



Abbild. 3. Apparatur zur Aufnahme der Spektren von verflüssigten Gasen.

eines Dewargefäßes¹⁶⁾ mit ihren intensitätsmindernden Reflexionen zu umgehen, wurde zur Aufnahme der notwendigen Kühlflüssigkeit (Methanol) ein einwandiges Glasgefäß benutzt, in dem das Raman-Röhrchen mit einem Gummistopfen befestigt war. Dies war mit einem geschwärzten Metallmantel mit den notwendigen Ein- und Austrittsöffnungen für das Licht umgeben. Um das Beschlagen dieser Stellen mit Luftfeuchtigkeit zu vermeiden, wurden sie mit einem sorgfältig getrockneten Gasstrom umspült. Gekühlt wurde mit einem Gemisch von Äther-Trockeneis, das sich in einem im Deckel befindlichen metallischen Halbzylinder befand, der in die Kühlflüssigkeit tauchte und gleichzeitig als Spiegel zur vollständigen Ausnützung des Primärlichts diente. Die Aufnahmen wurden mit der kleinen Kamera $f = 12$ cm des Spektrographen für Physiker von C. Zeiss ausgeführt; die Temperatur wurde hierbei auf ungefähr 10° unter dem Siedepunkt gehalten. Die Belichtungszeiten betragen mehrere Stunden. Es wurden schwache Spektren mit merklichem Untergrund erhalten, die wahrscheinlich nicht ganz vollständig sind, indem die schwächsten Linien im Untergrund nicht zu beobachten waren. Dies trifft vor allem für das Frequenzgebiet $1000-1300\text{ cm}^{-1}$ beim Propylfluorid zu.

48. Herbert Brintzinger und Mathilde Götze: Die Anwendung der Diasolyse.

[Aus dem Institut für technische Chemie der Friedrich Schiller-Universität, Jena.]
(Eingegangen aus Heidenheim/Brenz am 23. September 1946.)

Die von H. Brintzinger und H. Beier entdeckte Diasolyse eignet sich als präparatives Verfahren zur Gewinnung von Wirkstoffen aus Pflanzenteilen und tierischen Organen, sowie zur Trennung von Isomeren und auch zur Trennung neutraler, basischer und saurer bzw. phenolischer organophiler Stoffe.

Die Diasolyse¹⁾ ist der Vorgang des Hindurchlösens organophiler Stoffe durch Lösungsmembranen, wobei das Hindurchlösen ohne Zuhilfenahme von Poren durch das Membranmaterial selbst — Gummi-, Kautschuk-, Kunststoff-Hülsen oder -Folien — erfolgt. Alle in dem betreffenden Membranmaterial nicht löslichen Stoffe, insbesondere alle ausgesprochen hydrophilen Stoffe, wie Salze, Zucker, Säuren und dergl. sowie alle kolloiden Stoffe vermögen nicht zu diasolysieren, sind also leicht und quantitativ von den diasolysierenden Stoffen abzutrennen. Die Geschwindigkeit¹⁾ des Diasolysevorgangs ist abhängig von dem Verhältnis der Löslichkeit des diasolysierenden Stoffes im ursprünglichen Lösungsmittel zu der im Membranmaterial und zu der in der Außenflüssig-

¹⁶⁾ J. Goubeau u. J. Karweil, Ztschr. physik. Chem. [B] 40, 376 [1938].

¹⁾ H. Brintzinger u. H. Beier, Koll.-Ztschr. 79, 324 [1937].

keit. Bei guter Löslichkeit im Membranmaterial und in der Außenflüssigkeit kann die Diasolysegeschwindigkeit sehr groß sein; sie läßt sich variieren je nach der Art der Membran und des Lösungsmittels.

Während für die Ausarbeitung der Diasolysenmethode und die Ermittlung der Diasolysengesetze eine Apparatur benutzt wurde, die ähnlich der von H. Brintzinger²⁾ für die Dialysenmethode und die Messung des Dialysenkoeffizienten²⁾ entwickelten Apparatur war, wird für die angewandte Diasolyse ein Extraktionsapparat nach Soxhlet benutzt, in dessen mittleren Teil ein Membranbeutel eingehängt wird, der mit der Lösung oder Aufschlammung des zu diasolysierenden Präparats gefüllt ist. Als Außenlösungsmittel dient die die Membran außen umspülende, aus dem Rückflußkühler in den Mittelteil des Apparats fließende Flüssigkeit, die nach Erreichen einer apparativ bedingten Höhe in den Destillierkolben abgehebert wird. Der Mittelteil ist hinsichtlich seines Durchmessers auf die Größe der Membranbeutel so abzustimmen, daß die Abhebungen günstig schnell aufeinander folgen. Die Membranbeutel sollen also den Mittelteil so ausfüllen, daß zwischen Membran und Glaswand nur eine dünne Lösungsmittelschicht Platz hat, die sich infolgedessen oft erneuern muß. Die Abhebungen erfolgen so etwa 20 – 24 mal in der Stunde. Innenlösungsmittel ist die im Membranbeutel befindliche Flüssigkeit, die den zu diasolysierenden Stoff gelöst enthält bzw. das in den Membranbeutel eingefüllte, zerkleinerte, den zu diasolysierenden Stoff enthaltende Material umgibt, also Extraktions- und Transportmittel für den betreffenden Stoff zur Membran hin ist. Als Diasolysemembran eignet sich am besten der im Handel erhältliche, sehr dünne und seiner Form wegen zum Einhängen in den Soxhlet-Apparat sehr geeignete Präservativgummi. Zur Erreichung eines möglichst günstigen Diasolyseeffekts ist als Außenflüssigkeit ein für den zu diasolysierenden Stoff möglichst gutes, als Innenlösungsmittel dagegen ein weniger gutes Lösungsmittel anzuwenden.

Als Beispiele sind nachstehend die Verfahren zur Gewinnung von Wirkstoffen aus Pflanzenteilen, zur Trennung von Isomeren sowie zur Trennung neutraler, basischer und saurer Verbindungen beschrieben. Die Beispiele sollen einen Hinweis auf die durch die neue Arbeitsmethode geschaffenen Möglichkeiten geben.

I. Gewinnung von Wirkstoffen aus Pflanzenteilen und tierischen Organen durch Diasolyse.

Wirkstoffe organophilen Charakters lassen sich aus Pflanzenteilen und tierischen Organen durch Diasolyse gewinnen.

1) Carotin aus Möhrenwurzeln (*Daucus Carota*): Zerkleinerte Möhren werden mit wäbr. Methanol (etwa 1 : 1) als Innenlösungsmittel im Gummibeutel der Diasolyse ausgesetzt; als Außenlösungsmittel dient Methanol. Es tritt sehr schnell ein gelber Farbstoff durch die Membran hindurch. Nach 10–12 Stdn. wird die Diasolyse beendet. Das organische Lösungsmittel wird i. Vak. bei Raumtemperatur abgesogen. Als Rückstand verbleiben orangefarbene, gut ausgebildete, große, zu Sternchen angeordnete Krystalle, daneben noch wenig eines körnigen, gelbbraunen Anteils, sowie etwas Öl. Das Chromatogramm, auf Tonerde entwickelt, zeigt drei Zonen, von denen zwei mit Antimon(III)-chlorid, in Chloroform gelöst, die für Carotin charakteristische Blaufärbung geben (α - und β -Carotin). Mit Hilfe der Diasolyse läßt sich also ohne irgendeine Vorbehandlung, außer der mechanischen Zerkleinerung, ein Rohcarotin gewinnen, das frei von Zuckern, Salzen und anderen hydrophilen Stoffen ist.

2) Gentisin und Gentisein aus Enzianwurzel (*Radix Gentianae*): Getrocknete Enzianwurzel wird gepulvert und mit verd. wäbr. Alkohol als Innenlösungsmittel und reinem Alkohol als Außenlösungsmittel der Diasolyse durch eine Gummimembran im Soxhlet-Apparat unterworfen. Die Diasolyse wird in zwei Fraktionen durchgeführt, da die in der Enzianwurzel vorhandenen hellgelben Bitterstoffe mit Vorsprung vor den graugrünen Pflanzenfarbstoffen durch die Membran diasolysieren. Nach etwa 20-stdg. Diasolyse ist der weitaus größte Teil der Bitterstoffe in der Außenflüssigkeit, während in der zweiten Fraktion, die durch eine weitere Diasolyse mit neuem Außenlösungsmittel erhalten wird, wesentlich weniger Bitterstoffe, dafür aber beträchtliche Mengen grau-

²⁾ H. Brintzinger u. Mitarbb., *Ztschr. anorg. Chem.* 168, 145, 150 [1927]; 181, 239 [1929]; 196, 33 [1931]; 224, 97, 103 [1935]; 232, 415 [1937].

grüner Pflanzenfarbstoffe enthalten sind. Der Beutelinhalt ist dann an Bitterstoffen weitgehend verarmt. Durch eine zweite fraktionierte Diasolyse der ersten Diasolysefraktion läßt sich praktisch reiner Bitterstoff der Enzianwurzel gewinnen. Auch aus der zweiten Fraktion lassen sich durch erneute fraktionierte Diasolyse noch beträchtliche Bitterstoffmengen erhalten.

3) Opium: Die Diasolyse von Opium aus Wasser bzw. sehr verd. Alkohol als Innen- und Alkohol als Außenlösungsmittel, die 14 Stdn. durchgeführt wurde, gab eine tiefgelbe alkohol. Lösung, in der durch Farbreaktionen³⁾ folgende Alkaloide qualitativ festgestellt werden konnten: Papaverin, Kryptopin, Narcein, Codein, Thebain und als Hauptanteil Morphin. Die übrigen Opiumalkaloide konnten nicht nachgewiesen werden; offenbar diasolysieren sie infolge der sehr geringen Menge, in der sie im Opium vorhanden sind, nur sehr langsam, so daß ihr Gehalt im Diasolysat für eindeutige Nachweisreaktionen nicht ausreicht.

II. Isomerentrennung durch Diasolyse.

Durch die im Anschluß an die Entdeckung des Diasolysevorgangs¹⁾ und der Diasolysegesetze²⁾ gemachte Beobachtung, daß die Geschwindigkeit der Diasolyse isomerer Verbindungen sehr verschieden groß sein kann — z.B. ist der Diasolysekoeffizient von *o*-Nitro-phenol etwa vierzigmal größer als der von *p*-Nitro-phenol — bietet sich eine neue präparative Möglichkeit zur Trennung isomerer Verbindungen, sofern es sich um organophile Stoffe handelt.

Als Beispiel für eine solche Isomerentrennung sei im folgenden die Aufarbeitung eines Gemischs von *o*- und *m*-Nitrilanilin beschrieben. Da *m*-Nitrilanilin, sowie in noch stärkerem Maße *o*-Nitrilanilin wasserdampfvlüchtige Stoffe sind, bestand in diesem Falle die Gefahr, daß die im Soxhlet-Destillierkolben befindlichen Nitrilaniline mit dem Dampf der Extraktionsflüssigkeit z.Tl. nach oben destillieren, wodurch als Außenflüssigkeit nicht reines Lösungsmittel, sondern eine Nitrilanilin-Lösung die Membran umspülen würde, so daß die Diasolysiergeschwindigkeit beträchtlich verringert würde. Um dies zu vermeiden, wurde in den Hals des Mittelstücks der Apparatur ein Kohlefilter eingebaut, das die Nitrilaniline durch Adsorption abfängt. Als hierfür besonders geeignete Kohle fanden wir Carbotex AC granuliert (Hiag, Frankfurt/M.), die in zwei Schichten von je 5 bis 10 mm Höhe zwischen Glaswolle in den Verbindungsschliff zwischen dem Destillierkolben und dem Mittelteil eingebaut wurde.

Das an die Kohle adsorbierte Nitrilanilin läßt sich mit höchstens 2% Verlust mit einem Gemisch von Benzol und Methanol (3:1) wieder eluieren. Wir kontrollierten den Verlauf der Diasolyse beider Nitrilaniline durch die Untersuchung des Beutelinhalts. Dies geschah einerseits durch Ermittlung des Gesamtgehalts an Nitrilanilin durch Diazotieren, während andererseits in einem Parallelversuch der Anteil an *m*-Nitrilanilin durch Bromieren bestimmt wurde. Der Unterschied entsprach dem Gehalt an *o*-Nitrilanilin⁴⁾.

Als Lösungsmittel wurde innen Wasser, außen Methanol angewandt. Den Verlauf der Diasolyse bei Anwendung gleicher Mengen von *o*- und *m*-Nitrilanilin (je 0.2 g) gibt die Tafel I wieder:

Tafel 1. Diasolyse von *o*- und *m*-Nitrilanilin (50:50).

Stdn.	Gesamtrückstand		Darin enthalten			
	Gesamtmenge g	% d. Einwaage	<i>m</i> -Verb. g	<i>o</i> -Verb. g	<i>m</i> -Verb. %	<i>o</i> -Verb. %
2	0.336	84	0.196	0.140	58	42
4	0.281	72	0.193	0.088	69	31
6	0.221	55	0.190	0.031	86	14
8	0.184	46	0.175	0.009	95	5
10	0.161	40	0.155	0.006	96	4
12	0.147	37	0.144	0.003	98	2
14	0.135	34	0.133	0.002	99	1

³⁾ G. Klein, Handbuch der Pflanzenanalyse III, I, S. 618 (Wien 1933).

⁴⁾ W. M. Skwirskaja, Ind. d. organ. Chem. (russ.: Promyschlennost Organitscheskoj Chimi) 1, 163 [1936].

Diasolysiert man also ein Gemisch von *o*- und *m*-Nitranilin, die beide zu 0.2 g in Wasser gelöst sind, so befindet sich nach 14 Stdn. eine Lösung im Membranbeutel, in der neben 0.133 g *m*-Nitranilin nur noch 0.002 g *o*-Nitranilin enthalten sind. Das Verhältnis 50 : 50 hat sich also nach 98.5 : 1.5 verschoben. Das Diasolysat enthält nach 4-stdg. Diasolyse 0.112 g *o*-Nitranilin neben 0.007 g *m*-Nitranilin, nach 14 Stdn. 0.198 g *o*-Nitranilin und 0.067 g *m*-Nitranilin.

Durch eine zweite Diasolyse sowohl der Innen- als auch der Außenlösung läßt sich praktisch reines *o*- und *m*-Nitranilin gewinnen.

Geht man anstatt vom Mischungsverhältnis 50 : 50 der beiden Isomeren von einem anderen Mischungsverhältnis aus, wie es z. B. im Falle von mit *m*-Nitranilin verunreinigtem *o*-Nitranilin vorliegt, so gelingt es infolge des sehr großen Unterschieds der Diasolysegeschwindigkeiten der beiden Isomeren leicht, eine weitgehende Reinigung des *o*-Nitranilins zu erreichen, wie aus der Tafel 2 hervorgeht.

Tafel 2. Diasolyse von *o*- und *m*-Nitranilin-Gemischen.

Eingewogen		Verhältnis	Nach 12 Stdn. waren im Diasolysat:	
<i>o</i> -Nitranilin	<i>m</i> -Nitranilin		<i>o</i> -Nitranilin	<i>m</i> -Nitranilin
g	g		g	g
0.500	0.005	100 : 1	0.421	—
0.500	0.010	100 : 2	0.406	—
0.500	0.025	100 : 5	0.432	—
0.500	0.050	100 : 10	0.436	—
0.500	0.060	100 : 12	0.424	0.001

Selbst bei einem Verhältnis von *o*-Nitranilin zu *m*-Nitranilin wie 10 : 1 war nach 12-stdg. Diasolyse noch kein *m*-Nitranilin im Diasolysat nachzuweisen, während über 87% des *o*-Nitranilins in das Diasolysat gegangen waren.

Mit Hilfe der Diasolyse lassen sich also chemisch ähnliche Stoffe, wie isomere Verbindungen, die meist sehr verschieden schnell diasolysieren, weitgehend, durch zwei fraktionierte Diasolysen praktisch quantitativ voneinander trennen. Sind neben den isomeren Stoffen noch ausgesprochen hydrophile Verbindungen, wie Zucker, Salze, Säuren, Kolloide u. dergl. vorhanden, so erfolgt zusätzlich auch noch eine quantitative Trennung von diesen nicht diasolysierenden Stoffen.

III. Die Trennung neutraler, basischer und saurer bzw. phenolischer organophiler Stoffe durch die Diasolyse.

Auf der Beobachtung, daß Salze nicht zu diasolysieren vermögen, baut sich eine Möglichkeit der Trennung neutraler, basischer und saurer bzw. phenolischer organophiler Stoffe auf.

Führt man nämlich durch Zugabe von Lauge im Überschuß zur Lösung dieser Verbindungen die sauren und phenolischen Verbindungen in Salze über, so können diese nicht diasolysieren, verbleiben also in der Innenflüssigkeit, während die neutralen und die basischen Stoffe durch die Membran hindurch ins Diasolysat gehen. Neutralisiert man nach Beendigung der Diasolyse die Innenlösung oder säuert sie schwach an, so geht das Salz in die freie Säure bzw. in die phenolische Verbindung über, die nunmehr diasolysieren können und in die zweite Diasolysefraktion gehen. Waren außerdem noch ausgesprochen hydrophile Stoffe vorhanden, so verbleiben diese nicht diasolysefähigen Verbindungen als Rest in der Innenlösung. Das erste, die neutralen und basischen organophilen Stoffe enthaltende Diasolysat läßt sich durch Ansäuern und erneute Diasolyse weiter aufarbeiten, da durch das Ansäuern nun die basischen Verbindungen in nicht-diasolysierende Salze übergeführt werden, während die neutralen organophilen Stoffe selbstverständlich diasolysieren. Nach der quantitativen Diasolyse der neutralen Verbindungen wird die Innenlösung neutralisiert oder schwach basisch gemacht und nun eine

erneute Diasolyse durchgeführt. Die nun wieder diasolysefähig gewordenen basischen Verbindungen gehen jetzt in die neue Diasolysefraktion.

Selbstverständlich kann man auch die basischen Verbindungen zuerst als Salze zurückhalten und dann das die neutralen und sauren Verbindungen enthaltende Diasolysat weiter zu einem neutrale Verbindungen enthaltenden Diasolysat und einer die in Salze übergeführten sauren Verbindungen enthaltenden Innenlösung aufarbeiten.

Die Aufarbeitung richtet sich natürlich nach den besonderen Verhältnissen. Oft werden nur zwei Stoff-Typen, also nur saure neben neutralen, oder nur basische neben neutralen, oder basische neben sauren Verbindungen vorhanden sein. Dann vereinfacht sich die Aufarbeitung entsprechend.

49. Robert Behnisch: Sulfonamide mit zusätzlicher Antimalaria-wirkung.

[Aus dem Wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 10. November 1947.)

Es wurde gefunden, daß Sulfanilsäureanilide, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrests Halogenatome oder halogenähnliche Gruppen tragen, Wirkung bei Malaria im Roehlschen Versuch und bemerkenswerterweise auch im Kikuthschen Prophylaxe-Test zeigen. Durch systematische Variation der Substituenten wurde als wirksamste Verbindung dieser Reihe das 4-Amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-dibrom-anilid ermittelt. Dieses wurde unter dem Namen Bemural einer eingehenden pharmakologischen und chemotherapeutischen Prüfung unterzogen.

Für die Behandlung der Malaria stehen neben dem Naturprodukt Chinin die synthetischen Chemotherapeutika Plasmochin, Atebrin und Certuna zur Verfügung, die alle dem Verbindungstyp der basisch substituierten Chinolin- oder Acridin-Abkömmlinge angehören. Von Verbindungen mit gänzlich abweichender Konstitution hat bisher nur das in neuester Zeit aufgefundene Paludrin größeres Interesse gefunden.

Seitdem die Herstellung der bei bakteriellen Infektionen therapeutisch wirksamen Sulfonamide durch J. Klarer und F. Mietzsch geglückt und ihre Einführung in den Arzneischatz durch G. Domagk erfolgt ist, hat es nicht an Versuchen gefehlt, auch in dieser Stoffklasse Verbindungen zu finden, die eine zusätzliche Wirksamkeit bei Protozoenerkrankungen aufweisen. So zeigten bereits die ersten Standardpräparate¹⁾ der Sulfonamid-Reihe, Prontosil rubrum, Prontosil album sowie Prontosil solubile eine deutliche Wirkung bei der Malaria des Menschen, die sich im Fieberabfall und Verschwinden der Parasiten aus dem Blut äußert. Obgleich an dieser Wirksamkeit nicht zu zweifeln ist,

¹⁾ Diaz de León, A. Bol. Ofic. Sanitaria Panamericana 1937, 1039; Med. Rev. (mex.) 18, 471 [1938]; Van den Wielen, Nederl. Tijdschr. Geneeskunde 81, 2905; W. Menk u. W. Mohr, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 43, 117 [1939]; R. A. Hill u. M. H. Goodwin, Southern. Med. Journ. 30, 1170 [1937]; W. E. B. Hall, Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. 63, 353 [1938]; B. M. Das Gupta u. R. N. Chopra, Indian. med. Gaz. 73, 665 [1938]; K. Motzfeld, Norsk Mag. Laegevidensk. 99, 872 [1938]; J. C. Niven, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 37, 413 [1938]; R. Pakenham-Walsch u. A. T. Rennia, Lancet 1938, 79; J. Rodhain, Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 18, 255 [1938]; E. R. Sorley u. J. G. Currie, Journ. Royal. Naval. Med. Scriv. 24, 322 [1938]; G. H. Faget, M. R. Palmer u. R. O. Sherwood, Publ. Health Rep. 53, 1364 [1938]; R. N. Chopra, B. Das Gupta u. R. T. M. Hayter, Indian Med. Gaz. 74, 321 [1939]; C. M. Africa, F. J. Dy u. L. J. Soriano, Acta Med. Philippina 2, 239 [1940].