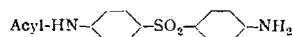


Halbseitig substituierte 4,4'-Diaminodiphenylsulfone

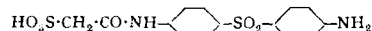
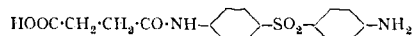
Im Laufe der Arbeiten stellte sich heraus, daß die halbseitig substituierten 4,4'-Diaminodiphenylsulfone in der Regel eine größere Wirkung entfalten, als die di-substituierten. Ausgangsverbindung war wiederum das 4-Amino-4'-nitro-diphenylsulfid, das in der Amino-Gruppe in gewünschter Weise substituiert wurde. Nach anschließender Oxydation des Sulfids zum Sulfon wurde die Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert. Auf diese Weise wurden dargestellt:

Monoacyl-Verbindungen

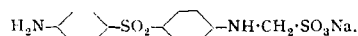


bei denen die Iso-valeroylamino-Verbindung die beste Wirksamkeit entfaltet,

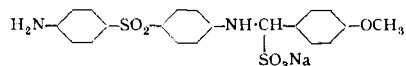
lösliche monosubstituierte Verbindungen



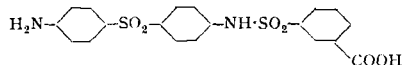
von denen die letztgenannte in der Wirksamkeit dem Tibatin nicht nachsteht. In diesen Fällen wurde das 4-Amino-4'-nitro-diphenylsulfid mit Bernsteinsäureanhydrid bzw. mit Chloracetylchlorid umgesetzt, oxydiert, die Chlor-Verbindung mit Natriumsulfit in die Sulfosäure übergeführt und anschließend die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert. Im Falle der Sulfosäure ist die Steigerung der Wirksamkeit besonders bemerkenswert, da die Bis-sulfosäure, wie bereits erwähnt, völlig wirkungslos ist. Das selbe gilt von der Mono-formaldehyd-bisulfit-Verbindung



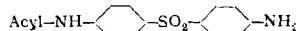
Eine wesentliche Wirkungssteigerung gegenüber dem disubstituierten Produkt wurde auch bei dem Anlagerungsprodukt von Natriumbisulfit an das Kondensationsprodukt von 1 Mol Anisaldehyd an 4,4'-Diamino-diphenylsulfon



beobachtet, ebenso wie bei der Monosulfonamid-Verbindung

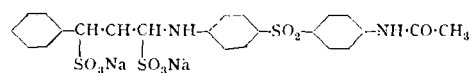


Die Monoacyl-Verbindungen der allgemeinen Formel

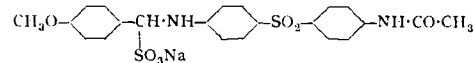


z. B. die Acetyl-Verbindung, wurden in der zweiten Amino-Gruppe in verschiedener Weise substituiert.

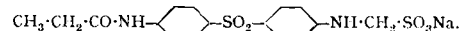
Die Umsetzung der Mono-acetyl-Verbindung mit verschiedenen Aldehyden, wie Zimtaldehyd, Anisaldehyd, o-Oxybenzaldehyd, Piperonal, p-Chlor-, p-Methyl-benzaldehyd, Propion- und Crotonaldehyd führte zu sehr gut wirksamen Verbindungen, von denen die durch Anlagerung von Natriumbisulfit löslich gemachten



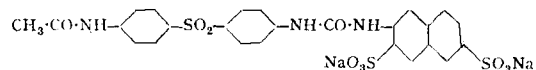
und



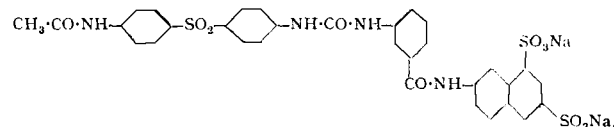
fast so gut wie Tibatin wirken, ebenso wie die durch Formaldehyd-bisulfitnatrium löslich gemachten Monopropionyl- und Mono-methoxyacetyl-amino-Verbindungen, z. B.



Weiter konnten über die Phenylurethane mit Amino-naphthalinsulfosäuren lösliche Harnstoffe hergestellt werden, z. B.:



die in ihrer Wirksamkeit weit besser waren, als die entsprechenden disubstituierten Harnstoffe, so daß auch hier trotz einer Acetyl-amino-Gruppe eine Wirkungssteigerung erzielt werden konnte. Als Bindeglied zwischen der Sulfon-Molekel des Diamino-diphenylsulfons und der Naphthalinsulfosäure wurde auch eine aromatische Carbonamid-Gruppe eingeschaltet und z. B. eine Verbindung folgender Konstitution aufgebaut:



ohne daß eine Wirkungsverminderung eintrat.

Zusammenfassung

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, daß unsere Bestrebungen, durch Substitutionen die Allgemeinverträglichkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons zu steigern und im Gegensatz zum bekannten 4,4'-Diacetylaminodiphenylsulfon leicht wasserlösliche und reizlos injizierbare Sulfonabkömmlinge zu erhalten, nicht ohne Erfolg geblieben sind. Dieses Ziel wurde nicht nur bei dem Handelsprodukt Tibatin selbst, sondern auch bei einer Reihe anderer Substitutionsprodukte erreicht.

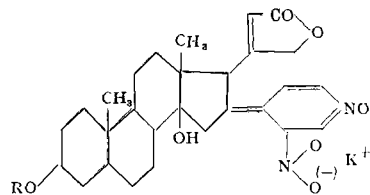
Eingeg. am 18. Oktober 1948 [A 166]

Über eine quantitative Bestimmung der wirksamen Bestandteile von Uzara

Von Prof. Dr. THEODOR BERSIN. Aus dem Uzara-Werk, Melsungen

Es bestand die begründete Vermutung, daß der Nachweis reaktionsfähiger Wasserstoffatome im Ring D der Sexualhormone mittels m-Dinitrobenzol durch Zimmermann¹⁾ sich auf die Steroidglykoside der Uzara-Droge²⁾ übertragen läßt, nachdem durch die Arbeiten von Gürber, Windaus und Tschesche³⁾ die Konstitution des Uzarigenins im wesentlichen aufgeklärt worden war. In der Tat ergab das aus besonderen Gründen an Stelle des m-Dinitrobenzols verwandte analoge 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in alkalischer Lösung unter Zusatz von Alkohol mit den wesentlichen Bestandteilen der Uzara-Droge, nämlich Uzarin, Uzaren und Uzaridin, eine genügend beständige Blaufärbung, deren Auswertung z. B. im Becherglas-Kolorimeter von B. Lange sich zur quantitativen

Bestimmung eignet. Im angegebenen Bereich gilt das Beersche Gesetz. Das entstehende unbeständige Reaktionsprodukt aus Uzarin dürfte folgende Konstitution besitzen⁴⁾:



Auch herzwirksame Glykoside, wie etwa das Digilanid, geben mit dem obigen Reagens farbige Reaktionsprodukte, die zur

⁴⁾ B. Eistert: Tautomerie und Mesomerie, Stuttgart, 1938, S. 94.

¹⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 245, 47 [1936].

²⁾ Geßner, Fortschr. Therapie 7, H. 15 [1931].

³⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 222, 58 [1933]; Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2252 [1935]; 69, 244 [1936].

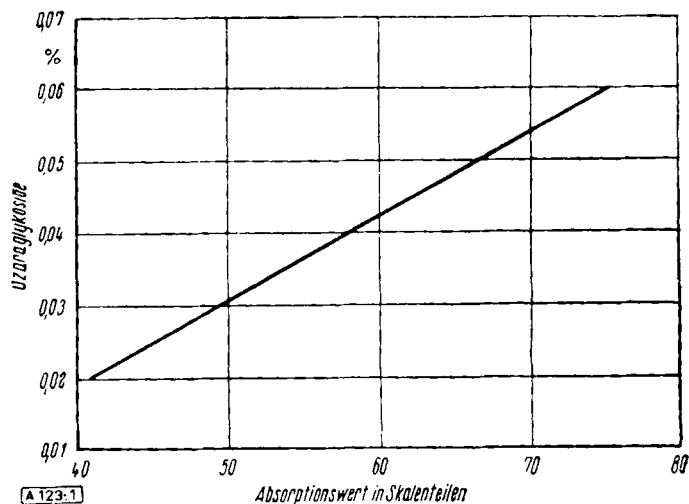
kolorimetrischen oder photometrischen Bestimmung geeignet sind. Darüber soll später berichtet werden.

Versuche

Folgendes Verfahren zur quantitativen Bestimmung der wirksamen Bestandteile von Uzara hat sich am besten bewährt. Als Reagenzien werden verwendet: 1. 0,5%ige Lösung von 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in 96%igem Äthanol, 2. 10%ige Lösung von KOH in 45%igem Äthanol. Beide Lösungen werden stets frisch angesetzt.

7,5 ml einer 0,02–0,07%igen Lösung des Uzaraglykosids in 45%igem Äthanol werden in einem Reagenzglas mit 15 ml der Chlordinitrobenzol-Lösung versetzt. In einem zweiten Reagenzglas werden 7,5 ml 45%igen Äthanol in gleicher Weise mit 15 ml der Chlordinitrobenzol-Lösung gut vermischt. Jetzt gibt man mit einem Schuß gleichzeitig in beide Gläser je 6 ml KOH-Lösung und mißt sofort im Becherglas-Kolorimeter abwechselnd beide Lösungen. Während die alkalische Chlordinitrobenzol-Lösung langsam von farblos nach gelb umschlägt, geht der Versuchsansatz über rot und blauviolett rasch in ein reines Blau über; diese blaue Farbe, welche allein maßgebend für die Messung ist, hält sich etwa 20 sec, dann schlägt sie über blaugrün in grün um.

Bei der Messung selbst wird wie folgt verfahren. Nach Anschluß des Kolorimeters an die Steckdose wird so lange gewartet, bis einigermaßen konstante Zeigereinstellung eingetreten ist. Darauf wird nach Einsetzen der Vergleichslösung der Zeiger auf Skalenteil 100 eingestellt; nach Herausnahme des Glases wird der „Leerwert“ abgelesen. Nun setzt man die Versuchslösung ein und liest den Zeigerausschlag als „Skalenwert“ ab. Diese Messungen müssen wegen der im allgemeinen unvermeidlichen Stromschwankungen in kurzen Abständen mehrmals wiederholt werden, solange die Blaufärbung des Versuchsansatzes besteht. Die Differenz zwischen „Skalenwert“ und „Leerwert“ ergibt den



„Absorptionswert“. Nach Prüfung von Lösungen der drei Uzaraglykoside verschiedener Konzentration ergab sich die Eichkurve, aus der bei unbekannten Lösungen auf Grund des gefundenen Absorptionswertes die gesuchte Konzentration abgelesen werden kann. Im Uzaron, dem nach einem besonderen Verfahren aus der Uzara-Droge gewonnenen Extrakt, ist das Verhältnis von Uzarin zu Uzaridin + Uzairen nach Gürber wie 2:3. Daraus folgt ein mittlerer Gehalt von 42% Uzaraglykoside im Uzaron⁵⁾.

Die Prüfung verschiedener Chargen von Uzaron aus den Jahren 1939 bis 1947 ergab Konstanz des Gehalts an wirksamen Uzara-Glykosiden.

Herrn H. Schaefer, dem Leiter des Uzara-Werkes, danke ich für lebenswürdige Unterstützung.

Eingeg. am 21. Juni 1948.

[A 123]

⁵⁾ Caubach, Chem. Abstr. 41, 7054 [1947].

Übermolekeln

Von Prof. Dr. K. L. WOLF und Dr. R. WOLFF, Kirchheimbolanden/Rheinpfalz

- I. Übermolekel, Molekel-Verbindung und Assoziation.
 11. a) Bildung einheitlicher Übermolekeln
 - b) Bildung von Übermolekel-Ketten (Kettenassoziation)
 - c) Bildung von Übermolekeln aus verschiedenartigen Molekeln (Molekel-Verbindungen)

- d) Weitere Verfahren zur Bestimmung des Grades der Übermolekelbildung
- III. Die Bindungskräfte
- IV. Bedingungen der Übermolekelbildung
- V. Intramolekulare Assoziation

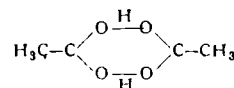
Es war stets ein Lieblingsgedanke von Hans Meerwein, daß Additionsverbindungen von valenzmäßig in sich abgesättigten Molekeln als Zwischenprodukten im Ablauf von (Nichtionen-)Reaktionen eine vorzügliche Bedeutung zukomme. Als die beginnende Dipolforschung Ende der 20er-Jahre der Untersuchung solcher Additionsverbindungen in theoretischer und experimenteller Hinsicht neue Gesichtspunkte und exakte Hilfsmittel bot, war es nicht zuletzt das fast tägliche Gespräch mit H. Meerwein, das den einen von uns veranlaßte, sich vom Standpunkt der neuen Erkenntnisse über die Dipolnatur der organischen Molekeln aus einer genaueren Behandlung dieses Problems zuzuwenden. Nachdem in vorbereitenden Untersuchungen^{1, 2)} die nötige Basis gefunden war, wurde auf Grund von Hinweisen Meerweins über auffällige Erscheinungen bei der Bildung der Monoalkoholate und Hydrate der Aldehyde und Ketone zunächst das Verhalten von Aldehyden und Ketonen in Alkoholen untersucht. Dabei zeigte sich alsbald, daß eine scheinbar so einfache Reaktion wie die Bildung von Halbacetalen in alkoholischen Lösungen von Aldehyden auf Grund eines offenbar recht komplexen Verhaltens der Alkohole keineswegs dem primitiven bimolekularen Reaktionstypus angehöre³⁾. Diesbezügliche Beobachtungen führten zu einer langjährigen und weitläufigen Beschäftigung mit der Übermolekelbildung, zunächst zwischen gleichartigen und dann auch zwischen verschiedenartigen Molekeln. Da diese Untersuchungen jetzt in den wesentlichen Punkten als in erster Stufe abgeschlossen gelten können, mag der 70. Geburtstag Meerweins berechtigten Anlaß geben, über das Ergebnis dieser Untersuchungen von Grad, Art und Festigkeit organischer Übermolekeln und deren intramolekulares Analogon (die intramolekulare Assoziation) abschließend zu berichten.

I.

Übermolekel, Molekel-Verbindung und Assoziation

Übermolekeln sind durch Vereinigung zweier oder mehrerer hauptvalenzmäßig abgesättigter Molekeln gebildete „kinetische“ Einheiten höherer Organisation. Sind die molekularen Bausteine

solcher Übermolekeln verschiedener Art, so spricht man von ihnen auch als von Molekel-Verbindungen; sind sie gleichartig, so bezeichnet man das Zusammentreten zu Übermolekeln auch als Assoziation. Der Zusammenschluß der Molekeln im übermolekularen Verband geschieht grundsätzlich durch zwischenmolekulare Kräfte („Nebenvaleanzkräfte“); dabei mag sekundär eine Symmetrierung stattfinden, die wir beim Salmiak im Übergang von der Doppelmolekel des Typus $\text{NH}_3 \cdot \text{HCl}$ zum in sich geschlossenen Komplex $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$, bei der Essigsäure im Übergang von der Doppelmolekel des Typus $(\text{H}_3\text{C} \cdot \text{COOH})_2$ zu dem in sich ausgeglichenen Komplex



zum Ausdruck kommt⁴⁾. Das Gewicht solcher Übermolekeln ist stets gleich der Summe der Gewichte der im übermolekularen Verband vereinigten Molekeln. Hinsichtlich Grad, Art und Festigkeit des Zusammenschlusses herrscht dagegen eine große Mannigfaltigkeit.

⁴⁾ Speziell in Fällen, in denen — wie bei den Carbonsäuren und Alkoholen — an der Verknüpfung zur Übermolekel Wasserstoffatome beteiligt sind, ist es Mode geworden, eine eigene Bindung, die „Wasserstoffbindung“ einzuführen. Das mag heuristisch gerechtfertigt sein; grundsätzlich handelt es sich indes auch hier um eine Wirkung der auch sonst auftretenden zwischenmolekularen Kräfte, von denen in diesen Fällen (merkliches, freiliegendes permanentes Dipolmoment) Dipolrichtkräfte den primären Zusammenschluß, Induktionskräfte die Symmetrierung besorgen. Der Umstand, daß die für die Rechnung leichter zu handhabenden Richtkräfte für eine größenordnungsmäßige Abschätzung der Bindefestigkeit ausreichen und somit Stabilitätsbetrachtungen allein zugrunde gelegt werden können, hat offenbar weithin verdeckt, daß die in den Zahlenwerten für die Bindefestigkeiten nur als Korrekturgrößen auftretenden Induktionskräfte die Symmetrieverhältnisse weitgehend bestimmen.

¹⁾ K. L. Wolf, Z. physikal. Chem. (B) 2, 39 [1929].

²⁾ H. Meerwein u. W. Burneilt, Ber. dtsch. Chem. Ges. 61, 1840 [1928].

³⁾ K. L. Wolf u. W. Herold, Z. physik. Chem. (B) 12, 165 [1931]; W. Herold u. O. Grabowsky, ebenda (B) 28, 290 [1935]; J. Gauditz, ebenda (B) 48, 228 [1941].