

117. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(64. Mitteilung¹⁾)

Über die Anlagerung von Acetylen-dicarbonsäure-ester, Azodicarbon-säure-ester und Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen

von Pl. A. Plattner und L. Werner.

(13. V. 44.)

Das seit längerer Zeit bekannte Anlagerungsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Caryophyllen²⁾³⁾ gibt, wie in der 59. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ gezeigt wurde, beim oxydativen Abbau Nor-caryophyllensäure, Caryophyllensäure und Homo-caryophyllensäure, also eine Reihe homologer Säuren, die auch bei energetischer Oxydation des Caryophyllens selbst erhalten werden. Damit gewinnt das krystallisierte und relativ leicht zugängliche Addukt für die Konstitutionsaufklärung des Caryophyllens an Interesse. Wir haben uns deshalb erneut mit dem noch unbekannten Bildungsmechanismus dieses Derivates beschäftigt.

Vorerst versuchten wir, die Frage zu beantworten, ob auch andere „dienophile Komponenten“ mit „Caryophyllen“ oder Teilen des Caryophyllen-Gemisches in Reaktion treten können. Die Anlagerung von Acetylen-dicarbonsäure-ester ist bereits in einer früheren Mitteilung⁵⁾ kurz erwähnt worden. Dieses Addukt wurde jetzt etwas näher untersucht.

Im Gegensatz zum Maleinsäure-anhydrid-Addukt bildet sich das Additionsprodukt von Caryophyllen und Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in wesentlicher Menge erst beim Erhitzen der Komponenten auf 180°. Auch hier entstehen je nach den Reaktionsbedingungen wechselnde Mengen polymerer Reaktionsprodukte, eine Erscheinung, die vielleicht teilweise auf die Uneinheitlichkeit der Caryophyllen-Präparate zurückzuführen ist. Übrigens dürfte wohl auch im rohen monomeren Kondensationsprodukt ein Gemisch von Stereoisomeren vorliegen, da die bereits früher beschriebene krystallisierte und einheitliche Dicarbonsäure sich daraus nur in einer Ausbeute von etwa 25 % erhalten lässt.

Entsprechend den Erfahrungen bei der Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid-Verbindung, die als Anhydrid einer bicyclischen, doppelt ungesättigten Dicarbonsäure anzusprechen ist, erwies sich

¹⁾ 63. Mitt. Helv. **27**, 738 (1944).

²⁾ L. Ruzicka und W. Zimmermann, Helv. **18**, 221 (1935).

³⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **24**, 1219 (1941).

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und L. Werner, Helv. **26**, 966 (1943).

⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **24**, 1227 (1941).

das mit Acetylen-dicarbonsäure-ester gewonnene Additionsprodukt ebenfalls als bicyclisch, aber dreifach ungesättigt. Dass die beiden Additionsreaktionen durchaus analog verlaufen, liess sich auch auf folgendem Wege zeigen. Hydrierungen des Acetylen-dicarbonsäure-ester-Adduktes und der daraus durch Verseifung erhaltenen einheitlichen Dicarbonsäure lieferten unter Aufnahme von 6 Atomen Wasserstoff Gemische von stereoisomeren Hexahydro-Verbindungen, aus denen ein Dianilid $C_{31}H_{42}O_2N_2$ vom Smp. 228° hergestellt werden konnte. Dieses erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung als identisch mit dem früher aus Caryophyllen-Maleinsäure-anhydrid hergestellten trans-Tetrahydro-dicarbonsäure-dianilid¹⁾. Die Addukte von Caryophyllen und Maleinsäure-anhydrid bzw. Acetylen-dicarbonsäure-ester besitzen also das gleiche Kohlenstoff-Gerüst und sind demnach wohl auch nach einem ähnlichen Reaktionsschema entstanden.

Es wurde noch versucht, das Acetylen-dicarbonsäure-ester-Addukt in Anlehnung an die Angaben von *Alder* und *Rickert*²⁾ thermisch zu spalten. Das Produkt liess sich jedoch unzersetzt destillieren. Seine Konstitution lässt also offenbar einen glatten Zerfall unter Bildung eines aromatischen Ringes, wie er bei den Endo-äthylen-cyclohexadienen beobachtet wurde, nicht zu.

Anschliessend haben wir auch noch die Addition von Azodicarbonsäure-diäthylester an Caryophyllen untersucht³⁾. Es zeigte sich, dass in diesem Falle ein Addukt schon bei Zimmertemperatur recht rasch gebildet wird. Allerdings konnte nur ein relativ geringer Teil desselben, etwa 15 %, in Form einer krystallisierten Verbindung der Zusammensetzung $C_{21}H_{34}O_4N_2$ gewonnen werden. Bei der sauren Verseifung des Adduktes wurden erwartungsgemäss ziemlich genau zwei Mol Kohlendioxyd abgespalten. Krystallisierte Reaktionsprodukte konnten in unseren Verseifungsversuchen, die allerdings nur orientierenden Charakter hatten, nicht nachgewiesen werden.

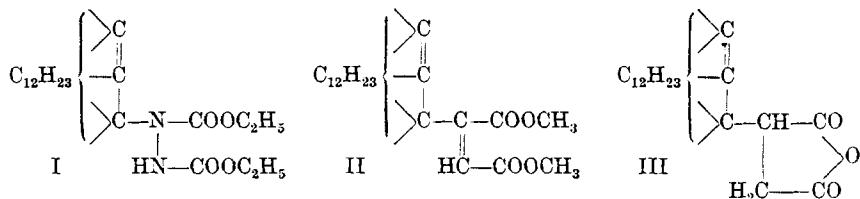
Nach neueren Untersuchungen⁴⁾ zeigt Azodicarbonsäure-ester in besonderem Masse die Fähigkeit, sich nach dem Schema der „Substitution in Allyl-Stellung“ an einfach ungesättigte Kohlenwasserstoffe anzulagern. So sollen Cyclopenten, Cyclohexen und ähnliche Verbindungen — wenn auch teilweise nur langsam — schon bei Raumtemperatur und ohne Kondensationsmittel mit guten Ausbeuten reagieren. In Analogie zu diesen Erfahrungen darf man wohl auch die Anlagerung von Azodicarbonsäure-ester an Caryophyllen und somit auch diejenige von Acetylen-dicarbonsäure-ester bzw. Maleinsäure-anhydrid als „Substitutionen in Allyl-Stellung“ betrachten und den Addukten die Formeln I, II bzw. III zuschreiben.

¹⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv.* **24**, 1234 (1941).

²⁾ *K. Alder und H. F. Rickert, A.* **524**, 180 (1936); *B.* **70**, 1364 (1937).

³⁾ Bearbeitet von *N. Clauson-Kaas*.

⁴⁾ *K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz, B.* **76**, 40 (1943).



Es ist auffallend, dass die Ausbeuten bei der Umsetzung von Caryophyllen mit Maleinsäure-Anhydrid sehr starken Schwankungen unterworfen sind, was nicht nur aus unseren eigenen Versuchen, sondern auch aus den Angaben der Literatur hervorgeht. Gewisse noch nicht näher verfolgte Beobachtungen lassen vermuten, dass die Reaktion katalytisch beeinflussbar ist. Möglicherweise spielt ein Peroxyd-Gehalt der verwendeten Präparate eine Rolle¹).

Die vor einiger Zeit mitgeteilte Beobachtung, dass vier Caryophyllen-Präparate verschiedener Herkunft unter den gleichen Reaktionsbedingungen in ihrem Verhalten gegen Maleinsäure-anhydrid starke Unterschiede aufweisen, liesse sich, teilweise wenigstens, auch in dieser Weise erklären.

Neuerdings konnten wir auch feststellen, dass ausserdem die Erhitzungsdauer und das Mengenverhältnis der Komponenten einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbeuten ausüben. So konnten durch Verlängerung der Erhitzungsdauer von 24 auf 96 Stunden bei dem gleichen Caryophyllen-Präparat die Ausbeuten an Anlagerungsprodukt von 42 auf 78 % gesteigert werden. Gleichzeitig stieg allerdings auch die Bildung von polymeren Reaktionsprodukten von 8 auf 23 %, während umgekehrt der Anteil an nicht reagierendem Caryophyllen entsprechend fiel. Ähnlich wirkt sich auch die Verwendung eines grösseren Überschusses von Maleinsäure-anhydrid aus. Wurden auf 1 Teil Caryophyllen 2,5 Teile Maleinsäure-anhydrid verwendet, statt 0,6 wie in den früheren Versuchen, so konnten auf einen Anhieb bis 90 % des Sesquiterpens in Reaktion gebracht werden, wobei allerdings neben dem monomeren Addukt wesentliche Mengen von Polymeren entstanden.

In Bestätigung der früheren Erfahrungen besassen die letzten mit Maleinsäure-anhydrid nicht in Reaktion getretenen Anteile des Caryophyllen-Gemisches zwar ähnliche Dichte und Brechung wie das Ausgangsmaterial, aber eine merklich schwächere Drehung. Durch Destillation konnten daraus sogar schwach positiv drehende Fraktionen erhalten werden. Da es sich jedoch hier nur um einen recht geringen Anteil des Gesamt-Caryophyllens handelt, wurden diese Fraktionen vorläufig nicht näher untersucht.

¹⁾ Da bei Dien-Synthesen katalytische Einflüsse nach Wassermann (Soc. 1935, 832) keine wesentliche Bedeutung haben, so würde dies wohl ebenfalls darauf hindeuten, dass bei den Additionen an Caryophyllen substituierende Anlagerungen vorliegen.

Experimenteller Teil¹⁾.

Für alle Versuche wurde das früher als Caryophyllen B²⁾ bezeichnete Präparat verwendet.

A. Addukt aus Acetylen-dicarbonsäure-ester und Caryophyllen.

1. 3,02 g Caryophyllen wurden mit 0,9 g Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester langsam auf 180° erhitzt und 15 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum fraktioniert. Dabei erhielt man als erste Fraktion (0,82 g) überschüssiges Caryophyllen (Sdp. 70°, 1 mm), und als zweite (1,68 g) das Addukt (Sdp. 170—180°, 1 mm). Die polymeren Reaktionsprodukte (0,4 g) verblieben im Rückstand.

2. 1,0 g Caryophyllen wurde mit 0,8 g Acetylen-dicarbonsäure-ester in der oben beschriebenen Weise umgesetzt und anschliessend destilliert. Es wurde erhalten: Frakt. 1: 0,23 g; Frakt. 2: 0,89 g; Rückstand: 0,69 g.

Das durch Destillation gereinigte Addukt gab mit Tetrannitromethan eine deutliche Gelbfärbung und zeigt keinerlei Neigung zur Krystallisation.

3,752 mg Subst. gaben 10,020 mg CO₂ und 2,950 mg H₂O
3,955 mg Subst. verbrauchten 6,772 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73 2OCH₃ 17,92%
Gef. „ 72,88 „ 8,80 „ 17,71%

d₄^{21,6} = 1,0542; n_D^{21,6} = 1,5063; M_D ber. 96,68 gef. 97,66
[α]_D = +79,3° (c = 1,26 in Chloroform)

10,910 mg Substanz wurden mit 11 mg Platinoxyd in 3 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 2,208 cm³ H₂ (0°, 760 mm) aufgenommen. Doppelbindungszahl: 3,13.

27,713 mg Substanz wurden mit 1,0 cm³ 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 16 Stunden gekocht. Der Überschuss an Lauge wurde mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert. Verbrauch 1,453 cm³ 0,1-n. KOH.

Ber. Äqu.-Gew. 173,2 Gef. Äqu.-Gew. 190,7

Verseifung zur Dicarbonsäure C₁₉H₂₆O₄.

3,0 g Caryophyllen-Acetylen-dicarbonsäure-ester-Addukt wurden mit 30 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge 4 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Durch Eindampfen der Lösung konnten 3,2 g schwerlösliches Kaliumsalz isoliert werden, das nach dem Zersetzen 1,85 g Säuren gab. Hiervon krystallisierten beim Übergießen mit Petroläther 0,74 g. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 122—123° erreicht.

3,989 mg Subst. gaben 10,49 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C₁₉H₂₆O₄ Ber. C 71,67 H 8,23%
Gef. „ 71,77 „ 8,39%

[α]_D = +77,2° (c = 1,45 in Chloroform)

Hydrierung zur Hexahydro-Verbindung.

193,8 mg der Dicarbonsäure C₁₉H₂₆O₄ vom Smp. 122—123° wurden mit 25 mg Platin (Adams) in 15 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 40,1 cm³ (0°, 760 mm) aufgenommen. Ber. für 3 Mol Wasserstoff 41,0 cm³.

Da das Hydrierungsprodukt keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde es mit Diazomethan verestert und im Vakuum destilliert. Es wurden 180 mg Hexahydro-ester erhalten. Sdp. ca. 180° (1 mm); n_D²⁰ = 1,4830; [α]_D = -11° (c = 2,19 in Alkohol)

3,560 mg Subst. gaben 9,35 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C₂₁H₃₆O₄ Ber. C 71,55 H 10,30%
Gef. „ 71,67 „ 10,18%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **24**, 1221 (1941).

Dianilid: 140 mg des Hexahydro-esters wurden zu einer *Grignard*-Lösung gegeben, die aus 0,12 g Magnesiumspänen, 0,8 g Methyljodid und 0,4 g Anilin bereitet worden war. Nach dem Aufarbeiten wurden 180 mg neutrale Anteile erhalten, wovon mit Petroläther 25 mg krystallisierten. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol wurde ein Schmelzpunkt von 228° (Vak.) erreicht.

3,800; 3,644 mg Subst. gaben 10,94; 10,448 mg CO₂ und 2,97; 2,884 mg H₂O
5,161 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N₂ (16°, 724 mm)

C₃₁H₄₂O₂N₂ Ber. C 78,44 H 8,92 N 5,90%
Gef. , 78,57; 78,25 , 8,75; 8,86 , 6,03%
[α]_D = +39° (c = 0,48 in Aceton)

Das Dianilid gab mit dem früher beschriebenen „trans“-Dianilid des hydrierten Caryophylen-Maleinsäure-anhydrid-Addukts¹⁾ keine Schmelzpunkterniedrigung. Das gleiche Dianilid konnte auch aus dem Hydrierungsprodukt des Adduktes direkt erhalten werden.

B. Addukt aus Azodicarbonsäure-diäthylester und Caryophylen²⁾.

20,9 g Azodicarbonsäure-diäthylester wurden mit 24,8 g Caryophylen gemischt. Dabei stieg die Temperatur bis über 100°. Die gelbe Farbe des Azodicarbonsäure-esters verschwand nach kurzer Zeit. Nachdem das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde in Petroläther aufgenommen. Bei -10° schieden sich nach 2 Tagen Krystalle aus, die abfiltriert und einmal aus 70-proz., wässrigem Methanol umkristallisiert wurden. Dabei erhielt man 6,91 g (15%) rohes Addukt vom Smp. 112—122°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Petroläther-Essigester und Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 139° erreicht. Aus den Mutterlaugen liessen sich keine krystallisierten Verbindungen mehr isolieren.

3,624 mg Subst. gaben 8,850 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O
4,372 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (16°, 728 mm)
3,137 mg Subst. verbrauchten 4,940 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
4,240 mg Subst. nahmen 0,500 cm³ H₂ (0°, 760 mm) auf
C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 H 9,05 N 7,40 2 OC₂H₅ 23,80%
Gef. , 66,64 , 9,08 , 7,53 , 23,64%
Doppelbindungsanzahl Gef. 1,99

[α]_D = +39° (c = 1,64 in Chloroform)

In einem anderen Ansatz von 3,65 g Azodicarbonsäure-ester und 4,30 g Caryophylen wurde das Reaktionsgemisch zuerst durch Destillation bei 1 mm Druck gereinigt.

Neben 0,92 g Vorlauf wurden erhalten: Frakt. 1 (Sdp. 165—175°) 1,49 g; Frakt. 2 (Sdp. 175—187°) 3,66 g.

Frakt. 1: 3,890 mg Subst. gaben 9,424 mg CO₂ und 3,079 mg H₂O
Frakt. 2: 3,735 mg Subst. gaben 9,107 mg CO₂ und 2,996 mg H₂O
3,080 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (20°, 734 mm)
C₂₁H₃₄O₄N₂ Ber. C 66,63 H 9,05 N 7,40%
Frakt. 1 Gef. , 66,11 , 8,86
Frakt. 2 Gef. , 66,54 , 8,98 , 7,78%

Aus Frakt. 2 liess sich durch Behandeln mit Petroläther 0,45 g (12,5%) des vorn beschriebenen krystallisierten Addukts isolieren, dessen Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkristallisieren auf 139° stieg.

0,992 g Addukt wurden mit 8,00 cm³ 0,918-n. alkoholischer Schwefelsäure 23 Stunden unter Rückfluss im Stickstoffstrom gekocht. Das bei der Verseifung freiwerdende Kohlendioxyd wurde in zwei Natronkalkröhren unter Vorschaltung eines Calciumchloridrohres aufgefangen. Gef. 198 mg CO₂, Ber. für 2 Mol CO₂ 225 mg.

¹⁾ Helv. 24, 1234 (1941).

²⁾ Experimentell bearbeitet von N. Clauson-Kaas.

C. Addukt aus Maleinsäure-anhydrid und Caryophyllen.

Die Herstellung und Aufarbeitung des Maleinsäure-anhydrid-Adduktes geschah nach der früher¹⁾ angegebenen Methode. Zur genaueren Untersuchung der Reaktion wurden die Versuchsbedingungen systematisch variiert.

1. Abhängigkeit der Ausbeute an Anlagerungsprodukt von der Erhitzungsdauer.

200 g Caryophyllen wurden mit 120 g Maleinsäure-anhydrid in 500 cm³ absolutem Benzol auf dem Wasserbade gekocht.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel möglichst weitgehend abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Dabei wird als erste Fraktion (Sdp. etwa 75°, 10 mm) das überschüssige Maleinsäure-anhydrid, als zweite Fraktion (Sdp. etwa 70°, 1 mm) das nicht umgesetzte Caryophyllen und als dritte Fraktion (Sdp. etwa 170°, 1 mm) das Anlagerungsprodukt erhalten, während die polymeren Reaktionsprodukte im Rückstand verbleiben. Die den verschiedenen Versuchen entsprechenden Mengen dieser Fraktionen sind in Tabelle I angegeben.

Tabelle I.

| Umsetzungsdauer | Addukt (Fr. 3) | Polymere | nicht reag. Anteile (Fr. 2) | regeneriertes Caryophyllen | | |
|-----------------|----------------|----------|-----------------------------|----------------------------|------------|------------|
| | | | | α_D (1 dm) | n_D^{20} | d_4^{20} |
| a, 24 Std. | 85 g | 16 g | 132 g | - 6,98° | 1,4985 | 0,8998 |
| b) 48 Std. | 107 g | 33 g | 98 g | - 4,85° | — | — |
| c) 96 Std. | 157 g | 45 g | 61 g | - 3,60° | — | — |

2. Abhängigkeit der Ausbeute an Anlagerungsprodukt von dem Mengenverhältnis der beiden Komponenten.

Es wurden umgesetzt:

Versuch d: 40 g Caryophyllen mit 50 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol.

Versuch e: 40 g Caryophyllen mit 100 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol.

Es wurde 24 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschah wie oben angegeben.

Das nicht umgesetzte Caryophyllen (Frakt. 2) wurde zur Entfernung der letzten Spuren Maleinsäure-anhydrid mit Wasserdampf destilliert und nach erneuter Destillation im Vakuum zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benutzt.

Tabelle II.

| Maleinsäure-anhydrid | Addukt (Fr. 3) | Polymere | nicht reag. Anteile (Fr. 2) | Regeneriertes Caryophyllen | | |
|-----------------------|----------------|----------|--|----------------------------|------------------|------------------|
| | | | | α_D (1 dm) | n_D^{20} | d_4^{20} |
| a) 24 g ²⁾ | 17,1 g | 3,2 g | 26,4 g | - 6,98° | 1,4985 | 0,8998 |
| d) 50 g | 32,8 g | 7,4 g | 12,5 g | - 4,56° | 1,4990 | 0,9010 |
| e) 100 g | 40,8 g | 15,0 g | { 1. 1,28 g ³⁾ 2. 0,90 g } | - 4,65° + 0,61° | 1,4996 1,4990 | 0,8983 0,9022 |

¹⁾ Helv. **24**, 1229 (1941).

²⁾ Aus Tabelle I, Versuch a ber.

³⁾ 1. tiefer siedende Anteile; 2. höher siedende Anteile.

3. Wiederholte Umsetzung von Caryophyllen mit Maleinsäure-anhydrid.

Um festzustellen, ob sich ein nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagierender Bestandteil des Caryophyllen-Gemisches anreichern lasse, wurde eine Probe Caryophyllen wiederholt mit Maleinsäure-anhydrid umgesetzt.

200 g Caryophyllen wurden mit 120 g Maleinsäure-anhydrid in 500 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbade gekocht.

Das aus dem Reaktionsgemisch regenerierte Caryophyllen (98 g) wurde erneut mit 60 g Maleinsäure-anhydrid in 250 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Das aus dieser Umsetzung regenerierte Caryophyllen (44 g) wurde mit 24 g Maleinsäure-anhydrid in 100 cm³ absolutem Benzol 48 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

Die Aufarbeitung geschah jeweils wie oben angegeben. Das aus der dritten Umsetzung regenerierte Caryophyllen (21 g) wurde mit Wasserdampf destilliert und dann nach Destillation im Vakuum (15 mm) zur Bestimmung der physikalischen Konstanten benutzt.

Fr. 1 (3,8 g) Sdp. 120—122° α_D (1 dm) = -5,66°; n_D^{20} = 1,4972; d_4^{20} = 0,8984

Fr. 2 (17,1 g) Sdp. 122—125° α_D (1 dm) = -2,07°; n_D^{20} = 1,4984; d_4^{20} = 0,8985

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

Errata.

Helv. 26, 1387 (1943), mémoire No. 138 par *Ch. G. Boissonnas*, équation 9, lire $kN\Sigma$ au lieu de $k\Sigma$.

Helv. 26, 1390 (1943), même mémoire, équation 17, lire $\frac{3}{2} R \ln M$ au lieu de $\frac{5}{2} R \ln M$.

Helv. 27, 385 (1944), Abhandlung No. 43 der Herren *H. v. Euler*, *B. Högberg*, *P. Karrer*, *H. Salomon* und *H. Ruckstuhl*: die Tabelle 2 ist beim Umbrechen in Unordnung gekommen, sie muss richtig lauten.

Tabelle 2.
Versuche mit *Proteus vulgaris*.

| Nicotinsäure-amid Molare Konz. | Tetrahydro-nicotinsäure Molare Konz. | Zuwachs nach | |
|-----------------------------------|---|--------------|---------|
| | | 24 Std. | 48 Std. |
| 5×10^{-6} | — | 57 | 97 |
| $2,5 \times 10^{-6}$ | — | 54 | 96 |
| $1,25 \times 10^{-6}$ | — | 38 | 78 |
| — | 5×10^{-6} | 52 | 97 |
| — | $2,5 \times 10^{-6}$ | 50 | 92 |
| — | $1,25 \times 10^{-6}$ | 29 | 51 |