

464. H. Kili ani und F. Herold: Ueber Dioxy-propenyltricarbonsäure und  $\alpha,\gamma$ -Dioxy-glutarsäure.

[Aus der medicin. Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 15. Juli 1905.)

Dioxypropenyltricarbonsäure wurde von Kili ani als Oxydationsproduct des Isosaccharins (gewonnen<sup>1)</sup>); sie spaltet beim Erhitzen Kohlendioxyd ab und geht über in eine Dioxyglutarsäure<sup>2)</sup>, welche damals als die  $\alpha,\gamma$ -Verbindung aufgefasst wurde, weil sie verschieden war von der  $\alpha,\beta$ -Dioxyglutarsäure, welche man aus der Glutaconsäure darstellen kann. Diese Beweisführung wurde zwar bisher von keiner Seite beanstandet, sie ist aber nicht einwandfrei, denn die Verschiedenheit der beiden Dioxysäuren könnte auch durch stereochemische Verhältnisse bedingt sein. Dass mit jener Schlussfolgerung aber doch das Richtige getroffen worden war, ergibt sich aus einer viel später erschienenen Arbeit von Ruff und Meusser<sup>3)</sup>. Diese haben aus dem Isosaccharin durch Oxydation mit Hydroperoxyd eine Pentose gewonnen, welcher nach der Analyse ihres Benzylphenylhydrazons die Formel  $C_5H_{10}O_4$  zukommt; dies ist aber nur möglich, wenn im Isosaccharin ein Hydroxyl am  $\alpha$ -Kohlenstoff steht; würde sich das Hydroxyl am  $\beta$ -Kohlenstoff befinden, so müsste ein Zucker  $C_5H_{10}O_5$  auftreten.

Nach anderer Richtung war aber eine erneute, genauere Untersuchung der  $\alpha,\gamma$ -Dioxyglutarsäure von Wichtigkeit: Digitalose<sup>4)</sup>,  $C_7H_{14}O_5$ , Digitoxose<sup>5)</sup>,  $C_6H_{12}O_4$ , und Antiarose<sup>6)</sup>,  $C_6H_{12}O_5$ , werden gegenwärtig hier untersucht; ihre Formeln lassen es möglich erscheinen, dass bei ihrer Oxydation eine Dioxyglutarsäure auftritt; diese kostbaren Zuckerarten stehen aber begreiflicher Weise nur in sehr kleinen Mengen zur Verfügung, und die Wahrscheinlichkeit, mit diesem Material ihre Constitution aufzuklären, wird natürlich um so grösser sein, je genauer die Eigenschaften der theoretisch möglichen Abbauprodukte bekannt sind. Nun findet sich aber gerade nach dieser Richtung in der früheren Beschreibung der  $\alpha,\gamma$ -Dioxyglutarsäure eine empfindliche Lücke. Die Säure besass keinen bestimmten Schmelzpunkt (Erweichen von  $106^\circ$  bis zu unbestimmt höherer Temperatur). Auch sonst blieb mancherlei zu ergänzen und zu verbessern, wie sich

<sup>1)</sup> Diese Berichte 18, 631 [1885].      <sup>2)</sup> Diese Berichte 18, 2514 [1885].

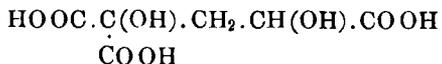
<sup>3)</sup> Diese Berichte 35, 2367 [1902].

<sup>4)</sup> Arch. für Pharm. 230, 257 [1892].

<sup>5)</sup> Arch. für Pharm. 233, 299 [1895]; 237, 446 [1899].

<sup>6)</sup> Arch. für Pharm. 234, 450 [1896].

aus dem Folgenden ergibt. Da jetzt über die Constitution der früher Dioxypentenyltricarbonsäure benannten Verbindung kein Zweifel mehr bestehen kann:



dürfte sie, entsprechend der Nomenclatur in Richter's Lexikon, richtiger als  $\alpha, \gamma$ -Dioxypentan- $\alpha, \alpha, \gamma$ -tricarbonsäure zu bezeichnen sein.

Darstellung und Eigenschaften der dreibasischen Säure und ihrer Salze. An Stelle des früher benutzten freien Isosaccharins (Lactons) wird besser direct dessen Calciumsalz der Oxydation unterworfen und die Menge der concentrirten Salpetersäure auf 2 Th. herabgemindert; bei wiederholter Benutzung hat sich folgendes Verfahren bestens bewährt:

Je 50 g isosaccharinsaures Calcium (sorgfältig ausgewaschenes und an der Luft getrocknetes Rohproduct aus Milchzucker<sup>1)</sup>) werden mit 100 g Salpetersäure (1.4) 24 Stunden auf 35°, dann 24 Stunden auf 45° und endlich ebenso lange auf 45–50° erwärmt; dabei bilden sich derbe Krusten von oxalsaurem Calcium. Bei Verarbeitung grösserer Mengen vereinigt man nun eine beliebige Anzahl von solchen Oxydationsmischungen, verdünnt auf ein bestimmtes Volumen und lässt noch 12 Stunden stehen, wobei sich eine weitere Menge Oxalat absetzt. In einer Probe der klar gewordenen Lösung bestimmt man hierauf durch Titration ohne Erwärmen den Gehalt an freier Säure; hieraus wird die entsprechende Menge Calciumcarbonat berechnet, diese allmählich zur vorher filtrirten Hauptlösung (in einem Kolben) gegeben und dabei gegen Schluss auf oder besser in kochendem Wasser erhitzt. Wenn richtig gearbeitet wird, soll höchstens am Ende der Operation ein Niederschlag von neutralem Calciumsalz entstehen. Dann spült man in eine Schale und fügt unter ständigem Verdampfen auf dem Wasserbade Kalkwasser hinzu, bis zur bleibenden, fast neutralen Reaction. Hierbei scheidet sich erst die Hauptmenge des zu gewinnenden Calciumsalzes ab, seine Menge wird noch etwas vermehrt, wenn schliesslich die etwas erkaltete Mischung mit 10 Gew.-Procent Alkohol

<sup>1)</sup> Bei der Behandlung des Milchzuckers mit Calciumhydrat bildet sich in den Flaschen ein reichlicher Bodensatz, welcher früher als »basische Calciumsalze« bezeichnet und meist einfach beseitigt wurde. Hr. Dr. Loeffler hat gefunden, dass jener Niederschlag reichlich isosaccharinsaures Calcium neben Carbonat enthält, und wir haben festgestellt, dass das isosaccharinsaure Calcium leicht daraus zu gewinnen ist nach folgendem Princip: Calcium-Bestimmung in einer Probe; aus der Differenz (gegenüber reinem Isosaccharinat) Berechnung des Carbonats; Anrühren des Hauptmaterials mit soviel verdünnter Essigsäure, als dem Carbonat entspricht; Absaugen und Auswaschen mit nicht zuviel Wasser.

vermischt und erst nach 12 Stunden dem Abnutzen unterworfen wird. Der Calciumsalz-Niederschlag wird auf der Nutsche zuerst mit Wasser, dann mit 50-, schliesslich mit 95-proc. Alkohol gewaschen und auf Thon getrocknet. In einer Probe desselben wird das Calcium bestimmt (meist 18–20 pCt.), darauf die Hauptmenge des neutralen Calciumsalzes möglichst genau gewogen, mit 5 Theilen Wasser und soviel Oxalsäure versetzt, dass dadurch zwei Drittel des Gesamt-Calciums gebunden und abgeschieden werden. Die Umsetzung hat bei Zimmertemperatur zu erfolgen: zweckmässig beschleunigt man sie mittels Schüttelmaschine. Die vom Oxalat getrennte Lösung des sauren Calciumsalzes muss nun bis auf ca. 1.5 Th. (bezogen auf das verwandte neutrale Salz) concentrirt werden, damit eine genügende Krystallisation entsteht: directes Verdampfen ist wegen der möglichen Abspaltung von Kohlensäure unzulässig; andererseits ist aber hier auch die Anwendung der Vacuum-Destillation bedenklich, weil sie selten ohne locale Ueberhitzung durchgeführt werden kann. Sehr gut und verhältnissmässig rasch gelingt jedoch die Verdunstung der Lösung in flachen Schalen, welche man auf ein grosses Wasserbad so setzt, dass sie möglichst weit vom Wasser berührt werden; wenn dessen Temperatur beständig auf 30–40° erhalten wird, können in 24 Stunden leicht 250–300 g Wasser zur Verdunstung gebracht werden. Aus der entsprechend concentrirten Lösung krystallisirt langsam (in 2–3 Tagen) das saure Calciumsalz der  $\alpha, \gamma$ -Dioxy-propan- $\alpha, \alpha, \gamma$ -tricarbonsäure in festen Krusten (meist dünne Prismen) aus; häufiges Rühren befördert sehr die Abscheidung. Das Salz wird durch Absaugen und Waschen mit (nicht zuviel!) Wasser sofort analysenrein erhalten; die Mutterlaugen liefern bei weiterer Verdunstung noch mehr davon (Ausbeute ca. 45–50 pCt. vom neutraler Salze).

Kilian hat früher in solchem Calciumsalze 8.77 pCt. Calcium gefunden und deshalb einfach die Formel  $(C_6H_7O_8)_2Ca$  angenommen; wir fanden bei den jetzt bereiteten Salzen mehrmals den gleichen Metallgehalt, noch öfter aber nur 7.8 pCt. Calcium, und eine Titration lehrte ferner, dass das Salz eine Lactonbindung enthält; folglich muss obige Formel umgewandelt werden in  $(C_6H_5O_7)_2Ca \cdot 2H_2O$  (ber. 8.83 pCt. Ca) und das metallärmere Salz ist  $(C_6H_5O_7)_2Ca \cdot 5H_2O$  (ber. 7.80 pCt. Ca).

0.9876 g lufttrockne Sbst. + 20 Th.  $H_2O$  + Phenolphthalein verbrauchten 40 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge bis zur Rothfärbung; beim Erhitzen auf dem Wasserbade aber noch 37.5 ccm bis zur bleibenden Endreaction, also zusammen 77.5 ccm. Ber. für  $(C_6H_5O_7)_2Ca \cdot 5H_2O$ : 2 NaOH 38.9 ccm, für 4 NaOH 77.8 ccm.

Dem Lactoncharakter dürfte auch zuzuschreiben sein, dass das Salz so auffallend langsam auskrystallisirt. Die Lactonbindung entsteht bei der einzuhaltenden niedrigen Temperatur nur äusserst langsam.

0.2006 g lufttr. Sbst.: 0.2084 g  $CO_2$ , 0.0752 g  $H_2O$ .

$(C_6H_5O_7)_2Ca \cdot 5H_2O$ . Ber. C 28.33, H 3.96

Gef. » 28.33, » 4.19.

Das Salz<sup>1)</sup> verliert beim Erhitzen auf 100—120° rasch über 24 pCt., wobei ausser Wasser auch schon Kohlensäure entweicht, aber nicht so, dass der Erhitzungsrückstand einfach saures dioxyglutarsaures Calcium wäre und direct auf Dioxyglutarsäure verarbeitet werden könnte. Durch Zerlegung einer grösseren Menge des sauren Calciumsalzes der dreibasischen Säure bei gewöhnlicher Temperatur und Verdunstung im Vacuum haben wir die freie  $\alpha, \gamma$ -Dioxypropan- $\alpha, \alpha, \gamma$ -tricarbonsäure zunächst als dicken Syrup gewonnen, der im Gegensatz zu der älteren Beobachtung leicht theils tafelförmige, theils prismatische Krystalle abschied; diese zerflossen aber an der Luft (z. B. schon auf dem Objectglase) alsbald wieder zum Syrup.

Das neutrale Natriumsalz liefert in der Concentration 1 : 10 nach Zugabe des berechneten Kupfernitrats in Lösung 1 : 2 innerhalb 12—18 Stunden hellblaue Körner des Kupfersalzes, leicht auszuwaschen, an der Luft rasch constant werdend, wasserfrei:

0.3594 g lufr. Sbst.: 0.1424 g CaO.

(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>8</sub>)<sub>2</sub>Cu<sub>3</sub>. Ber. Cu 31.76. Gef. Cu 31.66.

Neutrale Alkalisalzlösung, vermischt mit der berechneten Menge Chininchlorhydrat (dieses gelöst in 5 Theilen heissen Wassers) giebt rasch prächtige Nadelbüschel des neutralen Chininsalzes, Schmp. 142°, leicht abzusaugen und leicht umzukrystallisiren aus kochendem Wasser.

0.2056 g Sbst.: 0.4854 g CO<sub>2</sub>, 0.135 g H<sub>2</sub>O. — 0.155 g Sbst.: 9.5 ccm N (17°, 752 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>8</sub>.3C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O. Ber. C 64.13, H 7.01, N 6.82.  
Gef. » 64.45, » 7.35, » 7.02.

Darstellung der  $\alpha, \gamma$ -Dioxyglutarsäure. Wir haben wiederholt versucht, zur Gewinnung dieser Säure die vorherige Isolirung der dreibasischen Säure ganz zu umgehen, indem wir nach beendigter Oxydation des Isosaccharins die Temperatur so hoch steigerten, dass beträchtliche Kohlensäureentwicklung erfolgte. Aus dem hierbei verbleibenden Syrup vermochten wir aber weder eine directe Krystallisation der gesuchten Dioxyglutarsäure, noch eine befriedigende Menge ihres schwer löslichen und gut krystallisirenden Calciumsalzes zu ge-

<sup>1)</sup> Da das reine Salz zur völligen Auflösung mehr als 20 Theile Wasser bedarf, versuchten wir, seine Gewinnung zu vereinfachen durch Auflösung des neutralen Salzes in der berechneten Menge Salzsäure (1.1), wovon nur ca. 1 Gew.-Theil nöthig ist; es krystallisirt dann in 2—3 Tagen wohl saures Salz aus, aber zu wenig, und die Ausbeute wird noch geringer dadurch, dass zur völligen Beseitigung des Chlorcalciums das Waschen hier mit wesentlich mehr Wasser durchgeführt werden muss.

winnen. Wir gingen deshalb von dem nach obiger Vorschrift bereiteten, reinen, sauren Calciumsalze der dreibasischen Säure aus und verbesserten die frühere Methode in der Richtung, dass nicht mehr die syrupförmige Säure auf 120° erhitzt, sondern dieselbe in 50 procentiger, wässriger Lösung am Rückflusskühler gekocht wird. Dies führt zu weit reinerem und direct krystallisirbarem Product; der früher nöthige Umweg über das Calciumsalz der Dioxyglutarsäure fällt dadurch weg.

1 Theil saures Calciumsalz der dreibasischen Säure + ber.  $C_2O_4H_2 \cdot 2H_2O$  + 10 Theile Wasser werden  $\frac{1}{2}$  Stunde auf kochendem Wasser erhitzt (unter öfterem Umschwenken), die Lösung wird abgesaugt, in tarirter Schale bis auf wenig mehr als 1 Theil eingedampft, in einen Kolben gespült, dabei verdünnt bis zu 1.5 Theilen und nun  $2\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflusskühler zum Kochen erhitzt, wobei sich reichlich Kohlensäure entwickelt, die Lösung aber höchstens schwach gelb wird. Verdampft man sie dann zum Syrup und concentrirt diesen noch etwas im Vacuum, so beginnt bald Krystallisation, welche in einigen Tagen noch zunimmt und nach kräftigem Absaugen ohne Nachwaschen ca. 18 pCt. der theoretischen Ausbeute beträgt.

Die rohen Krystalle verhalten sich beim Erhitzen im Capillarrohr ganz wie Kiliani's früheres Material: Erweichen von 106° ab, Schmelzen erst bei viel höherer Temperatur. Rührt man aber diese Krystalle mit  $\frac{1}{3}$  ihres Gewichtes Wasser an, saugt nach  $\frac{1}{4}$  Stunde wieder kräftig ab und presst schliesslich noch zwischen Filtrirpapier, so zeigt die so gereinigte Säure den constanten Schmp. 164—165° und diese Krystalle sind ein Lacton der  $\alpha, \gamma$ -Dioxyglutarsäure.

0.2394 g vacuumtr. Subst.: 0.3394 g  $CO_2$ , 0.099 g  $H_2O$ .

$(C_5H_6O_5)_2 \cdot H_2O$ . Ber. C 38.69, H 4.54.

Gef. » 38.67, » 4.62.

Titration: 0.2126 g werden nach Zusatz von 15.4 cem  $\frac{1}{10}$  n. Lauge alkalisch, beim folgenden Erhitzen aber wieder sauer und verbrauchen noch 13 cem bis zur bleibenden Neutralisation, zusammen also 28.4 cem. Ber. für 2NaOH: 13.7 cem, für 4NaOH 27.4 cem.

0.591 g verbrauchen ebenso 39 cem und dann noch 37.5 cem. Ber. je 35.1 cem.

Dass nicht etwa eine bimolekulare Verbindung  $C_{10}H_{14}O_{11}$  vorliegt, beweist die Mol.-Gew.-Bestimmung in Eisessig: 0.1462 g Subst. in 10 g Eisessig: E = 0.325°, M gef. 175; ber. für  $C_5H_6O_5$  146, für  $C_{10}H_{14}O_{11}$  310.

Calciumsalz. Neutrale Natriumsalzlösung 1 : 30 + ber.  $CaCl_2$  in Lösung 1 : 10 liefert nach dem Reiben der Wand sofort schön ausgebildete, sechsseitige Täfelchen, auf welchen aber bald dichte Krystallbüschel anschliessen; das mit Wasser gewaschene Salz verwittert an der Luft; nach dem Erhitzen auf 100° besitzt es die früher von Kiliani ermittelte Zusammensetzung.

0.1496 g bei 100° getr. Sbst.: 0.1514 g CO<sub>2</sub>, 0.0538 g H<sub>2</sub>O. — 0.2698 g bei 100° getr. Sbst.: 0.069 g CaO.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Ca.H<sub>2</sub>O. Ber. C 27.25, H 3.66, Ca 18.23.

Gef. » 27.60, » 4.02, » 18.28.

**Zinksalz.** Natriumsalzlösung 1:30 + ber. ZnSO<sub>4</sub> in Lösung 1:10 auch bei kräftigem Reiben meist erst nach einigen Stunden Beginn der Krystallisation: schmale, elliptisch abgegrenzte Plättchen, an beiden Längsenden zugespitzt.

0.2806 g lufttrockene Sbst.: 0.0898 g ZnO. — 0.1744 g lufttr. Sbst.: 0.056 g ZnO.

2(C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Zn).3H<sub>2</sub>O. Ber. Zn 25.71. Gef. Zn 25.77, 25.80.

0.2538 g bei 100° getr. Sbst.: 0.0896 g ZnO.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Zn. Ber. Zn 28.69. Gef. Zn 28.36.

**Kupfersalz.** Natriumsalzlösung 1:15 + ber. CuSO<sub>4</sub> in Lösung 1:10, ebenfalls erst beim Reiben Ausscheidung: kurze Nadelchen, meist zu Büscheln vereinigt, nur schwach blau. Nach 6 Stdn. filtrirt, mit Wasser gewaschen, auf Thon und bei 100° getrocknet:

0.2390 g Sbst.: 0.0776 g CuO.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Cu.H<sub>2</sub>O. Ber. Cu 26.04. Gef. Cu 25.94.

Lactonfreie α, γ-Dioxyglutarsäure wird erhalten durch Zerlegung des Calciumsalzes mittels der äquivalenten Menge Oxalsäure und Verdunsten der filtrirten Lösung im Vacuum über Schwefelsäure: farblose Tafeln oder Prismen, welche bei ca 115° zu erweichen beginnen und erst über 120° zum eigentlichen Schmelzen kommen, unter sichtbarer Blasenbildung (wahrscheinlich Wasserdampf in Folge von Lactonbildung). Solches Material hatte Kiliani früher zu seiner Analyse benutzt, deren Resultate für C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub> sprachen. Die Titration lehrte, dass hier die wirkliche zweibasische Säure vorliegt:

0.2014 g verbrauchten sofort 24.1 cem  $\frac{1}{10}$  n. Lauge zur Neutralisation Ber. für C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 2NaOH 24.5 cem.

Zur etwaigen Identificirung eignet sich nach Obigem am besten die durch Kochen und directes Eindampfen gewonnene Lactonsäure (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O wegen ihres scharfen Schmelzpunktes.