintreten.

Bei den sehr guten Erfahrungen, die man in den meisten Fällen mit der Methode von Kuhn und Roth macht, handelte es sich also darum, dieses Verfahren so zu verändern, daß es auch für höchst labile Substanzen anwendbar wird.

Dies läßt sich dadurch erreichen, daß man nach der alkalischen Hydrolyse statt der von Kuhn und Roth ausschließlich verwendeten Schwefelsäure entweder *p*-Toluolsulfonsäure oder Phosphorsäure<sup>9)</sup> als schwächere und vor allem nicht flüchtige Mineralsäure benutzt. Mit beiden Säuren wurden schließlich recht gute Ergebnisse erzielt. Anfangs lagen die Werte bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure allerdings durchgehend etwas zu hoch. Es lag nahe, den Grund dafür in der Abspaltung geringer Mengen schwefliger Säure zu suchen, wie das von Pregl und Soltys<sup>7)</sup> vermutet wurde und auch hier wieder, allerdings nur bei Verwendung von Schwefelsäure, beobachtet werden konnte. Bei Anwendung von *p*-Toluolsulfonsäure<sup>10)</sup> konnte SO<sub>2</sub> nicht nachgewiesen und der Mehrverbrauch von Lauge also nicht auf ihre Zersetzung bezogen werden. Es war vielmehr wahrscheinlicher, daß die geringen Überwerte (1—1.5%) entweder in Übereinstimmung mit Befunden von A. Friedrich u. H. Sternberg<sup>11)</sup> auf Zersetzung der Substanz, sei es schon beim Erhitzen im alkalischen oder erst im sauren Milieu<sup>12)</sup>, und zu weitgehendem Einengen bei der Destillation beruhen, oder beim Arbeiten in alkoholischer Lösung auf Oxydation des Al-

<sup>5)</sup> W. H. Perkin jun., *Proceed. chem. Soc.* **20**, 171 [1904]; *Journ. chem. Soc. London* **85**, 1462 [1904]; **87**, 107 [1905].      <sup>6)</sup> Merz u. Krebs, *l. c.*, S. 229.

<sup>7)</sup> Pregl u. Soltys, *Mikrochemie* **7**, 1 [1929].

<sup>8)</sup> vergl. auch Kuhn u. Roth, *l. c.*, S. 1274.

<sup>9)</sup> vergl. Richard Meyer u. Ernst Hartmann, *B.* **38**, 3956 [1905]; Kögl u. Postowsky, *A.* **440**, 34 [1924].

<sup>10)</sup> Es wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure Schering, *Schmp.* 104—105°, gearbeitet.

<sup>11)</sup> *Biochem. Ztschr.* **286**, 20 [1936].

<sup>12)</sup> vergl. Freudenberg u. Harder, *l. c.*, S. 231.

kohols (Durchleiten von Luft) bei übermäßig langem Verseifen zurückzuführen sind<sup>13)</sup>.

Diese Fehlerquellen lassen sich auf folgende Weise ausschalten:

1. Bei der Verseifung und der nachfolgenden Destillation arbeitet man nicht in so konzentrierter Lösung, wie Kuhn und Roth (5—7 ccm) angeben, sondern man verwendet auf 20—40 mg Substanz 20—25 ccm Flüssigkeit. Beim Abdestillieren der flüchtigen Säuren muß bereits nach dem Einengen auf 15—20 ccm die entsprechende Menge Wasser nachgegeben werden, während Kuhn und Roth bis auf 2—3 ccm einengen lassen.

2. Die Verwendung von Alkohol als Lösungsmittel ist nach Möglichkeit zu vermeiden. Wo sie unumgänglich ist, muß das Durchleiten von Luft während der Verseifung unterlassen bzw. auf ein Minimum beschränkt werden, oder man muß statt mit Luft mit einem inerten Gas (N<sub>2</sub>) arbeiten. Weiterhin empfiehlt es sich, die Dauer der Verseifung nicht unnötig lange auszudehnen. Erfahrungsgemäß reichen im allgemeinen für O-Acyle 15, für N-Acyle 45 bis 60 Min. aus. In Übereinstimmung mit Meyer und Hartmann (l. c.) erwies sich Methanol vorteilhafter als Äthanol.

Nach Abschluß dieser Versuche wurden wir auf eine Arbeit von E. P. Clark<sup>14)</sup> aufmerksam, die allerdings insofern nichts Wesentliches zu der behandelten Fragestellung beiträgt, als in ihr nur Befunde über Acetylbestimmungen mitgeteilt werden, deren Fehlergrenze zum mindesten nicht geringer ist als bei den von anderen Autoren mitgeteilten Methoden. Überdies ist die von Clark als „different principle“ neu herausgestellte alkalische Verseifung im Prinzip von Kuhn und Roth (l. c.) angegeben. Ähnliches gilt auch für die von Clark zum Abdestillieren der Essigsäure angegebene Schwefelsäure-Magnesiumsulfat-Lösung. Jedenfalls haben wir bei unseren empfindlichen Acetylverbindungen mit der Clarkschen Methode keine Vorteile gesehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich zur Bestimmung von Acylgruppen in empfindlichen organischen Substanzen folgende Verfahren, die auf eine Abänderung der Methode von Kuhn und Roth hinauslaufen, recht gut bewährt haben:

1) Verseifung in saurem Medium: 20—40 mg Acylverbindung wurden in der von Kuhn und Roth<sup>15)</sup> beschriebenen Apparatur mit 15 ccm 25-proz. wäßriger *p*-Toluolsulfonsäure-Lösung verseift. (Dauer: O-Acyl: bis 30 Min.; N-Acyl: bis 180 Min.) Abdichtung der Apparatur und Durchleiten von Luft (bzw. N<sub>2</sub>) erfolgte in der von Kuhn und Roth angegebenen Weise. Nach beendigter Verseifung wurde der Kühler mit 5—10 ccm H<sub>2</sub>O ausgespült, umgesetzt und die organische Säure dann portionsweise und unter jeweiligem Ersatz des Destillats durch eine gleiche Menge Wasser abdestilliert:

- |    |               |      |        |           |
|----|---------------|------|--------|-----------|
| 1) | 4 × 6—7 ccm = | etwa | 25 ccm | Destillat |
| 2) | 4 × 6—7 „ =   | „    | 25 „   | „         |
| 3) | 3 × 6—7 „ =   | „    | 20 „   | „         |
| 4) | 2 × 6—7 „ =   | „    | 13 „   | „         |

<sup>13)</sup> vergl. auch Meyer u. Hartmann, l. c., S. 3956.

<sup>14)</sup> Ind. engin. Chem. Analyt. Edit. 8, 487 [1936] (C. 1937 II, 3492).

<sup>15)</sup> l. c., S. 1274; Gattermann-Wieland, „Praxis d. organ. Chemikers“, 24. Aufl. S. 88.

Die Destillation wird aber erst dann abgebrochen, wenn bei der Titration von weiteren 6—7 ccm Destillat nicht mehr als 0.05—0.08 ccm  $n_{50}$ -carbonatfreier NaOH verbraucht werden.

2) Verseifung in alkalischem Medium: Dieselbe Menge Substanz wurde in gleicher Weise mit 10 ccm  $n_{17}$ -KOH unter Zugabe von 10 ccm  $H_2O$ , das notfalls (s. o.) durch absolutes, säurefreies Methanol ersetzt werden muß, verseift. (Dauer: O-Acylyl: 15 Min.; N-Acylyl: 45—60 Min.) Ausspülen des Kühlers mit 5 ccm  $H_2O$ . Nach dem Erkalten muß beim Arbeiten in Methanol vor dem Ansäuern der Alkohol abdestilliert werden. Dann wird mit der hinreichenden Menge konz.  $H_3PO_4$  oder fester *p*-Toluolsulfonsäure angesäuert und die flüchtige organische Säure wie unter 1) übergetrieben und titriert.

Zum Schluß sollen einige Beleganalysen mitgeteilt sein:

Substanz	Formel (Mol.-Gew.)	Einwaage g	Acyl gef.: g	Acyl gef.: %	Acyl ber.: %	Fehler %
1) Saure Verseifung						
Penta- acetyl- loganin	$C_{17}H_{21}O_{10}(OC.CH_3)_5$ (600.28)	0.0373	0.0134	35.99	35.83	+ 0.16
		0.0310	0.0111	35.82	35.83	—0.01
		0.0326	0.0117	35.86	35.83	+ 0.03
2) Alkalische Verseifung						
Penta- acetyl- loganin	$C_{17}H_{21}O_{10}(OC.CH_3)_5$ (600.28)	0.0297	0.0106	35.72	35.83	—0.11
		0.0285	0.0102	35.79	35.83	—0.04
		0.0309	0.0111	35.80	35.83	—0.03
Penta- benzoyl- loganin	$C_{17}H_{21}O_{10}(OC.C_6H_5)_5$ (910.36)	0.0256	0.0148	57.93	57.69	+ 0.24
		0.0315	0.0182	57.87	57.69	+ 0.18
		0.0222	0.0128	57.83	57.69	+ 0.14
Hexa- benzoyl- loganin	$C_{17}H_{20}O_{10}(OC.C_6H_5)_6$ (1014.39)	0.0278	0.0173	62.32	62.13	+ 0.19
		0.0238	0.0148	62.21	62.13	+ 0.08
		0.0246	0.0153	62.17	62.13	+ 0.04
Hippur- säure	$C_2H_4O_2N(OC.C_6H_5)$ (179.0)	0.0314	0.0185	58.96	58.66	+ 0.30
		0.0292	0.0172	58.99	58.66	+ 0.33
		0.0305	0.0180	59.14	58.66	+ 0.48

### 50. Yasuhiko Asahina und Tyotaro Tukamoto: Über den Isoaminocampher.

[Aus d. Pharmazent. Institut d. Universität Tokio.]  
(Eingegangen am 11. Dezember 1937.)

Durch Einwirkung von starken Mineralsäuren auf Campheroxim oder Campholennitril oder auch auf Campholenamid erhielt F. Tiemann<sup>1)</sup> eine Base  $C_{10}H_{17}ON$ , die er als ein Aminoderivat des Camphers betrachtete und „Isoaminocampher“ nannte. Durch Einwirkung von Hydroxylamin erhielt er daraus das Oxim  $C_{10}H_{17}O_2N$  in zwei Formen und erklärte dessen Bildung allerdings mit Vorbehalt so, daß der Sauerstoff des Ketocarboxyls im Isoaminocampher gegen die Oximinogruppe ausgetauscht worden und gleichzeitig an Stelle einer primären Aminogruppe ein Hydroxyl getreten ist. Zum Beweis

<sup>1)</sup> B. 30, 321 [1897].