

Plättchen, welche konstant bei 110—112° schmolzen. Trocknen 2 Std. bei 80—90°/0,01 mm.

$C_{20}H_{20}N_2H_2O$	Ber. C 78,4	H 7,22%	Gef. C 78,22; 77,85	H 7,01; 7,11%
$C_{19}H_{18}N_2H_2O$	Ber. „, 78,1	„, 6,85%		

Nach dem Trocknen bei 130°/0,01 mm ergab die Analyse

$C_{20}H_{20}N_2$	Ber. C 83,3	H 6,95%	Gef. C 82,24	H 7,08%
$C_{19}H_{18}N_2$	Ber. „, 83,2	„, 6,58%		

Es gelang nicht, die Substanz aus wasserfreien Lösungsmitteln (Benzol, Chloroform) nach dem Trocknen kristallisiert zu erhalten; erst nach Zusatz von Wasser kristallisierte sie wieder.

Möglicherweise ist bei der hohen Dehydrierungstemperatur die Oxymethylgruppe des Desmethoxy-tetrahydro-corynanthein-alkohols als Formaldehyd abgespalten worden.

Das Spektrum in neutraler und in alkalischer alkoholischer Lösung (vgl. Fig. 1) ist identisch mit demjenigen des Sempervirins¹⁾. Die Substanz besitzt also ein gleiches chromophores System.

Zusammenfassung.

Es gelang, mittels eines speziellen, sauren Palladium-Kohle-Katalysators Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (I) in eine Verbindung II (evtl. III) mit dem Chromophor des Sempervirins überzuführen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

113. Zur Charakterisierung fraktionierter Polyvinylalkohole

von K. Dialer, K. Vogler und F. Patat.

(13. III. 52.)

Einleitung.

Die hochpolymere Substanz des biologischen Stoffwechsels ist in einem steten Auf- und Abbau begriffen. Dank den vielfältigen Fermentsystemen ist der Organismus in der Lage, die für seinen aktuellen Bedarf günstigsten Molekeldimensionen seiner körpereigenen Makromolekülen selbst zu erzeugen. Führen wir dem Organismus hingegen synthetische Hochpolymere zu, für die das abbauende Fermentsystem fehlt, z.B. Vinylpolymere, so können diese Substanzen allein auf Grund ihrer Grösse erhebliche Fremdkörperwirkungen hervorrufen. Das Studium gerade dieser Fremdkörperwirkungen erlaubt aber, die Abhängigkeit der biologischen Wirksamkeit von der Form und Grösse von Makromolekülen zu deuten.

Im folgenden sollen die präparativen und physikalisch-chemischen Unterlagen zur Darstellung und Kennzeichnung von Poly-

¹⁾ V. Prelog, Helv. 31, 588 (1948).

vinylalkoholfraktionen beschrieben werden, die wir als Modellsubstanzen definierter Grösse und Form für Plasmaersatzmittel¹⁾, beziehungsweise in sulfierter Form als geeignete Modellsubstanzen für synthetische Anticoagulantien²⁾ herangezogen haben.

Um möglichst einheitliche Fraktionen zu gewinnen³⁾, haben wir eine 5-proz. wässrige Lösung eines technischen Polyvinylalkohols (PVA 20/20 Lonza) mit Aceton⁴⁾ nach Art eines Stammbaumes (Fig. 1) schrittweise gefällt⁵⁾.

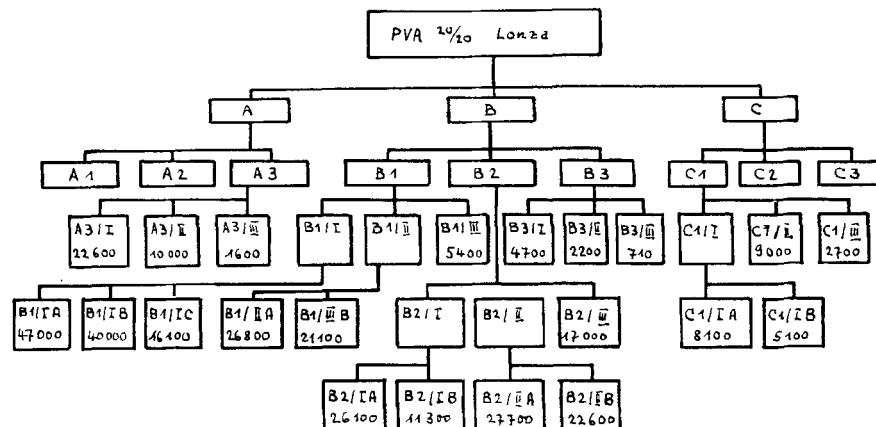


Fig. 1.

Fraktionierschema für präparative Zwecke.
(Die beigefügten Zahlen bedeuten Molekulargewichte).

Zur Charakterisierung der Polyvinylalkoholfraktionen bestimmten wir ihre Diffusion und Sedimentation und verglichen die Ergebnisse mit osmotischen Molekulargewichtsbestimmungen, die von anderer Seite bereits durchgeführt worden sind⁶⁾.

Darüber hinaus erlauben die im folgenden mitgeteilten Daten über Viskosität, Sedimentation und Diffusion die experimentelle Nachprüfung von neueren Theorien über das physikalische Verhalten hochpolymerer Stoffe in Lösung.

¹⁾ K. Dialer, A. Studer, K. Vogler, Exper. **7**, 96 (1951).

²⁾ F. Patat & K. Vogler, Helv. **35**, 128 (1952).

³⁾ Über die Grundlagen, speziell die Löslichkeit von Polyvinylalkoholen und deren Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad, s. Staudinger, Frey & Stark, B. **60**, 1791 (1927).

⁴⁾ P. J. Flory & F. S. Leutner verwendeten Dioxan für ihre Fraktionierungen, J. Polym. Sci. **3**, 880 (1948).

⁵⁾ Sofern technische Gesichtspunkte zur Gewinnung einer bestimmten PVA-Fraktion niederen oder mittleren Polymerisationsgrades vorliegen, kann man die hochpolymeren Anteile thermisch abbauen und erneut der fraktionierten Fällung zuführen. Schweiz. Pat. No. 271 648 vom 16. 2. 1951.

⁶⁾ H. Staudinger & H. Warth, J. pr. **155**, 261 (1940); P. J. Flory & F. S. Leutner, loc. cit.

Messergebnisse.

1. Viskosität. In Fig. 2 sind die Resultate der Viskositätsmessungen an 6 besonders gut fraktionierten und sorgfältig getrockneten Polyvinylalkohol-Fraktionen zusammengestellt. Die Auftragsart wurde wie üblich so gewählt, dass die Viskositätszahlen $[\eta] = (\eta_{\text{spec}}/c)_{\lim c \rightarrow 0}$ (intrinsic viscosity) direkt als Ordinatenabschnitte abzulesen sind.

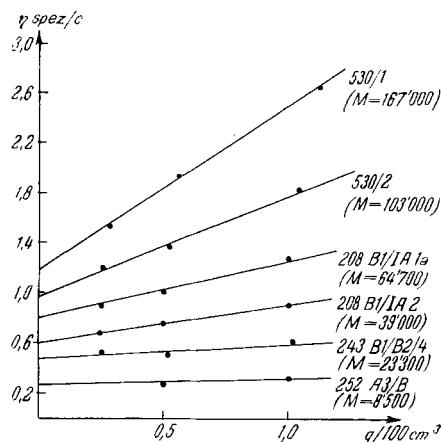


Fig. 2.

Zusammenhang von Viskosität und Konzentration.

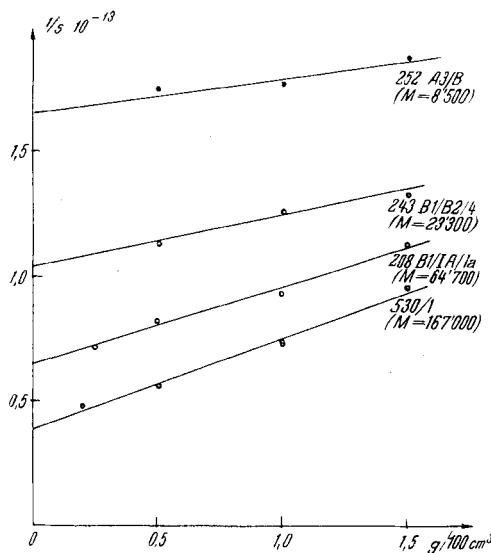


Fig. 3.

Abhängigkeit der reziproken Sedimentationskonstanten von der Konzentration.

2. Sedimentation. Fig. 3 bringt die Ergebnisse der Ultrazentrifugenversuche. Wie man sieht, lässt sich die Konzentrationsabhängigkeit der Sedimentationskonstante s auch für den Polyvinylalkohol recht befriedigend durch eine Gleichung von der Form:

$$s = s_0 (1 + K_s c)^{-1}$$

(c = Konzentration in g/100 cm³) wiedergegeben, wie sie bereits für andere Systeme mehrfach experimentell bestätigt wurde¹⁾ und auch theoretisch gedeutet werden kann²⁾. Die Konstanten K_s nehmen hierbei, wie zu erwarten war, innerhalb der polymerhomologen Reihe mit steigendem Molekulargewicht zu.

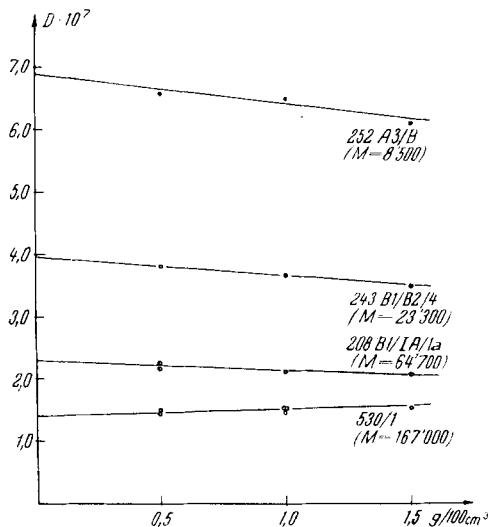


Fig. 4.

Abhängigkeit der Diffusionskonstanten von der Konzentration.

3. Diffusion. Über die Ergebnisse der Diffusionsmessungen gibt Fig. 4 Aufschluss. Die Konzentrationsabhängigkeit der Diffusionskonstanten ist, wie ersichtlich, vergleichsweise geringer als diejenige der Viskosität, bzw. Sedimentation. Sie lässt sich im übrigen gut durch die bekannte Gleichung³⁾

$$D = D_0 (1 + K_d c)$$

beschreiben. Das Bemerkenswerte ist, dass die Neigungen der Geraden mit steigendem Molekulargewicht kleiner werden, bzw. bei der höchsten untersuchten Fraktion sogar ins Positive umschlagen, ein

¹⁾ Z. B. R. Signer & H. Gross, Helv. **17**, 59 (1934); M. A. Lauffer, Am. Soc. **66**, 1195 (1944); N. Gralen, Ph. D. Thesis, Uppsala 1944.

²⁾ S. Newman & F. Eirich, J. Coll. Sc. **5**, 541 (1950).

³⁾ L. Onsager & R. M. Fuoss, J. physic. Chem. **51**, 158 (1938); G. V. Schulz, Z. physikal. Ch. **193**, 168 (1944); C. O. Beckmann & J. L. Rosenberg, Ann. N. Y. Acad. Science **46**, 229 (1945); R. Simha, J. appl. Phys. **17**, 406 (1946).

Fall, wie er theoretisch bereits vorausgesehen (siehe *Beckmann & Rosenberg* sowie *Newman & Eirich*, loc. cit.) und in neuster Zeit auch mehrfach experimentell gefunden wurde¹⁾.

Eine eingehendere Besprechung dieser Erscheinung sowie der gegenseitigen Beziehungen der Konzentrationsabhängigkeiten von Viskosität, Sedimentation, Diffusion und ihres Zusammenhangs mit thermodynamischen Größen soll einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben. Es sei hier nur vorweggenommen, dass eine Korrektur der Sedimentationskonstanten nach der Viskosität der Lösung, statt nach der des Lösungsmittels, wie sie erstmalig von *Lauffer* (loc. cit.) für den Tabakmosaikvirus vorgeschlagen wurde, im Falle Polyvinylalkohol-Wasser sicher weit über das Ziel hinausschießt.

Besonders bei hohen Molekulargewichten (hohe relative Viskositäten) würden sich bei Anwendung der *Lauffer'schen* Korrektur Werte ergeben, die eine erhebliche Konzentrationsabhängigkeit der Sedimentationskonstanten in der Gegenrichtung (Zunahme von s mit der Konzentration) vortäuschen würden. Dass auch eine analoge Viskositätskorrektur für die Diffusionskonstante (ebenfalls ein Vorschlag von *Lauffer*) für Polyvinylalkohol auf keinen Fall zutreffen kann, erhellt unmittelbar, wenn man die Figuren 2 und 4 miteinander vergleicht.

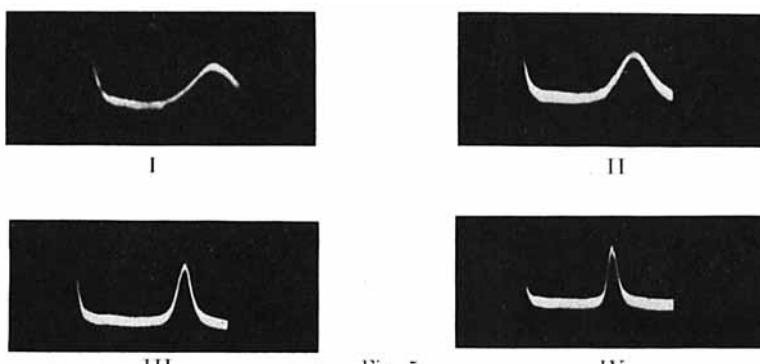


Fig. 5. Sedimentationsaufnahmen nach *Philpot-Svensson*:

I: Frakt. 252 A 3/B, $t = 319$

$c = 1,5$, $\theta = 24,0$

$M = 8'500$

II: Frakt. 243 B₁/B₂/4, $t = 321$

III: Frakt. 208 B₁/IA/1a, $t = 327$

$c = 1,5$, $\theta = 14,0$

$M = 64'700$

$c = 1,5$, $\theta = 21,0$

$M = 23'300$

IV: Frakt. 530/1, $t = 288$

$c = 1,0$, $\theta = 15,0$

$M = 167'000$

t = Sedimentationszeit in Minuten, c = Konzentration in g/100 cm³, θ = Winkel zwischen Schrägschlitz und Achse der Zylinderlinse in Grad, M = Molekulargewicht.

4. Einheitlichkeit. Um ein Bild über die Einheitlichkeit der 4 in der Ultrazentrifuge untersuchten Fraktionen zu vermitteln, sind in der Fig. 5 *Philpot-Svensson*-Aufnahmen dieser Fraktionen unter vergleichbaren Bedingungen wiedergegeben.

¹⁾ A. F. Schick & S. J. Singer, J. Phys. Coll. Chem. **54**, 1028 (1950); W. Scholtan, Makrom. Ch. **7**, 209 (1951); G. Meyerhoff & G. V. Schulz, Makrom. Ch. **7**, 294 (1951).

Die Aufnahmen zeigen, dass die untersuchten Fraktionen in einem Grad einheitlich waren, der insbesondere für synthetische Hochpolymere als sehr befriedigend angesprochen werden kann.

Tabelle 1.

Fraktion	c g/100 cm ³	D _A in cm ² /sec · 10 ⁻⁷	D in cm ² /sec · 10 ⁻⁷	D _A /D
252 A 3/B	1,5	6,5 ₀	6,16	1,06
243 B ₁ /B ₂ /4	1,5	3,8 ₅	3,50	1,09
208 B ₁ /IA/1a	1,0	2,4 ₀	2,18	1,10
530/1	1,0	1,6 ₅	1,52	1,08

Um die Einheitlichkeit der 4 Fraktionen zahlenmässig wenigstens einigermassen vergleichen zu können, haben wir das Verhältnis D_A/D bestimmt, d.h. das Verhältnis der Diffusionskonstanten, wie sie sich aus der Flächen-Methode (D_A) ergeben, zu denjenigen, die aus den Wendepunkten berechnet werden (D). Wie aus Tab. 1 hervorgeht, liegen die Werte für alle 4 Fraktionen in derselben Grösse und geben so einen Anhalt dafür, dass der Grad der Einheitlichkeit bei allen Fraktionen etwa gleich gross war.

Vom theoretischen Standpunkt aus¹⁾ sind andere Mittelwerte der Diffusionskonstanten, wie man sie mit der Moment-Methode (Gewichtsmittel D_m) bzw. nach Gralén erhält (Zahlenmittel D_n), vorzuziehen. Sie setzen aber ein sehr hohes Mass an experimenteller Genauigkeit voraus, so dass unter gewöhnlichen Bedingungen ihr theoretischer Vorteil meistens nur auf Kosten grösserer Streuung erkauft werden kann. Im übrigen sind, wie bereits von anderen Autoren²⁾ festgestellt wurde, die Unterschiede zwischen D_A und D_m sehr gering, selbst wenn man nicht scharf fraktionierte Produkte verwendet. Man kann demnach D_A praktisch als Gewichtsmittelwert ansehen, währenddem D, das bei unserer Anordnung besonders gut reproduzierbar und einfach zu ermitteln war, für unsere scharf fraktionierten Produkte wohl als dem Zahlenmittelwert angenähert betrachtet werden darf.

Diskussion der Ergebnisse.

1. Vorzugselement A_m und hydrodynamische Dicke d_h. Von W. Kuhn & H. Kuhn sind für das Verhalten von Makromolekülen in Lösung Modellvorstellungen ausgearbeitet und mathematisch präzisiert worden, deren rechnerisches Ergebnis, soweit es hier von Belang ist, sich durch die folgenden Formeln zusammenfassen lässt³⁾.

$$s_0 = a_1 + b_1 \sqrt{P} \quad [1]$$

$$D_0 = (a_2 + b_2 \sqrt{P}) P^{-1} \quad [2]$$

¹⁾ N. Gralén, Koll. Z. **95**, 188 (1941) sowie Acta chem. scand. **1**, 388 (1947); I. Jullander, Arkiv Kemi Min. Geol. A **21** (1945); S. Singer, J. Polym. Sc. **1**, 445 (1946).

²⁾ J. Hengstenberg & G. V. Schulz, J. makrom. Chem. **2**, 41 (1945); Makrom. Ch. **2**, 5 (1948); P. O. Kinell, Acta Chem. Scand. **1**, 832 (1947); G. Meyerhoff & G. V. Schulz, loc. cit.

³⁾ H. Kuhn, J. Coll. Sc. **5**, 331 (1950), dort auch weitere Literaturangaben; W. Kuhn, H. Kuhn & P. Buchner, Ergeb. exakt. Naturw. **25**, 1 (1951).

$$\text{wobei } a_1 = \frac{M_g}{N_L b} \frac{1 - v_{\text{part}} \varrho_0}{\eta_0} \left(0,02 + 0,16 \log_{10} \frac{A_m}{d_h} \right) \quad [3]$$

$$b_1 = \frac{M_g}{N_L b} \frac{1 - v_{\text{part}} \varrho_0}{\eta_0} 0,1 \sqrt{\frac{b}{A_m}} \quad [4]$$

$$a_2 = \frac{kT}{\eta_0 b} \left(0,02 + 0,16 \log_{10} \frac{A_m}{d_h} \right) \quad [5]$$

$$b_2 = \frac{kT}{\eta_0 b} 0,1 \sqrt{\frac{b}{A_m}} \quad [6]$$

$$[\eta] = \frac{6,0 \cdot 10^{-3}}{-1,3 + 3,2 \log_{10} (A_m/d_h) + \sqrt{bP/A_m}} \frac{A_m b^2 N_L \cdot P}{M_g} \quad [7]$$

Hierbei bedeuten¹⁾:

s_0 = Sedimentationskonstante für unendliche Verdünnung.

D_0 = Diffusionskonstante für unendliche Verdünnung.

P = Polymerisationsgrad.

M_g = Grundmolekulargewicht (44,0).

N_L = Loschmidt'sche Zahl.

b = hydrodynamische Länge des Monomeren ($2,52 \cdot 10^{-8}$).

v_{part} = partielles spezifisches Volumen des Gelösten (0,748).

ϱ_0 = Dichte des Lösungsmittels (0,996).

η_0 = Viskosität des Lösungsmittels ($1,00 \cdot 10^{-2}$).

A_m = Länge des statistischen Vorzugselementes.

d_h = hydrodynamische Dicke der Kette.

k = Boltzmann-Konstante.

T = Temperatur (293° K).

$[\eta] = \left(\frac{\eta_{\text{spez}}}{c} \right)_{c \rightarrow 0} = \text{intrinsic viscosity, } c \text{ in g/100 cm}^3.$

In Tab. 2 sind die zum Vergleich benötigten experimentellen Daten zusammengestellt:

Tabelle 2.

Fraktion	$[\eta]$ c in g/100 cm ³	s_0 Svedberg- Einheiten	D_0 in 10^{-7} cm ² /sec	Molekular- gewicht ²⁾	Polymerisa- tionsgrad
252 A 3/B	0,27	0,60 ₅	6,8 ₉	8'500	193
243 B ₁ /B ₂ /4	0,48	0,96	3,97	23'300	529
208 B ₁ /IA/1 a	0,79	1,54	2,30	64'700	1470
530/1	1,18	2,52	1,45	167'000	3790

¹⁾ Die Zahlenangaben in Klammern beziehen sich auf das hier betrachtete System.

²⁾ Die angegebenen Mittelwerte des Molekulargewichtes lassen sich ihrer Art nach nicht exakt definieren, da wir die Diffusionskonstanten aus bereits angeführten Gründen nach der Wendepunktsmethode ausgewertet haben. Immerhin lässt sich aber im Sinne der Ausführungen von S. Singer (loc. cit.) wahrscheinlich machen, dass unsere Molekulargewichts-Mittelwerte in der Nähe von

$$\left[\frac{\sum n M^{3/2}}{\sum n M} \right]^2 \text{ bzw. zwischen diesem Wert und } \frac{\sum n M^{3/2}}{\sum n M^{1/2}}$$

liegen, d. h. also, wenn man eine der üblichen Molekulargewichtsverteilungsfunktionen und den Grenzfall immobilisierten Lösungsmittels in Betracht zieht, zwischen dem Zahlen- und dem Gewichtsmittel.

Für die Abhängigkeit der Sedimentationskonstante s_0 vom Polymerisationsgrad P ergibt sich sowohl rechnerisch als auch graphisch (siehe Fig. 6) gemittelt:

$$s_0 = 5,5 \cdot 10^{-15} + 3,95 \cdot 10^{-15} \sqrt{P}.$$

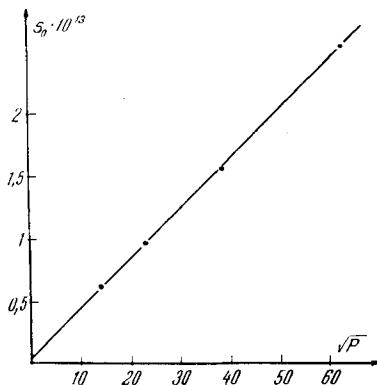


Fig. 6.

Die Abhängigkeit der Sedimentationskonstante von der Wurzel aus dem Polymerisationsgrad.

Die Diffusionskonstanten D_0 gehorchen folgender (arithmetisch gemittelter) Formel:

$$D_0 = (12 \cdot 10^{-6} + 8,6 \cdot 10^{-6} \sqrt{P}) P^{-1}.$$

Aus diesen Angaben kann man die Länge des statistischen Vorzugselementes A_m berechnen. Man erhält hiefür einen Wert von

$$A_m = 8,5 \cdot 10^{-8} \text{ cm.}$$

Die physikalische Bedeutung des statistischen Vorzugselementes ist die eines Masses für die (gegenseitige) energetische und sterische Beeinflussung der benachbarten Molekülen in der Kette. Anschaulicher gesprochen, stellt dieses Element denjenigen Teil einer Fadenmolekel dar, den man sich als — unabhängig von den Nachbarelementen — frei orientierbar vorstellen darf. Die geringe absolute Grösse dieses Vorzugselementes in unserem Falle — sie entspricht etwa 3,5 Monomeren, d. s. 7 Kettenglieder — zeigt an, dass wir es bei dem System Polyvinylalkohol-Wasser mit stark geknäuelten Fadenmolekülen zu tun haben, oder anders ausgedrückt, dass das von den Polyvinylalkohol-Molekülen eingesehlossene Wasser bereits bei relativ kleinen Polymerisationsgraden als vollständig immobilisiert angesehen werden darf. Um sich eine gewisse Vorstellung von den Verhältnissen zu machen, berechnen wir den mittleren End- zu End-Abstand $\sqrt{\bar{h}^2}$ für eine Molekel vom Polymerisationsgrad 1000. Wir finden dafür einen Wert von 147 Å, während die Länge der ausgezogenen Kette 2520 Å betragen müsste. Die ausgestreckte Form ist also mehr als 17mal länger als der mittlere End- zu End-Abstand. Zum Vergleich sei angeführt,

dass eine Zelluloseacetat-Moleköl vom Polymerisationsgrad 1000 in Aceton einen End- zu End-Abstand besitzt, der nur etwa siebenmal kleiner ist als die ausgestreckte Form (*H. Kuhn*, loc. cit.).

Zu dem auffallend niedrigen A_m -Wert sei noch bemerkt, dass es sich hierbei anscheinend um eine spezielle Eigenschaft wasserlöslicher Vinylpolymerer handelt. So erhält man zum Beispiel auch beim Polyvinylpyrrolidon trotz seiner grösseren sterischen Behinderung für die Länge des statistischen Vorzugselementes nur etwa 8 Å¹⁾.

Aus den experimentellen Daten der Tab. 2 lässt sich weiterhin auch die hydrodynamische Dicke der Kette zu

$$d_h = 4 \text{ \AA}$$

bestimmen. Die Unsicherheit dieses Wertes ist zwar um einiges grösser als die des statistischen Vorzugselementes A_m . Er ist aber mindestens grössenordnungsmässig richtig und stimmt gut mit der aus Strukturdaten zu berechnenden Dicke der Polyvinylalkoholmoleköl (ca. 5 Å) überein. Diese Tatsache kann unserer Meinung nach als Stütze für die Richtigkeit der Theorie von *Kuhn & Kuhn* aufgefasst werden.

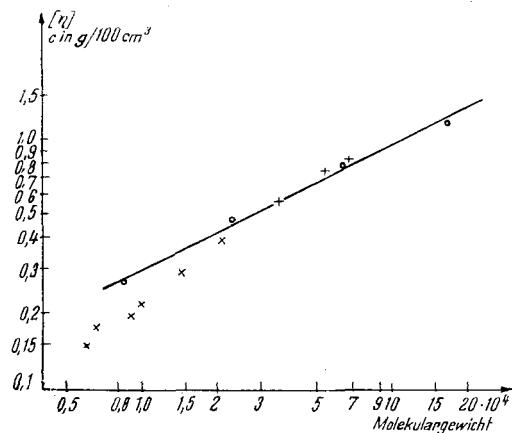


Fig. 7.

Viskositäts-Molekulargewichtsbeziehung für Polyvinylalkohol.

+ Werte von Staudinger & Warth x Werte von Flory & Leutner
○ Eigene Messungen.

2. Viskositäts-Molekulargewichts-Relation. a) Darstellung. In Fig. 7 ist die gefundene Beziehung zwischen Molekulargewicht und Viskosität für das System Polyvinylalkohol-Wasser in der üblichen doppelt-logarithmischen Auftragungsart dargestellt. In der Figur sind auch die früheren Messungen von *H. Staudinger*

¹⁾ Berechnet aus Angaben von *W. Scholtan* (Makrom. Ch. 7, 209, 1952), *J. Hengstenberg & E. Schuch* (Makrom. Ch. 7, 236, 1952) sowie *K. Dialer & K. Vogler* (Makrom. Ch. 6, 191, 1951).

& H. Warth¹⁾), die von uns für die Grenzwerte von p/c bzw. $\eta_{\text{spez}/c}$ für unendliche Verdünnung umgerechnet wurden, sowie die Messungen von P. J. Flory & F. S. Leutner²⁾ eingetragen. Wie man sieht, stimmen die Werte im Gebiet von etwa 20'000 bis 60'000 recht befriedigend überein. Dagegen weichen die von Flory & Leutner unterhalb dieses Bereiches gemessenen osmotischen Molekulargewichte ziemlich von unseren Werten ab.

Dazu ist zu sagen, dass erstens osmotische Messungen an Polyvinylalkohol in Wasser spezielle Schwierigkeiten machen³⁾; zweitens sind osmotische Messungen in dem Bereich von 6'000 bis etwa 15'000 wegen Diffusion durch die Membran nicht sehr genau. Gewisse Fehler können auch dann nicht genügend beseitigt werden, wenn man, wie die Autoren, die osmotischen Drucke linear auf den Zeitpunkt 0 extrapoliert. Es ist nämlich zu bedenken, dass am Anfang der Versuche die Anteile mit dem kleinsten Molekulargewicht (die ihrerseits bei der Mittelwertsbildung wieder besonders ins Gewicht fallen) besonders rasch durch die Membran diffundieren. Eine lineare Extrapolation auf den Zeitpunkt 0 liefert daher zu niedrige osmotische Drucke. Die daraus berechneten Molekulargewichte werden also demnach zu hoch sein, und zwar umso mehr, je niedriger im Absolutwert sie an sich sind. Im übrigen betonen Flory & Leutner selbst in ihrer Arbeit, dass die von ihnen angegebene Viskositäts-Molekulargewichtsbeziehung keinen Anspruch auf besondere Genauigkeit erhebt (siehe S. 884, loc. cit.).

Die von uns gefundene Viskositäts-Molekulargewichts-Relation lässt sich durch folgende Gleichung wiedergeben:

$$[\eta] = 3,0 \cdot 10^{-3} \cdot M^{0,5} \quad (\text{c in g/100 cm}^3) \quad [8]$$

$$\text{bzw. } [\eta] = 2,0 \cdot 10^{-2} \cdot P^{0,5}$$

b) *Deutung.* Es handelt sich also im Sinne der ersten Ansätze von Kuhn⁴⁾ und Mark⁵⁾ um sehr stark geknäuelte Fadenmoleküle. Dies steht ganz im Einklang mit den Ergebnissen, die wir aus der Anwendung der Gleichungen von Kuhn & Kuhn auf die Sedimentation und Diffusion gewonnen haben.

Betrachtet man in diesem Zusammenhang Gleichung [7], so sieht man ohne weiteres, dass der Term $\sqrt{bP/A_m}$ infolge Kleinheit des Verhältnisses A_m/d_n schon bei kleinen Polymerisationsgraden gegenüber den anderen additiven Termen allein ausschlaggebend wird. Die Gleichung [7] reduziert sich daher in unserem Falle (völlig immobilisiertes Lösungsmittel) auf

$$[\eta] = 6,0 \cdot 10^{-3} \cdot N_t b^{\frac{3}{2}} A_m^{\frac{3}{2}} M_g^{-1} P^{\frac{1}{2}}. \quad [9]$$

Setzt man in diese Gleichung für A_m nun unseren Wert von $8,5 \cdot 10^{-8}$ ein, so findet man für

$$[\eta] = 0,84 \cdot 10^{-2} \cdot P^{0,5}.$$

¹⁾ H. Staudinger & H. Warth, J. pr. 155, 261 (1940).

²⁾ P. J. Flory & F. S. Leutner, J. Polym. Sc. 3, 880 (1948).

³⁾ R. H. Wagner, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 16, 520 (1944) sowie eigene unveröffentlichte Ergebnisse.

⁴⁾ W. Kuhn, Koll. Z. 68, 2 (1934); ibid. 76, 258 (1936).

⁵⁾ E. Guth & H. Mark, M. 65, 93 (1935).

Die Proportionalitätskonstante dieser Gleichung ist also fast 2 1/2 mal kleiner als die experimentell gefundene.

Nun bestehen über die Viskosität hochpolymerer Lösungen theoretische Ansätze von *P. Debye & A. M. Bueche*¹⁾ einerseits und *J. G. Kirkwood & J. Riseman*²⁾ andererseits, die wir hier ebenfalls in unsere Betrachtung einbeziehen wollen. Nach *Debye & Bueche* gilt für

$$[\eta] = (4\pi/3) R_s^3 \cdot (N_L/M) \cdot \varphi(\sigma),$$

wobei $\varphi(\sigma) = \frac{5}{2} \cdot \frac{1 + (3/\sigma^2) - (3/\sigma) \cotg h\sigma}{1 + (10/\sigma^2)[1 + (3/\sigma^2) - (3/\sigma) \cotg h\sigma]}.$

Die Werte für den „Wirkungsradius“ R_s und das sogenannte Abschirmungsverhältnis σ kann man aus Sedimentations- und Diffusionsmessungen gewinnen.

Nach *Kirkwood & Riseman* gilt:

$$[\eta] = (N_L \zeta b^{*2}/3600 \eta_0 M_g) \cdot P \cdot F(\lambda_0 P^{1/2}),$$

wobei $\lambda_0 = [\zeta/(6\pi^3)^{1/2} \eta_0 b^*]$

und $F(x) = (6/\pi^2) \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k^2} \cdot \frac{1}{1+x/k^2}.$

Die hier auftretende „effektive Bindungslänge“ b^* sowie der Reibungsfaktor des Monomeren ζ lassen sich ebenfalls aus den Sedimentations- und Diffusionsdaten berechnen.

In der folgenden Fig. 8 werden die Ergebnisse der 3 Theorien mit den experimentellen Daten verglichen. Wie man sieht, schliesst sich in unserem Falle die nach *Debye & Bueche* berechnete Kurve am besten den experimentellen Ergebnissen an. Die nach *Kirkwood & Riseman* berechneten Viskositätszahlen liegen höher und die nach *Kuhn & Kuhn* berechneten tiefer als unsere Messpunkte. Dazu ist zu bemerken, dass speziell der *Kuhn*'sche A_m -Wert, der seinerseits ziemlich empfindlich in die Viskosität eingeht (3/2-te Potenz), auf Fehler in der Sedimentations- und Diffusionsmessung empfindlich ist. Eine Fehlerabschätzung zeigt jedoch, dass man, um die theoretische Kurve mit den Messpunkten in Deckung zu bringen, gleichgerichtete Fehler bei Sedimentation und Diffusion in der Höhe von mindestens etwa 20% anzunehmen hätte. Derartige Fehler liegen aber sehr wahrscheinlich ausserhalb der in Betracht kommenden experimentellen Fehlergrenzen.

Die angeführten, aus den Sedimentations- bzw. Diffusionsdaten berechneten Konstanten sind auf Messfehler ziemlich empfindlich. Beispielsweise kann Kurve III durch gleichzeitiges Verkleinern aller Sedimentations- und Diffusionskonstanten um 25% annähernd mit Kurve II zur Deckung gebracht werden.

3. Berechnung des molaren Reibungsverhältnisses. Um Aussagen über die Form und Solvatation von Makromolekülen zu gewinnen, ist es üblich, aus den Sedimentations- und Diffusionsdaten die

¹⁾ *P. Debye & A. M. Bueche*, J. Chem. Phys. **16**, 573 (1948).

²⁾ *J. G. Kirkwood & J. Riseman*, J. Chem. Phys. **16**, 565 (1948).

sogenannten molaren Reibungsverhältnisse f/f_0 abzuleiten¹⁾, und mit äquivalenten Größen aus anderen Methoden, z. B. Viskosität zu vergleichen.

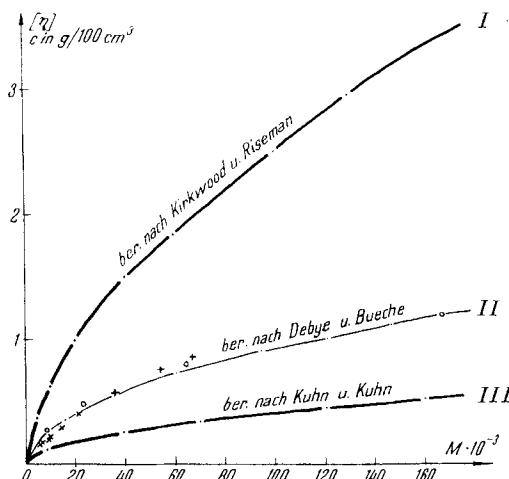


Fig. 8.

Vergleich der Viskositäts-Molekulargewichtsrelationen.

- Kurve I: berechnet nach Kirkwood & Riseman (effektive Bindungslänge $b^* = 9,1 \text{ \AA}$, Reibungsfaktor $\zeta = 3,7 \cdot 10^{-9} \text{ g/sec}$).
- Kurve II: berechnet nach Debye & Bueche (Abschirmungsverhältnis $\sigma = 30$).
- Kurve III: berechnet nach Kuhn & Kuhn ($A_m = 8,5 \text{ \AA}$, $d_h = 4 \text{ \AA}$).
- Messpunkte:
- + von Staudinger & Warth.
 - x von Flory & Leutner.
 - eigene Messungen.

Für Proteinmolekülen, deren f/f_0 nur wenig von 1 abweicht, kann man nach J. L. Oncley²⁾, insbesondere bei Heranziehung von Röntgen-, Kristalldichten- und dielektrischen Dispersionsmessungen, auf diese Weise auch gewisse Aussagen über die Molekelgestalt und das ungefähre Ausmass der Solvatation machen. Wendet man diese Methodik jedoch auf Kettenmolekülen in Lösung an, so stösst man sehr bald auf grosse Schwierigkeiten bei der physikalischen Interpretierung der gefundenen f/f_0 -Werte.

Betrachten wir als Beispiel unseren Fall, so finden wir aus Sedimentation und Diffusion Reibungsverhältnisse in der Grösse von 3 bis 4. Nach der früheren Anschauungsweise hätte man also, auch wenn man Solvataionen von mehreren hundert Prozent in Rechnung zieht,

¹⁾ Siehe dazu The Svedberg & K. O. Pedersen, „Die Ultrazentrifuge“, Dresden und Leipzig 1940, speziell auch die Artikel von E. O. Kraemer & J. B. Nichols sowie von R. Signer. Als theoretische Grundlage dienen dabei Beziehungen, die man für starre Rotationsellipsoide mit und ohne Solvatation abgeleitet hat.

²⁾ J. L. Oncley, Ann. New York Acad. Sc. 41, 121 (1941).

sehr hohe Asymmetriefaktoren (Achsenverhältnisse) in der gelösten Molekel anzunehmen. Dem widerspricht aber der äusserst niedrige Exponent (0,5) in der Viskositäts-Molekulargewichtsbeziehung. Darauf müssen im Gegenteil besonders stark gekrümmte, also eher Kugelform aufweisende Molekeln in Lösung vorhanden sein.

Die erwähnten neueren theoretischen Ansätze von *Kuhn & Kuhn* beseitigen diese Schwierigkeiten und gestatten, speziell für den bei uns vorliegenden Fall völlig immobilisierten Lösungsmittels, einen einfachen Ausdruck für das molare Reibungsverhältnis abzuleiten, wie im folgenden gezeigt werden soll.

Wir setzen $f = FN_L/u$ (F = Reibungskraft bei Translationsbewegung, u = Geschwindigkeit) und analog $f_0 = F_0 N_L/u$, wobei F_0 gemäss dem *Stokes'schen* Gesetz als

$$F_0 = 6 \pi \eta_0 R_0 u \quad [10]$$

zu setzen ist. Unter R_0 haben wir den Radius einer kompakten, kugelförmig gedachten Molekeln gleichen Molekulargewichtes zu verstehen. Drücken wir R_0 als Funktion von P aus, so können wir schreiben:

$$R_0 = \left(\frac{3 M_g v_{part}}{4 \pi N_L} \cdot P \right)^{\frac{1}{3}}. \quad [11]$$

Für die Reibungskraft F liefert die Theorie bei Annahme völliger Lösungsmittel-Immobilisierung folgenden Ausdruck (*H. Kuhn, loc. cit.*):

$$F = 10,0 \cdot N_m^{-\frac{1}{2}} \eta_0 u b \cdot P, \quad [12]$$

wobei N_m die Anzahl der statistischen Vorzugselemente in der Molekel darstellt und als bP/A_m gegeben ist.

Wir können nun nach Einsetzen und Umformen die Gleichungen für das molare Reibungsverhältnis f/f_0 anschreiben. Es ergibt sich:

$$f/f_0 = 0,855 \cdot G \cdot P^{\frac{1}{6}}, \quad [13]$$

wobei $G = M_g^{-\frac{1}{3}} v_{part}^{-\frac{1}{3}} N_L^{\frac{1}{3}} b^{\frac{1}{2}} A_m^{\frac{1}{2}}$ bedeutet.

Das molare Reibungsverhältnis f/f_0 ist also bei grossen Molekulargewichten bzw. vollständiger Immobilisierung des Lösungsmittels proportional der 6. Wurzel aus dem Polymerisationsgrad. Die Proportionalitätskonstante hängt von der Wurzel aus der Länge des statistischen Vorzugselementes ab.

In unserem Falle (Polyvinylalkohol-Wasser) ergibt sich folgende Beziehung für das molare Reibungsverhältnis:

$$f/f_0 = 1,04 \cdot P^{\frac{1}{6}}. \quad [14]$$

Wie genau diese Beziehung die experimentellen Ergebnisse wieder gibt, bzw. wie weit das Postulat einer vollständigen Lösungsmittelimmobilisation in unserem Falle erfüllt ist, soll Tab. 3 veranschaulichen.

Wie man aus der Tab. ersieht, ist die Annäherung durch Gleichung [14] bei den höheren Polymerisationsgraden recht befriedigend. Dagegen ist bei der Fraktion mit dem niedrigsten Molekulargewicht bereits eine Abweichung von etwa 10% zu merken. Bei diesem niedrigen Polymerisationsgrad sind also die Molekülknäuel bis zu einem gewissen Grad noch durchspült.

Tabelle 3.

Fraktion	252 A 3/B	243 B ₁ /B ₂ /4	208 B ₁ /IA/1a	530/1
f/f ₀ exper. .	2,28	2,82	3,47	4,00
f/f ₀ nach [14]	2,50	2,96	3,51	4,12

Allgemein gesehen geht aus diesen Betrachtungen hervor, dass man davon abgehen muss, die molaren Reibungsverhältnisse von Kettenmolekülen in Lösung stereotyp als Asymmetriefaktoren zu interpretieren¹⁾. Sie lassen sich, wie unser Beispiel zeigt, unter gewissen Voraussetzungen ganz zwanglos auf Grund der neueren Theorien als Auswirkungen der sterischen und energetischen Beeinflussung der benachbarten Teile in der gelösten Kettenmolekel erklären und bei Kenntnis des Ausdruckes A_m, der das experimentelle Mass für diese Beeinflussung darstellt, mit Hilfe einfacher Formeln berechnen.

Experimenteller Teil.

1. **Fraktionierbeispiel** (vgl. Fig. 1). 500 g PVA „Lonza“ 20/20 wurden unter Röhren in ca. 4 l heissem Wasser gelöst, auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Volumen mit Wasser auf 5 l eingestellt.

Die Lösung wurde nun im Thermostaten durch Zutropfen von Aceton unter Röhren in 3 Fraktionen aufgeteilt.

Fraktion A. Im Verlaufe von 2 3/4 Std. wurden zur PVA-Lösung unter Röhren 4,55 l Aceton zugetropft. Nach 15 Min. hatte sich das Ausgefällte so abgesetzt, dass der grösste Teil der Mutterlauge abdekantiert werden konnte. Durch Zentrifugieren des Rückstandes wurde noch eine weitere Menge der Mutterlauge abgetrennt.

Fraktion B. Zur Mutterlauge der Fraktion A wurden im Verlaufe einer halben Stunde 1,2 l Aceton zugesetzt, wobei sich eine zähe Masse, die Fraktion B, abschied, welche 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen wurde. Nach dieser Zeit konnte die überstehende Mutterlauge abgegossen werden.

Fraktion C. Die Mutterlauge der Fraktion B wurde vom Aceton befreit und die erhaltene wässrige Lösung, welche die Fraktion C enthält, unter verminderter Druck auf ca. die Hälfte eingedampft.

Weitere Trennung der A-Fraktion. Die gelatinöse Masse der Fraktion A wurde unter Röhren mit ca. 2 l heissem Wasser gelöst, abgekühlt und auf ein Volumen von 2,6 l eingestellt.

Im Verlaufe von 5/4 Std. wurden 1,9 l Aceton zugetropft. Das Ausgefällte musste abzentrifugiert werden. Fraktion A1, die in Lösung aufbewahrt und nicht isoliert wurde.

Zur abzentrifugierten Mutterlauge der Fraktion A1 wurde durch Zutropfen von 350 cm³ Aceton die Fraktion A2 gewonnen. Nach dem Abzentrifugieren wurde sie in Wasser aufgenommen und als Lösung aufbewahrt.

¹⁾ Siehe dazu auch H. Kuhn, Habilitationsschrift, Basel 1946.

Die Mutterlauge der Fraktion A2 enthält die Fraktion A3. Diese wurde nach Entfernen des Acetons weiter aufgeteilt.

Zerlegung der Fraktion A3. Die Lösung von A3 wurde mit Wasser auf 450 cm³ eingestellt, mit steigenden Mengen Aceton versetzt und in vollständig analoger Weise wie oben beschrieben, in folgende 3 Subfraktionen aufgeteilt:

- A 3/I benötigte 420 cm³ Aceton,
- A 3/II zusätzlich 120 cm³ Aceton,
- A 3/III als Mutterlauge.

Die Aufarbeitung dieser Fraktionen zu fester Substanz geschah in der Weise, dass man die Gallerien in möglichst wenig Wasser aufnahm, wenn nötig filtrierte und unter Rühren in das 4- bis 5-fache Volumen Aceton eintropfte, den entstandenen faserigen Niederschlag abpresste und bei ca. 90° ca. 16 Std. unter verminderterem Druck trocknete.

Zur Weiterverarbeitung der einzelnen Fraktionen gemäss Fig. 1 wurde nach völlig analoger Weise vorgegangen.

In der nachfolgenden Tab. 4 finden sich die Ausbeuten, Viskositätszahlen und die gemäss Gleichung [8] viskosimetrisch bestimmten Molekulargewichte der Endprodukte zusammengestellt¹⁾.

Tabelle 4.

Fraktion	Ausbeuten in g	[η]	Molekulargewicht nach [8]
A 1	nicht isoliert	—	—
A 2	nicht isoliert	—	—
A 3/I	6,2	0,450	22 600
A 3/II	18,0	0,300	10 000
A 3/III	5,0	0,120	1 600
B 1/I A	21,0	0,650	47 000
B 1/I B	22,0	0,600	40 000
B 1/I C	9,1	0,380	16 100
B 1/II A	19,4	0,500	27 700
B 1/II B	6,4	0,435	21 100
B 1/III	6,5	0,220	5 400
B 2/I A	37,0	0,485	26 100
B 2/I B	7,2	0,320	11 300
B 2/II A	21,0	0,500	27 700
B 2/II B	9,7	0,450	22 600
B 2/III	7,9	0,250	7 000
B 3/I	10,7	0,205	4 700
B 3/II	3,2	0,140	2 200
B 3/III	2,2	0,080	710
C 1/I A	43,0	0,270	8 100
C 1/I B	8,5	0,210	5 100
C 1/II	15,3	0,285	9 000
C 1/III	9,6	0,160	2 700
C 2	nicht isoliert	—	—
C 3	nicht isoliert	—	—

¹⁾ Solche Fraktionen können unmittelbar zur Herstellung von definierten Schwefelsäureestern verwendet werden, vgl. F. Patat & K. Vogler, Helv. loc. cit. In dieser zitierten Arbeit wurden die Molekulargewichte nach den Unterlagen von P. J. Flory & F. S. Leutner bestimmt.

Die in den Tab. 1 und 2 und Fig. 2 aufgeführten PVA-Fraktionen wurden analog diesem Fraktionierbeispiel hergestellt. Die Fraktionen 530/1 und 530/2 hingegen wurden durch wiederholtes Umfällen von PVA 44/20 „Lonza“ gewonnen und stellen Spitzenfraktionen dar.

2. Viskositätsmessungen. Für die Viskositätsbestimmungen wurden die einzelnen Fraktionen nach Isolierung und Trocknung gemäss Fraktionierbeispiel noch zusätzlich 2 Std. über P_2O_5 bei ca. 80° im Hochvakuum getrocknet. Die Viskositätszahlen wurden bei $25,0^\circ \pm 0,05^\circ$ im Thermostaten mit Ostwald'schen Viskosimetern bestimmt. Zur Gewinnung des Grenzwertes durch Extrapolation wurden die η_{spes}/c -Werte von 3 Konzentrationen, z. B. 1,0, 0,5 und $0,25\text{ g}/100\text{ cm}^3$ herangezogen. Bei kleinen Viskositätswerten wurden die Konzentrationen zur Verringerung des Messfehlers auf ca. 2,0, 1,0 und $0,5\text{ g}/\text{cm}^3$ erhöht. Bei sorgfältiger Arbeit und bei Reinigung der Viskosimeter mit heissem, dest. Wasser waren die Messresultate innerhalb der Fehlergrenze (ca. $\pm 0,005$ für die $[\eta]$ -Werte) reproduzierbar.

3. Sedimentation. Die Sedimentationskonstanten wurden in der luftgetriebenen Phywe-Ultrazentrifuge bei einem mittleren Schwerefeld von $180'000$ Erdschweren bestimmt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug hierbei $50'000$ U/Min. und wurde mit einem mechanischen Tourenzähler gemessen, dessen Genauigkeit im Anschluss an die Versuche mit Hilfe eines Oszillographen durch Vergleich mit dem Kammerton a als Frequenznormale sichergestellt wurde. Die Zellentemperatur wurde mit einem speziell geeichten Thermoelement bestimmt und betrug im Durchschnitt etwa 28° . Zur Korrektur für die Fehler, infolge der Bespülung der Vakuumkammer mit Wasserstoff, wurde der von R. Cecil & A. Ogston¹⁾ ermittelte Korrekturfaktor von 0,978 verwendet.

Die Aufzeichnung der Sedimentationsdiagramme geschah mit Hilfe eines Philpot-Svensson-Systems. Die Diagramme wurden mit einem Messmikroskop ausgemessen und die in der üblichen Weise korrigierten 50%-Punkte (Sedimentationsweg der Gipfelhalbierenden) gegen die Sedimentationszeit aufgetragen. Aus der Neigung der sich ergebenden Geraden wurden die Sedimentationskonstanten berechnet und auf Standardbasis korrigiert. Vergleichende Untersuchungen ergaben, dass die Genauigkeit der Bestimmung des Sedimentationsweges mit der Philpot-Svensson-Methode unter unseren Bedingungen mindestens so gross ist wie die der früher ausschliesslich benützten Lamm'schen Skalenmethode.

4. Diffusion. Die Diffusionskonstanten wurden in der von G. Bergold²⁾ modifizierten Lamm'schen Zelle bei 25° bestimmt. Die Aufzeichnung der Diffusionskurven geschah ebenfalls auf optischem Wege mit Hilfe einer Philpot-Svensson-Anordnung. Die Kurven wurden im Messmikroskop in der Weise ausgemessen, dass der Abstand der Wendepunkte, die gleichzeitig mit Hilfe eines Okularmikrometers zu bestimmen waren, ermittelt wurde. Die weitere Auswertung geschah in der üblichen Weise auf graphischem Wege mit nachfolgender Anbringung der nötigen Korrekturen zur Umrechnung auf die Standardbasis. Bei einigen Versuchen wurden außerdem die Diffusionskonstanten nach der Flächen-Methode ermittelt. Hierzu wurden die Philpot-Svensson-Aufnahmen auf Millimeterpapier projiziert (linearer Vergrösserungsfaktor 5,78) und mit Bleistift nachgezogen. Die Kurvenhöhen wurden durch Ausmessen, die Flächen durch Wägen der ausgeschnittenen Millimeterpapier-Flächen bestimmt.

5. Spezifisches Volumen. Das (scheinbare) partielle spezifische Volumen wurde pyknometrisch an einer sorgfältig getrockneten Fraktion (Molekulargewicht 8'000) in 0,5-proz. Lösung bei 25° gemessen. Als Mittel von 3 Parallelversuchen zu je 3 Einzelmessungen ergab sich ein Wert von $0,748 \pm 0,005$.

SUMMARY.

Four selected fractions of polyvinyl alcohol are investigated by viscosity, sedimentation, and diffusion measurements. The concentration dependance of these values agrees with well-known formulae.

¹⁾ R. Cecil & A. Ogston, Biochem. J. **43**, 592 (1948).

²⁾ G. Bergold, Z. Naturforschg. **1**, 100 (1946).

The homogeneity of these fractions is characterized by means of sedimentation photographs.

The results of our measurements are evaluated to support the validity of more modern theories. Out of the relation between molecular weight and sedimentation constants the length of the preferential element A_m and the hydrodynamical thickness of the chain d_h are calculated according to the work of *Kuhn & Kuhn*. The results are found to be $8,5 \cdot 10^{-8}$ cm for A_m and $4 \cdot 10^{-8}$ cm for d_h . The viscosity-molecular weight relation is graphically evaluated in the usual double logarithmic form, which runs:

$$[\eta] = 3,0 \cdot 10^{-3} \cdot M^{0,5}.$$

Among the theoretical statements for the calculations of this relationship the one of *Debye & Bueche* agrees most closely with our experimental results.

An expression for the molar frictional ratio f/f_0 is derived for the special case of total immobilisation of the solvent. For this ratio proportionality to the sixth root is found according to the theories mentioned. In view of this we point to the fact that comparatively high f/f_0 -values can be well explained on the strength of the modern theories and have not to be interpreted simply as asymmetric factors.

Wissenschaftliche Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel.

114. Synthesen in der Biotinreihe. III. DL-epi-Biotin, DL-epi-allo-Biotin und zur Konfiguration der Biotinisomeren¹⁾

von C. A. Grob und H. von Sprecher.

(14. III. 52.)

Wir beschreiben im Folgenden die Synthese zweier Isomeren des Biotins (I), nämlich des DL-epi-Biotins und des DL-epi-allo-Biotins. Diese vor mehreren Jahren durchgeföhrten Arbeiten laufen auf die Synthese zweier isomerer 2-(ω -Carboxybutyl)-3,4-diamino-thiophane (IXb) hinaus. Die vier möglichen Racemate dieser Struktur, deren wahrscheinliche Konfigurationen weiter unten diskutiert werden, sind seither in der Literatur beschrieben worden²⁾.

Die vorliegenden Synthesen, deren Stufen durchwegs mit befriedigenden Ausbeuten verliefen, gehen von ω -Carbomethoxyvaleral-

¹⁾ II. Mitteilung, Helv. **33**, 1776 (1950).

²⁾ Zusammenfassungen dieser Arbeiten finden sich in Annual Reports, **41**, 217 (1944), **43**, 239 (1946), **45**, 220 (1948).