

IV.

Die praktische Verwendung der Resultate ist evident. Man kann in sehr vielen Fällen das Destillationsverhalten von Gemischen durch Zusätze bessern bzw. nicht trennbare Gemische überhaupt erst durch Destillation trennfähig machen. Hierunter fallen auch die bekannten Beispiele „azeotroper“ Destillation.

Für die praktische Ausführung hat man dafür zu sorgen, daß der Zusatz in der gewünschten Konzentration in der Destillationskolonne anwesend ist. Je nach dem Siedeverhalten des Zusatzes erreicht man dies durch Aufgeben an einer geeigneten Stelle der Kolonne, in der Blase oder im Kondensator. Die erwähnten Systeme mit Anilin ergaben z. B. ausgezeichnetes Destillationsverhalten, wenn auf eine kontinuierlich arbeitende Kolonne in einigem Abstand unter dem Kopf Anilin zulaufen gelassen wurde. Die leichter siedende Komponente konnte dann rein ge-

wonnen werden, die andere mußte in einer zweiten Kolonne vom Anilin getrennt werden. Aus dem sonst durch Destillation untrennbaren Gemisch Cyclohexan-Benzol, das sich in einer sehr großen Blase befand, konnte fast reines Cyclohexan abdestilliert werden, indem in einer diskontinuierlich arbeitenden Kolonne in der angegebenen Weise Anilin zugegeben wurde, das sich in der Blase anreicherte.

V.

Weiteres Material soll später an anderer Stelle publiziert werden. Die Untersuchung aller in Frage kommenden thermodynamischen Größen an einer Reihe binärer und tertiärer Systeme ist in Angriff genommen worden.

Die voranstehend beschriebenen Ergebnisse wurden während der Jahre 1941 bis 1943 bei dem Versuch der Reindarstellung reaktionskinetisch interessierender Substanzen erhalten.

Über die Hydrolyse einiger organischer Halogenverbindungen in Dioxan-Wasser-Gemischen

Von HORST BÖHME und HANS-JÜRGEN HENNING

Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie, Berlin-Dahlem¹

(Z. Naturforsch. 1, 580—584 [1946]; eingegangen am 20. Juli 1946)

Die Hydrolyse von Benzylchlorid, Methyl-phenyl-chlor-methan und Diphenyl-chlor-methan wird in Wasser-Dioxan-Gemischen verschiedener Zusammensetzung gemessen. Es wird eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Wassergehalt des Mediums festgestellt und darüber hinaus eine Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten und den Dielektrizitätskonstanten der Dioxan-Wasser-Gemische wahrscheinlich gemacht, die sich mathematisch formulieren läßt.

Bei der Messung der Hydrolysegeschwindigkeit organischer Halogenverbindungen ist das chemisch recht indifferente und mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare Dioxan als Lösungsmittel sehr geeignet, weil es die Durchführung der Reaktion im homogenen Medium erlaubt. Bei den bisherigen Veröffentlichungen² handelt es sich nun meist um spezielle Fragestellungen, während die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit

von der Zusammensetzung der Dioxan-Wasser-Gemische bisher noch nicht auf breiterer Basis untersucht wurde. Eine Klärung dieser Frage wurde wünschenswert im Verlauf der vor einiger Zeit durchgeführten Untersuchung³ sauerstoff- und schwefelhaltiger Halogenverbindungen, deren Hydrolyse in wechselnd zusammengesetzten Di-

¹ Derzeitige Anschrift des Verf.: Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Marburg (Lahn).

² A. R. Olsen u. R. S. Halford, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2644 [1937]; D. R. Read u. W. Taylor, J. chem. Soc. [London] **1939**, 478; G. W. Beste u. L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2481 [1940].

³ H. Böhm e., Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 248 [1941].



oxan-Wasser-Gemischen gemessen wurde. Hierbei war die Frage offen geblieben, ob die bei größeren Wasserkonzentrationen gemessenen höheren Hydrolyse-Geschwindigkeiten allein auf die damit verbundene Steigerung der Umsetzungsmöglichkeit zurückzuführen ist, oder ob daneben noch andere Faktoren wie die Änderung der Dielektrizitätskonstanten (D.K.) eine Rolle spielen. Bei Umsetzungen, die als Kryptoionenreaktionen im Sinne von H. Meerwein verlaufen, war nämlich durch Untersuchung in Lösungsmitteln mit verschiedener D.K. eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den dielektrischen Eigenschaften des Lösungsmittels schon früher wahrscheinlich gemacht worden⁴. Da das System Wasser-Dioxan im Hinblick auf diese Eigenschaften sehr gründlich untersucht ist⁵ und hier die D.K. in durchsichtiger Weise vom Mischungsverhältnis der beiden Komponenten abhängt, schien eine Möglichkeit gegeben, die Geschwindigkeit der Hydrolyse bei verschiedener D.K. des Mediums messen zu können, wobei aber im Gegensatz zu den früheren Versuchen nicht nur eine lückenlose Reihe von Medien verschiedener D.K. realisierbar ist, sondern darüber hinaus auch die durch verschiedenen chemischen Bau der Lösungsmittel bedingten speziellen Einflüsse ausgeschaltet sind. Wir haben daher die Hydrolyse einiger einfacher Halogenverbindungen in Dioxan-Wasser-Gemischen verschiedener Zusammensetzung untersucht.

Das relativ reaktionsträge *Benzylchlorid* wurde bei 100° und hohem Wasserüberschuß hydrolysiert. Abb. 1 zeigt die Geschwindigkeitskonstanten der nach der I. Ordnung verlaufenden Reaktion, aufgetragen gegen die Mole Wasser, die auf 1 Mol Halogenverbindung in einem Wasser-Dioxan-Gemisch konstanter Zusammensetzung (30,0% Wasser) kommen⁶. Die Kurve gibt also lediglich die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von dem verschiedenen molaren Verhältnis Halogenverbindung:Wasser wieder. Dieser Einfluß ist relativ gering, die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante wächst um etwa 50 % bei einer Verzehnfachung des molaren Wasserüberschusses.

Ganz anders liegen die Verhältnisse aber, wenn

bei gleichbleibendem molaren Verhältnis von Halogenverbindung:Wasser die Hydrolyse im verschieden zusammengesetzten Dioxan-Wasser-Gemisch gemessen wird. In Abb. 2 sind die bei Verwendung von 200 Mol Wasser auf 1 Mol Halogenverbindung erhaltenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten I. Ordnung gegen den jeweils ange-

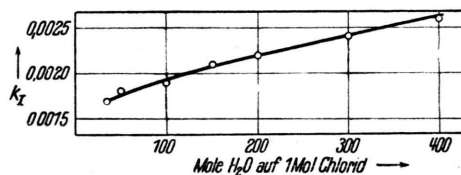


Abb. 1. Hydrolyse von Benzylchlorid bei 100° in einem 30,0-proz. Wasser-Dioxan-Gemisch. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom mol. Wasserüberschuß.

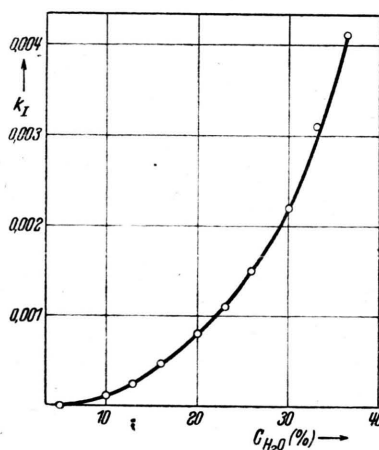


Abb. 2. Hydrolyse von Benzylchlorid bei 100° und konstantem mol. Wasserüberschuß (1 : 200). Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten vom proz. Wassergehalt des Mediums.

wandten prozentualen Wassergehalt des Lösungsmittelgemisches aufgetragen. Man erkennt ein starkes Anwachsen der Geschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit vom Wassergehalt des Mediums; eine Steigerung der Wasserkonzentration um etwa das 7-fache bewirkt eine Erhöhung der Konstanten auf einen über 200-mal größeren Wert. Von besonderem Interesse ist nun, daß man beim Auftragen der *Logarithmen* der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten gegen die *Logarith-*

⁴ Z. B. H. Meerwein u. K. van Emster, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 2500 [1922]; K. Bodendorf u. H. Böhm, Liebigs Ann. Chem. **516**, 1 [1935].

⁵ G. Akerlöf u. O. A. Short, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1241 [1936].

⁶ Beste u. Hammet² haben ähnliche Versuche bei 50° und einer anderen Zusammensetzung des Dioxan-Wasser-Gemisches bereits durchgeführt und ähnliche Ergebnisse erzielt.

men der Wasserkonzentrationen eine Gerade erhält (Abb. 3).

Ähnliche Verhältnisse fanden wir auch bei den sekundären Chloriden *Methyl-phenyl-chlor-methan* und *Diphenyl-chlor-methan*. Diese Verbindungen sind wesentlich reaktionsfähiger als Benzylchlorid, so daß entsprechende Messungen auch bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden konnten. Es finden sich in Abb. 3 für die verschiedenen Reaktionen die Logarithmen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten gegen die Logarithmen

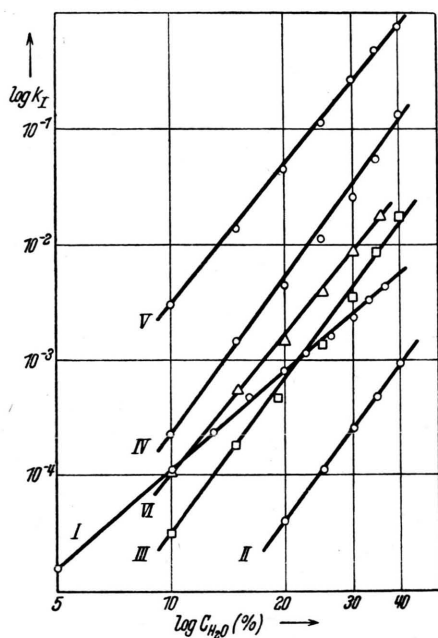


Abb. 3. Hydrolyse bei konstantem mol. Wasserüberschuß (1:200) von Benzylchlorid bei 100° (I), Methyl-phenyl-chlor-methan bei 25° (II), bei 50° (III), bei 70° (IV), bei 100° (V), von Diphenyl-chlor-methan bei 25° (VI). Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten vom proz. Wassergehalt (logarithmisch dargestellt).

der Wassergehalte des Mediums aufgetragen. In allen Fällen ist also das molare Verhältnis von Halogenverbindung:Wasser wie 1:200. Die Messungen mit Methyl-phenyl-chlor-methan bei vier verschiedenen Temperaturen (25, 50, 70 und 100°) werden in der doppelt logarithmischen Darstellung durch vier annähernd parallel liegende Gerade wiedergegeben⁷.

⁷ Die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten folgt der Arrheniusschen Gleichung. Die dekadischen Temperaturkoeffizienten schwanken zwischen 1,8 und 3,0.

Versuche mit dem sehr reaktionsfähigen *Tri-phenyl-chlor-methan* sind insofern weniger übersichtlich, als die Reaktion bei dem hier erforderlichen geringen Wasserüberschuß zu einem Gleichgewicht führt. Diese Befunde sollen noch ergänzt werden; sie zeigen aber gleichfalls einwandfrei, daß auch hier die Reaktionsgeschwindigkeit in erster Linie von der Zusammensetzung des Dioxan-Wasser-Gemisches abhängt, während die Lage des Gleichgewichtes vor allem durch das Verhältnis der molaren Konzentrationen der beiden Reaktionsteilnehmer bestimmt wird.

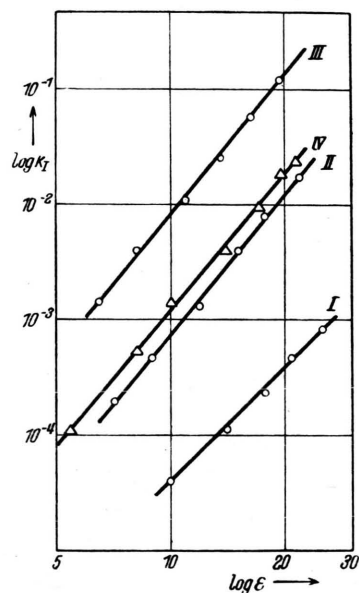


Abb. 4. Hydrolyse bei konstantem mol. Wasserüberschuß (1:200) von Methyl-phenyl-chlor-methan bei 25° (I), bei 50° (II), bei 70° (III), von Diphenyl-chlor-methan bei 25° (IV). Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von der Dielektrizitätskonstanten des Mediums (logarithmisch dargestellt).

Die gefundene starke Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit der untersuchten Halogenverbindungen von der Zusammensetzung des Dioxan-Wasser-Gemisches kann als Hinweis darauf angesehen werden, daß die Dielektrizitätskonstante des Mediums eine wichtige Rolle bei der Reaktion spielt. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß man gleichfalls eine Gerade erhält, wenn man an Stelle der Logarithmen der prozentualen Zusammensetzung des Dioxan-Wasser-Gemisches die der zugehörigen Dielektrizitäts-

Min.	ccm 0,1-n. KOH	k_I
15	0,59	—
64	2,32	0,00163
128	4,54	0,00170
364	10,92	0,00175
513	12,65	0,00153
593	15,52	0,00187
1434	21,25	0,00172
ber. Endwert	23,22	—

k_I (im Mittel) 0,0017

Tab. 1. *Benzylchlorid* / 100° C; 3,008 g Sbst., 15,0 g Wasser, 35,0 g Dioxan; 30,0 Gew.-% Wasser im Lösungsmittel. 5 ccm Reaktionsgemisch wiegen 5,18 g. Sbst.: 0,464-mol., Wasser: 16,3-mol. (Verh. 1:35,0).

Min.	ccm 0,1-n. KOH	k_I
15	0,13	—
63	0,35	0,00240
126	0,60	0,00239
361	1,36	0,00271
591	1,72	0,00269
ber. Endwert	2,15	—

k_I (im Mittel) 0,0026

Tab. 2. *Benzylchlorid* / 100° C; 0,265 g Sbst., 15,0 g Wasser, 35,0 g Dioxan; 30,0 Gew.-% Wasser im Lösungsmittel. 5 ccm Reaktionsgemisch wiegen 5,15 g. Sbst.: 0,0429-mol., Wasser: 17,1-mol. (Verh. 1:397).

konstanten* gegen die Logarithmen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten aufträgt (Abb. 4). Beide Größen sind also miteinander durch die Beziehung

$$\log k = m \cdot \log \varepsilon + \log n$$

$$k = n \cdot \varepsilon^m$$

verknüpft, wobei die Werte für m und n aus den Neigungen der Geraden bzw. den Ordinatenabschnitten entnommen werden können.

Unsere Befunde, die zu weiteren Versuchen anregen und nach den verschiedensten Richtungen ergänzt und erweitert werden sollen, lassen sich also zwanglos durch die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der D.K. des Mediums deuten. Diese Tatsache kann gleichzeitig als Stütze für die Auffassung dieser Hydrolysen als Kryptonenreaktionen angesehen werden. Dafür spricht

* Berechnet aus den Angaben von Akerlöf u. Short⁹. Die durch die im Verlauf der Reaktion gebildeten Hydrolyseprodukte bedingte kontinuierliche Änderung der Dielektrizitätskonstanten blieb dabei zunächst unberücksichtigt.

Min.	ccm 0,1-n. KOH	k_I
14	0,02	—
78	0,03	0,000112
576	0,11	0,000116
1728	0,25	0,000103
4554	0,59	0,000113
5810	0,66	0,000103
7550	0,85	0,000117
10010	0,98	0,000113
ber. Endwert	1,44	—

k_I (im Mittel) 0,00011

Tab. 3. *Diphenyl-chlor-methan* / 25° C; 0,284 g Sbst., 5,00 g Wasser, 45,0 g Dioxan; 10,0 Gew.-% Wasser im Lösungsmittel. 5 ccm Reaktionsgemisch wiegen 5,17 g. Sbst.: 0,0288-mol., Wasser: 5,71-mol. (Verh. 1:198).

Min.	ccm 0,1-n. KOH	k_I
1	2,87	—
2	4,31	0,737
3	5,01	0,747
4	5,33	0,740
ber. Endwert	5,63	—

k_I (im Mittel) 0,74

Tab. 4. *Methyl-phenyl-chlor-methan* / 100° C; 0,784 g Sbst., 20,0 g Wasser, 30,0 g Dioxan; 40,0 Gew.-% Wasser im Lösungsmittel. 5 ccm Gemisch wiegen 5,13 g. Sbst.: 0,113-mol., Wasser: 22,4-mol. (Verh. 1:199).

auch, daß man bei Verwendung von optisch aktivem Phenyl-methyl-chlormethan eine nach der 1. Ordnung verlaufende vollständige Racemisierung beobachtet, die in allen untersuchten Fällen mit derselben Geschwindigkeit verläuft wie die titrimetrisch gemessene Hydrolyse.

Beschreibung der Versuche

Die verwendeten Halogenverbindungen wurden nach den im Schrifttum angegebenen Verfahren dargestellt und durch mehrmalige Destillation über eine Widmer-Kolonnen gereinigt. Das als Lösungsmittel benutzte Dioxan wurde nach den Angaben von E. Eigenberger⁹ und R. Leimu¹⁰ gereinigt.

Zur Durchführung der Messung wurde eine genau gewogene Menge der Halogenverbindung in der berechneten Gewichtsmenge Dioxan gelöst und mit der berechneten, meist volumetrisch abgemessenen Menge Wasser versetzt. Im allgemeinen waren diese Mengen so gewählt, daß von insgesamt etwa 50 g Reaktionsgemisch ausgegangen wurde, von denen je 5 ccm für

⁹ J. prakt. Chem. (2) **130**, 78 [1931].

¹⁰ Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1040 [1937].

eine Einzelbestimmung herauspipettiert wurden. Von zwei derartigen Proben bestimmte man das genaue Gewicht, um auf die Einwaage umrechnen zu können. Die Lösungen wurden bei den 25°-Versuchen in Schliffkolben im Thermostaten aufbewahrt (Temperaturkonstanz $\pm 0,02^\circ$); bei den bei höheren Temperaturen durchgeführten Messungen befanden sich die Proben in zugeschmolzenen Röhren aus Jenaer Fiolaxglas, die im Thermostaten oder siedenden Wasserbad erhitzt wurden. Nach Herausnehmen bzw. der Entnahme aus dem Schliffkolben wurde stets in Eiswasser abgeschreckt.

Die Bestimmung des im Verlauf der Hydrolyse gebildeten Halogenwasserstoffes erfolgte durch Titration mit 0,1-n. alkohol. Kalilauge gegen Rosolsäure als Indikator. Lediglich beim Triphenylchlormethan wurde zur Titration eine 0,1-n. Lösung von

Triäthylamin (Sdp. 89°) in Dioxan verwendet (Dimethylaminoazobenzol als Indikator)².

Die Berechnung der Konstanten erfolgte nach der Formel

$$k_I = \frac{\log a_0 - \log a_t}{0,4343 \cdot t}$$

Als Anfangswert diente im allgemeinen der erste Titrationswert, ausnahmsweise bei sehr langsam verlaufenden Hydrolysen auch der Zeitpunkt des Zusammengebens von Chlorid und Wasser.

Aus der großen Zahl der Messungen¹¹ sollen hier nur vier Beispiele herausgegriffen werden, die neben der Anlage der Versuche zeigen sollen, daß die angegebenen Werte von befriedigender Konstanz sind.

¹¹ Diplomarbeit H.-J. Hennig, Berlin 1945.

Über blutgerinnungshemmende Substanzen¹

Von E. HUSEMANN, K. N. von KAULLA und R. KAPPESSER

Aus der Forschungsabteilung für makromolekulare Chemie
des Chemischen Laboratoriums und der Chirurgischen Klinik der Universität Freiburg/Br.

(Z. Naturforsch. 1, 584—591 [1946]; eingegangen am 5. August 1946)

Es wurden Schwefelsäureester polymerhomologer Reihen von Cellulosen, Polyvinylalkoholen, Stärken und Glykogenen hergestellt und auf ihre dem Heparin ähnliche blutgerinnungshemmende Wirksamkeit sowie ihre Toxizität untersucht, um den Einfluß von Molekülgestalt und Molekülgröße zu studieren. Es ergab sich, daß die unverzweigten Cellulosen und Polyvinylalkohole sehr wirksam sind, während die verzweigten Stärken und kugeligen Glykogene die Blutgerinnung wesentlich weniger, z. Tl. gar nicht hemmen. Bei den unverzweigten Produkten nimmt die Wirksamkeit mit steigendem Molekulargewicht in geringem Maße ab, die Toxizität ganz erheblich zu. Größte Wirksamkeit und geringste Toxizität fanden sich bei Fadenmolekülen mit Polymerisationsgraden zwischen etwa 20 und 80.

Im Xylanschwefelsäureester wurde eine sehr wirksame und nahezu untoxische Substanz gefunden, die bereits klinisch mit Erfolg bei akuter Thrombose verwandt werden konnte.

Man kennt eine Reihe von Substanzen, die den komplexen und noch nicht in allen Einzelheiten geklärten Vorgang der Blutgerinnung hemmen bzw. ganz verhindern. Die Kenntnis derartiger Stoffe und ihrer Wirkung ist von erheblicher Bedeutung, da es mit ihrer Hilfe möglich ist, postoperativen Thrombosen und Embolien vorzubeugen². Bisher sind nur zwei chemisch und in der Art ihrer Wirkung sehr verschiedenartige Stoffe mit Erfolg in die Therapie eingeführt worden, das Heparin, ein glucosaminhaltiges, mit Schwefel-

säure verestertes Polysaccharid³, das aus Tierlebern gewonnen wird, und das 3,3'-Methylen-dihydroxycumarin.

Mehrfach ist versucht worden, das Heparin, das nur schwierig in größeren Mengen zugänglich ist, durch andere Polysaccharid-Schwefelsäureester zu ersetzen. Bei den ausgedehnten Untersuchungen von Bergström⁴ sowie Karrer und Mitarbeitern⁵ zeigte sich, daß die Schwefelsäureester von Cellulose, Pektin, Chitin und Chondroi-

¹ 320. Mitteilg. über makromolekulare Verbindungen, 319. Mitteilg. vergl. E. Husemann, Zbl. Chem. 22, 132 [1944].

² Vergl. z. B. bei K. N. v. Kaulla, Münch. med. Wschr. 1941, 931; 1943, 399.

³ Jorpes, Heparin, its chemistry, physiology and application in medicine, Oxford 1939.

⁴ Bergström, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 238, 163 [1936].

⁵ P. Karrer, H. Königs, Usteri, Helv. chim. Acta 26, 1296 [1943].