

Zur Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel bei kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungen

Von B. TEICHMANN und D. ZIEBARTH

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Es wird die Möglichkeit des Einsatzes von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel für kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen nach BECKMANN unter Berücksichtigung eigener Erfahrungen beschrieben und die molare Gefrierpunktserniedrigung von Dimethylsulfoxid experimentell zu $4,4^\circ$ ermittelt.

Obwohl Dimethylsulfoxid (DMSO) schon seit 1867¹⁾ bekannt ist, wurden seine ausgezeichneten Eigenschaften erst relativ spät praktisch verwertet. Erst seit einigen Jahren wird DMSO in vielerlei Hinsicht eingesetzt und hat sich seitdem speziell als Lösungsmittel vielfach bewährt. Es ist aber nicht nur ein starkes Solvens mit ausgeprägter Wasserstoffbrückenbindungs-Fähigkeit²⁻⁴⁾, das zur Lösung auch von Polymeren, z. B. Hemizellulosen⁵⁾, Zelloseestern⁶⁾, Amylose⁷⁾, Kunststoffen⁸⁾ und dergleichen, Verwendung findet und in neuester Zeit bei Dehydrierungsreaktionen von Alkoholen benutzt wird⁹⁾, sondern auch in zunehmenden Maße das Interesse bei Untersuchungen an biologischen Materialien gefunden hat. So erwies sich DMSO bei tiefen Temperaturen (bis -196°C), ähnlich dem Glycerin¹⁰⁾, als ausgezeichnetes

¹⁾ M. SAIZEW, Liebigs Ann. Chem. **144**, 148 (1867).

²⁾ A. L. McCLELLAN, S. W. NICKSIC u. J. C. GUFFY, J. Molecular Spectr. **11**, 340 (1963).

³⁾ W. DRINKARD u. D. KIVELSON, J. physic. Chem. **62**, 1494 (1958).

⁴⁾ J. J. LINDBERG u. C. MAJANI, Acta chem. Scand. **17** (5), 1477 (1963).

⁵⁾ E. HÄGGLUND, B. LINDBERG u. J. MCPHERSON, Acta chem. Scand. **10** 1160 (1956).

⁶⁾ R. S. MANLEY, Svensk Papperst. **61**, 96 (1958).

⁷⁾ P. J. KILLION u. J. F. FOSTER, J. Polym. Sci. **46**, 65 (1960).

⁸⁾ H. KOBAYASHI u. Y. FUJISAKI, J. Polym. Sci. B, **1**, 15 (1963).

⁹⁾ V. J. TRAYNELIS, W. L. HERGENROTHER, H. T. HANSON u. J. A. VALICENTI, J. Org. Chem. **29**, 123 (1964).

¹⁰⁾ C. POLGE, A. U. SMITH u. A. S. PARKES, Nature **164**, 666 (1949).

Konservierungsmedium¹¹⁻¹⁴) für Knochenmark (Knochenmarktransplantationen bei Strahlenschäden!)¹⁵⁻¹⁷), Muskelgewebe¹⁸), Spermatozoen, rote Blutkörperchen¹¹) und immunologisch kompetentes Gewebe wie Lymphknoten¹⁹)²⁰) und Milz²⁰). Oft zeigte sich DMSO sogar dem Glycerin in bezug auf diese Protektorwirkung für biologisches Material vor Schädigungen durch Einfrieren und Wiederauftauen überlegen. Für seinen Einsatz auf diesen Gebieten spricht auch die relativ niedrige Toxizität, die LD₅₀ (halbe lethale Dosis) für Ratten wird mit 7,5 ml/kg angegeben²¹), vgl. ¹⁸).

Physikalische Daten

Auf Grund von Dampfdruckmessungen wurde der Schmelzpunkt von DMSO mit 18,42 °C bestimmt²²), bzw. mit 18,52 °C²³) und 18,5 °C²⁴) angegeben, als Erstarrungspunkt wurde 18 °C²⁵) bzw. 18,5 °C²⁶) gefunden. Weitere in neuerer Zeit ermittelte physikalische Konstanten sind die Dichte d_4^{25} 1,09575²³), vgl. ²⁵), die Brechung n_D^{25} 1,4773²³), ferner Kp.₁₂ 72,5 °C, Kp.₁₅ 77,9 °C, Kp.₁₆ 79,8 °C²⁷), Kp.₅ 59 °C²⁸), die Dielektrizitätskonstante $E = 48,9$ ²⁹), das Dipolmoment $\mu = 3,95$ ³⁰). Ebenso wurden thermodynamische, viskosimetrische, dielektrische sowie UV-, IR- und RAMAN-spektroskopische Untersuchungen²³)²⁷⁻⁴⁴) durchgeführt.

¹¹) J. W. LOVELOCK u. M. W. BISHOP, *Nature* **183**, 1394 (1959).

¹²) J. S. PORTERFIELD u. M. J. ASHWOOD-SMITH, *Nature* **193**, 548 (1962).

¹³) M. J. ASHWOOD-SMITH, Dissertation Universität London 1962.

¹⁴) R. M. DOUGHERTY, *Nature* **193**, 550 (1962).

¹⁵) J. A. CAVINS, S. KASAKURA, E. D. THOMAS, J. W. FERREBEE, R. B. GRESHAM, J. S. BURKLE, T. E. WHEELER, C. E. BRODINE, D. CRANMORE, H. M. PYLE u. H. BOYER, Conference on Bone Marrow Transplantation and Chemical Protection in Large Animals and Man, Long Beach Calif. 1962; Abstr. *Blood* **21**, 769 (1963).

¹⁶) M. J. ASHWOOD-SMITH, *Nature* **190**, 1204 (1961); Intern. *J. Rad. Biol.* **3**, 41 (1961).

¹⁷) J. A. CAVINS, S. KASAKURA, E. D. THOMAS u. J. W. FERREBEE, *Blood* **20**, 730 (1962).

¹⁸) J. FARRANT, *J. Pharmacol.* **16**, 472 (1964).

¹⁹) M. J. ASHWOOD-SMITH, *Blood* **23**, 494 (1964).

²⁰) B. TEICHMANN, *Naturwiss.*, im Druck.

²¹) V. K. BROWN, J. ROBINSON u. D. E. STEVENSON, *J. Pharm. Pharmacol.* **15**, 688 (1963).

²²) T. B. DOUGLAS, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2001 (1948).

²³) A. K. SALONEN, *Ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A VI* No. 67 (1961).

²⁴) R. SCHWYZER u. P. SIEBER, *Helv. chim. Acta* **41**, 2190 (1958).

²⁵) J. SCHURZ u. H. STÜBCHEN, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **61**, 754 (1957).

²⁶) P. G. SEARS, W. D. SIEGFRIED u. D. E. SANDS, *J. chem. Engng. Data* **9**, 261 (1964).

²⁷) D. ZIEBARTH, Diplomarbeit Humboldt-Universität Berlin 1959.

²⁸) B. TEICHMANN, unveröffentlicht.

²⁹) H. L. SCHLÄFER u. W. SCHAFFERNICHT, *Angew. Chem.* **72**, 618 (1960).

³⁰) L. G. WESSON, *Table of Electric Dipole Moments*; The Technological Press Cambridge, Mass. 1948.

³¹⁻⁴⁴) s. S. 231.

Verwendung für kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen

Die guten Lösungseigenschaften und der günstig liegende Schmelzpunkt lassen DMSO auch als Lösungsmittel für kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen nach BECKMANN erscheinen, vor allem für Substanzen, die sich bei Bestimmungen nach RAST in Campher zersetzen oder z. B. in Campher und Camphen u. dgl. unlöslich sind. Aus den in Tabellen angegebenen Schmelzwärmen von 20 cal/g ergibt sich die molare Gefrierpunktserniedrigung für DMSO zu $8,4^\circ$. SCHWYZER und SIEBER²⁴⁾ erhielten bei Versuchen zur kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung von zyklischen Peptiden in DMSO unter Verwendung von Carbobenzoxy-glycylglycin als Eichsubstanz aus dem Mittel von 5 Messungen eine molare Gefrierpunktserniedrigung von $4,99^\circ$ im molaren Konzentrationsbereich 0,0025—0,025, während ZIEBARTH²⁷⁾ an Hand von Bestimmungen mit den Testsubstanzen Naphthalin, Benzoesäure und Benzoin $4,4^\circ$ als kryoskopische Konstante für DMSO ermittelte.

Bei seiner Verwendung für kryoskopische Untersuchungen ist nur sorgfältigst gereinigtes DMSO in der Lage, reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Die Reinigung der handelsüblichen Präparate ist meistens nicht durch einfache Vakuumdestillation zu erreichen. Braungefärbtes, stark nach Dimethylsulfid riechendes Ausgangsmaterial zeigte z. B. nach dreimaligem Fraktionieren auch unter weitgehendem Feuchtigkeitsausschluß keinen konstanten Schmelzpunkt. Bei der Reinigung durch Destillation ist es zweckmäßig, die Ausgangssubstanz nicht wesentlich über 70°C zu erhitzen, weil dann schon Zersetzungerscheinungen²⁵⁾ auftreten können, während reines DMSO thermisch stabiler zu sein scheint und sich erst bei längerem Erhitzen am Rückfluß zu Methylmercaptan, Dimethylsulfid, Dimethyldisulfid und Bis-Methylthiomethan^{45) 46)} zersetzt, bzw. in Dimethylsulfid und Dimethylsul-

³¹⁾ V. J. TRAYNELIS, W. L. HERGENROTHER, J. R. LIVINGSTON u. J. A. VALICENTI *J. Org. Chem.* **27**, 2377 (1962).

³²⁾ G. M. BARROW u. K. S. PIZER, *Ind. Engng. Chem.* **41**, 2737 (1949).

³³⁾ R. VOGEL-HÖGLER, *Acta Phys. Austriaca* **1**, 323 (1948).

³⁴⁾ M. GÖHRING, *Chem. Ber.* **80**, 219 (1947).

³⁵⁾ O. BASTIANSEN u. H. VIERVOLL, *Acta Chem. Scand.* **2**, 702 (1948).

³⁶⁾ J. J. LINDBERG u. J. KENTTÄMÄÄ, *Suomen Kemist. B* **33**, 104 (1960).

³⁷⁾ J. J. LINDBERG u. R. LAURÉN, *Finska Kemists. Medd.* **71**, 37 (1962).

³⁸⁾ Nitroglycerin AB Gyttorp (Schwed.), *Technical Bull. DMSO* 357.

³⁹⁾ J. R. HOLMES, D. KIVELSON u. W. DRINKATD, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4677 (1962).

⁴⁰⁾ I. M. KOLTHOFF u. T. B. REDDY, *Inorg. Chem.* **1**, 189 (1962).

⁴¹⁾ J. J. LINDBERG u. R. HAKALAX, *Finska Kemists. Medd.* **71**, 97 (1962).

⁴²⁾ P. G. SEARS, G. R. LESTER u. L. R. DAWSON, *J. physic. Chem.* **60**, 1433 (1956).

⁴³⁾ R. A. HOVERMALE u. P. G. SEARS, *J. physic. Chem.* **60**, 1579 (1956).

⁴⁴⁾ F. A. COTTON u. R. FRANCIS, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2986 (1960).

⁴⁵⁻⁴⁶⁾ s. S. 223.

von disproportioniert. Als günstig erwies sich die fraktionierte Destillation in Reinststickstoff-Atmosphäre bei Temperaturen um 60 °C (etwa 5 Torr). Schon nach zweimaligem Destillieren wurde nach diesem Verfahren ein Produkt mit konstantem Schmelzpunkt (18,5 °C) erhalten, das auch für IR-spektroskopische Zwecke eingesetzt werden konnte. Offensichtlich erniedrigen nicht nur Spuren von Wasser den Schmelzpunkt, sondern auch Spuren gelöster Gase (vor allem CO₂ aus der Luft). Gut gereinigte Präparate von DMSO können sorgfältig verschlossen (Ausschluß von Feuchtigkeit) in einer dunklen Flasche unter Reinststickstoff längere Zeit aufbewahrt werden und sind dann noch für analytische Zwecke zu verwenden.

Bei der Verwendung von DMSO für analytische Messungen ist auch daran zu denken, daß dieses Agens als Oxydationsmittel, vor allem bei katalytisch induzierten Prozessen, wirken kann⁴⁶⁻⁵¹), wobei wahrscheinlich die allgemeine Reaktivität auf intermediär gebildete Sulfoniumsalze der Art $R-O-\overset{+}{S}(CH_3)_2$ zurückzuführen ist⁵²).

Experimentelles

Zur Bestimmung der molaren Gefrierpunktserniedrigung von DMSO und zur Durchführung aller weiteren Molekulargewichtsbestimmungen wurde eine modifizierte BECKMANN-Apparatur (Abb. 1) benutzt.

Messungen mit Eichsubstanzen

Substanz	Konzentration Mol/1000 g DMSO	Gefrierpunkts- erniedrigung Δt in °C
Naphthalin	0,0243	0,111
	0,0569	0,246
	0,0384	0,366
Benzoesäure	0,0486	0,202
	0,0732	0,310
	0,1070	0,460
Benzoin	0,0201	0,089
	0,0447	0,206
	0,0753	0,345

⁴⁵) V. J. TRAYNELIS u. W. L. HERGENROTHER, J. Org. Chem. **29**, 221 (1964).

⁴⁶) H. R. NACE u. J. J. MONAGLE, J. Org. Chem. **24**, 1792 (1959).

⁴⁷) W. J. KENNY, J. A. WALSH u. D. A. DAVENPORT, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4019 (1961).

⁴⁸) N. KORNBLUM, J. W. POWERS, G. J. ANDERSON, W. J. JONES, H. W. LARSON, O. LEVAND u. W. M. WEAVER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6562 (1957).

⁴⁹) M. M. BAIZER, J. Org. Chem. **25**, 670 (1960).

⁵⁰) I. M. HUNSBERGER u. J. M. TIEN, Chem. Ind. (London) **1959**, 88.

⁵¹) T. COHEN u. T. TSUJI, J. Org. Chem. **29**, 1631 (1964).

⁵²) S. G. SMITH u. S. WINSTEIN, Tetrahedron **3**, 317 (1958).

Die Apparatur ist so konstruiert (Schliffverbindungen im unteren Teil), daß mit nur einer Lösungsmittelinwaage durch portionsweises Zugeben der jeweiligen zu untersuchenden Substanz mehrere Werte gemessen werden können. Dabei macht es sich notwendig, auch bei kurzzeitigem Öffnen der Apparatur für weitgehenden Luft- und Feuchtigkeitsausschluß zu sorgen, was durch einen, durch ein Gaseinleitungsrohr geführten, Strom von Reinststickstoff hinreichend erfüllt wird. Die Testsubstanzen wurden vor den Messungen über Phosphorpentoxid getrocknet, DMSO, wie bereits im vorangehenden beschrieben, gereinigt. Die in diesen Versuchen verwendeten Eichsubstanzen Naphthalin, Benzoesäure und Benzoin besaßen den Reinheitsgrad „reinst für kalorimetrische Zwecke“.

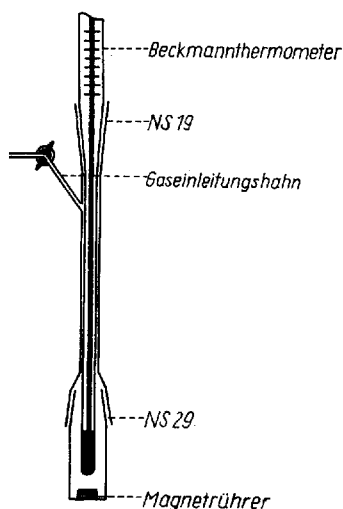


Abb. 1. Modifizierte BECKMANN-Apparatur

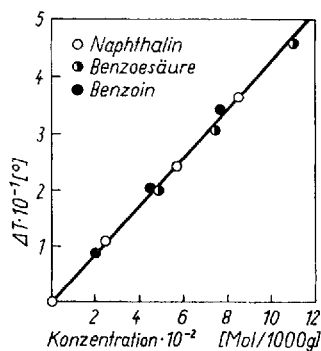


Abb. 2. Graphische Darstellung der Meßwerte von Testsubstanzen zur Ermittlung der kryoskopischen Konstante von DMSO

Die in der graphischen Darstellung (Abb. 2) gezeichneten Meßpunkte liegen innerhalb einer Fehlergrenze von $\pm 3\%$ für die experimentell ermittelte molare Gefrierpunktniedrigung von $4,4^\circ$ von DMSO.

Berlin-Buch, Institut für Krebsforschung der Forschungsgemeinschaft der Deutschen Akademie der Wissenschaften.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. April 1965.