

und Triacetyl-glucose-6-bromhydrin mit Natriumazid in absol. Äthylalkohol im Verlauf von 8—10 Stdn. erhalten.

4.830 mg Sbst.: 6.500 mg CO₂, 1.79 mg H₂O. — 3.127 mg Sbst.: 0.294 mg N (20°, 767 mm).

C₁₈H₁₈O₇N₂Br (394.14). Ber. C 36.55, H 4.09, N 10.66. Gef. C 36.74, H 4.15, N 11.05.

Zur Drehwerts-Bestimmung wurde die 2-mal umkrystallisierte Substanz vom Schmp. 137—138° benutz. 0.04212 g Sbst., 2 ccm Chloroform, 1-dm-Rohr: $\alpha = -0.32^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -15.2^\circ$.

Die Löslichkeits-Verhältnisse der Substanz sind ähnliche wie bei der β -Azido-aceto-glucose. Die Verbindung ist ebenfalls unbegrenzt haltbar.

Die Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und die Justus-Liebig-Gesellschaft haben diese Untersuchung in überaus dankenswerter Weise unterstützt.

124. Heinz Ohle und Reinhold Wolter: Zur Kenntnis der 2-Keto-gluconsäure (II. Mitteil.).^{1) 2)}

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. Februar 1930.)

Gleichzeitige Darstellung von β -Diaceton-fructose und Monoaceton-glucose aus Rohrzucker.

Da die 2-Keto-gluconsäure und ihre Derivate uns als Ausgangsmaterial für eine Reihe weiterer Untersuchungen dienen sollen, war es erforderlich, diese Verbindungen genauer zu studieren und vor allen Dingen denjenigen Weg zu finden, der ihre Darstellung im größten Maßstab und auf möglichst billige Weise gestattet. Dies gilt insbesondere für die Darstellung der β -Diaceton-fructose. Schon früher haben Ohle und Koller³⁾ den Rohrzucker für diesen Zweck heranzuziehen versucht. Aber die Trennung von β -Diaceton-fructose und Diaceton-glucose ist bei Ansätzen großen Stils eine sehr unangenehme und langwierige Arbeit. Wir haben infolgedessen einen anderen Weg gesucht und konnten in der Tat durch Ausnutzung der sehr verschiedenen Hydrolysen-Geschwindigkeit der beiden Diaceton-Verbindungen ein sehr bequemes Verfahren aufbauen. Durch $n/_{20}$ -Schwefelsäure wird bei Zimmer-Temperatur nur die Diaceton-glucose hydrolysiert, wobei als Spaltstücke neben freier Glucose noch sehr erhebliche Mengen Monoaceton-glucose bestehen bleiben. Die β -Diaceton-fructose wird dabei gar nicht angegriffen. In der Ausführung gestaltet sich das Verfahren folgendermaßen:

Zu einer durch kräftiges Turbinieren erzeugten Suspension von 6.5 kg Puderzucker in 50 l Aceton, die sich in einem ca. 70 l fassenden, innen emaillierten, gußeisernen Kessel befindet und durch Kältemischung auf ca. 0° abgekühlt worden ist, läßt man langsam 2 l konz. (36-n.) Schwefelsäure zufließen, wobei die Temperatur 15—16° nicht übersteigen soll. Man entfernt dann die Kältemischung und setzt das Turbinieren so lange fort, bis der gesamte Zucker in Lösung gegangen ist, was 18—25 Stdn. erfordert. Nunmehr wird wiederum auf 0° mit Kältemischung gekühlt und durch langsamen Zusatz gleichfalls

¹⁾ Experimentell mitbearbeitet von Rudolf Wohinz.

²⁾ vergl. Ohle u. Berend, B. 60, 1163 [1927]. ³⁾ vergl. B. 57, 1566 [1924].

gekühlter 10-n. Natronlauge neutralisiert. Theoretisch erforderlich sind 7.2 l, jedoch wird meist weniger verbraucht (ca. 6.8—7 l). Ein zu großer Überschuß von NaOH ist tunlichst zu vermeiden. Andererseits darf die Flüssigkeit auf keinen Fall noch freie Säure enthalten. Selbst Spuren davon können das Mißlingen des ganzen Ansatzes zur Folge haben. Es ist unbedingt erforderlich, sich durch wiederholte Proben davon zu überzeugen, daß die Flüssigkeit auch nach längerem Turbinieren rotes Lackmuspapier deutlich bläut. Man läßt das Natriumsulfat über Nacht absitzen, hebt die klare, gelb gefärbte Aceton-Lösung ab und destilliert das Aceton in einem großen Kolonnen-Apparat ab. Nach nochmaliger Destillation im Kolonnen-Apparat kann das Aceton für den nächsten Ansatz wieder verwendet werden.

Den noch heißen, dünnflüssigen Destillationsrückstand läßt man in dünnem Strahl unter Rühren in Wasser einfließen, so daß insgesamt 50 l entstehen. Dazu wird soviel konz. Schwefelsäure gefügt, bis die Flüssigkeit einer n_{20}^{20} -Schwefelsäure entspricht. Man überläßt nunmehr die Flüssigkeit 36 Stdn. sich selbst, macht mit NaOH ganz schwach alkalisch und dampft bei 100° auf 20 l ein. Die durch ein Filtertuch heiß filtrierte Lösung scheidet beim Erkalten 2—2.5 kg β -Diaceton-fructose in großen, schwach gelblich gefärbten Krystallen vom Schmp. 95° ab, die für die weitere Verarbeitung genügend rein sind. Die Krystalle werden 2-mal mit $\frac{1}{2}$ l Eiswasser auf der Nutsche ausgewaschen und Mutterlauge, sowie Waschwässer bei 100° auf zusammen 10 l eingengt und noch warm mit 7 l 10-n. NaOH langsam verrührt, wobei darauf zu achten ist, daß der Rest der β -Diaceton-fructose nicht ölig ausfällt. Die Lösung bleibt zur völligen Krystallisation über Nacht stehen. Die Krystalle werden auf einer Jenaer Glasfilter-Nutsche abgesaugt und durch Auswaschen mit 20-proz. Kochsalz-Lösung von der braunen, alkalischen Mutterlauge restlos befreit. Gesamtausbeute 3.5 kg β -Diaceton-fructose (ca. 70% d. Th.).

Die Mutterlauge werden unter gutem Rühren und reichlichem Zusatz von Eis langsam mit konz. H_2SO_4 genau neutralisiert, wobei darauf zu achten ist, daß die Temperatur möglichst nicht über 30° steigt, und durch genügende Verdünnung dafür gesorgt wird, daß sich das Natriumsulfat nicht schon während der Neutralisation in fein krystallisierter Form abscheidet. Die genau neutralisierte Lösung läßt man über Nacht in einem möglichst kalten Raum stehen, wobei sich ein großer Teil des Natriumsulfats in dicken Krusten großer Krystalle abscheidet. Die davon abgegossenen Mutterlauge werden im Vakuum-Verdampfer bis zur völligen Trockenheit eingedampft und der Rückstand mit siedendem Essigester extrahiert. Ausbeute 1.2—1.5 kg Monoaceton-glucose vom Schmp. 153—155° (maximal 36% d. Th.). Auch dieses Produkt ist für weitere Umsetzungen genügend rein.

Diaceton-2-keto-gluconsäure.

Trotz zahlreicher Versuche ist es uns nicht geglückt, die Oxydation der β -Diaceton-fructose zur Diaceton-2-keto-gluconsäure wesentlich zu verbessern oder zu vereinfachen. Für die Behandlung großer Mengen empfehlen wir folgende Arbeitsweise:

In 50 l Wasser löst man 2.15 kg chlorid-freies KOH, verrührt darin 5 kg fein gepulverter β -Diaceton-fructose und trägt im Verlaufe von 2 Stdn. 4.25 kg fein gepulvertes $KMnO_4$ ein, wobei durch Kühlung mit Eiswasser dafür gesorgt wird, daß die Temperatur 20° nicht übersteigt. Nach etwa 20-stdg. Turbinieren ist die Oxydation beendet. Das Reaktionsgemisch wird nunmehr vorsichtig mit verd. Schwefelsäure versetzt, bis der größte Teil der Kalilauge neutralisiert ist, vom Manganschlamm abgesaugt, das Filtrat

völlig neutralisiert und auf dem Wasserbade eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wird im Extraktionsapparat mit Aceton vom Ausgangsmaterial befreit und kann dann direkt zur Darstellung der freien Diaceton-2-keto-gluconsäure dienen, deren Krystallisation uns nunmehr gelungen ist.

370 g rohes Kaliumsalz werden in einem geräumigen Scheidetrichter mit 2 l Äther überschichtet, mit der berechneten Menge verd. H_2SO_4 (so berechnet, als ob das Rohprodukt vollständig aus dem Kaliumsalz der Diaceton-2-keto-gluconsäure besteht) versetzt und gründlich durchgeschüttelt. Die ätherische Schicht wird abgehoben und die wäßrige Schicht nochmals mit $\frac{1}{2}$ l Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Extrakte werden 2-mal, nötigenfalls 3-mal, zur völligen Entfernung der Schwefelsäure mit Eiswasser geschüttelt und mit $CaCl_2$ getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein schwach gelb gefärbter Sirup, der in der Kälte meist von selbst, sonst nach Animpfen völlig durchkrystallisiert. Rohprodukt 245 g. Sintert bei ca. 90° und schmilzt bei $96-97^\circ$. Die Reinigung erfolgt durch Umkrystallisieren aus der gleichen Menge Benzol oder Toluol, aus dem sich beim Erkalten aber nur ca. 50% der angewandten Säure wieder abscheiden. Der Rest ist durch Zusatz von Benzin und durch langsames Eindunsten der Mutterlaugen in riesigen prismatischen Krystallen erhältlich. Die reinsten Präparate schmolzen bei $99-100^\circ$.

0.1332 g Sbst.: 0.2575 g CO_2 , 0.0786 g H_2O .

$C_{12}H_{18}O_7$ (274.1). Ber. C 52.55, H 6.62. Gef. C 52.72, H 6.60.

$[\alpha]_D^{18} = -49.35^\circ$ (Chloroform; $c = 9.45$).

Die Säure ist mit Ausnahme von Benzin und Petroläther in allen organischen Solvenzien leicht löslich. Auch von Wasser wird sie in erheblicher Menge aufgenommen. Sobald man sich der Sättigungsgrenze der wäßrigen Lösung nähert, verwandeln sich die Krystalle in Sirup. Es ist daher nicht möglich, die Säure aus konz. wäßrigen Lösungen ihrer Salze mit Säuren in krystallisierter Form auszufällen. Sie ist im Hochvakuum ohne Zersetzung destillierbar. Zu ihrer weiteren Charakterisierung wurden noch einige Salze dargestellt.

Kaliumsalz: Dieses Salz ist früher direkt aus den Oxydations-Ansätzen isoliert worden. Zur Kontrolle haben wir es nochmals aus der reinen Säure hergestellt. 2.7 g Diaceton-2-keto-gluconsäure wurden in 10 ccm *n*-KOH gelöst, die Lösung im Vakuum eingedampft und völlig getrocknet, der Rückstand in ca. 50 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbade gelöst, mit Tierkohle aufgeköcht. Beim Erkalten krystallisiert zunächst nichts. Am nächsten Morgen hat sich eine dicke Kruste feiner Nadeln abgeschieden. Die Mutterlaugen enthalten indessen noch größere Mengen des Salzes, die von Aceton jedoch nur zum kleinen Teil ausgefällt werden. Der Rest läßt sich durch Zusatz von absol. Äther entfernen. Das so bereitete Kaliumsalz zeigt im Vakuum bei 100° über P_4O_{10} keine Gewichtsabnahme.

0.1821 g Sbst.: 0.0497 g $K_2SO_4 = 12.25\%$ K.

Ber. für $C_{12}H_{17}O_7K$ (312.2) 12.52% K, für $C_{12}H_{17}O_7K + 0.5 H_2O$ (321.2) 12.17% K.

Natriumsalz: Das in gleicher Weise bereitete Salz ist in absol. Alkohol viel schwerer löslich als das K-Salz. In siedendem gewöhnl. Alkohol löst es sich wesentlich leichter, scheidet sich aber in der Kälte nicht wieder ab. Nur auf Animpfen fallen geringe Mengen ganz feiner Nadelchen aus. Man erhält es am besten durch vorsichtige Fällung mit Äther. Auch dieses Salz zeigt bei 100° im Vakuum über P_4O_{10} keine Gewichtsabnahme.

0.2530 g Sbst.: 0.0594 g Na_2SO_4 .

$C_{12}H_{17}O_7Na$ (296.1). Ber. Na 7.77. Gef. Na 7.60.

Ammoniumsalz: Auch dieses Salz ist in heißem absol. Alkohol leicht löslich. Aus gewöhnl. Alkohol scheidet es sich in derben Nadeln ab, die bei 204—205° unter Braunfärbung und Zersetzung schmelzen. Es scheint $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser zu enthalten, das auch im Exsiccator nicht entweicht. Trocknung bei 100° im Vakuum ist nicht möglich, weil es dabei bereits erheblich sublimiert.

0.2843 g Sbst.: 9.25 ccm n_{10} -H₂SO₄ = 5.60 % NH₃.

Ber. für C₁₃H₁₈O₇,NH₃ (291.2) 5.85 % NH₃, für C₁₃H₁₈O₇,NH₃ + H₂O (309.2) 5.51 % NH₃.

Brucinsalz: 1.37 g Säure und 2.33 g Brucin werden zusammen in 10 ccm siedendem gewöhnl. Alkohol gelöst. Beim Erkalten findet keine Krystallisation statt. Eine Probe krystallisiert dagegen auf Zusatz von Äther. Auf Animpfen mit diesen Krystallen erstarrt die Flüssigkeit zu einem dicken Brei feiner Nadelchen. Aus Wasser krystallisiert das Salz in dünnen, hexagonalen Plättchen, die zu sternförmigen Gruppen verwachsen sind. Es sintert von 163° an und schmilzt bei 175° klar unt. Zers. Durch nochmaliges Umlösen aus gewöhnl. Alkohol ändert sich der Schmp. nicht mehr. Einmal krystallisiert, ist es in kaltem gewöhnl. Alkohol sehr schwer löslich, leichter in Wasser und leicht löslich in Aceton, auch in heißem Essigester, dagegen sehr schwer in kaltem Essigester.

$[\alpha]_D^{18}$ = —36.28° (Wasser; c = 2.812).

Das Salz enthält 1 Mol. Krystallwasser: 0.1303 g Sbst. (bei 100°, im Vakuum über P₂O₅): 0.0032 g H₂O. — 0.2122 g Sbst.: 7.3 ccm N (16°, 748 mm).

C₃₃H₄₄O₁₁N₂ + H₂O (686.4). Ber. N 4.08, H₂O 2.63. Gef. N 3.96, H₂O 2.50.

Methylester der Diaceton-2-keto-gluconsäure.

Die Darstellung des Esters durch Behandlung mit Methylalkohol in Gegenwart wasser-entziehender Mittel, wie Na₂SO₄, CuSO₄, HCl, H₂SO₄, gelingt nicht. Nur auf dem Wege über das Säure-chlorid ist er zugänglich. Letzteres entsteht durch Einwirkung von PCl₅ auf die freie Diaceton-2-keto-gluconsäure und bildet offenbar eine Molekülverbindung mit POCl₃, denn dieses ist im Vakuum nicht abdestillierbar. Das freie Säure-chlorid kann daher nicht isoliert werden, denn auch bei Behandlung mit Wasser zersetzt es sich außerordentlich schnell unter Rückbildung der freien Säure.

Zur Darstellung des Methylesters haben wir daher folgendermaßen gearbeitet: Zu einer Lösung von 27 g krystallisierter Säure in 100 ccm Äther gibt man 21 g feingepulvertes PCl₅ und läßt unter zeitweiligem Umschütteln 20 Stdn. im Eisschrank stehen. Unter guter Eiskühlung wird nun eine Lösung von 9 g Na in 300 ccm absol. Methanol eingetropf, bis die Reaktion grade lackmus-alkalisch zu werden beginnt, wozu nicht die ganze Menge erforderlich ist. Das vom NaCl befreite Filtrat wird im Vakuum zum Sirup eingedampft, mit Äther aufgenommen, nochmals vom NaCl filtriert und nach Vertreiben des Äthers im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0.15} 128—129° bei 145—150° Badtemperatur. Der Sirup erstarrte nach längerem Aufbewahren und läßt sich aus verd. Alkohol durch langsames Verdunsten zu großen, flachen, rhombischen Tafeln oder oktaeder-artigen Gebilden umkrystallisieren. Später erstarrte der Sirup auch ohne vorherige Hochvakuum-Destillation beim Verreiben mit Wasser. Die Krystalle schmelzen bei 52° und sind in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

$[\alpha]_D^{20}$ = —44.70° (Chloroform; c = 3.242), = —54.56° (Methanol; c = 2.762).

0.1683 g Sbst.: 0.3322 g CO₂, 0.1678 g H₂O. — 0.3550 g Sbst.: 11.85 ccm n_{10} -AgNO₃-Lösung.

C₁₃H₂₀O₇ (288.2). Ber. C 54.13, H 7.00, OCH₃ 10.76. Gef. C 53.84, H 7.16, OCH₃ 10.39.

Amid der Diaceton-2-keto-gluconsäure.

Durch Umsetzung des Methylesters mit methylalkohol. Ammoniak wurde lediglich ein sirupöses Produkt erhalten. Auch durch trocknes Erhitzen des Ammoniumsalzes war es nicht möglich, das Amid zu bekommen. Nur der Weg über das Chlorid bewährte sich, zeitigte allerdings auch keine besonders günstigen Resultate. 13.7 g Säure wurden mit 10.4 g PCl_5 in 75 ccm Äther wie üblich ins Chlorid übergeführt und die entstandene farblose ätherische Lösung unter Turbinieren und Kühlung mit Kältemischung in methylalkohol. Ammoniak (100 ccm) eingetropft. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, mit Äther aufgenommen, mit gesättigter Kochsalz-Lösung ausgeschüttelt, die ätherische Schicht mit CaCl_2 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der sirupöse Rückstand krystallisiert als solcher nicht, sondern erst nach der Destillation im Hochvakuum. Er geht bei 0.1 mm bei einer Badtemperatur von 165–170° über und erstarrt in der Kälte zu einer harten, spröden, kolophonium-artigen Masse. Nunmehr krystallisiert diese beim Behandeln mit benzol-haltigem Benzin. Zur Reinigung löst man in der 10-fachen Menge siedenden Benzins, läßt langsam abkühlen und gibt, sobald sich die Flüssigkeit unter Abscheidung einer Öl-Emulsion trübt, vorsichtig in kleinen Portionen tropfenweise Benzol hinzu, bis die Trübung wieder verschwunden ist. Sobald das Verhältnis Benzin zu Benzol ca. 4:1 beträgt, beginnt die Krystallisation beim Kratzen in prismatischen, dünnen Nadeln (4.8 g) vom Schmp. 96–97°. Nach 1-maligem Umkrystallisieren in derselben Weise zeigt das Präparat den Schmp. 98–99° und ist analysenrein.

Man kann das Amid auch durch Einleiten von NH_3 -Gas in die ätherische Lösung des rohen Chlorids erhalten, doch erfordert die völlige Umsetzung eine mehrtägige Dauer. Die Ausbeute ist allerdings besser: 7.9 g. Das Amid löst sich ziemlich leicht schon in kaltem Wasser und wird daraus von Natronlauge wieder gefällt. Bei längerer Berührung damit spaltet es schon in der Kälte NH_3 ab. Auch von Kochsalz wird das Amid aus seiner wäßrigen Lösung ausgesalzen. In organischen Solvenzien ist es mit Ausnahme von Benzin und Petroläther leicht löslich.

$[\alpha]_D^{25} = -50.58^\circ$ (Chloroform; $c = 5.979$).

0.1105 g Sbst.: 4.8 ccm N (17°, 754 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ (273.2). Ber. N 5.19. Gef. N 5.01.

Methylamid der Diaceton-2-keto-gluconsäure: Die Darstellung ist die gleiche wie die des Amids. Es krystallisiert au. Benzin unter Zusatz von Äther in derben Krystallen vom Schmp. 123–124°.

0.1560 g Sbst.: 7.00 ccm N (19°, 755 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ (287.2). Ber. N 5.08. Gef. N 4.87.

Anilid der Diaceton-2-keto-gluconsäure: Seine Darstellung durch Erhitzen des Anilinsalzes für sich gelingt, wie bereits früher mitgeteilt worden ist, nicht, ebensowenig durch Kochen mit Anilin. Dagegen kann es leicht wieder über das Chlorid in derselben Weise wie beim Amid beschrieben gewonnen werden. 13.7 g der Säure liefern 6.7 g Rohprodukt, das nach 1-maligem Umlösen aus 20 ccm Benzin in Gegenwart von Tierkohle 4.4 g drusen-artig angeordnete, prismatische Krystalle vom Schmp. 107–107.5° und $[\alpha]_D^{25} = -16.15^\circ$ (Chloroform; $c = 5.194$) gibt. Es ist in Wasser unlöslich, in organischen Solvenzien dagegen leichter löslich als das Amid.

0.1985 g Sbst.: 6.70 ccm N (18°, 765 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ (349.2). Ber. N 4.01. Gef. N 3.94.

2-Keto-gluconsäure und ihre Derivate.

Die Darstellung der freien 2-Keto-gluconsäure in krystallisierter Form oder ihres Lactons gelang nicht, sei es durch Spaltung mit siedendem Wasser, sei es durch Hydrolyse mit verd. (2-n.) Schwefelsäure bei 35°. Die Säure ist in siedendem Wasser viel leichter zersetzlich als in verd. Schwefelsäure bei Zimmer-Temperatur.

Zur Darstellung der Salze der 2-Keto-gluconsäure kann man entweder von der freien krystallisierten Diaceton-2-keto-gluconsäure oder aber von den entsprechenden, vorher isolierten Salzen derselben ausgehen. Dagegen gelingt ihre Darstellung nicht oder nur in sehr schlechter Ausbeute, wenn man die durch Oxydation der β -Diaceton-fructose mit Permanganat anfallende Lösung der Salze direkt hydrolysiert. Nur beim Kaliumsalz bekommt man auf diese Weise Ausbeuten von 20–30% d. Th. an krystallisiertem Salz.

Das Natriumsalz krystallisiert aus seiner konz. wäßrigen Lösung beim langsamen Eindunsten in großen, prismatischen Krystallen, ähnlich wie Natriumsulfat. Sie enthalten kein Krystallwasser. $[\alpha]_D^{20} = -81.72^\circ$ (Wasser; $c = 1.756$). Aus wäßriger Lösung mit CH_3OH gefällt, enthält das Salz dagegen 1 Mol. H_2O , das bei 100° im Vakuum über P_2O_5 entweicht.

0.6552 g Sbst. verlieren 0.050 g H_2O . — 0.5021 g Sbst. (luft-trocken): 0.1523 g Na_2SO_4 .

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_7\text{Na} + \text{H}_2\text{O}$ (234.1). Ber. Na 9.83, H_2O 7.70. Gef. Na 9.82, H_2O 7.77.

Das Ammoniumsalz der 2-Keto-gluconsäure krystallisiert aus seiner 50-proz. wäßrigen Lösung bei vorsichtigem Zusatz von 2 Tln. Methylalkohol. Es zeigt keinen typischen Schmp., sondern zersetzt sich bei raschem Erhitzen bei 160–161°. Bei langdauerndem Erhitzen auf 100° in der Trockenpistole zeigt es keine Gewichtsabnahme. Oberhalb 120° beginnt dagegen bei fortgesetztem Erhitzen die Zersetzung unter Braunfärbung und starker Gewichtsabnahme, die viel größer ist als einem Mol. NH_3 entspricht. Wie die Analyse zeigt, enthält es kein Krystallwasser.

0.1533 g Sbst.: 0.1921 g CO_2 , 0.0820 g H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_7, \text{NH}_3$ (211.1). Ber. C 34.10, H 6.20. Gef. C 34.18, H 5.98.

Bei Versuchen, das Amid der 2-Keto-gluconsäure durch Spaltung des Amids der Diaceton-2-keto-gluconsäure mit $n\text{-H}_2\text{SO}_4$ bei Zimmer-Temperatur zu gewinnen, entstanden ca. 50% Ammoniumsalz neben einem in Methylalkohol leicht löslichen Sirup, der offenbar das Amid darstellt, aber bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Das Reduktionsvermögen der 2-Keto-gluconsäure ist wesentlich geringer als das der Glucose. Bei der üblichen Bestimmung desselben nach Bertrand wurden folgende Werte erhalten:

0.116 g K-Salz, in 20 ccm $n\text{-KOH}$ gelöst, verbrauchen 18.9 ccm $n_{10}\text{-KMnO}_4 = 120.2 \text{ mg Cu} = 64 \text{ mg Glucose}$. Das Reduktionsvermögen beträgt also 55.2% desjenigen der Glucose, bezogen auf gleiche Gewichtsmengen, bzw. 71.1% der Glucose, bezogen auf äquimolekulare Mengen.

Unter dem Einfluß von stärkeren Alkalien erleidet die 2-Keto-gluconsäure komplizierte Veränderungen, die sich zunächst in einem Abfall der spezif. Drehung, ferner in einer Verfärbung der Lösungen und drittens in einer Abnahme des Reduktionsvermögens äußern. Die Geschwindigkeit der Drehungsänderung, sowie der erreichte Endwert der Drehung, soweit sich diese verfolgen läßt, hängen ab von der Alkali-Konzentration. Die gleiche Abhängigkeit besteht naturgemäß auch für die beiden andern Eigenschaften. Die Farbe ändert sich über gelb, gelbbraun nach braunrot bis rotbraun.

Durch Neutralisieren der alkalischen Lösungen ändert sich der Endwert der Drehung nicht erheblich. Dieser Umstand weist darauf hin, daß diese unter dem Einfluß des Alkalis stattfindenden Vorgänge nicht einfach in einer Verschiebung der Gleichgewichte: 1. $\alpha \rightleftharpoons \beta$ -Form, 2. furoide \rightleftharpoons pyroide Modifikationen besteht, sondern in Umlagerungen, die über die Enolform der 2-Keto-gluconsäure erfolgen und zu Struktur-Isomeren und Abbauprodukten führen. Bezeichnend dafür ist, daß die in den ersten Phasen eintretende Gelbfärbung einerseits durch Neutralisation schon mit schwachen Säuren, wie Essigsäure, andererseits durch Schütteln mit Luft zum Verschwinden gebracht werden kann. Auch die stark gefärbten Lösungen hellen sich beim Ansäuern ganz erheblich auf. Mit der Aufklärung der hier stattfindenden Vorgänge sind wir noch beschäftigt.

Methylester der 2-Keto-gluconsäure.

Während bei der Diaceton-2-keto-gluconsäure alle Versuche erfolglos geblieben waren, die Ester durch direkte Veresterung mit Alkoholen zu gewinnen, bilden sich die Ester der freien 2-Keto-gluconsäure mit überraschender Leichtigkeit. Der Methylester der 2-Keto-gluconsäure entsteht sogar schon in konz. Lösungen derselben in 50-proz. Methylalkohol. Dieser Umstand ist allerdings zum erheblichen Teile der ausgezeichneten Krystallisationsfähigkeit und der geringen Löslichkeit des Methylesters zu danken. Man kann daher zur Darstellung des Esters sowohl von den Salzen der 2-Keto-gluconsäure selbst als auch von der Diaceton-2-keto-gluconsäure und ihren Salzen ausgehen.

1. 12.5 g Na-Salz der 2-Keto-gluconsäure (feinst gepulvert) werden in 80 ccm gewöhnlichem Methylalkohol suspendiert und nach Zusatz von 1.4 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Trotzdem bleibt noch ein erheblicher Teil des Natriumsalzes unzerlegt. Aus dem Filtrat, in dem keine SO_4 -Ionen mehr nachweisbar sind, krystallisieren beim Erkalten und Animpfen über Nacht 4.1 g des analysen-reinen Methylesters vom Schmp. 173° unt. Zers. und Gasentwicklung, jedoch ohne erhebliche Verfärbung. Die Substanz beginnt einige Grade vorher zu sintern. Aus den Mutterlaugen lassen sich noch 2.6 g gewinnen. Der Ester zeigt in wäßriger Lösung eine schwach abnehmende Mutarotation, die nicht auf die Bildung freier Säure durch Hydrolyse zurückzuführen ist.

$[\alpha]_D^{20} = -82.08^{\circ} \rightarrow -77.44^{\circ}$ ($c = 2.802$; Endwert nach 3 Tagen).

Methoxyl-Bestimmung (nach der Pyridin-Methode): 0.2801 g Sbst.: 13.25 ccm $\frac{m}{10}$ -AgNO₃-Lösg.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_7$ (208.2). Ber. OCH₃ 14.89. Gef. OCH₃ 14.67.

2) 330 g Kaliumsalz der Diaceton-2-keto-gluconsäure löst man in einem Gemisch von 200 ccm 5-n. H₂SO₄, 130 ccm Wasser und 350 ccm Methanol, wobei sich große Mengen K₂SO₄ abscheiden, erwärmt 6 Stdn. auf 50°, saugt ab, wäscht mit ca. 300 ccm Methanol und bewahrt die Flüssigkeit, die eventuell nochmals durch ein Faltenfilter klar filtriert wird, einige Tage an einem kühlen Ort auf. Ausbeute 100—120 g = 50—60% d. Th. Schmp. 168°. Nach 1-maligem Umkrystallisieren aus 80-proz. Methanol ist das Präparat rein.

Der Methylester löst sich in 2 Tln. Wasser von 100° und scheidet sich daraus nach kurzem Erhitzen zum Teil wieder krystallisiert ab, trotzdem die Lösung gegen Lackmuspapier stark sauer reagiert. Ebenso leicht wie sich der Ester bildet, erfolgt auch seine Verseifung, so daß er sich mit

n -KOH gegen Phenol-phthalein glatt titrieren läßt. Die direkte Titration mit $n/_{20}$ -NaOH benötigt allerdings 2—3 Stdn.

1.8444 g Sbst. in 25 ccm Wasser verbrauchen bis zur konstant bleibenden Rotfärbung des Phenol-phthaleins 36.1 ccm $n/_{20}$ -NaOH. Ber. 38.0 ccm.

In organischen Lösungsmitteln ist der Ester durchweg sehr schwer löslich oder unlöslich, selbst in der Wärme, mit Ausnahme von Eisessig und Pyridin. Ein geringer Wasser-Gehalt erhöht jedoch die Löslichkeit ganz erheblich, besonders in der Wärme. Die Acetonierung des Esters nach dem Kupfersulfat-Verfahren gelingt ebensowenig wie die des Kalium- oder Brucin-Salzes der 2-Keto-gluconsäure.

Der Methylester gibt ein wohl charakterisiertes Phenyl-hydrazon: 5.8 g Methylester werden in 15 ccm Wasser und 10 ccm 50-proz. Essigsäure gelöst und nach Zusatz von 6.5 ccm Phenyl-hydrazin über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Die abgeschiedene Kruste feiner, schwach gelblicher Nadeln wird auf der Nutsche 3-mal mit stark verdünnter Essigsäure, dann 2-mal mit Wasser gewaschen und gibt nach 2-maligem Umlösen aus Alkohol 2.1 g Krystalle vom Schmp. 163°. In wäßriger Lösung zeigt es Mutarotation:

Der nach 15 Min. abgelesene Anfangswert liegt bei $[\alpha]_D^{20} = -124.1^\circ$ ($c = 3.869$). Nach ca. 9 Tagen wird das Maximum der Linksdrehung mit ca. -220° passiert, um dann innerhalb weiterer 25 Tage auf ca. -40° abzufallen. Damit ist die Drehungsänderung noch nicht beendet. Weitere Ablesungen wurden aber durch die Dunkelfärbung der Flüssigkeit unmöglich gemacht.

0.1579 g Sbst.: 0.3029 g CO₂, 0.0902 g H₂O. — 0.1743 g Sbst.: 14.1 ccm N (18.5°, 757 mm).

C₁₃H₁₈O₆N₂ (298.14). Ber. C 52.34, H 6.09, N 9.40. Gef. C 52.33, H 6.39, N 9.25.

Äthylester der 2-Keto-gluconsäure.

Der Äthylester ist sehr viel leichter löslich als der Methylester und auch noch viel leichter verseifbar als dieser. Infolgedessen ist er nur durch Umsetzung der Salze der 2-Keto-gluconsäure mit absol. Äthylalkohol in Gegenwart von Mineralsäuren darstellbar. 200 g Kaliumsalz werden in 1000 g absol. Äthylalkohol durch Turbinieren suspendiert und unter fortgesetztem Rühren nach Zusatz von 25 ccm konz. Schwefelsäure (1 Mol. = 23.3 ccm) 2 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Die alkohol. Lösung wird zunächst bei 30° im Vakuum bis zum dünnen Sirup eingedampft, der dann in einer Porzellanschale im Vakuum-Exsiccator zur Krystallisation aufgestellt wird. Auf Animpfen und Kratzen beginnt meist schon am ersten Tage die Krystallisation, und nach ca. 1 Woche ist die ganze Masse durchkrystallisiert. Zur Reinigung wird sie mit kaltem Aceton im Mörser verrieben, wobei etwa die Hälfte in Lösung geht. Das Rohprodukt schmilzt nach vorherigem Sintern bei 111—112° und läßt sich aus etwa der doppelten Menge siedendem gewöhnl. Alkohol zu derben Prismen umkrystallisieren, die bei ca. 105° zu sintern anfangen und bei 123—124° schmelzen. Trotz des unscharfen Schmelzpunktes ist die Substanz analysenrein.

$[\alpha]_D^{17} = -66.64^\circ$ (Wasser; $c = 3.376$).

0.1576 g Sbst.: 0.2508 g CO₂, 0.0858 g H₂O.

C₈H₁₄O₇ (222.2). Ber. C 43.24, H 6.31. Gef. C 43.33, H 6.08.

Die Substanz zersetzt sich bereits beim Aufbewahren an der Luft unter Verschmierung und Säure-Bildung.

Das Lacton der Triacetyl-2-keto-gluconsäure

bildet sich aus dem Na-Salz der freien 2-Keto-gluconsäure durch Acetylierung mit der 3-fachen Menge Acetanhydrid in ebensoviel Pyridin. Nach 3-tägigem Schütteln bei 35° ist das Salz vollständig in Lösung gegangen. Der Überschuß an Pyridin und Acetanhydrid wird im Vakuum möglichst vollständig abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroform-Schicht gut mit Wasser ausgewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und das durch Eindampfen gewonnene Lacton aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 30–40% d. Th. Schmp. 154°.

$$[\alpha]_D^{20} = -60.4^\circ \text{ (Chloroform; } c = 2.23).$$

$$0.1429 \text{ g Sbst.: } 0.2492 \text{ g CO}_2, 0.0615 \text{ g H}_2\text{O}.$$

$$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_9 \text{ (302.1). Ber. C } 47.67, \text{ H } 4.67. \text{ Gef. C } 47.57, \text{ H } 4.81.$$

Der Methylester der Tetracetyl-2-keto-gluconsäure

bildet sich gleichfalls bei der Acetylierung in Pyridin. 10.4 g 2-Keto-gluconsäure-methylester (feinst gepulvert) werden in ein stark gekühltes Gemisch von 25 ccm Pyridin und 22 ccm Acetanhydrid unter Turbinieren im Verlauf von ca. 2 Stdn. in kleinen Portionen eingetragen. Die Auflösung erfolgt sehr langsam. Da nach weiterem 5-stdg. Turbinieren bei 0° noch nicht alles gelöst ist, wird die bereits gelblich gefärbte Lösung 36 Stdn. bei Zimmer-Temperatur auf der Maschine geschüttelt, wobei sie sich braun färbt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in Äther aufgenommen, 2-mal mit gesättigter Kochsalz-Lösung, 2-mal mit gesättigter Kochsalz-Lösung + verd. H_2SO_4 , 2-mal mit gesättigter Bicarbonat-Lösung geschüttelt, mit CaCl_2 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der zurückbleibende braune Sirup ist in keiner Weise zur Krystallisation zu bringen. Er destilliert unter 0.3 mm bei einer Badtemperatur von 199–203° ohne Zersetzung und bildet in der Kälte eine gelbe Masse von wachs-artiger Konsistenz die gleichfalls hartnäckig allen Krystallisations-Versuchen widersteht. Sie ist in allen organischen Solvenzien, selbst in Benzin und Petroläther, löslich und wird auch von Wasser in erheblicher Menge aufgenommen, läßt sich aber aus ihrer wäßrigen Lösung mit Kochsalz wieder aussalzen. Vermutlich stellt sie ein Gemisch verschiedener epimerer und ring-isomerer Modifikationen dar.

$$[\alpha]_D^{18} = -38.8^\circ \text{ (Chloroform; } c = 2.552).$$

$$0.1165 \text{ g Sbst.: } 0.2024 \text{ g CO}_2, 0.0563 \text{ g H}_2\text{O}.$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{11} \text{ (377.2). Ber. C } 47.72, \text{ H } 5.61. \text{ Gef. C } 47.38, \text{ H } 5.41.$$

Versuche, das Methyl-lactolid des Methylesters der 2-Keto-gluconsäure durch Einwirkung von methylalkohol. HCl auf den Methylester zu gewinnen, blieben bisher erfolglos. Selbst nach 10-stdg. Kochen mit 1% HCl enthaltendem absol. Methanol wurden 60–70% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen, wovon über die Hälfte bereits beim Abkühlen auskrystallisierte. Die vollständige Methylierung der 2-Keto-gluconsäure ist bereits von Haworth⁴⁾ beschrieben worden.

⁴⁾ Anderson, Charlton, Haworth u. Nicholson, Journ. chem. Soc. London 1929, 1337.

Auch der Methylester der 2-Keto-gluconsäure erleidet bei der Verseifung interessante Umwandlungen, die zum Teil anders zu verlaufen scheinen als bei den Salzen der 2-Keto-gluconsäure selbst. Doch bedürfen diese Vorgänge noch eines eingehenden Studiums und der Entwicklung spezieller Methoden, um die komplizierten Reaktionsgemische zu entwirren.

Die Diaceton-2-keto-gluconsäure und ihre Derivate eröffnen nun die Möglichkeit zur Darstellung homologer Fructosen und Glucosone mit gerader oder verzweigter Kohlenstoffkette, sowie zur Einführung von Fructose-Seitenketten in aromatische Verbindungen, deren eingehende Durcharbeitung wertvolle Beiträge zum Tautomerie-Problem der Zucker liefern wird. Zu analogen Aldose-Derivate gelangt man von der Diaceton-d-galakturonsäure. Über unsere ersten Versuche auf diesem Gebiete werden wir demnächst berichten.

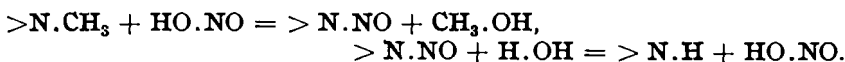
125. Edmund Speyer und Ludwig Walther: Über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin und seine Derivate.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 5. März 1930.)

Nach einem der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt¹⁾, patentierten Verfahren ist es mit Hilfe von salpetriger Säure möglich, tertiäre aliphatische Amine in sekundäre zu verwandeln. Dieses Verfahren gab uns Veranlassung, die Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin, Kodein und deren Derivate zu untersuchen, um festzustellen, ob solche cyclischen Verbindungen mit tertiärem Stickstoffatom in gleicher Weise befähigt sind, die *N*-Methylgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen. Eine derartige Umsetzung hätte zur Folge, daß die gleichen Nor-Verbindungen entstünden, welche Diels und Fischer²⁾, sowie J. v. Braun³⁾ auf anderem Wege erhielten.

Es zeigte sich in der Tat, daß beim Diacetyl-morphin, Kodein, Dihydro-kodein, Kodeinon, Dihydro-oxy-kodeinon zunächst die Nitroverbindung entstand, welche beim Erwärmen mit Salzsäure in das Hydrochlorid der Nor-Verbindung überging. Die Reaktion wird vermutlich nach folgendem allgemeinen Schema verlaufen:



Die von uns beschriebene Entalkylierungsmethode des Diacetyl-morphins bzw. des Kodeins und seiner Derivate hat der Dielsschen und v. Braunschen Methode gegenüber den Vorteil, daß sie schneller zum Ziel führt. Die Ausbeuten sind etwa die gleichen, wie sie v. Braun bei seiner Bromcyan-Methode angibt.

Eine der hier geschilderten Reaktion entsprechende Ausnahme macht das Morphin, welches, wie bereits Vongerichten⁴⁾ zeigen konnte, einen

¹⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 400313 [1924].

²⁾ B. 47, 2043 [1914].

³⁾ B. 47, 2312 [1914].

⁴⁾ A. 294, 219 [1897].