

6. La chimie physique en 1909. Stoechiométrie. J. Chim. phys. **8**, 415—426 (1910).
7. Sur la volumétrie physico-chimique. Bl. [4] **7**, I—XXXIX (1910) (conférence).
8. Une orientation de la chimie analytique. Arch. Sci. phys. nat. [4] **36**, 521—533 (1914); voir aussi Verh. Schweiz. Naturf. Ges. **1913**, II. 61—74.
9. Un aspect du problème de la valence en chimie minérale. Bl. [4] **43**, 785—799 (1928) (conférence).

#### Brevets.

1. Procédé pour la préparation d'un engrais complet granulé.  
Brevet suisse 94689, 10/6, 1920.
2. Traitement de la tourbe pour l'obtention simultanée d'hydrate de carbone et de produits combustibles (en collaboration avec *L. Friderich*).  
Brevet suisse 126185, 8/2, 1927. Id. Brevet français 644440, 24/11, 1927.
3.  $P_2S_5$ , pentasulfure de phosphore.  
Brevet suisse 131096, 1/12, 1927.  
Brevet anglais 301500, 22/11, 1928.
4. Traitement de produits cellulosiques tels que bois, déchets de bois, tourbe.  
Brevet suisse 138305, 6/10, 1928.
5. Métaphosphate de potassium, préparation à partir de polysilicate de potassium (ortho-clase, leucite), etc. (en collaboration avec *Ed. Urbain*).  
Brevet français 688246, 30/3, 1929.
6. Matériaux légers en ciment.  
Brevet suisse 152814, 20/1, 1931.

---

### 165. Über blutgerinnungshemmende Stoffe II

von P. Karrer, E. Usteri und B. Camerino.

(5. IX. 44.)

In unserer letzten Mitteilung über blutgerinnungshemmende Polysaccharid-polyschwefelsäure-ester<sup>1)</sup> haben wir u. a. Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester beschrieben, die sich bei guter antihäemorrhagischer Wirkung durch eine gegenüber anderen Polysaccharid-polyschwefelsäure-estern verminderte Toxizität auszeichnen. Durch Einhaltung bestimmter Darstellungsbedingungen ist es inzwischen gelungen, die Giftigkeit solcher Präparate noch weiter herabzusetzen und zu Verbindungen zu gelangen, die bei einer Wirksamkeit von 75000—80000 E/g in einer Dosis von 0,5—0,75 g pro kg Tiergewicht vertragen werden<sup>2)</sup>.

Solche Präparate sind, wie zu erwarten war, nicht einheitlich. Wie das natürliche Heparin lassen sie sich in Fraktionen aufteilen, die sich in der Wirksamkeit und im Schwefelgehalt wesentlich unterscheiden. Unter den verschiedenen Fraktionierungsverfahren, die wir

---

<sup>1)</sup> P. Karrer, H. Koenig und E. Usteri, Helv. **26**, 1296 (1943).

<sup>2)</sup> Über die Definition der Antikoagulationseinheit (E) und über die Toxizitäten der Polysaccharid-polyschwefelsäure-ester, vgl. Helv. **26**, 1296 ff. (1943).

erproben, hat sich dasjenige am wirksamsten erwiesen, das auch bei der Aufteilung des Heparins in verschiedene Anteile die besten Dienste geleistet hat, d. i. die fraktionierte Fällung der Brucinsalze.

Durch Zugabe kleiner Mengen von Brucinhydrochlorid in Wasser zur wässerigen Lösung des Natriumsalzes der Cellulose-glykolsäure-äther-polyschwefelsäure wurden 3 aufeinander folgende Fällungen erhalten, die mit I—III bezeichnet sind; in der Mutterlauge blieb Fraktion IV zurück. Jeden der Niederschläge I bis III haben wir durch Umlösen aus heissem Wasser in eine schwerer lösliche a-Fraktion (1a, 2a, 3a) und eine in der Mutterlauge gelöst gebliebene, leichter lösliche b-Fraktion (1b, 2b, 3b) unterteilt.

Die Analyse und die biologische Auswertung dieser Fraktionen (Natrium-Salze) ergab, dass die schwerst löslichen Anteile den höchsten Schwefelgehalt und die beste gerinnungshemmende Wirkung besaßen, und zwar sind die Wirksamkeitsunterschiede sehr gross. Diese Verhältnisse entsprechen vollständig jenen, die bei der Heparinfraktionierung mit Brucin gefunden worden sind.

Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester, Fraktionen aus der Brucinsalzfällung (Natrium-Salze)	Blutgerinnungshemmende Wirkung E/g	Toxizität g/kg	S-Gehalt
1a <sup>1)</sup>	122 000	0,5 ++oo <sup>3)</sup> 0,75 ++++	14,97 %
1a <sup>2)</sup>	116 000	0,5 oooooo 1,0 +ooo	
2a <sup>1)</sup>	130 000	0,5 +ooo 0,75 ++++	
2a <sup>2)</sup>	116 000	0,75 oooo 1,0 ++oo	
3a <sup>1)</sup>	23 000	0,5 oooo 0,75 ++oo	
1b <sup>2)</sup>	70 000	0,75 oooooo 1,0 +ooo	
2b <sup>2)</sup>	18 000	0,5 oooooo 1,0 oooooo	9,73 %
3b <sup>1)</sup>	7,000	0,75 oooo 1,0 ++oo	
IV <sup>1)</sup>	4 500	0,12 +ooo 0,25 ++++	

<sup>1)</sup> Fraktionen aus einer ersten Darstellung.

<sup>2)</sup> Fraktionen aus einer zweiten Darstellung.

<sup>3)</sup> + = tot o = lebend.

Was die Toxizitäten der einzelnen Fraktionen anbetrifft, so ist im allgemeinen auch hier bei den leichter löslichen Anteilen eine sehr geringe Abnahme festzustellen (eine Ausnahme macht Fraktion IV); diese bleibt jedoch gering und entspricht in keiner Weise der Verminderung der antihaemorrhagischen Wirksamkeit.

Als Ausgangsmaterial für die in der Tabelle S. 1423 beschriebenen, durch fraktionierte Brucinsalzfällung gewonnenen Fraktionen diente ein Präparat von Cellulose-glykolsäure-ester, welches ca. 75000 Antikoagulations-Einheiten pro g enthielt und dessen 50-proz. letale Dosis bei ca. 1 g lag. Es sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, dass die Toxizitätsbestimmungen relativ grossen Schwankungen unterliegen, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass die Auswirkungen der Gerinnungshemmung auf den Gesamtorganismus individuell stark verschieden sind und vermutlich auch vom jeweiligen physiologischen Zustand der Versuchstiere abhängen.

Auch die Viskosität wässriger Lösungen der einzelnen Fraktionen geht ihrer Wirksamkeit nicht parallel. Zwar erwiesen sich die Lösungen der Fraktionen 1a und 2a etwas zähflüssiger als jene der leichter löslichen und schwächer wirksamen 1b und 2b, doch Präparat III, das noch geringere blutgerinnungshemmende Eigenschaften aufweist, war etwas viskoser als 1b und 2b.

Viskositätsbestimmungen	
Zur Verwendung kamen Lösungen von je 0,100 g des Na-Salzes der Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester-Fraktion in 10 cm <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O. Temp. 20,0—21,0°.	
$\eta$ in dyn. sec. cm <sup>-2</sup>	
Wasser . . . . .	1,000
Fraktion 1a . . . . .	1,435
„ 2a . . . . .	1,470
„ 1b . . . . .	1,214
„ 2b . . . . .	1,245
„ III . . . . .	1,320
„ IV . . . . .	1,197

Aus diesen Versuchsergebnissen kann man in Bestätigung unserer früheren Angaben<sup>1)</sup> die Schlussfolgerung ziehen, dass bei den Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-estern

1. die blutgerinnungshemmende Wirkung mit der Toxizität nicht parallel verläuft;

2. von den in dieser Abhandlung beschriebenen Fraktionen wirksame Präparate einen höherern Schwefelgehalt aufweisen als weniger wirksame;

<sup>1)</sup> Helv. 26, 1296 (1943).

3. Wirksamkeit und Viskosität der Präparate sich nicht genau entsprechen und daher auch die Wirksamkeit der Molekelgrösse nicht parallel geht.

Ein anderes Ausgangsmaterial, das uns zum Studium solcher Fragen geeignet schien, ist der Polyvinylalkohol. Polymere Vinylacetate kommen in sehr verschiedenem Polymerisationsgrad in den Handel (z. B. Mowilith 70, Mowilith 50, Mowilith 20), die entsprechend den sehr verschiedenen Molekulargrössen ausserordentlich grosse Unterschiede in der Viskosität ihrer Lösungen zeigen. Durch alkalische Verseifung erhält man aus ihnen entsprechende Polyvinylalkohol-Präparate.

Schon *Chargaff*<sup>1)</sup> hat den Polyschwefelsäure-ester eines Polyvinylalkohol-Präparates dargestellt und gefunden, dass seine Wirksamkeit auf die Blutgerinnung ca.  $\frac{1}{4}$  derjenigen des Heparins beträgt. Über die Toxicität solcher Verbindungen ist nichts bekannt geworden.

Wir haben aus drei Präparaten von Polyvinylalkoholen, die durch Verseifung von Mowilith 70 resp. 50 resp. 20 hergestellt worden waren, die Polyschwefelsäure-ester in üblicher Weise bereitet. Die wässrigen Lösungen ihrer Natriumsalze zeigten ausserordentlich hohe Viskositätsunterschiede, was auf sehr grosse Differenzen in den Molekulargewichten hinweist:

Viskositätsmessungen an Polyvinylalkohol-polyschwefelsäure-estern (Natrium-Salze) in Wasser. Je 0,100 g Substanz in 10 cm <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O Temp. 20,0—21,0°.				
$\eta$ in dyn. sec. cm <sup>-2</sup>				
Wasser . . . . .				1,000
Präparat aus Mowilith 20 . .				1,70
„ „ „ 50 . .				5,01
„ „ „ 70 . .				10,35

Blutgerinnungshemmende Eigenschaften und Toxicität wiesen indessen keinerlei Beziehungen zu diesen verschiedenen Polymerisationsgraden auf (vgl. nachfolgende Tabelle).

Die Giftigkeit aller dieser Verbindungen ist hoch; 50 mg pro kg Tiergewicht bilden eine nicht sicher erträgliche Dosis, d. h. die Substanzen sind mehr als 10mal toxischer als die Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester. Wir haben daher versucht, durch Einführung der Gruppe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  in die Polyvinylalkohole und anschliessende Veresterung mit Schwefelsäure auch hier eine Entgiftung zu erzielen, indessen ohne grossen Erfolg. Solche Polyvinylalkohol-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester wurden bei ungefähr gleicher

<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **115**, 156 (1936).

Wirksamkeit in nur wenig höheren Dosen (50—70 mg pro kg) als die Polyvinylalkohol-polyschwefelsäure-ester selbst von der Maus ertragen.

Polyschwefelsäure-ester des Polyvinylalkohols aus	E/g	Toxizität g/kg
Mowilith 70 . . . . .	123 000	0,05 g +00 0,10 g +++
Mowilith 50 . . . . .	124 000	0,05 g ++0 0,10 g +++
Mowilith 20 . . . . .	86 000	0,05 g 000000 0,10 g +++++0

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, danken wir für die Bestimmung der blutgerinnungshemmenden Wirkung und der Toxizität der vorbeschriebenen Präparate. Ferner sprechen wir der *Teerfarben-A.G.*, Zürich, für die Überlassung von Mowilith unseren besten Dank aus.

### Experimenteller Teil.

#### Fraktionierung von Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester mit Brucin.

30 g des Natriumsalzes des Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-esters wurden in 150 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, andererseits 13 g Brucin in Wasser aufgeschlämmt und durch Zusatz von 32,9 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure in Lösung gebracht und diese auf das Volumen von 150 cm<sup>3</sup> verdünnt. Diese Brucinhydrochloridlösung haben wir aus einer Bürette zu der Lösung des Natriumsalzes des Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-esters unter ständigem Umschütteln fließen lassen. Die angewandte Brucinmenge entspricht  $\frac{1}{2}$  Mol Brucin auf 1 Mol des Cellulosederivates. Der entstandene Niederschlag wurde nach mehrstündigem Stehen abzentrifugiert (Fraktion I). Fraktion I wurde mit ca. 500—600 cm<sup>3</sup> Wasser ausgekocht, wobei fast die gesamte feste Substanz in Lösung ging. Dann liessen wir die Flüssigkeit 12 Stunden zur Ausbildung des Niederschlags stehen. Dieser wurde abzentrifugiert (Fraktion 1a). Die Mutterlauge (Fraktion 1b) engte man im Vakuum stark ein. Die Mutterlauge der Fraktion I wurde wiederum mit 150 cm<sup>3</sup> einer Lösung, die 13 g Brucin als Hydrochlorid enthielt, versetzt, der gebildete Niederschlag abzentrifugiert (Fraktion II) und durch Auskochen mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser in die schwer lösliche Fraktion 2a und die leichter lösliche Fraktion 2b zerlegt. Die Mutterlauge von Fraktion II wurde mit einer aus 20 g Brucin hergestellten Lösung von Brucinhydrochlorid versetzt. Den dabei entstandenen Niederschlag (Fraktion III) haben wir abzentrifugiert, die Mutterlauge, welche überschüssiges Brucin enthielt, wurde im Vakuum stark eingeeengt (Fraktion IV), ebenso die Fraktion 2b.

Die erhaltenen Niederschläge der Fraktionen 1a, 2a und III wurden einzeln mit überschüssiger 10-proz. wässriger Natronlauge behandelt. Dabei ging der Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester als Natriumsalz in Lösung, während das in Wasser schwer lösliche Brucin ausfiel und durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform entfernt wurde. Hierauf haben wir die durch die Chloroformextraktion von allen Brucinresten befreite wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, die Lösung im Vakuum bei einer 50° nicht übersteigenden Temperatur stark eingeeengt und schliesslich dialysiert.

In ähnlicher Weise haben wir auch die Lösungen, welche die Fraktionen 1b, 2b und IV enthielten, mit Natronlauge alkalisch gemacht, das Brucin durch Chloroform ent-

fernt, die wässerigen Phasen mit Salzsäure neutralisiert, eingengt und der Dialyse unterworfen.

Alle Dialysen wurden so lange durchgeführt, bis keine Chlorionen mehr nachgewiesen werden konnten. Dann haben wir die dialysierten wässerigen Lösungen noch zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die wässerigen Phasen filtriert und auf ein kleines Volumen von ca. 20–25 cm<sup>3</sup> eingengt. Beim Eingiessen dieser konz. Lösungen in das dreifache Volumen Alkohol fielen die Natriumsalze der Cellulose-glykolsäureäther-polyschwefelsäure-ester-Fractionen aus. Die Ausflockung kann durch Zusatz von wenigen Tropfen verdünnter Natronlauge erleichtert werden. Nach dem Abzentrifugieren dieser Niederschläge haben wir diese während 24 Stunden in Alkohol, hierauf während 24 Stunden in Äther eingelegt, schliesslich abgenutscht und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die erhaltenen Ausbeuten waren folgende:

Fraktion 1a	1,80 g	Fraktion 1b	1,23 g	Fraktion III	6,60 g
„ 2a	2,80 g	„ 2b	1,32 g	„ IV	1,10 g
Gesamtausbeute: 14,85 g					
Schwefelgehalt der Fraktion 1a 14,97%					
„	„	„	IV	9,74%	

Aus den Fraktionen 1b, 2b und III (zusammen 9 g) liess sich durch fraktionierte Fällung mit Brucin erneut eine schwer lösliche Fraktion in der oben geschilderten Weise abtrennen.

#### Polyvinylalkohol-polyschwefelsäure-ester.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung dieser Verbindung diente uns Polyvinylacetat, und zwar sog. Mowilith. Wir haben die Versuche mit 3 verschiedenen Mowilith-Arten nämlich mit Mowilith 70, Mowilith 50 und Mowilith 20 in vollkommen analoger Weise ausgeführt.

Zur Verseifung des Mowiliths wurden 20 g in 150 cm<sup>3</sup> Aceton in der Wärme gelöst und dazu eine Lösung von 26 g KOH in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gegeben. Dabei entstand eine Fällung. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden auf dem Wasserbad gekocht, der Niederschlag, der sich vermehrt hatte, abgenutscht, zweimal mit Alkohol ausgekocht und bei 80° getrocknet. Ausbeute 12,5 g. Der so erhaltene Polyvinylalkohol war in Aceton, Alkohol und Essigester unlöslich, woraus hervorgeht, dass er kein unverändertes Ausgangsmaterial mehr enthielt.

Die Veresterung des Polyvinylalkohols mit Schwefelsäure erfolgte analog wie die früher mit Polysacchariden ausgeführte. 5 g Polyvinylalkohol wurden mit 11 cm<sup>3</sup> Chlorsulfonsäure in 45 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin während 5–6 Stunden auf 80–85° erwärmt. Nach dem Stehen der Reaktionsmischung über Nacht goss man diese in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und zentrifugierte die ausgefallenen Anteile ab. Dieser Niederschlag wurde mit 10-proz. wässriger Natronlauge behandelt, wobei ein Teil in Lösung ging. Nach dem Abzentrifugieren der ungelösten Reste wurde die alkalische Lösung mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, wobei ein Niederschlag des Natriumsalzes des Polyvinylalkohol-schwefelsäure-esters ausfiel.

Aus der oben erwähnten schwefelsauren wässerigen Lösung haben wir durch Zusatz des dreifachen Volumens Alkohol ebenfalls einen Niederschlag erzeugt, den man hierauf in wenig Wasser aufnahm, mit 10-proz. Natronlauge alkalisch stellte und mit dem dreifachen Volumen Alkohol versetzte. Hierbei wurde ein Niederschlag des Natriumsalzes vom Polyvinylalkohol-schwefelsäure-ester erhalten.

Die beiden Niederschläge des Natriumsalzes wurden in wenig Wasser gelöst, die Lösung dialysiert, nach Beendigung der Dialyse im Vakuum eingengt und schliesslich in das dreifache Volumen Alkohol gegossen. Es entstand eine Trübung, die sich nach mehrtägigem Stehen grösstenteils als Niederschlag am Boden des Gefässes abgesetzt hatte. Dieser Niederschlag von Natriumsalz des Polyvinylalkohol-polyschwefelsäure-esters

wurde durch Behandeln mit Alkohol und hierauf mit Äther getrocknet und schliesslich pulverisiert. Ausbeute 2,8 g. Schwefelgehalt 19,73%.

Aus der alkoholischen Mutterlauge, aus welcher sich dieser Niederschlag abgesetzt hatte, konnte durch starkes Einengen und erneute Fällung mit Alkohol eine zweite Fraktion von 6,4 g Natriumsalz des Polyvinylalkohol-polyschwefelsäure-esters erhalten werden. Auch dieses Präparat enthielt 19,8% Schwefel.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

### 166. Flotationsversuche mit Pegmatit

von W. Theilheimer und H. Erlenmeyer.

(5. IX. 44.)

Um Pegmatit, der Quarz, Feldspat und häufig noch dunklen Glimmer enthält, als keramischen Rohstoff verwenden zu können, müssen seine dunklen, gewöhnlich eisenhaltigen, Bestandteile weitgehend entfernt werden. Im Experiment kann die Reinheit des Produkts durch eine einfache alkalische Schmelze ermittelt werden, wobei Materialien von dem gewünschten Reinheitsgrad eine weisse Schmelze ergeben, während aus eisenhaltigen Systemen eine blaugrüne Schmelze resultiert.

Eine befriedigende Reinigung solcher Pegmatite lässt sich, wie aus den Arbeiten von *G. Gerth*<sup>1)</sup> zu entnehmen ist, durch eine Flotation mit Natriumoleat erreichen.

Zum Studium der Wirksamkeit anderer Sammler haben wir einige Versuche durchgeführt, über die wir im folgenden berichten wollen.

Zuerst prüften wir das Verhalten von 8-Oxychinolin als Sammler, mit dem sich, wie frühere Versuche zeigten, oxydische Mineralien des Eisens recht gut flotieren lassen. Aus dem, im Pegmatit vorliegenden Mineralgemisch konnte jedoch trotz vielfacher Variation der Versuchsbedingungen keine wirksame Abtrennung der dunklen Partikel erreicht werden. Auch mit der Erucasäure war im Gegensatz zur Ölsäure die Reinigung nur unvollkommen. Erst bei einer Trübetemperatur von 25—30° konnte ein Rückstand erhalten werden, der eine hellgrüne Schmelze ergab. Eine bessere Sammlerwirkung zeigen jedoch bestimmte Säurefraktionen, die wir aus Borken von Bäumen, wie z. B. Korkeiche und Föhre isoliert haben.

In der folgenden Tabelle sind Versuchsbeispiele, wie sie mit verschiedenen Sammlern erhalten wurden, vergleichsweise zusammen-

<sup>1)</sup> Z. Ver. dtsch. Ing. **78**, 1064 (1934); Ber. dtsch. ker. Ges. **19**, 513 (1938); Ch. Z. **62**, 897 (1938).