

# ANGEWANDTE CHEMIE

Organ der Gesellschaft Deutscher Chemiker in der britischen Zone und der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Hessen

Ausgabe A · 60. Jahrgang · Nr. 5 · Seite 113—140 · Mai 1948

## WISSENSCHAFTLICHER TEIL

Fortsetzung der Zeitschrift „Die Chemie“

### Neue schwefel-haltige Chemotherapeutika

Von Dr. ROBERT BEHNISCH<sup>1)</sup>, Dr. FRITZ MIETZSCH und Prof. Dr. HANS SCHMIDT.

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

Das Problem einer Chemotherapie der Tuberkulose gehört zu den vordringlichsten Aufgaben chemotherapeutischer Forschung. Es wird seit der Auffindung des Tbc.-Bazillus durch Robert Koch im Jahre 1882, also rund 65 Jahre lang, bearbeitet. Die bisherigen Resultate sind indessen nicht ermutigend und haben für die Anwendung in der Praxis wenig neue Gesichtspunkte ergeben. Hierfür lassen sich mehrere Gründe anführen: 1. Die schwere Angreifbarkeit des Tbc.-Bazillus infolge seines Wachspanzers. 2. Die Beeinflußbarkeit der akuten Tuberkulose durch verschiedene Formen der Reiztherapie, wodurch die Beurteilung der chemotherapeutischen Wirkung im klassischen Sinne erschwert und Anlaß zu Trugschlüssen gegeben wird. 3. Das Fehlen geeigneter tierexperimenteller Testmethoden. In Ermangelung derselben hat man früher versucht, aus der Desinfektionswirkung eines Präparates im Röhrchen (Wrightscher Versuch) Schlüsse auf die Eignung als Chemotherapeutikum zu ziehen. Das ist nach unserem heutigen Wissen unzulänglich, erklärt aber die Tatsache, daß in einem nahezu unübersehbaren Schrifttum viele Hunderte von Verbindungen als wirksam beschrieben und zur Therapie empfohlen worden sind, denen eine typisch chemotherapeutische Wirkung nicht zukommt.

Eine Sichtung der empfohlenen Verbindungen<sup>2)</sup> zeigte etwa folgendes Bild:

a) Metallderivate organischer Verbindungen:

Kupfer-, Silber-, Gold-, Quecksilber- und Cadmium-Präparate (Solganal, Solganal B, Krysoglan, Lopian, Triphal, Aurocantan, Lipaurol, Ebesal); Calcium-, Silicium-, Arsen- und Antimonpräparate.

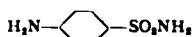
b) Metallfreie organische Verbindungen:

Fettsäurederivate, insbesondere Fettsäureester (jodierte Fettsäuren, Lebertranfetsäuren, Chaulmoografetsäuren, Zimtsäuren); Phenole (insbesondere Guajakol-, Thymol-, Kresol- und Carvacrol-Präparate und deren Jod-Verbündungen); Chinone, Campher und ätherische Öle; Chinin-Derivate (Hydrocupreine, Apochinin); Farbstoffe (Methylenblau-, Methylengrün, Indamine, Induline, Phenosafranine, Azofarbstoffe, auch solche der Pyridin-Reihe, Triphenylmethane, Acridine); Vitamine (speziell A, D und K); Antibiotika (Penicillin, Streptomycin, Clitocybin, Aspergillin, Clavacin, Usttin, Javanicin, Actinomycin, Litmocidin, Subtilin, Eumycin und Diplocin).

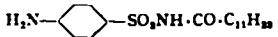
Von allen diesen Verbindungen haben nur wenige Gold- und Kupfer-Präparate Eingang in die Praxis gefunden, während der therapeutische Wert der neuesten Antibiotika und der Vitamine sich erst in der Zukunft erweisen muß.

Eine besonders eifrige Durchforschung auf Tbc.-Wirksamkeit haben die Sulfonamide und Sulfone erfahren, nachdem der chemotherapeutische Wert dieser Verbindungsklassen gegen andere bakterielle Infektionen erkannt worden war. Als wirksam wurden u. a. bezeichnet:

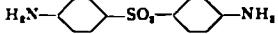
Frontalin:



N<sup>1</sup>-Dodecanoyl-sulfanilamid:



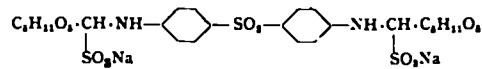
4,4'-Diaminodiphenylsulfon:



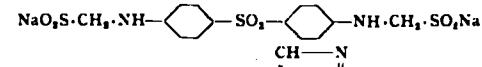
<sup>1)</sup> Auszugswise vorgetragen von R. Behnisch auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in der Britischen Zone, Bonn, 9. 10. 1947.

<sup>2)</sup> Die ältere Literatur ist zusammengestellt bei V. Fischl u. H. Schloßberger: Handbuch der Chemotherapie, Leipzig 1934. — Eine Zusammenfassung bis zur Gegenwart bringt P. d'Arcy Hart, Brit. Med. J. 1946, 805—810 und 849—855.

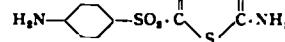
Promine:



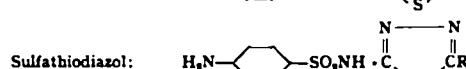
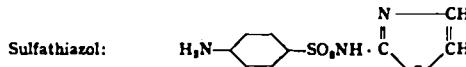
Diasone:



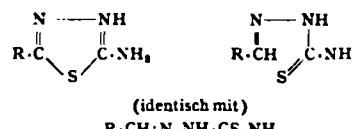
Promizole:



In den Chemischen und Medizinischen Forschungslabouratorien der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld (früher I. G. Farbenindustrie A. G.) beschäftigte man sich schon seit vielen Jahren mit der Suche nach einem Tbc.-Heilmittel. Als Voraussetzung für eine wirklich sinnvolle Bearbeitung des Problems hat Domagk eine Reihe neuer Testmethoden<sup>3)</sup> ausgebildet, die, auf den Erfahrungen bei anderen bakteriellen Infektionen aufgebaut, eine gründliche Prüfung großer Versuchsserien in vitro und in vivo erlauben. Seine systematische Durchprüfung der bisher erwähnten Verbindungstypen und darüber hinaus vieler Hunderter neuer, von Elberfelder Chemikern hergestellter Sulfonamide und Sulfone hat zu einem überraschenden Ergebnis geführt, auf das er<sup>4)</sup> schon im Jahre 1940 hingewiesen hat. Nach Domagks Befunden zeigten nämlich von allen geprüften Substanzen nur zwei eine bemerkenswerte Wirkung auf Tbc.-Bazillen: Sulfathiazol und die Sulfathiodiazole:



Versuche, diese Wirkung unter Beibehaltung der Sulfonamid-Brücke durch Veränderungen am Thiazol- bzw. Thiodiazol-Rest zu steigern, brachten keinen augenfälligen Erfolg. Behnisch gab nunmehr die zugrundeliegenden sulfonamid-freien heterocyclischen Amine, also die 2-Aminothiazole und 2-Aminothiodiazole zur Prüfung, zumal diese damals als Zwischenprodukte für technisch wichtige Sulfathiazole und Sulfathiodiazole eingehend bearbeitet wurden. Wie bereits in einer vorläufigen Mitteilung<sup>5)</sup> geschildert, führte ihn die Beschäftigung mit den 2-Amino-thiodiazolen weiter dazu, auch Thiosemicarbazone zur Untersuchung zu geben, die als ringoffene Vorstufe der 2-Aminothio-



diazole (Öffnung des Ringes zwischen C<sub>6</sub>- und S-Atom) aufgefaßt, und, soweit sie sich von aromatischen Aldehyden ableiten, auch durch Dehydrierung in 2-Aminothiodiazole übergeführt werden können. Die einfachste aromatische Verbindung dieser Art, das Benzaldehyd-thiosemicarbazone, zeigte eine deutliche Tbc.-Wirkung, die sich in wiederholten Versuchen immer aufs neue bestätigte. Nachdem so ein neues von der Sulfonamid-Gruppe unabhängiges Wirkungsprinzip gefunden war, setzte hier

<sup>3)</sup> Näheres über Testmethoden und Versuchsprotokolle ist einer Arbeit von Domagk zu entnehmen, die demnächst in der Z. f. Tuberkuloseforschung erscheinen wird.

<sup>4)</sup> Domagk-Hegler: Chemotherapie bakterieller Infektionen, 2. Aufl. Leipzig 1942, 136 und 3. Aufl. 1944, 183.

<sup>5)</sup> Domagk sowie Behnisch, Mietzsch, Schmidt, Naturwiss. 33, 315 [1946].

die eigentliche systematische Untersuchung ein, der sich *Mietzsch* und *Schmidt*, die von anderen Gesichtspunkten aus das Problem eines Tbc.-Heilmittels bearbeitet hätten, anschlossen. Die Ergebnisse dieser Gemeinschaftsarbeit sind in einer Reihe von Patentanmeldungen der I. G. Farbenindustrie A. G. niedergelegt.

Für das Zustandekommen und die Größe der Wirkung wurden an mehreren hundert von uns hergestellten Thiosemicarbazonen und verwandten Verbindungen, deren chemotherapeutische Prüfung *in vitro* und *vivo* *Domagk* zu verdanken ist, folgende Gesichtspunkte als wichtig erkannt: 1. Das Schwefelatom der Thiosemicarbazone spielt eine wesentliche Rolle. Semicarbazone, Oxime, Hydrazone, Azine, Anile und andere ähnlich gebaute Verbindungen sind unwirksam; aber auch andere, den Thiosemicarbazonen nahe verwandte schwefel-haltige Verbindungen, wie z. B. Carbothiohydrazone oder Dithiocarbazonsäurealkylester sind schwächer oder garnicht wirksam. 2. Thiosemicarbazone von Aldehyden verhalten sich günstiger als Thiosemicarbazone von Ketonen. Letztere sind im allgemeinen geringer wirksam und wesentlich giftiger. 3. Der Aldehyd ist zweckmäßig aromatischer Natur. Aldehyde der aliphatischen oder der Zuckerreihe ergeben gering- oder unwirksame Thiosemicarbazone. 4. Substituenten an den Stickstoffatomen des Thiosemicarbazid-Restes bringen mit steigender Größe des Substituenten die Wirkung zum Verschwinden. Bereits Methylthiosemicarbazid ergibt wesentlich schwächer wirksame Thiosemicarbazone. 5. Dagegen kann die Wirkung durch Einführung geeigneter Substituenten am aromatischen Ring wesentlich gesteigert werden. Art und Stellung dieser Substituenten sind für die Höhe der Wirksamkeit ausschlaggebend. Besonders haben sich solche Thiosemicarbazone als günstig erwiesen, die durch Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthaltende Gruppen substituiert sind.

- I.  $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- II.  $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- III.  $CH_2CONH \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- IV.  $C_6H_5CONH \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- V.  $NaOOC \cdot CH_2CH_2CONH \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- VI.  $C_6H_5CONH \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- VII.  $H_2CO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- VIII.  $C_6H_5O_2 \cdot HN \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- IX.  $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- X.  $CH_2 \cdot CH_2 \begin{cases} > \\ | \\ N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \cdot CH_2 \end{cases}$
- XI.  $(C_6H_5)_2N \cdot CH_2CH_2 \begin{cases} > \\ | \\ C_6H_5 \end{cases} N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XII.  $NaO_4S \cdot CH_2CH_2 \begin{cases} > \\ | \\ CH_2 \end{cases} N \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XIII.  $H_2CO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XIV.  $H_2C_2O \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XV.  $CH_2COO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XVI.  $(C_6H_5)_2N \cdot CH_2CH_2O \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XVII.  $NaOOC \cdot CH_2O \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XVIII.  $S \cdot CH_2N(CH_3)_2 \cdot HO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XIX.  $S \cdot (NO_2, NH_2, NHCOCH_3) \cdot HO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XX.  $H_2CS \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XXI.  $C_6H_5O_2S \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XXII.  $H_2CO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2 \rightarrow H_2CO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2NH \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$
- XXIII.  $H_2CO \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$

Geht man zur Herstellung stickstoff-substituierter Derivate von Nitrobenzaldehyden aus, so erhält man gut wirksame Nitrobenzaldehyd-thiosemicarbazone (I), wobei die p-Stellung am günstigsten ist und die Wirkung in der Reihenfolge para - meta - ortho abfällt. Diese Erscheinung ist häufig zu beobachten, jedoch nicht feste Regel. Wir kennen Fälle, in denen die meta-Verbindungen mindestens so gut wirksam sind wie die para-Verbindungen. Reduktion der Nitro- zu den Amino-Verbindungen führt zu den wesentlich schwächer wirksamen Aminobenzaldehyd-thiosemicarbazonen (II), die jedoch als Ausgangsmaterial für weitere Substitutionsprodukte wichtig sind. Die Acylierung führt zu den sehr wirksamen Acylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazonen (III, IV). Die Wirkung steigt in der aliphatischen Reihe bei der Acylierung zunächst an und fällt bei höheren Acyl-Resten

z. B. Stearyl wieder ab. Sehr günstig wirkt sich auch die Benzoylierung (VI) aus. Substituenten am Benzoyl-Rest haben einen deutlichen Einfluß auf die Wirksamkeit. Die Umsetzung der Aminobenzaldehyd-thiosemicarbazone mit Aldehyden führt zu sehr wirksamen Azomethin-Verbindungen (VII), mit Zucker zu N-Glykosiden (VIII). Als gut wirksam wurden ferner die Alkylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazone erkannt. Diese können rein aliphatische Alkyl-Gruppen enthalten, wie IX, oder der Aminostickstoff kann gleichzeitig Glied eines heterocyclischen Ringes sein, wie X. Auf diesem Wege ist es auch möglich, gut wasserlösliche Verbindungen zu erhalten, wenn der Alkyl-Rest wasserlöslich machende basische (XI) oder saure (XII) Gruppen enthält. (Vgl. ein ähnliches Vorgehen in der Acylamino-Reihe bei V).

Unter den sauerstoff-substituierten Derivaten fallen wiederum weniger die freien Hydroxyl-Verbindungen, als vielmehr die Alkoxy- und Acyloxy-Verbindungen wie XIII, XIV und XV durch günstige Wirkung auf. Durch Verwendung basisch oder sauer substituierter Alkoxy-Gruppen oder durch Übertragung der Mannichschen Reaktion auf die freien Hydroxyl-Verbindungen kann man hier zu den wasserlöslichen Derivaten XVI, XVII und XVIII gelangen. Die in der Salvarsan-Reihe optimale Gruppierung eines Hydroxyls in 4-Stellung und eines stickstoff-haltigen Restes in 3-Stellung hat in der Thiosemicarbazone-Reihe in keinem der untersuchten Fälle XIX (Nitro-, Amino- und Acetyl-amino-Derivat) zu einem bemerkenswerten Resultat geführt.

Sehr gut wirksame Verbindungen fanden wir auch in der Gruppe der durch schwefel-haltige Gruppen substituierten Thiosemicarbazone. Auffallend gut sind z. B. die Alkylmercapto-Verbindungen (XX) sowie deren Oxydationsprodukte, die Alkylsulfon-Verbindungen (XXI), während die Sulfoxid-Verbindungen zurückstehen. In diesen Reihen haben wir den Einfluß der Alky subsitution, geradlinig oder verzweigt, besonders genau studiert. Zu erwähnen sind schließlich noch solche Benzaldehyd-thiosemicarbazone, die in para- oder meta-Stellung Carbonsäure- oder Carbonsäureester-Gruppen tragen und durch beachtlich gute Wirkung auffallen. Die Größe des zur Veresterung dienenden Alkohols ist wiederum für die Höhe der Wirksamkeit wichtig.

Was nun den Wirkungsmechanismus anlangt, so muß die Wirkung wohl in erster Linie dem ungespaltenen Thiosemicarbazon bzw. gewissen Anlagerungsprodukten zugeschrieben werden. Eine Spaltung in freien Aldehyd und freies Thiosemicarbazid als wirksamer Vorgang ist nicht wahrscheinlich, denn die freien Aldehyde erwiesen sich als unwirksam, das Thiosemicarbazid aber als sehr giftig und nur sehr wenig wirksam<sup>a)</sup>. Dagegen läßt sich die Doppelbindung in den Thiosemicarbazonen nach dem unter XXII skizzierten Vorgang hydrieren. Die so erhaltenen 1-Benzyl-thiosemicarbazide haben noch die volle Wirksamkeit, während eine Spaltung zum freien Thiosemicarbazid nicht mehr möglich ist. Diese interessanten Verbindungen bilden neutral lösliche Salze mit Mineralsäuren. Andere interessante Verbindungen entstehen durch Anlagerung anderer Atome oder Atomgruppen an die Azomethin-Doppelbindung, wie z. B. XXIII. Man kann nämlich in einfacher Weise Chlor, Brom, Jod und Rhodan anlageren und erhält dadurch sehr wirksame Verbindungen. Hierbei ist auch manches chemisch interessante zu beobachten, da die Anlagerungsreaktion je nach den Bedingungen zu verschiedenen Stoffen führen kann, deren Konstitution im einzelnen noch nicht restlos geklärt ist. Auch die Anlagerung von Jodalkyl an das Schwefelatom führt zu wirksamen Verbindungen.

Im allgemeinen bietet die präparative Herstellung der neuen Chemotherapeutika wenig Bemerkenswertes, da zur Gewinnung der zum Teil in der Literatur noch nicht beschriebenen Aldehyde eine größere Zahl bekannter Verfahren zur Verfügung stehen und die Thiosemicarbazone-Bildung zumeist sehr glatt verläuft. Bemerkenswert ist dagegen die überraschend große Beständigkeit der Aldehyd-Thiosemicarbazone gegenüber Säuren, die ihre Herstellung in kongosaurer Lösung gestattet. Aus diesem

<sup>a)</sup> Über die Wirksamkeit des Thiosemicarbazids bei Tbc. ist neuerdings von J. P. Jouin und Buu-Hoi, Ann. Inst. Pasteur 72, 591 [1946] berichtet worden. Die Höhe der Wirksamkeit stimmt mit den hiesigen Ergebnissen nicht überein, was wohl durch die Verschiedenheit der Testmethoden zu erklären ist.

Gründe kann man auch die starke Beschleunigung der Thiosemicarbazid-Bildung durch Säuren und saure Salze ausnützen. Die Beständigkeit der Aldehyd-Thiosemicarbazone gegen Säuren ist so groß, daß es nicht immer gelingt, den Aldehyd zu regenerieren. Dagegen kann man zur Thiosemicarbazone-Bildung anstelle der freien Aldehyde auch deren Oxime, Semicarbazone, Anile usw. verwenden, die in kongosaurer Lösung mit Thiosemicarb-

azid glatt Thiosemicarbazone liefern. — Fast alle Thiosemicarbazone bilden mit Laugen Alkalialkoholate, die sich in Wasser oder verdünntem Alkohol lösen.

Mit den Verbindungen, von denen hier nur die wichtigsten Vertreter genannt wurden, sind zur Zeit eingehende therapeutische Untersuchungen im Gange.

Eingeg. am 16. Dez. 1947. [A 88.]

## Beiträge zur Holzchemie III\*)

Von Dr. FRANZ SCHÜTZ, Dr. PAULA SARTEN und Dr. HEINZ MEYER.

Mitteilung aus dem Zentrallaboratorium der Feldmühle A.G. Papier- und Zellstoffwerke, Stettin-Odermünde und Lülsdorf a. Rhein

Der Einfluß der Aufschlußart

Die Lignin-Bestimmung

Lignin-Gehalt und Untersuchung von Fliederjungtrieben

- a) Extraktion der Jungtriebe mit Wasser und Wasserdampf
- b) Extraktion der Jungtriebe mit organischen Lösungsmitteln
- c) Kalischmelze der Jungtriebe

Totale Auflösung des Holzes durch oxydative Dampfextraktion

Oxydative Dampfextraktion von Buchenholz

Oxydative Dampfextraktion von Cellulose und Zellstoffen

### Entwicklung der Theorien über den Aufbau des Holzes

Verholzte Pflanzenfasern enthalten in der aschefreien Trocken-Substanz regelmäßig rund 50% C, 6% H und 44% O. Diese Tatsache weist auf einen einheitlichen Naturstoff hin. Nach der bisherigen Auffassung besteht jedoch die Holzfaser in der Hauptsache aus 70–78% polymeren Kohlenhydraten, wovon etwa  $\frac{1}{3}$  auf Cellulose und  $\frac{1}{3}$  auf verschiedene Hemicellulosen entfallen. Die Cellulose liefert bei der Hydrolyse ausschließlich Glucose, während die Hemicellulosen außerdem noch andere Zucker mit 5 und 6 C-Atomen ergeben. Bei dem Verzuckerungsversuch verholzter Fasern erhält man jedoch stets einen nicht verzuckerbaren, dunkelfarbigen Rückstand, den man seit etwa 100 Jahren „Lignin“ nennt. Das Lignin ist methoxyl-haltig und liefert beim Abbau Brenzcatechin sowie Phenol-Derivate, die sich gleich vielen im Pflanzenreich vorkommenden organischen Stoffen vom Brenzcatechin-monomethyläther und Pyrogallol-dimethyläther dadurch ableiten, daß ein C-haltiger Rest in der Para-Stellung zur Hydroxyl-Gruppe angegliedert ist. So erhält man aus dem unlöslichen Rückstand der Holzverzuckerung sowie aus Zellstoff-Sulfitablaue auf verschiedenen Wegen außer Verbindungen mit offener Kohlenstoffkette einige Benzol-Derivate wie z. B. Vanillin und Vanillinsäure. Die gleichen Oxydationsprodukte liefert in entsprechend geringerer Ausbeute das Holz.

Im Jahre 1940 übertrug K. Freudenberg<sup>1)</sup> mit großem Erfolg das vier Jahrzehnte zuvor von Bischler<sup>2)</sup> bei der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel entdeckte, technisch sehr wertvolle Verfahren zur Gewinnung von Vanillin aus Isoeugenol durch alkalische Druckoxydation mittels Nitrobenzol auf Lignin und Fichtenholz. Aus Fichtenlignin erhielt er auf diesem Wege bis zu 35% Phenol-Derivate, die u. a. aus Vanillin und Phenolcarbonsäuren bestanden, während Isoeugenol nach dem Verfahren der Ciba über 80% Vanillin liefert. Der gleiche Gedanke, Lignin bzw. Holz anstelle von Nelkenöl als Rohstoff zur Vanillin-Herstellung zu verwenden, kam in einer ebenfalls 1940 bekannt gemachten deutschen Patentanmeldung der Firma Schimmel & Co. in Leipzig-Miltitz<sup>3)</sup> zum Ausdruck.

Im Jahre 1875 hatten Tiemann und Mendelsohn in dem Saft des Bildungsgewebes der Nadelhölzer das Glucosid Coniferin entdeckt, das sich durch Emulsin in Glucose und Coniferylalkohol aufspalten läßt. Der Coniferylalkohol ist ein sehr leicht verharzendes Phenol, das sich vom Guajacol ableitet. Es enthält in p-Stellung zum freien Hydroxyl den Rest des Allylalkohols. Die große Neigung dieses ungesättigten Phenolalkohols zur Polymerisation und Kondensation sowie die Tatsache, daß es im Cambialsaft der Nadelhölzer vorkommt, gaben P. Klar 1897 Veranlassung, das Lignin mit diesem Natur-

produkt bekannter Konstitution in Beziehung zu setzen, zumal das Lignin ebenso wie der Coniferylalkohol beim Abbau Brenzcatechin, Guajacol, Protocatechusäure und vor allem Vanillin und Vanillinsäure liefern. Aus den Laubholz-Ligninen entstehen ähnliche Abbauprodukte, die sich jedoch zum großen Teil vom Pyrogallol ableiten, wie z. B. die Syringasäure und die Gallussäure. (Vgl. Tafel B I, Formel 1-9, Seite 116).

Von dieser älteren Auffassung ausgehend, diskutiert Freudenberg seit 1930 für die 3-gliedrige Seitenkette die Formulierungen I, II und III. (vgl. Tafel A). Eine sodann zwischen je einem aliphatischen und aromatischen Hydroxyl erfolgende Verätherung würde zu den Formelbildern IV–VI führen, wobei die Frage offen bleibt, ob die Abdeckung des phenolischen Hydroxyls schon in der lebenden Pflanze oder erst postmortale stattfindet. Durch intramolekulare Wasserabspaltung können sich möglicherweise die noch offenen Ketten zu 5- bzw. 6-gliedrigen heterocyclischen Ringsystemen schließen, indem sich z. B. kondensierte Ketten von Benzo-dihydropyranol VII bzw. Benzodihydromethylfuranol VIII bilden, die vielleicht mit dem Fichtenlignin identisch sind.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Lignin-Formeln die Bildung der eingangs erwähnten aromatischen Abbauprodukte der Brenzcatechin-Reihe (vgl. Tafel B I) in ausgezeichneter Weise erklärt, denn sie ist ja aus diesen experimentellen Beobachtungen abgeleitet. Sie fand später nach Auffindung der Dimethoxyisophtalsäure<sup>4)</sup> der Veratroylameisensäure<sup>5)</sup> und der Veratrumsäure<sup>6)</sup> unter den oxydativen Abbauprodukten des Methyl-lignins durch Freudenberg eine weitere sehr beachtliche Stütze. Hibbert fand durch Alkalibehandlung von Laub- und Nadelholz-Sulfitablaue Syringin<sup>7)</sup>, Acetosyringon<sup>8)</sup> und Acetovanillon<sup>9)</sup>. Für die Freudenberg'sche Lignin-Formel spricht ferner der Umstand, daß sie dies verschiedenartige Verhalten der Sauerstoffatome befriedigend zu erklären vermag. Der Sauerstoff erscheint zu etwa gleichen Teilen als abspaltbares aromatisch gebundenes Methoxyl, ferner als zur Ester- und Äther-Bildung befähigte alkoholische Hydroxyl-Gruppe und zum letzten Drittel als indifferenter Äthersauerstoff gebunden. An Hand von Modellspezies wurde die bekannte Sulfit-Reaktion des Holzes unter Lösung der Äther-Brücken zu erklären versucht, die beim Fichtenholz sehr glatt zum technischen Zellstoff führt, der sich erheblich von der Cellulose im chemischen Sinn unterscheidet. Bei manchen verholzten Rohstoffen bereitet sie jedoch ganz unerwartete Schwierigkeiten z. B. beim Kiefernholz, beim Stroh und bei vielen Einjahrespflanzen. Sie versagt gänzlich bei allen vorhydrolysierten Holzarten, deren Lignin-Gehalt durch die Entfernung eines Teiles der Hemicellulosen erheblich vermehrt erscheint. Isoliertes Fichten-Lignin reagiert mit Bisulfiten und schwefliger Säure ebenfalls sehr viel schwerer als Holz.

Ein Mangel dieser Formulierung besteht jedoch darin, daß sie nur für die Brenzcatechin-Derivate möglich erscheint, aber nicht auf die Pyrogallol-Derivate übertragbar ist, die aus den Laubholzern entstehen. Die Trioxy-Verbindungen der

\*) Vorgetragen von F. Schütz auf der Tagung der Ges. Deutscher Chemiker i. d. britischen Zone in Mülheim/Ruhr am 8. 5. 1947. I. u. 2. Mitteilung Cellulose-Chemie 21, 35 [1943] u. 22, 1 u. 114 [1944]. Vgl. auch diese Ztschr. 60, 63 [1948].

<sup>1)</sup> Ber. dtach. chem. Ges. 73, 167 [1940].

<sup>2)</sup> A. Bischler, s. Ullmann; Enzyklopädie d. techn. Chemie 2. Aufl. Bd. 8, 817, Berlin 1931.

<sup>3)</sup> Schimmel & Co., D. Pat.-Anm. Sch. 111993 (1940 veröffentlicht).