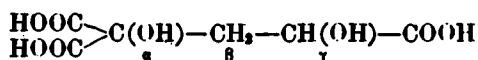


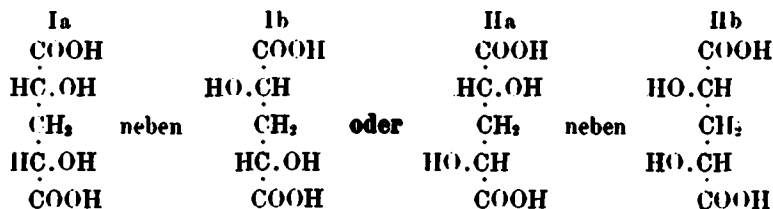
172. H. Kiliari und O. Matthes: Über α, γ -Dioxyglutarsäuren.

[Aus der medicin. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]
 (Eingeg. am 5. März 1907; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. W. Marckwald.)

Isosaccharinsäure liefert bei der Einwirkung von Salpetersäure eine dreibasische Säure mit 2 Carboxylen am gleichen Kohlenstoffatom¹⁾; das Oxydationsprodukt spaltet deshalb leicht Kohlendioxyd ab unter Bildung von Dioxyglutarsäure²⁾ und, diese muß ihre alkoholischen Hydroxyle in α, γ -Stellung enthalten, weil für die Isosaccharinsäure das (Gleiche nachgewiesen ist³⁾). Bisher war aber übersehen worden⁴⁾, daß jene Kohlensäureabspaltung die gleichzeitige Bildung von zwei Dioxyglutarsäuren veranlassen wird; in der Säure



ist nur das γ -Kohlenstoffatom asymmetrisch; durch die Beseitigung des einen Carboxyls erhält aber auch α die gleiche Eigenschaft; folglich können, je nach der ursprünglichen (noch nicht festgestellten) Konfiguration der dreibasischen Säure, entstehen:



Ia und IIb sind identisch; diese Dioxyglutarsäure muß optisch inaktiv sein, weil das ganze Molekül einen symmetrischen Aufbau besitzt; Ib und IIa sind optische Antipoden. Demnach hat man bei der erwähnten Kohlensäureabspaltung ein Gemisch von zwei α, γ -Dioxyglutarsäuren zu erwarten, bestehend aus der inaktiven Mesoform und einer der beiden aktiven Säuren. Die Richtigkeit dieser, zuerst von Windaus ausgesprochenen Auffassung wurde durch unsere Versuche bestätigt.

Da wir hierzu größerer Mengen der α, γ -Dioxypropan- α, α, γ -tricarbonsäure benötigten, haben wir in erster Linie nochmals geprüft,

¹⁾ Diese Berichte 18, 631 [1885]. ²⁾ Diese Berichte 18, 2516 [1885].

³⁾ Ebenda; ferner Ruff und Meusser, diese Berichte 35, 2367 [1902].

⁴⁾ Kiliari und Herold, diese Berichte 38, 2671 [1905].

ob zu deren Gewinnung die Oxydation des Isosaccharinlactons (1 Teil + zwei Teile konzentrierte Salpetersäure) oder die direkte Benutzung des isosaccharinsäuren Calciums vorteilhafter sei; wir gewannen in beiden Fällen ca. 38 % der theoretischen Ausbeute¹⁾, so daß das Calciumsalz entschieden vorzuziehen ist. Ferner wurde versucht, die früher beschriebene zeitraubende Gewinnung des Monocalciumsalzes der dreibasischen Säure²⁾ entweder abzukürzen oder sie ganz zu vermeiden, d. h. ein anderes, rascher krystallisierendes Salz zu benutzen, jedoch ohne Erfolg. Das früher angegebene Verfahren muß also beibehalten werden bis zur Abspaltung von Kohlendioxyd; hier ist aber eine wesentliche Änderung notwendig: das Kochen der ca. 50-prozentigen Säurelösung muß 7—8 Stunden (l. c. sind nur 2 $\frac{1}{2}$ vorgeschrieben) andauern, wobei bis zum Schlusse Kohlensäure entweicht, während die Lösung kaum merklich gelb wird. Zumeist scheiden sich dabei noch kleine Reste von Calciumoxalat ab; man verdünnt schließlich mit dem gleichen Gewicht Wasser, filtriert und verwandelt das Gemenge der gebildeten Säuren direkt in das neutrale Natriumsalz mittels *n*-Natronlauge unter Erwärmen auf dem Wasserbade bis zur bleibend neutralen Reaktion. Aus dem verbrauchten Volumen der *n*-Lauge wird berechnet einerseits die Menge Wasser, welche noch zugesetzt werden muß, um eine Verdünnung 1 : 30 zu erhalten, andererseits das zur Fällung nötige Calciumchlorid; letzteres wird in Lösung 1 : 10 verwendet und zu der entsprechend verdünnten Natriumsalzlösung gegeben, worauf bald das Calciumsalz (I) der inaktiven α, γ -Dioxyglutarsäure zu krystallisieren beginnt, besonders leicht nach Impfung mit früher gewonnenem Salz oder auch nach dem Reiben der Wand; zur völligen Abscheidung ist aber 48-stündiges Stehenlassen erforderlich. Durch Absaugen, Auswaschen und Trocknen an der Luft erhält man auf diese Weise direkt ca. 45 % des Gesamtcalciums ausschließlich gebunden an die inaktive Säure, folglich nahezu die theoretische Ausbeute. Das Salz (II) der aktiven Säure ist bedeutend leichter löslich; um dasselbe

¹⁾ Wahrscheinlich entstehen gleichzeitig die beiden theoretisch möglichen zweibasischen Oxydationsprodukte.

²⁾ Verarbeitet man größere Mengen, so liefern die Mutterlauge bei monatelangem Stehen an der Luft immer wieder neue Krystallisationen bei fast gleichbleibendem Volumen (weil jedesmal wieder das Washwasser hinzukommt), was wohl kaum anders zu erklären ist, als durch die äußerst langsame Bildung des Lactonrings bei gewöhnlicher Temperatur (l. c., S. 2673). Auf diesen Lösungen entstand hierbei niemals eine Pilzvegetation. Hr. Prof. Schottelius stellte gütigst fest, daß das saure Calciumsalz ebenso wie die Säure schwach antiseptisch wirkt.

zu gewinnen, muß man die oben erhaltene Mutterlauge auf die Hälfte eindampfen und noch mit ca. 30 Gewichtsprozent Alkohol vermischen. Es bildet sich zunächst ein amorpher Niederschlag, welcher innerhalb einiger Tage allmählich krystallinisch wird; die Ausbeute ist ungefähr die gleiche wie beim ersten Salz.

Die aus I gewonnene Säure erweist sich selbst in stark konzentrierter Lösung als inaktiv; sie ist identisch mit der Säure, welche in Herolds Dissertation (und l. c.) beschrieben wurde; sie schmilzt nach zweimaligem Umkrystallisieren bei 167—168° (Herold 165°); abzuändern ist aber die früher angegebene Formel $(C_5H_6O_5)_2 \cdot H_2O$: Herold hatte nach erfolgter Spaltung das Säuregemisch als solches direkt zum Krystallisieren gebracht und die von ihm analysierten Krystalle enthielten wohl noch etwas aktive Säure beigemengt. Analyse und Titration unseres neuen Präparates ergaben dagegen:

I. 0.4856 g bei 100° getr. Subst.: 0.7266 g CO_2 , 0.1942 g H_2O .

$C_5H_6O_5$. Ber. C 41.08, H 4.14.

Gef. » 40.81, » 4.47.

II. 0.2634 g Subst. verbrauchten direkt 19.8 ccm, beim Erhitzen noch 16.2 ccm, zusammen 36.0 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Lauge. Ber. für $C_5H_6O_5 \cdot 2 NaOH$ 36.0 ccm.

Demnach liegt die Lactonsäure vor ohne Krystallwasser.

Calcium-, Zink- und Kupfersalz entsprachen in Eigenschaften und Zusammensetzung genau den Angaben von Kiliiani und Herold (l. c.). Neu dargestellt wurden das Silbersalz, sowie das saure und das neutrale Brucinsalz.

Das Silbersalz wird aus der Alkalisalzlösung durch Silbernitrat zumeist amorph gefällt, kann aber in feinen, seidenglänzenden Nadeln erhalten werden bei Verdünnung des Alkalisalzes auf 1:1100.

0.141 g lufttr. Subst.: 0.0804 g Ag.

$C_5H_6O_5 Ag_2$. Ber. Ag 57.12. Gef. Ag 57.02.

Saures Brucinsalz. 1 Teil Lactonsäure in 20 Teilen Wasser vermag bei gewöhnlicher Temperatur (mehrstündiges Schütteln) nur ein Molekül Brucin zu binden (auch bei großem Überschusse an letzterem), obwohl gleichzeitig der Lactonring aufgespalten wird. Nach Beseitigung des freien Brucins mittels Chloroform wurde im Vakuum verdunstet: Schöne, große Krystalle, an den Enden zugespitzte Säulen; Schmp. nach dem Trocknen im Vakuum 238° unter Zersetzung, stark sauer reagierend.

I. 0.6774 g vakuumtr. Subst. verbrauchten ohne Erwärmen 10.9 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Lauge bis zur Neutralisation. Ber. für saures Salz 11.9 ccm.

II. 0.2896 g vakuumtr. Subst.: 0.630 g CO_2 , 0.1662 g H_2O .

$(C_5H_6O_5 \cdot C_{23}H_{26}N_2O_4)_2 \cdot H_2O$. Ber. C 59.23, H 6.22.

Gef. » 59.33, » 6.42.

III. 0.3068 g vakuumtr. Subst. in 15 ccm Wasser im 2-dm-Rohr: $\alpha = -1^\circ 12'$; $[\alpha]_D = -29.3^\circ$.

Neutrales Brucinsalz. 1 Teil Säure + 20 Teile Wasser + ber. Brucin werden bis zur völligen Lösung erwärmt; Chloroform nimmt dann noch eine Spur Brucin weg. Man verdampft auf die Hälfte des Gewichts, ersetzt das verdampfte Wasser durch Alkohol und sättigt mit Äther. Schöne, beiderseits zugespitzte Blättchen, lufttrocken ohne scharfen Schmelzpunkt, nach dem Trocknen bei 100° Schmp. 222—223°.

I. 0.7856 g lufttr. Subst. bei 100° 0.1018 g oder 12.96 % H₂O. Ber. für 8 Mol. 13.14 %.

II. 0.2035 g bei 100° getr. Subst.: 0.481 g CO₂, 0.1095 g H₂O.

C₅H₈O₆·(C₂₃H₂₆N₂O₄)₂. Ber. C 64.25, H 6.37.

Gef. » 64.47, » 6.02.

Die aktive α, γ -Dioxy-glutarsäure (dargestellt aus Calciumsalz II, dessen Gewinnung oben beschrieben wurde) krystallisiert sehr leicht und schmilzt scharf bei 125°; sie ist rechtsdrehend und enthält keinen Lactonring (Unterschied von der inaktiven Säure)¹⁾.

I. 0.9904 g Säure in 15 ccm Wasser im 2-dm-Rohr ergaben $\alpha = +0.52^\circ$; $[\alpha]_D = +3.9^\circ$.

II. 0.2266 g vakuumtr. Subst.: 0.3056 g CO₂, 0.1046 g H₂O.

C₅H₈O₆. Ber. C 36.59, H 4.92.

Gef. » 36.78, » 5.16.

III. 0.1576 g vakuumtr. Subst. verbrauchten ohne Erwärmen 19.1 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Lauge. Ber. 19.2 ccm.

Calciumsalz aus Natriumsalzlösung 1:15 durch Zusatz des ber. Calciumchlorids (1:10) und wenig Alkohol; der Niederschlag wird innerhalb einiger Tage krystallinisch (unregelmäßige Blättchen).

0.2776 g lufttr. Subst. bei 100° 0.0596 g oder 21.47 % H₂O. Ber. für 3 Mol. 21.1 %.

0.218 g bei 100° getr. Subst.: 0.0598 g CaO.

C₅H₆O₆Ca. Ber. Ca 19.81. Gef. Ca 19.61.

Zinksalz aus Natriumsalzlösung 1:30 mittels der ber. Menge Zinksulfat (1:10). Innerhalb 24 Stunden derbe, kurze Säulen, einseitig zugespitzt.

I. 1.1184 g lufttr. Subst. im Vakuum 0.1416 g und 12.66 % H₂O. Ber. für Verlust von 4H₂O aus 2C₅H₆O₆Zn·7H₂O 12.41 %.

II. 0.2844 g vakuumtr. Subst. bei 100° 0.009 g H₂O oder 3.17 %. Ber. für Verlust von 1H₂O aus 2C₅H₆O₆Zn·3H₂O 3.54 %.

III. 0.2754 g bei 100° getr. Subst.: 0.0906 g ZnO.

C₅H₆O₆ZnH₂O. Ber. Zn 26.65. Gef. Zn 26.43.

Kupfersalz aus Natriumsalzlösung 1:10 und der ber. Menge Kupfersulfat (1:10). Erst nach dem Reiben der Wand langsam blaugrüne, beiderseits zugespitzte Pyramiden.

¹⁾ Vergl. auch die Dioxyglutarsäure aus Digitoxose; diese Berichte 38, 4043 [1905].

0.2134 g vakuumtr. Sbst. bei 100° 0.0156 g oder 7.31 % H₂O. Ber. für 1 Mol. 7.39 %.

0.1978 g bei 100° getr. Sbst.: 0.0702 g CuO.

C₅H₆O₆Cu. Ber. Cu 28.19. Gef. Cu 28.36.

Silbersalz scheidet sich aus Alkalisalzlösung 1:300 auf Zugabe des ber. Silbernitrats (1:20) allmählich in prächtigen Rosetten von dünnen Säulen ab; wasserfrei.

Chininsalz, C₅H₈O₆(C₂₀H₂₄N₂O₂)₂·4H₂O, dargestellt wie das früher¹⁾ beschriebene Salz der inaktiven Säure. Warzen von langen Nadeln, Schmp. 156°. Verlust im Vakuum 6.79 %, entsprechend 3 Mol. H₂O, das letzte Mol. H₂O entweicht bei 100°.

Saures Brucinsalz, bereitet wie bei der inaktiven Säure. Kurze, derbe Säulen, stark sauer reagierend; bei 100° Verlust von 10.17 % oder 3½ Mol. H₂O. Schmp. 151°.

0.2766 g vakuumtr. Sbst. in 15 ccm H₂O im 2-dm-Rohr: $\alpha = -0.9^\circ$; $[\alpha]_D = -24.4^\circ$.

Neutrales Brucinsalz, dargestellt durch Erhitzen mit Brucin (wie bei der inaktiven Säure). Centimeterlange Säulen, meist einseitig schräg abgeschnitten. Schmelzpunkt des lufttr. Salzes 128—129°, des bei 100° getr. 203°. Verlust bei 100° 11.43 %, entspr. 7 Mol. H₂O.

Schließlich dürfte es zweckmäßig sein, die charakteristischen Merkmale beider Dioxyglutarsäuren übersichtlich darzustellen:

Inaktive Säure.	<i>d</i> -Säure, $[\alpha]_D = +3.9^\circ$.
Schmp. 167—168°.	125°.
Lacton, vorhanden.	—
Calciumsalz, kryst. leicht, sehr schwer löslich; bei 100° mit 1H ₂ O.	Kryst. schwer, leichter löslich, bei 100° wasserfrei.
Zinksalz, lufttr., 2C ₅ H ₆ O ₆ Zn·3H ₂ O, bei 100° wasserfrei.	Lufttr., 2C ₅ H ₆ O ₆ Zn·7H ₂ O, bei 100° C ₅ H ₆ O ₆ Zn·H ₂ O.
Kupfersalz, bei 100° mit 1H ₂ O.	Bei 100° wasserfrei.
Silbersalz, äußerst schwer löslich, Nadeln.	Leichter löslich, Säulen.
Saures Brucinsalz, Schmp. 238°.	Schmp. 151°.

Demnach sind die beiden Säuren sehr leicht von einander zu unterscheiden.

¹⁾ Diese Berichte 38, 3624 [1905].