

53. Adelheid Kofler: Zur Kenntnis der Hexachlor-cyclohexane und ihrer Gemische, I. Mittel.: Polymorphie

(Eingegangen aus Innsbruck am 16. Dezember 1950)

Bei der Untersuchung von 6 Hexachlor-cyclohexanen auf dem Heizmikroskop wurde an 4 Isomeren polymorphes Verhalten festgestellt. β - und ζ -Hexachlor-cyclohexan besitzen je 2 monotrope Modifikationen; die instabilen Formen kristallisieren monoklin und sind sehr unbeständig. Das γ -Isomere tritt in 3 Modifikationen auf: I, rhombisch, Schmp. 113.6°, II, monoklin, Schmp. 113.5° und III, monoklin, Schmp. nicht bestimmbar. Die Modifikationen II und III verhalten sich gegen I entantiotrop. Der Umwandlungspunkt zwischen II und I liegt bei 112.5°, der zwischen III und I bei 86°. δ -Hexachlor-cyclohexan besitzt zwei enantiotrope Modifikationen (I, monoklin, Schmp. 139°, und II, hexagonal, Schmp. 138°) mit einem Umwandlungspunkt bei 132°. Bei α - und ε -Hexachlor-cyclohexan konnte nur eine einzige Kristallart beobachtet werden.

Im Schrifttum sind bisher 6 isomere Hexachlor-cyclohexane (Hex.) beschrieben worden: α -, β -, γ -, δ -, ε - und ζ -Hex. Während die ersten fünf als wirkliche Stereoisomere aufzufassen sind, liegen bei der ζ -Verbindung Verhältnisse vor, die die Annahme eines Strukturisomeren wahrscheinlich machen¹). Bei dem α -Isomeren gelang vor kurzem die Spaltung in die optischen Antipoden²).

Über die physikalischen und biologischen Eigenschaften der Hexachlor-cyclohexane ist bereits eine große Anzahl von Arbeiten erschienen. Eine zusammenfassende Darstellung mit ausführlicher Literatur gibt R. Riemschneider³). Angaben über das Auftreten von Di- oder Polymorphie konnten wir im Schrifttum nicht finden.

Für die mikroskopisch-kristallographische Untersuchung lassen sich am besten Kristalle verwenden, die durch Mikrosublimation hergestellt wurden. Die Substanz wird dabei in ein kleines, etwa 2–5 cm hohes Glasschälchen eingebracht und mit einem Deckglas zum Auffangen des Sublimates bedeckt³). Da bei den verschiedenen Hex.-Isomeren jeweils verschiedene Temperaturen für den optimalen Sublimationsvorgang notwendig sind, ist die Verwendung der Kofler-Heizbank⁴) von Vorteil, wenn man gleichzeitig mehrere Isomere sublimieren will.

Zur Unterstützung der kristallographischen Beobachtungen wurden auch Kristallisate aus Schmelzen herangezogen, was besonders in jenen Fällen von Vorteil war, in denen die durch Sublimation erhaltenen Kristalle durch Flächenreichtum und Verzerrung die kristallographische Grundform schwer erkennen ließen.

Bei α -Hex. (monoklin-prismatische Symmetrie⁵)) wird die Sublimation am besten bei 120–125° durchgeführt, wobei sich schon nach 5–10 Min. für die Untersuchung geeignete Kristalle entwickeln. Der Mikro-Schmp. ist 158°.

¹) R. Riemschneider, *Ztschr. Naturforsch.* 5 b, 246, 307 [1950]; IV. Mittel., *Ztschr. Naturforsch.* im Druck, lt. persönl. Mitteilung. Zur Kenntn. d. Kontakt-Insektizide II, 9. Beih., 1. Erg.-Bd. „Zur Pharmazie“, S. 772, Verlag Saenger, Berlin 1950.

²) S. J. Cristol, *Journ. Amer. chem. Soc.* 71, 1894 [1949].

³) R. Fischer, *Mikrochem.* 10, 409 [1932], 15, 247 [1934].

⁴) L. u. W. Kofler, *Mikrochem.* 34, 374 [1949].

⁵) Fr. Bodewig, *Ztschr. Kristallogr.* 3, 401 [1879]; s. P. Groth, *Chem. Kristallogr.* III, S. 605.

Die Mehrzahl der durch Sublimation erhaltenen α -Kristalle besteht aus Blättchen mit rhomboidischem Umriß und schiefer Auslöschung; sie entsprechen der Lage auf (010). Weniger häufig werden rechteckige Kristalle auf (001) oder (100) liegend mit gerader Auslöschung gebildet (Abbild. 1). Die Achsenebene liegt parallel zur Symmetrieebene, der Achsenwinkel ist untermittelgroß bei positivem Charakter der Doppelbrechung. Als Brechungsindices werden im Schrifttum für die feste Phase 1.60–1.6226 angegeben¹⁾. Die Brechungsindex-Bestimmung⁶⁾ ergab Gleichheit der Lichtbrechung mit dem Glaspulver $n_d = 1.5101$ bei 151°.

β -Hex. besitzt zwei Modifikationen, von denen die bekannte stabile kubisch⁷⁻¹²⁾, die neu gefundene instabile monoklin kristallisiert.

Die kubischen Kristalle zeigen meist die Kombination des Würfels mit dem Rhombendodekaeder; aber auch oktaedrische Kristalle treten häufig auf (Abbild. 2). Die Schmelzpunkts-Bestimmung am Heitzisch ist wegen der Flüchtigkeit ohne besondere Maßnahmen unmöglich. Umgibt man aber die Substanz zwischen Objektträger und Deckglas mit einer sich indifferent verhaltenden flüssigen Masse, die wie das Einschließen in einer Kammer wirkt, so kann man den Schmp. 310° am Heitzisch beobachten.

Die hier notwendige Arbeitsweise wird mit Hilfe von geschmolzenen Salzgemischen durchgeführt, wobei entweder das eutektische Gemisch von KNO_3 und $NaNO_3$ mit der eutektischen Temperatur 218°, oder das eutektische Gemisch von KNO_3 und $NaNO_2$ mit der eutektischen Temperatur 141° verwendet wird. Man läßt das Salzgemisch auf einem Objektträger zu einem großen Tropfen schmelzen (am einfachsten auf der Heizbank⁴⁾) und drückt ein Deckglas mit reichlichem Sublimat rasch auf die geschmolzene Masse möglichst zentral auf. Während des Erhitzens verdampft zwar auch trotz des Einschließens ein Teil der Substanz; in dem gebildeten Dampfraum bleiben aber in der Regel genügend Restkristalle übrig, die bis zum Schmelzpunkt erhitzt werden können. Diese Einschlußmethode ist insbesondere auch bei der Brechungsindex-Bestimmung stark flüchtiger Stoffe von Vorteil, da dabei das stark störende Beschlagen der Glasbrücke und der Deckplatte des Heitzisches vermieden wird. Der Brechungsindex der kubischen Modifikation des β -Hex. beträgt 1.630¹⁾; bei der flüssigen Phase ist diese Bestimmung unmöglich.

Die instabile, doppelbrechende Modifikation des β -Hex. entsteht fast immer neben der isotropen durch Sublimation bei ungefähr 180°. Sie bildet sechseckig begrenzte, monokline Blättchen (Abbild. 3), deren Umriß von dem Flächenpaar (100) und allen Flächen des Prismas (110) gebildet wird. Die Kristalle sind pseudohexagonal, die Kantenwinkel betragen 120°. Im Konoskop läßt sich der Austritt einer optischen Achse erkennen, wobei die Achsenebene parallel zur Symmetrieebene liegt.

Die instabilen Kristalle sind nur wenig haltbar und wandeln sich fast schlagartig in die stabile Form um. Bisher gelang es nicht, die instabile Form ohne Umwandlung über 250° zu erwärmen, so daß ihr Schmelzpunkt nicht ermittelt werden konnte.

⁴⁾ L. u. A. Kofler, Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organ. Stoffe und Stoffgemische, Universitätsverlag Wagner, Innsbruck 1948.

⁷⁾ E. Friedel, Ztschr. Kristallogr. 23, 480 [1891]; P. Groth, Chem. Kristallogr. III, S. 603.

⁸⁾ R. S. Dickinson u. C. Bilicke, Journ. Amer. chem. Soc. 50, 764 [1928] (C. 1928 II, 2346). ⁹⁾ L. W. Daasch, Analyt. Chem. 19, 779 [1947].

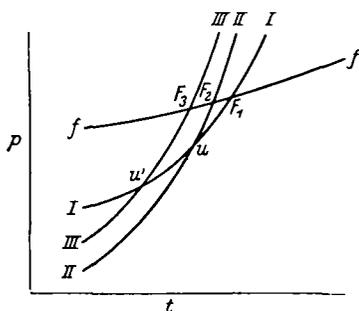
¹⁰⁾ S. B. Hendricks u. C. Bilicke, Journ. Amer. chem. Soc. 48, 3006 [1926] (C. 1927 I, 1548).

¹¹⁾ O. Hassel u. T. Tarland, Tidsskr. Kjemi Bergves Metallurgi 2, 33 [1942] (C. 1942 II, 2353). ¹²⁾ O. Hassel, Tidsskr. Kjemi Bergves Metallurgi 3, 32 [1943].

Beim „Gammexan“ (γ -Hex.) wurden 3 Modifikationen beobachtet, wobei sich II und III in bezug auf I enantiotrop verhalten. Die Kristallstruktur der bei Raumtemperatur beständigen Form II wurde in neuester Zeit eingehend röntgenographisch mit folgendem Ergebnis untersucht^{13,14}):

Monoklin prismatisch, Achsenwinkel 60° , optisch positiv; $n_\alpha = 1.62$, $n_\beta = 1.64$, $n_\gamma = 1.67$.

In Abbild. 4a ist das Verhalten der Dampfdruckkurven der 3 Modifikationen des γ -Hex. schematisch dargestellt. Der Umwandlungspunkt $II \rightleftharpoons I$ liegt bei 112.5° , die Schmelz-



Abbild. 4a. Schema der Dampfdruckkurven bei den Modifikationen des γ -Hexachlor-cyclohexans

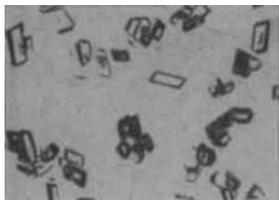
Mittellinie (optisch positiv) der c-Achse entspricht. Beim Sinken der Temperatur lagert sich I in III um, wobei eine ganz bestimmte Orientierung beider Formen zueinander beobachtet werden kann. In Abbild. 6 läßt sich die schräge Lage der neuen Lamellen von III in bezug auf die ursprüngliche Längsrichtung der Kristalle erkennen. III ist ebenfalls zweiachsig und wahrscheinlich monoklin.

Das enantiotrope Verhalten von I und II kann wegen der geringen Schmelzpunktdifferenz nur an besonders reinen Präparaten beobachtet werden. Zur Reinigung wurde die Handelssubstanz der Adsorptions-Sublimation¹⁵) unterworfen. Für die Schmelzpunkts-Bestimmung der bei Raumtemp. beständigen Form II ist es notwendig, ein beide Modifikationen enthaltendes Präparat (das durch Impfen eines aus der Schmelze erstarrten Kristallisates mit der Handelssubstanz hergestellt wird) erst bei 110° auf den Heiztisch zu legen, da erst bei dieser Temperatur die Umwandlungsgeschwindigkeit von I in II so weit abgenommen hat, daß nicht vor Erreichen der Schmelztemperatur alles in II umgewandelt ist. Bei sofortigem Weitererhitzen läßt sich die reversible Umwandlung oberhalb 112.5° beobachten. Modifikation II, d. i. die bei Raumtemperatur beständige Form, wächst aus der Schmelze langsamer als I. Restkristalle von II bilden bei raschem Abkühlen an der Kristallisationsfront Stengel von I, die dann von dem nachrückenden II umgewandelt werden. Bei nicht ganz reinen Präparaten, die bei geringer Schmelzpunktdifferenz ein Schmelzintervall besitzen, tritt die Rückverwandlung nicht mehr ein, beide Modifikationen schmelzen dann gleichzeitig. Die Brechungsindex-Bestimmung der Schmelze mittels Glaspulvers ergab für das Glas $n_d = 1.5101$ Gleichheit des Brechungsindex bei 171° .

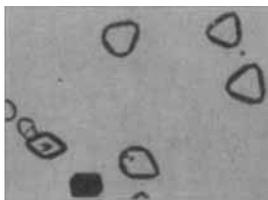
δ -Hex. besitzt zwei Modifikationen mit den Schmelzpunkten 138° und 139° . Die beiden Modifikationen sind enantiotrop mit einem Umwandlungspunkt bei 132° . Die Sublimation wird am besten bei 100 – 105° durchgeführt, wobei meist beide Modifikationen zur Ausbildung kommen, in überwiegendem Maße

¹³) G. W. van Vloten, Ch. A. Kruissink, B. Strijk u. J. M. Bijvoet, Acta Cryst. **3**, 139 [1950]. ¹⁴) A. L. Patteron, Ztschr. Kristallogr. **90**, 543 [1935].

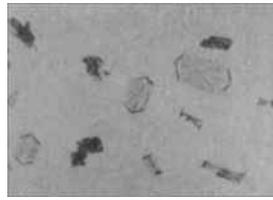
¹⁵) W. Kofler, Monatsh. Chem. **80**, 694 [1949].



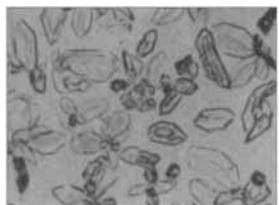
Abbild. 1. α -Hexachlor-cyclohexan (monoklin)



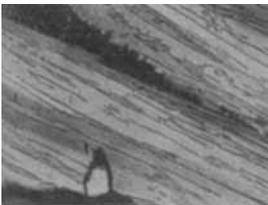
Abbild. 2. β -Hexachlor-cyclohexan. Stabile, kubische Modifikation I



Abbild. 3. β -Hexachlor-cyclohexan. Instabile, monokline (pseudohexagonale) Modifikation II



Abbild. 4. γ -Hexachlor-cyclohexan. Monokline Modifikation II, bei Raumtemp. beständig



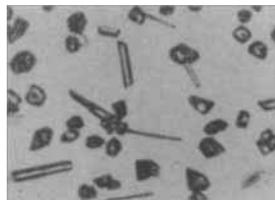
Abbild. 5. γ -Hexachlor-cyclohexan. Rhombische Hochtemperaturform I



Abbild. 6. γ -Hexachlor-cyclohexan. Monokline Form III durch Umwandlung aus Modifikation I



Abbild. 7. δ -Hexachlor-cyclohexan. Hexagonale Hochtemperaturform I



Abbild. 8. δ -Hexachlor-cyclohexan. Monokline, bei Raumtemp. beständige Modifikation II



Abbild. 9. ϵ -Hexachlor-cyclohexan. Monoklin (pseudohexagonal)



Abbild. 10. „ ζ -Hexachlor-cyclohexan“. Monoklin

aber in der Regel die Hochtemperaturform I (Abbild. 7). Die bei Raumtemperatur beständige, bekannte Form II bildet monokline¹⁶⁾, stärker doppelbrechende Stengel oder flächenreiche Körner (Abbild. 8). Will man hauptsächlich diese Modifikation bei der Sublimation erhalten, so reißt man zuerst das Deckglas mit der als II vorliegenden Originalsubstanz ab und legt es nach dem Blankputzen auf das Sublimationsschälchen. Die Hochtemperaturform I kristallisiert hexagonal, je nach der Lage entstehen Sechsecke oder gerade abgeschnittene Stengel (Abbild. 7); die Doppelbrechung ist negativ.

Bei spontaner Kristallisation einer Schmelze entsteht immer die hexagonale Hochtemperaturform I in stengeligen, schwach doppelbrechenden Kristallen (Abbild. 7), die sich bei Raumtemp. sehr träg in die stärker doppelbrechende und zwischen gekreuzten Nicols bunt erscheinende Modifikation II umwandeln; die Umwandlungsgeschwindigkeit steigt beim Erwärmen zunächst an, um über 100° wieder abzunehmen. Bei dem üblichen Temperaturanstieg der Mikroschmelzpunkts-Bestimmung tritt im mikroskopischen Präparat niemals vollständige Umwandlung in II ein, so daß man oberhalb 132° die rückläufige Umwandlung, die während des weiteren Erwärmens an Geschwindigkeit rasch zunimmt, beobachten kann. Den Schmelzpunkt der bei Raumtemp. beständigen Form II kann man am besten im Sublimat bei 138° bestimmen. Bei der Ermittlung des Umwandlungspunktes (132°) zeigen sich im mikroskopischen Präparat oft Störungen, da infolge von Sprüngen oder Blasen das Weiterschreiten der Umwandlungsfrent gehemmt wird. Leichter läßt sich der Umwandlungspunkt auf Grund der Löslichkeitsdifferenz erkennen, was sich in einfacher Weise durch Beimengen einer kleinen Menge einer fremden Substanz (z. B. Phenacetin) durchführen läßt. Zur Bestimmung der Lichtbrechung der Schmelze kommt wieder das Glaspulver $n_d = 1.5101$ zur Verwendung, wobei Gleichheit des Brechungsindex bei 157° eintritt.

ϵ -Hex. bildet bei der Sublimation (ungefähr 160°) sechseckige Täfelchen von monokliner Symmetrie (Abbild. 9), die auf (001) liegen und deren Begrenzung von (010) und (110) gebildet wird¹⁷⁾. Die Tracen der Prismenflächen bilden einen Winkel von 119.5°. Im Konoskop läßt sich der exzentrische Austritt einer optischen Achse bei großem Achsenwinkel und optisch positivem Charakter erkennen. Neben den beschriebenen Sechsecken treten rhomboidische Kristalle mit schiefer Auslöschung auf (010) liegend auf.

Das von O. Bastiansen und O. Hassel¹⁸⁾ als „ ζ “ bezeichnete Hexachlorcyclohexan (Schmp. 146°) wurde ebenfalls untersucht und gefunden, daß außer der stabilen, monoklinen Form (Abbild. 10) noch eine zweite, sehr instabile Modifikation existiert; diese entsteht bei der Kristallisation aus der Schmelze immer primär, wandelt sich aber sofort in die stabile Form um. Die durch Sublimation (90–100°) meist in verästelten Aggregaten erhaltenen instabilen Kristalle sind etwas haltbarer, können aber auch nicht ohne Umwandlung erwärmt werden.

Inzwischen wurde durch mehrere Arbeiten von Riemschneider¹⁾ festgestellt, daß das „ ζ -Isomere“ kein Stereoisomeres der Reihe der 1.2.3.4.5.6-Hexachlor-cyclohexane ist, sondern als das α -Isomere der Reihe der 1.1.2.4.4.5-Hexachlor-cyclohexane anzusprechen ist.

¹⁶⁾ A. J. Bommel, B. Strijk u. J. M. Bijvoet, *Proceed. chem. Soc. London* 8, Nr. 1 [1950].

¹⁷⁾ K. C. Kauer, R. B. Du Vall u. F. N. Alquist, *Ind. eng. Chem., ind. Edit.* 39 1335 [1947] (C. 1948 I, 457).

¹⁸⁾ *Acta chem. Scand.* 1, 683 [1947].

Die stabilen Kristalle sind meist körnig oder prismatisch und bilden ähnliche Flächenkombinationen wie δ . Häufig liegen sie auf (001), wobei rautenförmige Kristalle mit einem Kantenswinkel von 62° entstehen, die symmetrische Auslöschung und den Austritt einer optischen Achse am Rand des Gesichtsfeldes zeigen. Die Achsenebene ist (010), der Achsenwinkel ist groß, der optische Charakter positiv, die Dispersion $\rho > v$.

Das Auftreten von Modifikationen ist sowohl bei γ - als auch bei δ -Hex. bezüglich der Schmelzpunkts-Bestimmung ohne Belang, z.Tl. wegen der raschen Umwandlung, z.Tl. wegen der geringen Schmelzpunktsdifferenz. Wohl aber zeigen sich Störungen in Zweistoffsystemen mit den anderen Isomeren, die auf die stark verringerte Umwandlungsgeschwindigkeit der instabilen Formen in Mischungen zurückzuführen sind, worüber in einer weiteren Mitteilung berichtet werden soll.

Bezüglich der Gehaltsbestimmung von binären Isomergemischen sei auf das Verhalten der Brechungsexponenten der Schmelzen hingewiesen.

Bei α -, γ - und δ -Hex. läßt sich die Lichtbrechung der Schmelzen unmittelbar vergleichen, da bei allen dreien das Glaspulver $n_d = 1.5101$ zur Verwendung kommt. Die Gleichheits-Temperaturen betragen für α -Hex. 151° , für γ -Hex. 171° , für δ -Hex. 157° . Die Temperaturdifferenz von 20° macht es bei Gemischen von α - und γ -Hex. möglich, quantitative Bestimmungen auf Grund des Verhaltens der Lichtbrechung mit einer Genauigkeit von $\pm 3\%$ durchzuführen. Bei Gemischen von γ - und δ -Hex. wird infolge der kleineren Differenz (14°) die Genauigkeit geringer; bei α - und δ -Hex. kann wegen der allzu geringen Differenz (6°) diese Methode nicht für quantitative Zwecke benützt werden.

Die für diese Untersuchung verwendeten Präparate wurden uns einerseits von der Chem. Fabrik E. Merck (α -, β -, γ -, δ -Hex.) und andererseits von Hrn. Doz. Dr. R. Riemschneider (α -, β -, γ -, δ -, ε -, ζ -Hex.) in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt, wofür auch hier der verbindlichste Dank ausgesprochen werden soll.

Dem österreichischen Bundesministerium für Handel und Wiederaufbau danken wir verbindlichst für die Unterstützung unserer Arbeiten.

54. Ernst Waldschmidt-Leitz und Karl Kühn: Über einen Weg zur enzymatischen Synthese von Peptiden

[Aus dem Privatlaboratorium München, Kraepelinstraße 2]

(Eingegangen am 3. Januar 1951)

Es wird eine enzymatische Peptidsynthese beschrieben, welche auf einer Verknüpfung von Carbobenzoxy-aminosäure einerseits und Aminosäure-phenylhydrazid andererseits durch Papain beruht; aus dem entstandenen Kuppelungsprodukt wird dann das freie Peptid nach Abspaltung des Carbobenzoxyrestes mittels Jodwasserstoffs und des Phenylhydrazinrestes mittels Cu(II)-Salzes gewonnen.

Eine enzymatische Synthese von Peptiden aus freien Aminosäuren ist aus energetischen Gründen nicht ohne weiteres durchführbar, da es zur Überführung der Aminosäure-Zwitterionen durch Protonenverschiebung in ihre