

## 250. Sur le dosage de l'acide borique.

### I. Séparation de l'acide borique d'avec l'ion ammonium et les cations métalliques au moyen d'échangeurs d'ions

par G. Brunisholz et J. Bonnet.

(15 VIII 51)

La méthode habituelle de dosage de l'acide borique par titrage acidimétrique en présence de mannite ou de fructose (sucre interverti) n'est pas applicable lorsque la solution à analyser contient des sels hydrolysables.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour séparer, dans de tels cas, l'acide borique de ces composés gênants. Parmi celles-ci, mentionnons la distillation de l'acide borique sous forme de borate de méthyle<sup>1)</sup>, la précipitation des cations métalliques par l'hydroxyde de sodium<sup>2)</sup>, le carbonate de sodium<sup>3)</sup>, le carbonate de calcium<sup>4)</sup>, le carbonate de baryum<sup>5)</sup> ou l'hydroxyde de baryum<sup>6)</sup>. *Schaefer & Sieverts*<sup>7)</sup> donnent un aperçu détaillé sur les différentes méthodes et leurs inconvénients et recommandent la précipitation des cations métalliques par l'hydroxy-8-quinoléine. Ultérieurement, ces mêmes auteurs<sup>8)</sup> ont communiqué une méthode qui permet de doser l'acide borique en présence de sels d'ammonium, de nickel, de zinc, etc. sans séparation préalable. On amène la solution au pH de 5,8 et on ajoute du sucre interverti en quantité suffisante pour obtenir, au point d'équivalence, une solution 2-molaire en fructose. La solution devient acide; on titre alors avec la soude 0,1-n. jusqu'à ce que le pH de 5,8 soit de nouveau atteint. Cependant, cette méthode n'est pas applicable en présence de sels fortement hydrolysés (sels de fer, d'aluminium, etc.).

La méthode que nous proposons permet de séparer aisément l'acide borique des cations qui gênent son dosage acidimétrique.

I. *Principe*. Lorsqu'on fait passer une solution d'acide borique par une colonne remplie d'un échangeur d'ions du type sulfonique, les cations contenus dans la solution sont échangés contre des ions  $H^+$ . Dans l'éluat, on peut déterminer l'acide borique selon la méthode habituelle.

II. *Résine d'échange*. Nos essais ont été effectués avec l'échangeur de cations Amberlite JR-120. Nous avons tamisé le produit commercial et utilisé la fraction de 0,3 à 0,4 mm. La colonne utilisée contenait env. 30 cm<sup>3</sup> de résine et avait une capacité d'échange d'env. 65 milliéquivalents-g.

III. *Mode opératoire*. On fait passer la solution à analyser, qui doit être faiblement acide (pH entre 1 et 5), par la colonne d'échangeur d'ions contenant l'Amberlite JR-120 sous forme acide et on rince avec 180 à 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée exempte de CO<sub>2</sub>. On ajoute à l'éluat 20 à 30 gouttes d'un indicateur mixte composé de rouge de méthyle et de bleu de méthylène et on neutralise la solution par NaOH 0,1-n. exempt de carbonate, jusqu'au virage de l'indicateur mixte (couleur de transition entre le violet et le vert: teinte grisâtre, presque imperceptible). Après adjonction de 1 cm<sup>3</sup> de phénolphtaléine et de 15 cm<sup>3</sup> de

<sup>1)</sup> G. W. Sargent, Am. Soc. **21**, 858 (1899).

<sup>2)</sup> W. W. Scott, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **4**, 306 (1932).

<sup>3)</sup> F. J. Foote, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **4**, 39 (1932).

<sup>4)</sup> E. T. Wherry, Am. Soc. **30**, 1687 (1908).

<sup>5)</sup> H. Blumenthal, Anal. Chem. **23**, 992 (1951).

<sup>6)</sup> W. Mylius, Chem. Ztg. **57**, 173, 194 (1933).

<sup>7)</sup> H. Schaefer & A. Sieverts, Z. anal. Ch. **121**, 161 (1941).

<sup>8)</sup> H. Schaefer & A. Sieverts, Z. anal. Ch. **121**, 170 (1941).

solution de sucre interverti, on titre par NaOH 0,1-n. jusqu'au virage de la phénolphthaléine (couleur de transition entre le vert et le rouge-violet: teinte gris-bleu assez pâle).

Calcul:  $1 \text{ cm}^3 \text{ NaOH } 0,1\text{-n.} \rightarrow 0,1 \text{ milliéquivalent-g } \text{H}_3\text{BO}_3 \rightarrow 1,082 \text{ mg B.}$

**Réactifs.** NaOH 0,1-n. exempt de carbonate; eau distillée exempte de  $\text{CO}_2$ ; indicateur mixte: 40  $\text{cm}^3$  rouge de méthyle à 0,2 $^0$ / $_{100}$  (dans l'alcool à 60%) + 15  $\text{cm}^3$  bleu de méthylène à 0,5 $^0$ / $_{100}$  (dans l'alcool à 60%); phénolphthaléine, solution alcoolique à 1%; sucre interverti, préparé d'après Gilmour<sup>1)</sup>.

**Remarques.** 1. Lorsque l'éluat est fortement acide, on a avantage à le neutraliser d'abord par la soude normale (exempte de carbonate) avant d'ajuster le pH de la solution au virage de l'indicateur mixte.

2. En présence de rouge de méthyle et de bleu de méthylène, le virage de la phénolphthaléine (vert  $\rightarrow$  gris-bleu pâle) est mieux perceptible qu'en présence de rouge de méthyle seul (jaune  $\rightarrow$  orangé).

3. Il faut neutraliser la solution de sucre interverti avant de l'ajouter à la solution de l'acide borique: On dilue la prise de sucre interverti (15  $\text{cm}^3$ ) avec 15  $\text{cm}^3$  d'eau distillée exempte de  $\text{CO}_2$ ; on ajoute quelques gouttes de phénolphthaléine et on neutralise par NaOH 0,1-n. jusqu'à faible coloration rose.

4. La présence d'acides faibles gêne le titrage de l'acide borique. Il ne faut donc utiliser que de l'eau distillée et des réactifs rigoureusement exempts de  $\text{CO}_2$ . (Le cas échéant, on peut chasser le  $\text{CO}_2$  de la solution d'acide borique légèrement acidifiée en la chauffant à ébullition pendant 4—5 minutes.)

5. Pour régénérer l'échangeur d'ions, on fait passer 100  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 4-n. à travers la colonne; ensuite on la rince avec 200  $\text{cm}^3$  d'eau distillée.

#### IV. Résultats obtenus:

N $^o$	mg $\text{B}_2\text{O}_3$ donnés	ions étrangers présents	mg $\text{B}_2\text{O}_3$ trouvés	erreur	
				mg	% $_{100}$
1	88,1	45 mg $\text{NH}_4^+$ . . . . .	{ a) 88,0 b) 87,7	-0,1 -0,4	-1,1 -4,5
2	88,1	164 mg $\text{Zn}^{++}$ . . . . .	{ a) 88,2 b) 87,9	+0,1 -0,2	+1,1 -2,3
3	88,1	140 mg $\text{Fe}^{++}$ . . . . .	{ a) 88,3 b) 88,1	+0,2 —	+2,3 —
4	88,1	140 mg $\text{Fe}^{+++}$ . . . . .	{ a) 88,0 b) 88,4	-0,1 +0,3	-1,1 +3,4
5	87,9	108 mg $\text{Al}^{+++}$ . . . . .	{ a) 88,2 b) 87,8	+0,3 -0,1	+3,4 -1,1
6	32,2	41 mg $\text{Zn}^{++}$ + 58 mg $\text{Ni}^{++}$ + 22 mg $\text{Fe}^{+++}$ + 27 mg $\text{Al}^{+++}$	{ a) 32,3 b) 32,4	+0,1 +0,2	+3,1 +6,2

#### RÉSUMÉ.

1. L'acide borique peut être séparé des cations qui gênent son dosage acidimétrique ( $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ,  $\text{Ni}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$ , etc.) au moyen d'échangeurs d'ions du type sulfonique.

2. L'emploi d'un indicateur mixte (rouge de méthyle + bleu de méthylène), au lieu du rouge de méthyle généralement utilisé, améliore les conditions de titrage de l'acide borique en présence de sucre interverti et de phénolphthaléine.

Laboratoire de chimie minérale  
et analytique de l'Université, Lausanne.

<sup>1)</sup> B. Gilmour, Analyst **46**, 3 (1921); I. M. Kolthoff, Volumetric Analysis, Vol. II, p. 115 (Interscience Publ. 1947).

Solange die Orientierung der starr gedachten Molekeln praktisch schneller als die Konstellationsänderung der Molekeln unter Benützung der Drehachsen verläuft, ist es klar, dass praktisch genommen eine einzige dielektrische Relaxationszeit, nämlich die Orientierungs-Relaxationszeit  $\tau_{or}$  auftreten muss. Mit steigendem Polymerisationsgrad  $Z$  muss sich in diesem Bereiche die Lage der das Spektrum darstellenden Linie [gemäss (34)] proportional mit  $Z^2$  und bei sehr grossen Werten

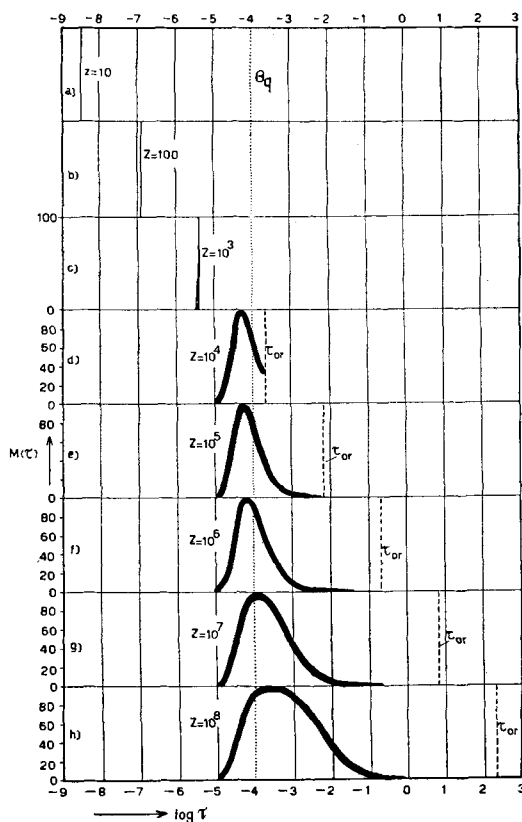


Fig. 3.

Beispiel für dielektrisches Relaxationszeitspektrum.

Intensität  $M(\tau)$  (Ordinate) in Abhängigkeit von  $\tau$  (Abszisse) für  $Z = 10; 10^2, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8$ , gemäss Gl. (32). Es ist  $\Theta_q = 10^{-4}$  sec gesetzt [punktierte Vertikale in Fig. 3a bis h]. Es ist ferner  $A_m = 13 \cdot 10^{-8}$  cm,  $b = 2,88 \cdot 10^{-8}$  cm,  $d_h = 5 \cdot 10^{-8}$  cm,  $T = 300^\circ$  abs.,  $\eta_0 = 10^{-2}$  Poisen gesetzt. Der Masstab für die Ordinate  $M(\tau)$  ist so gewählt, dass im Maximum [d.h. für  $\tau = \tau_m$ ]  $M(\tau) = 100$  wird.

Für kleine Werte von  $Z$  [solange  $\tau_{or} < \Theta_q$  ist] tritt als Spektrum eine mit  $\tau_{or}$  zusammenfallende Linie auf [Kurven a, b und c]. Für grössere Werte von  $Z$  tritt eine Bande auf, deren Maximum zunächst bei  $\Theta_q/2$ , bei grösseren  $Z$ -Werten etwas oberhalb  $\Theta_q/2$  liegt. Die Intensität nimmt bei grossen Werten von  $Z$  wesentlich vor Erreichung der theoretischen oberen Grenze  $\tau_{or}$  praktisch genommen auf Null ab. In den Kurven d bis h ist  $\tau_{or}$  als gestrichelte Vertikale eingetragen.

Da kürzlich das N-p-Aminobenzolsulfonamid der PAS in die Chemotherapie der Augentuberkulose eingeführt worden ist<sup>1)</sup>, schien es uns von Interesse, das in der Carboxylgruppe der PAS substituierte analoge Produkt herzustellen (Verb. 3).

Die Aminogruppe der PAS substituierten wir im weiteren mit der den Stoffwechsel der Tuberkelbazillen beeinflussenden Salicylsäure (Verb. 4). In einer früheren Arbeit<sup>2)</sup> hatten wir in der Reihe der 2-Alkoxychinolin-Derivate die grösste tuberkulostatische Wirkung beim 2-Butoxy-Derivat gefunden. Wir wählten daher die 2-Butoxychinolin-4-carbonsäure und verknüpften deren Carboxylgruppe amidartig mit der Aminogruppe der PAS (Verb. 5). Dasselbe führten wir mit der 2-Phenyl-cinchoninsäure aus (Verb. 6).

Da einerseits die Wirkung von Thioharnstoff in vitro auf Tuberkelbazillen schon lange bekannt war und andererseits mit der Gruppe der Benzaldehyd-thiosemicarbazone<sup>3)</sup> Verbindungen mit einer dem Thioharnstoff ähnlichen Gruppe mit Erfolg in die Chemotherapie der Tuberkulose eingeführt worden ist, haben wir die Allyl-thioharnstoff-Gruppe in p-Stellung der Salicylsäure eingeführt (Verb. 7). Ähnlich den Verhältnissen beim Prontosil rubrum<sup>4)</sup>, bei dem die Azogruppe im menschlichen Organismus gespalten und dadurch erst in seine therapeutisch wirksame Komponente übergeführt wird, haben wir die Aminogruppe der PAS diazotiert und mit Salicylsäure zu einer Azo-Verbindung (Verb. 8) gekuppelt, die bei der Spaltung wieder p-Aminosalicylsäure liefern sollte.

Das Halogen Chlor spielt in der allgemeinen Chemotherapie eine sehr wichtige Rolle, indem Chlor als Substituent aromatischer Ringe häufig die chemotherapeutische Wirkung der Grundsubstanz beträchtlich zu steigern vermag. Wir ersetzten daher die Oxy-Gruppe der PAS durch Chlor und untersuchten sowohl die freien Säuren als auch die Äthylester der 2-Chlor-4-amino- und 2-Chlor-4-nitro-benzoesäuren (Verb. 9—12). Beim Ersatz der Oxy- durch die Mercapto-Gruppe gelangten wir zur Grundsubstanz (Verb. 13) des schon vor Jahren klinisch als Tuberkulosemittel verwendeten Krysolgan<sup>5)</sup>, bei dem die Mercaptogruppe mit Gold und die Carbonsäure mit Natrium unter Salzbildung besetzt ist.

In der o-Amino-p-nitro-benzoesäure (Verb. 14) sind sowohl die Oxygruppe als auch die p-ständige Aminogruppe der PAS ersetzt. Von dieser Verbindung untersuchten wir noch zwei weitere Stellungs-isomere (Verb. 15 und 16).

<sup>1)</sup> Ward & Blenkinshop Co. Ltd., London.

<sup>2)</sup> Büchi et al., Helv. **32**, 1806 (1949).

<sup>3)</sup> Domagk et al., Naturwiss. **10**, 315 (1946).

<sup>4)</sup> Colebrook et al., Lancet **231**, 1323 (1936).

<sup>5)</sup> Schering, Chem. Fabr., DRP. 377,914 (1924).

Da die Einführung des Schwefelatoms bisweilen eine Steigerung der pharmakologischen Wirkung hervorrufen kann, haben wir die Carboxylgruppe der PAS durch die Sulfosäure-Gruppe und hierauf die Aminogruppe der entstandenen 2-Oxy-4-amino-benzol-sulfosäure (Verb. 17) durch den Allyl-thioharnstoff ersetzt (Verb. 18). Unter Weglassung der Oxygruppe substituierten wir noch die Sulfogruppe und stellten p-Nitro- und p-Amino-benzol-sulfonsäure-diäthylamide her (Nr. 19 und 20). Beim Diazotieren und Kuppeln des p-Aminobenzolsulfonamids mit o-Anisidin erhielten wir eine Azo-Verbindung, die bei der biologischen Spaltung einerseits p-Amino-benzolsulfonamid und andererseits o-Methoxy-p-phenylendiamin liefern sollte. (Verb. 21).

### B. Synthese der Derivate und Analoga der PAS.

Die zur Herstellung der meisten PAS-Derivate benötigte p-Nitrosalicylsäure versuchten wir auf verschiedenen Wegen zu gewinnen<sup>1)2)</sup>. Die besten Ausbeuten erzielten wir mit der Methode von *Ullmann & Uzbachian*<sup>2)</sup>, die uns zudem die Möglichkeit gab, die Zwischenprodukte der Synthese zur Herstellung weiterer PAS-Derivate zu verwenden. Für die genauen Herstellungsvorschriften verweisen wir auf die Promotionsarbeit von *M. Flury*<sup>3)</sup>. Wir beschreiben im folgenden nur die Herstellung der ausserhalb der erwähnten Promotionsarbeit noch hergestellten Derivate.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und auf dem Block bestimmt. Die Mikroanalysen wurden in den Mikrolaboratorien der organisch-analytischen Abteilung von Herrn *Manser* und der organisch-technischen Abteilung von Frau Dr. *M. Grütter-Aebi* an der ETH. ausgeführt.

p-N-(2-Phenylcinchoninsäureamido)-salicylsäure (Verb. 6): 10 g reine p-Aminosalicylsäure<sup>4)</sup> wurden in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Aceton gelöst und 3,8 g calzierte Soda (½ Mol.) zugesetzt. Dazu gaben wir tropfenweise eine Lösung von 19,2 g 2-Phenylcinchoninsäurechlorid in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton. Nach beendetem Zutropfen wurde die schwach warm gewordene Lösung 4 Std. am Rückfluss gekocht und hierauf das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in verdünnter Natronlauge gelöst, durch Ausschütteln mit Äther von den Nebenprodukten getrennt und die alkalische wässrige Lösung mit Aktivkohle entfärbt. Das gewünschte Produkt konnte durch vorsichtiges Ansäuern ausgefällt und abfiltriert werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser entstanden weisse Nadelchen, F. 241—243° (unter Aufschäumen). Ausbeute 64,5%.

15,89 mg Subst. gaben 41,22 mg CO<sub>2</sub> und 6,62 mg H<sub>2</sub>O

11,915 mg Subst. gaben 0,77 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°; 727 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,87 H 4,19 N 7,29%

Gef. „ 71,79 „ 4,66 „ 7,08%

<sup>1)</sup> *Seidel* et al., B. **34**, 4352 (1901); *Borsche*, A. **390**, 1 (1912); *Ullmann & Wagner*, A. **355**, 360 (1907).

<sup>2)</sup> *Ullmann & Uzbachian*, B. **36**, 1801 (1903).

<sup>3)</sup> *M. Flury*, Diss. ETH., Zürich (1951).

<sup>4)</sup> Von der Firma *Dr. A. Wander AG.* in Bern in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt.

o-Oxy-p-amino-benzolsulfosäure (Verb. 17): 50 g m-Aminophenol wurden mit 150 g 95-proz. Schwefelsäure 5 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei erstarrt die ganze Masse. Zur Reinigung zerstiessen wir das Ganze in viel destilliertem Wasser und filtrierten das Produkt ab. Es wurde in 1 Liter 3-n. Sodalösung gelöst, ausgeäthert und die alkalisch-wässrige Lösung mit Aktivkohle entfärbt. Beim Ansäuern der hellgelben, klaren Lösung fiel die gewünschte Sulfonsäure als weisses Pulver aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser erhielt man weisse Nadeln, F. 273—278°. Ausbeute 86%.

19,95 mg Subst. gaben 27,70 mg CO<sub>2</sub> und 6,94 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>NS Ber. C 38,08 H 3,72% Gef. C 37,89 H 3,89%

Um sicher zu sein, dass es sich um das gewünschte Isomere handelte, haben wir die Aminogruppe nach der Methode von André<sup>2)</sup> diazotiert, mit Zinnchlorür und Salzsäure in die 2-Oxy-4-hydrazino-benzol-sulfosäure übergeführt und anschliessend durch Kochen mit Kupfersulfat die Hydrazino-Gruppe entfernt. Dabei entstand 2-Oxy-benzolsulfosäure, was nach André<sup>1)</sup> beweist, dass es sich bei obiger Verbindung wirklich um 2-Oxy-4-amino-benzolsulfosäure handelte.

2-Oxy-4-(N<sup>2</sup>-allyl-thioureido)-benzol-sulfosaures Natrium (Verb. 18): Vorerst stellten wir das Natriumsalz der 2-Oxy-4-aminobenzolsulfosäure her, indem wir 15 g dieser Verbindung in 400 cm<sup>3</sup> 3-n. Sodalösung lösten, die Lösung mit Kohle entfärbten und im Vakuum auf ein Volumen von 50 cm<sup>3</sup> einengten. Beim Erkalten kristallisierte das Natriumsalz aus und konnte durch Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol gereinigt werden. 4 g dieses Natriumsalzes wurden nun in 200 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit 2,5 g Allylsenöl versetzt und die Mischung während 8 Std. am Rückfluss gekocht. Um das Natriumsalz im Reaktionsgemisch vollkommen in Lösung zu bringen, mussten während der Reaktion noch 60 cm<sup>3</sup> dest. Wasser zugesetzt werden. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel und das Wasser im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren entstanden hellgelbe, kugelige Kristalle; F. 276—280° (Zersetzung). Ausbeute 72%.

18,92 mg Subst. gaben 26,74 mg CO<sub>2</sub>, 6,19 mg H<sub>2</sub>O und 4,19 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na Ber. C 38,70 H 3,57 Na 7,41%

Gef. „ 38,57 „ 3,66 „ 7,17%

Die Eigenschaften und die Resultate der Mikroanalysen der im weiteren hergestellten Verbindungen sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt. Ihre Herstellung wurde bereits eingehend beschrieben in der Promotionsarbeit von M. Flury<sup>2)</sup>.

### C. Ergebnis der bakteriologischen Prüfungen.

Die von uns hergestellten Verbindungen wurden in verdankenswerter Weise von Herrn Dr. Hurni in der Wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG. in Bern nach einer bereits früher publizierten Methode<sup>3)</sup> auf ihre tuberkulostatische Wirkung in vitro untersucht. In der Tabelle 1 sind die gefundenen Wirkungswerte aufgeführt. Sie wurden angegeben durch den negativen Logarithmus der molaren Grenzkonzentration der Wirkung.

Wie die gefundenen Resultate zeigen, erreicht keines der untersuchten Derivate die Wirkung der PAS. Jede Substitution verminderte deren Wirkung beträchtlich. Die Substitution der Aminogruppe mit aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren scheint die Wirkung am wenigsten zu erniedrigen. Jede Veränderung der Carboxyl- oder der Oxy-Gruppe der PAS verminderte dagegen deren Wirkung sehr stark.

<sup>1)</sup> André, Diss. Bonn, S. 23 (1909).

<sup>2)</sup> M. Flury, Diss. ETH. Zürich (1951).

<sup>3)</sup> Hirt & Hurni, Helv. 32, 378 (1949).

Tabelle 1.

Chemische Eigenschaften und tuberkulostatische Wirkung in vitro der hergestellten Derivate und Analoga der p-Aminosalicylsäure.

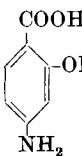
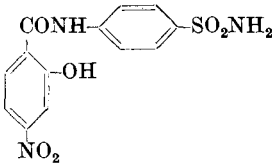
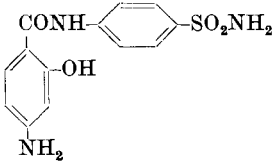
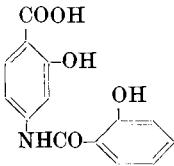
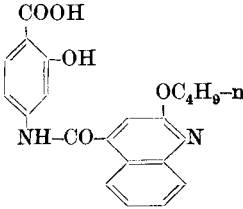
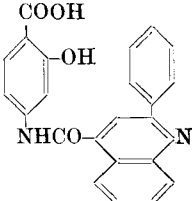
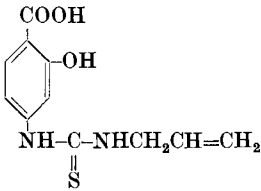
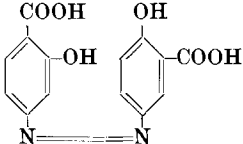
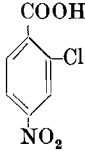
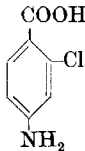
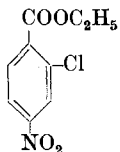
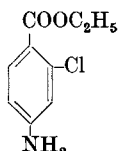
Verb. Nr.	Formel	F. oder Kp.	Resultate der Mikroanalysen						Tuberkulostatische Wirkung neg. Log. d. mol. Konz.
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
1	 PAS	154°							5,4–5,6
2		262–265°	46,29	46,30	3,29	3,28			3,5
3		266–267°	50,82	51,06	4,27	4,37			< 3,0
4		246–248°	61,54	61,81	4,06	4,21			4,1
5		192–193°	66,30	66,29	5,30	5,50			4,8
6		241–243°	71,87	71,79	4,19	4,66	7,29	7,08	4,4

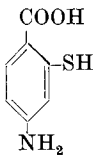
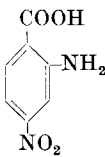
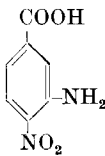
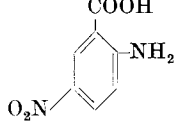
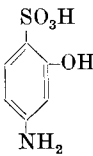
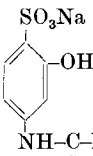
Tabelle 1 (Fortsetzung).

Verb. Nr.	Formel	F. oder Kp.	Resultate der Mikroanalysen						Tuber- kulo- statische Wirkung neg. Log. d. mol. Konz.
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
7		168°	52,38	52,32	4,79	4,82	11,11	11,00	3,0
8		240–241°	55,63	55,66	3,34	3,38			3,0
9		133 <sup>01)</sup>							< 3,0
10		211–213 <sup>01)</sup>							3,0
11		Kp <sub>0,01</sub> = 103–104 <sup>01)</sup>							3,0
12		110°	54,15	54,14	5,05	5,08			3,3

<sup>1)</sup> Ullmann & Uzbachian, B. 36, 1801 (1903).

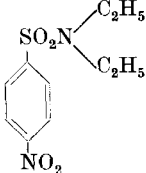
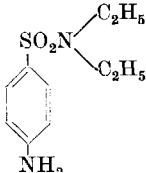
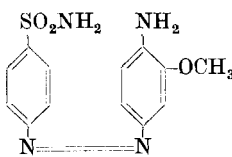


Tabelle 1 (Fortsetzung).

Verb. Nr.	Formel	F. oder Kp.	Resultate der Mikroanalysen						Tuberkulostatische Wirkung neg. Log. d. mol. Konz.
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
13		198–199 <sup>0</sup>	46,92	46,98	3,94	4,08			3,3
14		266–268 <sup>01)</sup>							3,0
15		298 <sup>0</sup>					15,30	15,17	2,5
16		160–161 <sup>0</sup>					15,30	15,24	< 3,0
17		310 <sup>0</sup>	38,08	37,89	3,72	3,89			3,0
18		über 350 <sup>0</sup>	38,70	38,57	3,57	3,66			3,0

<sup>1)</sup> Ullmann & Uzbachian, B. 36, 1801 (1903).

Tabelle 1 (Schluss).

Verb. Nr.	Formel	F. oder Kp.	Resultate der Mikroanalysen						Tuberkulostatische Wirkung neg. Log. d. mol. Konz.
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
19		128°	46,50	46,48	5,46	5,52			3,3
20		124–125°	52,60	52,42	7,06	6,98			3,3
21		218–219°	50,96	50,79	4,60	4,54			—

## D. Zusammenfassung.

Mit der p-Aminosalicylsäure (PAS) als Grundkörper wurden einige neue Derivate hergestellt. Die PAS wurde dabei folgendermassen abgewandelt: 1. Substitution der Carboxylgruppe, 2. Substitution der Aminogruppe, 3. Ersatz der OH-Gruppe, 4. Ersatz der Carboxylgruppe.

Alle hergestellten Derivate und Analoga der PAS sind weniger gut wirksam als der Grundkörper. Jede Substitution der PAS verminderte deren Wirkung beträchtlich. Die Substitution der Aminogruppe mit aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren scheint die Wirkung am wenigsten zu beeinträchtigen. Die Veränderungen der Carboxyl- oder Oxy-Gruppen verminderten dagegen die Wirkung der PAS ausserordentlich stark.

Pharmazeutisches Institut  
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.