

Zusammenfassung.

Die Konstitution des Visaminols (IV), eines optisch aktiven Chromons aus *Ammi visnaga L.*, wurde durch verschiedene Abbaureaktionen aufgeklärt. Die säurekatalysierte Wasserabspaltung lieferte das Furochromon Anhydrovisaminol (VIII), welches mit Lauge Aceton und 2-Isopropyl-4,6-dihydroxy-cumaron gab. Anhydrovisaminol-methyläther (IX) wurde zum 2-Isopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-äthoxy-cumaron abgebaut, das sich auch aus Visnagin bereiten liess. Durch Laugespaltung gefolgt von Methylierung entstand aus Visaminol (IV) (+)-2-Hydroxy-isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran, das sich auf Grund des IR.-Spektrums mit aus 2- γ , γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol synthetisch bereitetem (\pm)-2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran als identisch erwies. In Zusammenhang mit dieser Untersuchung wurden 2-Isopropyliden-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) – das mit LiAlH_4 oder NaBH_4 nur 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) gab – und 2,2-Dimethyl-5,7-dimethoxychromen hergestellt.

Es wurden die UV.-Spektren von 5-Hydroxychromonen bei Gegenwart von AlCl_3 aufgenommen. Als neuer Inhaltsstoff aus *Ammi visnaga* liess sich Khellinol (5-Norkhellin) isolieren.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

112. Über Isotopieeffekte bei der Oxydation von Formiat mit Permanganat

von H. Aebi, W. Buser und Chr. Lüthi.

(14. III. 56.)

Als wichtigem Zwischenprodukt des Ein-Kohlenstoff-Fragment-Stoffwechsels wird der Ameisensäure gegenwärtig vermehrt Beachtung geschenkt. Zur Bestimmung kleiner Mengen ist neben kolorimetrischen Verfahren (Farbreaktionen mit fuchschweifliger Säure¹⁾ bzw. Chromotropsäure²⁾) die titrimetrische Bestimmung mit Permanganat verwendet worden. Der Vorteil der letzteren beruht auf ihrer Einfachheit; ihr Nachteil, die geringe Spezifität, lässt sich indessen durch vorgeschaltete Trennverfahren, wie Destillation, Extraktion, wesentlich ausgleichen.

Bei dem von *Blackadder*³⁾ ausgearbeiteten Verfahren spielt sich die Formiatoxydation bei 80–100° in schwach alkalischem Milieu ab

¹⁾ H. Droller, Z. physiol. Chem. **211**, 57 (1932).

²⁾ W. M. Grant, Anal. Chemistry **20**, 267 (1948).

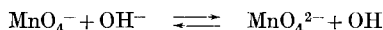
³⁾ Th. Blackadder, Dissertation ETH., Zürich 1911 (zitiert nach F. P. Treadwell, Quantitative Analyse, 11. Auflage, S. 536, Verlag Deuticke, Wien 1946).

(Borax- bzw. Sodapufferung), wobei das Permanganat von der 7- bis zur 4-wertigen Valenzstufe reduziert wird. Die Oxydation von Formiat durch Permanganat in stark alkalischer Lösung wurde von *Holluta*⁴⁾ näher untersucht. Dabei kommen zwei Reaktionen in Betracht: die Reduktion des Permanganats zu Manganat und die Reduktion des Manganats zu Manganit. Die erste der beiden Reaktionen verläuft viel rascher als die zweite, und zwar nimmt der Unterschied mit der Konzentration des OH⁻ zu, so dass bei genügender OH⁻-Konzentration die zweite Reaktion praktisch nicht in Erscheinung tritt, solange genügend MnO₄⁻ vorhanden ist. *Stamm*⁵⁾ hat darauf basierend ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung von schweroxydierbaren Stoffen mit Permanganat in stark alkalischer Lösung ausgearbeitet. Auch Formiat wird unter diesen Bedingungen bei Zimmertemperatur schnell oxydiert. Wegen seines geringen Zeitbedarfs ist dieses Verfahren für Reihenuntersuchungen besonders geeignet und bietet zudem übersichtlichere Verhältnisse, weil hier die Reduktion des Permanganats zu Manganat nur über eine Stufe verläuft.

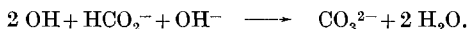
Bei der Bestimmung von deuteriertem („schwerem“) Formiat machte sich indessen ein beträchtlicher Isotopieeffekt bemerkbar, der eine Verlängerung der Reaktionszeit notwendig macht. Dieser Befund gab Anlass, diesen Isotopieeffekt zu untersuchen. Dazu wurde der zeitliche Reaktionsablauf der Umsetzung von HCOO⁻ sowie derjenige von DCOO⁻ mit Permanganat bei verschiedenen Temperaturen verfolgt. Durch Verlängerung der Reaktionszeit sowie Temperaturerhöhung kann auch beim wesentlich langsamer reagierenden DCOONa eine praktisch vollständige Umsetzung erreicht werden. Schliesslich wurde durch Untersuchung von Gemischen, welche verschiedene Anteile von HCOO⁻ und DCOO⁻ enthielten, die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Deuteriumgehalt ermittelt.

Experimenteller Teil.

1. Bestimmung von Formiat. *Stamm* nimmt an, dass die Oxydation mit Permanganat in stark alkalischem Milieu über OH-Radikale als Zwischenprodukt verläuft. Im alkalischen Permanganat besteht das Gleichgewicht:



das sich bei Gegenwart oxydierbarer Substanzen nach rechts verschiebt, weil die OH-Radikale weiter reagieren:



Das alkalische Permanganat wird im Überschuss angewandt. Nach erfolgter Umsetzung wird angesäuert, der Permanganatüberschuss mit einem Überschuss von Oxalsäure reduziert und die verbleibende Oxalsäure mit KMnO₄ in der sauren Lösung zurücktitriert.

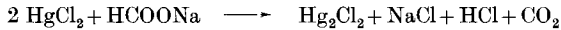
⁴⁾ *J. Holluta*, Z. physikal. Chem. **102**, 32, 276 (1922); **113**, 464 (1924).

⁵⁾ *H. Stamm*, Angew. Chem. **47**, 791 (1934); **48**, 150 (1935); id., Die Reduktion von Permanganat zu Manganat als Grundlage eines massanalytischen Verfahrens, in „Neuere Methoden der Massanalyse“, Ferdinand-Enke-Verlag 1951.

Halbmikroverfahren zur Bestimmung kleiner Mengen HCO_2^- . Diese Methode hat sich in nachstehender Modifikation auch für die Erfassung von 5—100 μMol Formiat (0,2—4 mg Ameisensäure) als geeignet erwiesen.

a) *Reagenzien*. A: KMnO_4 ca. 0,25-n. (7,9 g/l); B: NaOH 30-proz.; C: H_2SO_4 1:1 (Gewichtsteile); D: $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ca. 0,25-n. (17 g/l); E: MnSO_4 (50 g MnSO_4 , 4 H_2O /l); F: KMnO_4 0,05-n. (1,5805 g/l), gegen 0,1-n. Oxalsäure eingestellt.

b) *Herstellung definierter Formiatlösungen*. HCOONa : Natriumformiat purum wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigt und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Die Bestimmung des Gehaltes nach *Auerbach & Zeglin*⁶⁾, die auf der gravimetrischen Bestimmung von Kalomel beruht, entsprechend der Umsetzung



ergab einen Gehalt von 99,2%.

DCOONa : NaCN wurde mit 99,8-proz. D_2O verseift und das entstandene Formiat durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigt. Der Formiat-Gehalt betrug nach der Hg_2Cl_2 -Methode 98%. Die massenspektrometrische Bestimmung ergab 94% schweres Formiat, so dass bei der Verseifung 4% leichtes Formiat gebildet worden waren. Offenbar wird bei der Verseifung das leichte Wasser stark bevorzugt.

c) *Bestimmung von HCOO^-* . In ein 50 ml *Erlenmeyer*-Kölbchen gibt man 5 ml KMnO_4 -Lösung A und 1 ml NaOH -Lösung B. Dazu fügt man nach Umschütteln 5 ml der zu analysierenden Formiatlösung, am besten 10—60 μMol enthaltend.

Es wird gut durchmischt und 10 Min. stehengelassen. Diese Formiatmenge ist so gewählt, dass zwischen 10 und 50% des vorgelegten KMnO_4 verbraucht werden.

Zur Bestimmung des KMnO_4 -Verbrauches werden 5 ml H_2SO_4 -Lösung C, 5 ml $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ -Lösung D, 1 ml MnSO_4 -Lösung E zugefügt und das Gemisch auf 40—50° erwärmt, wobei unter Gasentwicklung Entfärbung eintritt. Schliesslich wird mit KMnO_4 -Lösung F bis zur Rosafärbung zurücktitriert. Nach Abzug des Blindwertes entspricht 1 ml 0,05-n. KMnO_4 -Lösung 25 μMol Formiat. In Anbetracht der zahlreichen Pipettierungen und der geringen Substanzmenge sind die in Tab. 1 für leichtes Formiat angegebenen Resultate als befriedigend zu bezeichnen.

d) *Bestimmung von DCOO^-* . Bei einer Oxydationsdauer von 10 Min., wie sie für die Bestimmung des HCOO^- ausreicht, fallen die Resultate für DCOO^- viel zu niedrig aus (Tab. 1). Zu einer quantitativen Oxydation von DCOO^- bedarf es einer Verlängerung der Oxydationsdauer oder einer Erhöhung der Versuchstemperatur. Aus Gründen der Einfachheit wurde das erstere gewählt und die Dauer der Oxydation auf 30 Min. festgesetzt. Auf Grund der nachstehenden zeitlichen Analyse des Reaktionsablaufes (Fig. 2) ist die Umsetzung nach 30 Min. noch nicht ganz vollständig. Die Abweichung vom theoretischen Endwert beträgt 1—2%. Von einer längeren Oxydationszeit wurde abgesehen,

Tabelle 1.

	Oxydation in 10 Minuten				Oxydation in 32 Minuten			
	mg Na-Formiat		Differenz in %		mg Na-Formiat		Differenz in %	
	vorgelegt	gefunden		Mittel	vorgelegt	gefunden		Mittel
HCOO^-	4,29	4,22	— 1,5	— 2,0	4,29	4,22	— 1,5	— 1,0
		4,17	— 2,7			4,24	— 1,1	
		4,21	— 1,8			4,27	— 0,4	
		3,70	— 15,9			4,37	— 0,6	
DCOO^-	4,40	3,70	— 15,9	— 15,5	4,40	4,31	— 2,0	— 1,5
		3,75	— 14,8			4,32	— 1,8	

⁶⁾ F. Auerbach & H. Zeglin, Z. physikal. Chem. **103**, 173 (1923).

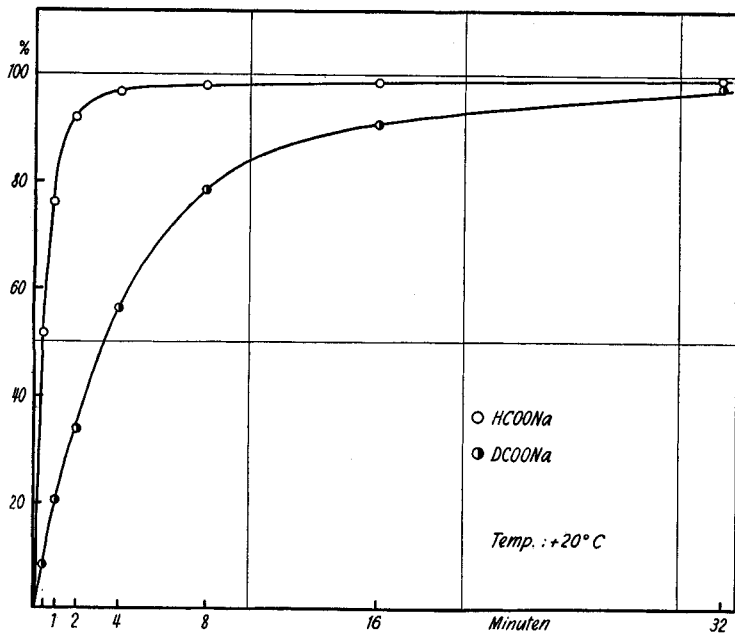
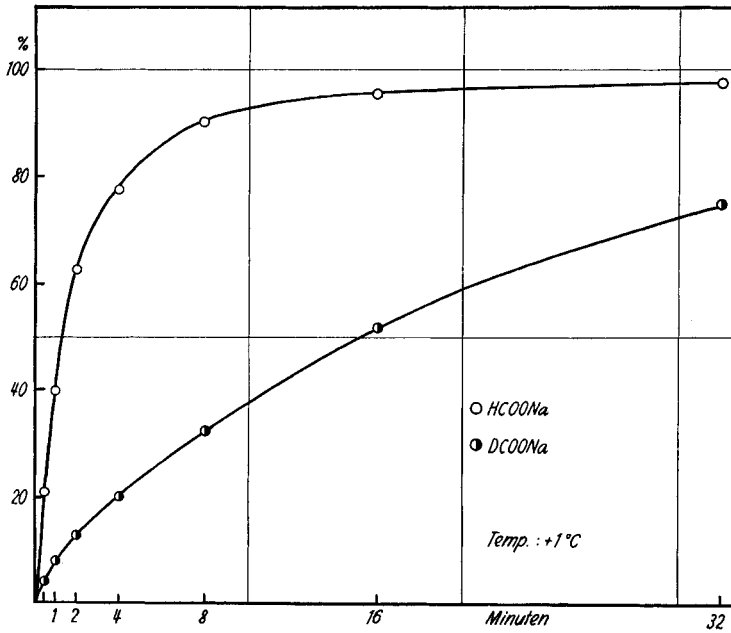


Fig. 1 und 2.

Zeitlicher Verlauf der Oxydation von leichtem und schwerem Formiat mit Permanganat in stark alkalischem Milieu bei 1° (Fig.1) und 20° (Fig. 2). Ordinate: Oxydierter Anteil in %.

weil bei steigender Versuchsdauer die Selbstzersetzung des Permanganats merklich in Erscheinung tritt, was durch Bestimmung von Blindwerten korrigiert werden müsste.

2. Zeitlicher Ablauf der Formiatoxydation. Bei der Verfolgung der Formiatoxydation muss die Reaktion nach definierten Zeiten gestoppt werden, was durch Ansäuern der alkalischen Lösung erfolgt. Es zeigte sich aber, dass die Reaktion zwischen Permanganat und noch nicht oxydiertem Formiat bei grossem Permanganatüberschuss auch in der sauren Lösung langsam weiterläuft. Gleichzeitig mit dem Zufügen der Säure zum Unterbruch der Reaktion muss deshalb auch der Permanganatüberschuss beseitigt werden, was durch die gleichzeitige Zugabe von Oxalsäure erreicht wird. Die Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

Als Zeitpunkt des Reaktionsbeginns wurde das Mittel zwischen Beginn und Ende der Permanganatzugabe zur vorgelegten alkalischen Formiatlösung genommen. Nach Ablauf der gewünschten Zeit wurde die Reaktion gestoppt. Dies erfolgte durch Zugabe eines auf 50° erwärmten Gemisches von:

5 ml H₂SO₄-Lösung C
5 ml H₂C₂O₄-Lösung D
1 ml MnSO₄-Lösung E

Das überschüssige Permanganat entfärbte sich innert 3—5 Sek.

In Kontrollversuchen hat sich gezeigt, dass unter diesen Bedingungen nach dem Ansäuern keine Oxydation des Formiats mehr stattfindet. Der Reaktionsablauf der Formiatoxydation bei 1° bzw. 20° ist in Fig. 1 bzw. Fig. 2 graphisch dargestellt.

3. Bestimmung des DCOO⁻-Gehaltes von HCOO⁻/DCOO⁻-Gemischen. Der grosse Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit von DCOO⁻ und HCOO⁻ mit Permanganat ermöglicht eine Ermittlung der Zusammensetzung von HCOO⁻/DCOO⁻-Gemischen bei definierter Gesamtkonzentration an Formiat. Dazu ist es günstig, bei tiefer Temperatur zu arbeiten, weil der langsamere Reaktionsablauf eine genauere Zeitmessung erlaubt.

Zunächst wurden 5 Eichlösungen mit verschiedenem HCOO⁻/DCOO⁻-Verhältnis hergestellt, deren Zusammensetzungen aus Fig. 3 hervorgeht. Zwei Proben dieser 5 Lösungen wurden 2, 4 und 8 Min., unter gleichen Bedingungen wie bei der kinetischen Untersuchung, mit alkalischem Permanganat oxydiert.

Für jede Oxydationsdauer lassen sich die experimentellen Punkte durch Geraden verbinden, so dass zwischen Oxydationsgeschwindigkeit und Zusammensetzung des Gemisches eine annähernde Linearität angenommen werden darf. Grössere Abweichungen sind nur bei fast vollständigem Reaktionsablauf sowie bei extrem kurzen Reaktionszeiten zu beobachten.

Auf Grund dieser Eichkurven kann bei definierter Arbeitsweise die ungefähre Zusammensetzung von HCO₂⁻/DCO₂⁻-Gemischen bestimmt werden. Dabei ist zunächst der gesamte Formiatgehalt in der beschriebenen Weise zu ermitteln (Oxydation während 30 Min. bei Zimmertemperatur). Anschliessend wird der Oxydationsgrad einer definierten Menge unter den bei der Aufnahme der Eichkurve angewandten Bedingungen gemessen. Die Werte in Tab. 2 sind bei 1° und einer Oxydationsdauer von 8 Min. bei einer Gesamtformiatmenge von 4 mg erhalten worden.

Tabelle 2.

		vorgelegt	gefunden	Differenz
1	HCO ₂ ⁻	74,1%	71,5%	+ 2,6
	DCO ₂ ⁻	25,9%	28,5%	
2	HCO ₂ ⁻	34,1%	33%	+ 1,1
	DCO ₂ ⁻	65,9%	67%	
3	HCO ₂ ⁻	55,5%	57,5%	- 2,0
	DCO ₂ ⁻	44,5%	42,5%	

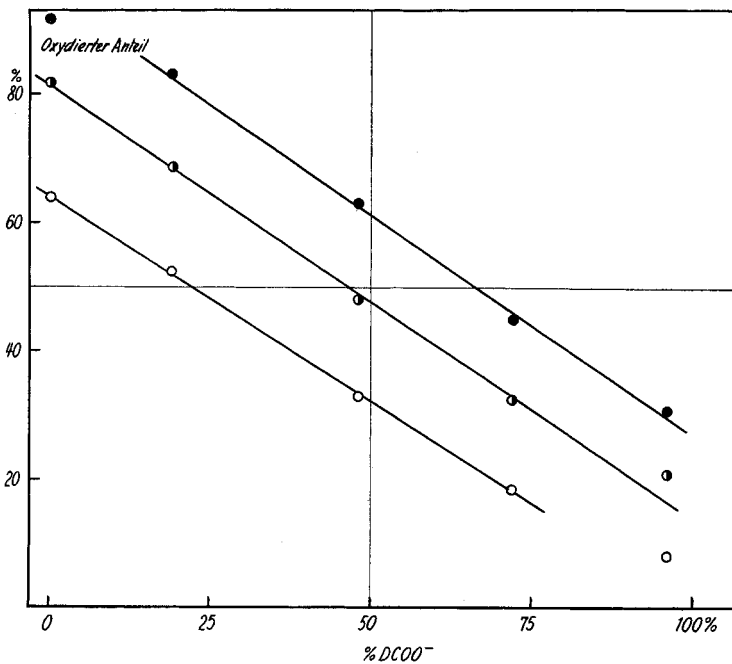


Fig. 3.

Beziehung zwischen oxydierter Formiatmenge und Gehalt an schwerem Formiat in HCOO⁻/DCCO⁻-Gemischen bei 1°. Ordinate: Oxydierter Anteil in %. Abszisse: Prozentualer Anteil DCCO⁻ im Formiat. Oxydationszeiten: ○ 2 Min.; ○ 4 Min.; ● 8 Min.

Diskussion.

Wie aus den Fig. 1 und 2 hervorgeht, macht sich bei der Formiat-oxydation mit Permanganat in stark alkalischer Lösung ein Isotopieeffekt von beträchtlichem Ausmass geltend. Die Oxydation des leichten Formiats erfolgt wesentlich rascher als die des schweren. Unter Zugrundelegung einer Reaktion 2. Ordnung, wie sie von *Holluta*⁴⁾ für diese Umsetzung angenommen wurde, ergeben sich Verhältnisse der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten K_H/K_D , die zwischen 6 und 10 liegen. Diese Werte liegen in der von *Bartlett & Tate*⁷⁾ angegebenen Grössenordnung. Nach diesen Autoren beträgt das Verhältnis K_H/K_D zwischen 4 und 10, sofern der geschwindigkeitsbestimmende Vorgang in einem Transfer von Protonen zwischen zwei nucleophilen Zentren besteht. Bei einer Übertragung von H- bzw. D-Atomen wurden wesentlich kleinere K_H/K_D -Verhältnisse gefunden. *Wiberg & Stewart*⁸⁾ fanden bei der Oxydation von aromatischen Aldehyden ebenfalls bemerkenswerte Isotopieeffekte, wobei sie Permanganat und Manganat als Oxydationsmittel benützten, die zur vierwertigen Stufe reduziert wurden.

⁷⁾ P. D. Bartlett & F. A. Tate, J. Amer. chem. Soc. **75**, 91 (1953).

⁸⁾ K. B. Wiberg & R. Stewart, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1786 (1955).

Ihre K_H/K_D -Werte liegen z. B. beim Benzaldehyd unterhalb pH 10 zwischen 6,4–7,1 und oberhalb pH 11 zwischen 2,7 und 3,0.

In praktischer Hinsicht ergibt sich infolge der starken Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der deuterierten Verbindung die Möglichkeit, die in stark alkalischem Milieu rasch ablaufende Oxydation des Formiats besser verfolgen zu können.

Der grosse Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit erlaubt zudem mit einfachen Mitteln eine orientierende Bestimmung des DCOO⁻-Gehaltes von Formiatproben, wie sie z. B. aus biologischem Material isoliert werden.

Der *Fritz Hoffmann-La Roche Stiftung zur Förderung von Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz* und der *Schweizerischen Studienkommission für Atomenergie* danken wir für finanzielle Unterstützung. Den Herren Prof. *W. Kuhn* und PD. Dr. *P. Baertschi*, Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel, sei für die massenspektrometrische Deuteriumanalyse bestens gedankt.

SUMMARY.

The oxidation of formate (HCOO⁻ and DCOO⁻) with permanganate in alkaline solution has been investigated at 1° and 20° C. For the determination *Stamm's* procedure has been used, modified to a semimicromethod, suitable for the determination of 5–100 μ Mols of formate.

A comparison of the rate of oxidation revealed a considerable isotopic effect; the ratio of the rate constants K_H/K_D amounting to 6–10.

In mixtures of HCOO⁻ and DCOO⁻ there is an approximately linear relationship between DCOO⁻ content and the relative amount of oxidized formate. This behaviour can be used for a rough estimate of the DCOO⁻ content.

Medizinisch-Chemisches Institut und Institut für
anorg., analyt. und physikal. Chemie der Universität Bern.

113. Synthese und pharmakologische Untersuchung offener und cyclischer Äthylendiamide.

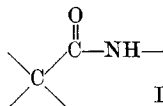
1. Mitteilung über heterocyclische Siebenringe

von **J. Büchi**, **A. Aebi**, **R. Bosshardt**¹⁾ und **E. Eichenberger**.

(15. II. 56.)

A. Einleitung.

Charakteristisch für die depressive Wirkung einer grossen Zahl von therapeutisch wichtigen Verbindungen ist die hypnophore Gruppe I.



¹⁾ *R. Bosshardt*, Diss. Nr. 2446 ETH., Zürich 1955.