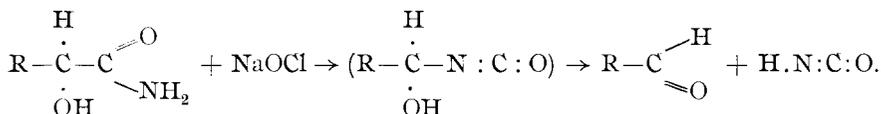


**161. Fritz Micheel und Kurt Kraft:
Zur Kenntnis des Hofmannschen Abbaus bei α -Methoxy-säuren.**

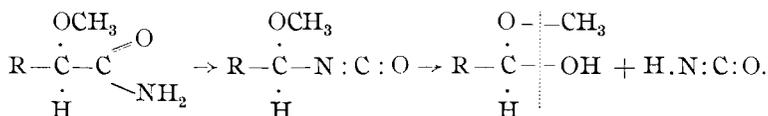
[Aus d. Allgemein. Chem. Universitäts-Laborat., Göttingen.]

(Eingegangen am 28. März 1934.)

Der Hofmannsche Abbau führt in seiner von Weerman¹⁾ modifizierten Methodik bei α -Oxy-säuren zur Bildung von Aldehyden, die um ein Kohlenstoffatom ärmer sind:



Sowohl der Aldehyd als die Cyansäure lassen sich nachweisen, letztere nach der Vorschrift von Weerman durch Zugabe von Hydrazin und darauf Benzaldehyd zu der Reaktionsmasse. Man erhält Benzaldehyd-Semicarbazon und Hydrazo-dicarbonamid (nach den üblichen Umsetzungen der Cyansäure mit Hydrazin). Die Reaktion ist so zu deuten, daß das α -Oxy-cyanat nicht an der N:C-Bindung zum Amin, sondern an der C-N-Bindung zum Aldehyd(-Hydrat) hydrolysiert wird²⁾. Es war im Zusammenhang mit der Konstitutions-Ermittlung des Vitamins C von Interesse, ob die α -Methoxy-säuren einen gleichartigen Zerfall unter Bildung von Aldehyd und Cyansäure (Cyanat) erleiden:



Werden α -Methoxy-säuren in anderer Weise abgebaut als die α -Oxy-säuren, so könnte die Untersuchung der Abbauprodukte, also die Bildung von Aldehyd und Cyansäure, darüber Auskunft geben, ob bei partiell methylierten Polyoxy-säuren der Zucker-Reihe in α -Stellung zum Carboxyl eine Methoxy- oder eine Oxygruppe steht³⁾. Dieses Kriterium, insbesondere der Nachweis der Cyansäure, ist von Haworth, Hirst und Mitarbeitern⁴⁾ wiederholt zur Konstitutions-Ermittlung, zuletzt bei der Untersuchung der Dimethoxy-oxy-buttersäure aus dem Tetramethyl-Vitamin C herangezogen worden.

Wir haben früher⁵⁾ Bedenken gegen die Zuverlässigkeit dieser Beweisführung geäußert und können diese Bedenken im nachfolgenden durch experimentelle Befunde belegen. Untersucht wurden jeweils eine α -Oxy-säure und die zugehörige α -Methoxy-säure auf die Geschwindigkeit ihres Umsatzes mit Natriumhypochlorit unter den von Weerman⁶⁾ angewandten Bedin-

¹⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **37**, 16 [1917].

²⁾ Ob daneben z. T. die übliche Hydrolyse zum α -Oxy-amin (Aldehyd-Ammoniak) stattfindet, ist in diesem Zusammenhange ohne Interesse.

³⁾ Über Abbau-Versuche an α -Methoxy-säureamiden nach Weerman s. a. Humphreys, Pryde u. Waters, Journ. chem. Soc. London **1931**, 1298; Irvine u. Pryde, Journ. chem. Soc. London **125**, 1045 [1924].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **1933**, 1270 und früher.

⁵⁾ F. Micheel, Angew. Chem. **46**, 533 [1933]; Micheel u. Kraft, Ztschr. physiol. Chem. **222**, 240 [1933].

⁶⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **37**, 16 [1917].

ungen. Ferner wurde das gebildete Cyanat nachgewiesen. Dazu erwies es sich als zweckmäßig, nicht mit Hydrazin zum Semicarbazid umzusetzen und dies als Benzaldehyd-Semicarbazon abzufangen (wobei als Nebenprodukt meist etwas Hydrazo-dicarbon-amid auftritt), sondern es wurde zu der Reaktionslösung nach beendetem Abbau sofort Semicarbazid gegeben und das Cyanat so als Hydrazo-dicarbon-amid abgefangen. Zu beachten ist dabei, daß die Reaktionslösung kein Hypochlorit mehr enthalten darf, weil dies gegebenenfalls aus Semicarbazid Hydrazo-dicarbon-amid bildet⁷⁾. Durch Parallel-Versuche konnte zwar festgestellt werden, daß diese Reaktion unter den Bedingungen, wie sie am Ende des Abbaus vorliegen, nicht eintritt; trotzdem wurde vor Zugabe des Semicarbazids etwa noch vorhandenes Hypochlorit mit Thiosulfat unschädlich gemacht.

Zur Untersuchung gelangten das Milchsäure- und das Methyl-milchsäure-amid, das Mandelsäure- und das Methyl-mandelsäure-amid, sowie das Gluconsäure- und das 2.3.5.6-Tetramethyl-gluconsäure-amid⁸⁾. Über den zeitlichen Ablauf der Reaktion gibt die folgende Tabelle Auskunft, in der der Verbrauch des zugegebenen Hypochlorits angegeben ist.

Ta-

Zeit zwischen Zugabe des NaOCl und der Titration	Titration mit			
	Mandelsäure-amid c = 0.9 %		Methyl-mandel- säure-amid c = 0.9 %	
	ccm	%	ccm	%
Berechnet für zugegebene Menge NaOCl ..	9.58	100.0	7.10	100.0
sofort nach Zugabe	3.95	41.3	6.91	98.7
nach 1 Min.	1.78	18.6	6.02	84.7
„ 5 „	0.41	4.3	4.98	70.2
„ 10 „	0.20	2.1	4.04	56.8
„ 25 „	---	---	2.01	28.4
„ 100 „	---	---	0.86	12.1
„ 1/2 Tag	---	---	0.12	1.7

Daraus ist zu entnehmen, daß sowohl die α -Oxy- als auch die α -Methoxy-säure-amide abgebaut werden. Jedoch werden die nicht methylierten Amide schneller umgesetzt.

Die Aufarbeitung der Versuche führte in allen Fällen, bei den Oxy- wie bei den Methoxy-amiden, zur Isolierung von Semicarbazid (als Benzalverbindung) oder von Hydrazo-dicarbon-amid und somit zum Nachweis von Cyanat im Sinne der obigen Spaltung. Aber die Menge des gebildeten Cyanates ist bei den α -Methoxy-säure-amiden wesentlich geringer als bei den entsprechenden α -Oxy-säure-amiden. Damit ist der Wert des Weermanschen Abbaus für die Konstitutions-Ermittlung im Sinne unserer

⁷⁾ Stollé, B. **46**, 260 [1913]; Lynch, Journ. chem. Soc. London **101**, 1755 [1912].

⁸⁾ Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß das α -Methoxy-säure-amid nicht etwa durch α -Oxy-säure-amid verunreinigt war.

früheren Bemerkung umrissen: Der rein qualitative Nachweis von Cyanat ist kein sicheres Kriterium für das Vorhandensein einer freien OH-Gruppe in α -Stellung zur Amidgruppe. Erst der Vergleich der Abbau-Geschwindigkeit von α -Oxy- und α -Methoxy-säure-amid, ferner der Vergleich der nachgewiesenen Mengen an Cyanat, ermöglicht es, Schlüsse auf die Natur der Säure zu ziehen.

Beim Abbau des Methyl-mandelsäure-amides in einer Lösung, die viel Methanol enthielt, konnte noch ein durch seinen Zerfall interessantes Zwischenprodukt erhalten werden, das wahrscheinlich als Urethan $C_6H_5 \cdot CH(OCH_3) \cdot NH \cdot COOCH_3$ anzusprechen ist und aus dem primär gebildeten Cyanat und Methanol entsteht. Dieses Urethan ist nur in schwach alkalischer oder neutraler Lösung beständig. Beim Ansäuern zerfällt es momentan unter Bildung von Benzaldehyd. Auch dieser leichte Zerfall deutet auf eine ungewöhnlich lockere Bindung zwischen dem C-Atom des Mandelsäure-Restes und dem Stickstoffatom, ähnlich wie er sich beim Zerfall des Methoxy- (bzw. Oxy-)cyanates äußert.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir ergebenst für die zur Verfügung gestellten Mittel.

belle

0.1-n. Thiosulfat

Milchsäure-amid c = 4%		Methyl-milchsäure- amid c = 4.7%		Gluconsäure-amid c = 3.7%		2.3.5.6-Tetramethyl- gluconsäure-amid c = 5.2%	
ccm	%	ccm	%	ccm	%	ccm	%
10.0	100.0	10.0	100.0	7.60	100.0	8.05	100.0
2.73	27.3	9.08	90.8	6.42	84.5	6.94	86.3
0.11	1.1	6.80	68.0	4.79	63.0	5.74	71.5
0.08	0.8	0.89	8.9	2.77	36.0	4.54	56.5
0.04	0.4	0.18	1.8	1.31	17.3	4.24	52.7
—	—	0.12	1.2	0.20	2.6	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—

Beschreibung der Versuche.

Abbau von Mandelsäure-amid: 5 g Amid ($1/30$ Mol) (Schmp. 131⁹) werden in 300 ccm Wasser (dem etwas Alkohol zugesetzt ist) gelöst und unter Eis-Kühlung mit 42 ccm Natriumhypochlorit-Lösung⁹) ($1/30$ Mol) versetzt. Von dem Reaktions-Gemisch werden jedesmal 5 ccm herauspipettiert und mit 0.1/n. Thiosulfat titriert. Zu der Reaktions-Lösung werden zum Schluß 3.3g Hydrazin-Sulfat in 150 ccm Wasser gegeben und mit Soda neutralisiert. Aus dem ausgeschiedenen Niederschlag werden, wie bei Weerman¹⁰) angegeben, Benzalazin (2.5 g), Benzaldehyd-Semicarbazon (0.3 g) und Hydrazo-dicarbon-amid (0.2 g) isoliert.

⁹) Die bei allen diesen Ansätzen verwandte Natriumhypochlorit-Lösung enthielt in 1300 ccm 1 Mol NaOCl und 1 Mol NaOH.

¹⁰) Rec. Trav. chim. Pays-Bas 37, 23 [1917].

Abbau von Methyl-mandelsäure-amid: 4.37 g Amid ($\frac{1}{35}$ Mol) in 363 ccm Wasser gelöst werden mit 37 ccm Hypochlorit-Lösung ($\frac{1}{38}$ Mol) versetzt und jeweils 1 ccm titriert. Zu der Hälfte der Reaktions-Lösung, in der das nicht umgesetzte Natriumhypochlorit durch wenig Thiosulfat-Lösung entfernt worden war, werden 5.5 g Semicarbazid-Chlorhydrat¹¹⁾ in Wasser gegeben. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und mit Alkohol ausgekocht, aus dem Filtrat scheidet sich Benzaldehyd-Semicarbazon vom Schmp. 221° (etwa 4 g) ab. Der ungelöste Rückstand wird aus Wasser umkrystallisiert, Hydrazo-dicarbon-amid vom Schmp. 258° (etwa 0.5 g).

Ein anderer Ansatz wurde in methylalkohol. Lösung vorgenommen. 5.7 g Methyl-mandelsäure-amid wurden in 70 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 45 ccm Hypochlorit-Lösung versetzt. Nach einigen Minuten erfolgt Abscheidung langer, farbloser Nadeln vom Schmp. 67°. Die Krystalle sind in Wasser unlöslich, mit Säuren erfolgt sofort Spaltung unter Bildung von Benzaldehyd.

4.265 mg Stbst. (im Hochvakuum über P_2O_5 getrockn.): 9.590 mg CO_2 , 2.570 mg H_2O . — 4.010 mg Stbst.: 0.243 ccm N (23°, 766 mm). — 10.430 mg Stbst.: 24.860 mg AgJ.

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.1). Ber. C 61.58, H 6.65, N 7.17, 2OCl $_2$ 31.84.

Gef. „ 61.32, „ 6.74, „ 6.74, „ 31.43.

Abbau von Milchsäure-amid: 4 g Amid ($\frac{1}{20}$ Mol) in 35 ccm Wasser gelöst, werden mit 65 ccm Hypochlorit-Lösung ($\frac{1}{20}$ Mol) versetzt; je 1 ccm titriert. Zu der Lösung werden nach Ablauf der Reaktion 11 g Semicarbazid-Chlorhydrat ($\frac{1}{10}$ Mol) in Wasser gelöst gegeben und mit Soda neutralisiert. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, 2.7 g, Schmp. 257°; gibt mit Hydrazo-dicarbon-amid keine Depression des Schmelzpunktes.

Abbau von Methyl-milchsäure-amid: 4.7 g Amid ($\frac{1}{20}$ Mol), in 40 ccm Wasser gelöst, werden mit 58 ccm Hypochlorit-Lösung versetzt und je 1 ccm titriert. In der gleichen Weise nach Zugabe von Semicarbazid-Chlorhydrat nach verschwundener Jodkalium-Stärke-Papier-Reaktion 120 mg Hydrazo-dicarbon-amid vom Schmp. 258° isoliert.

Abbau von Gluconsäure-amid: 1.85 g Amid (0.0095 Mol), in 37.7 ccm Wasser gelöst, werden mit 12.3 ccm Hypochlorit-Lösung versetzt und je 2 ccm titriert.

Abbau von 2.3.5.6-Tetramethyl-gluconsäure-amid: 2.6 g Amid ($\frac{1}{100}$ Mol), in 37 ccm Wasser gelöst, werden mit 13 ccm Hypochlorit-Lösung versetzt und je 2 ccm titriert. Aus Gluconsäure-amid und Tetramethyl-gluconsäure-amid wurde nach Zerstörung des überschüssigen NaOCl mit Thiosulfat durch Zugabe von Semicarbazid-Chlorhydrat in der gleichen Weise Hydrazo-dicarbon-amid vom Schmp. 258° isoliert; Aus Gluconsäure-amid 0.6 g, aus Tetramethyl-gluconsäure-amid 30 mg; diese Ausbeute dürfte sich bei Verwendung einer größeren Menge Amid noch erhöhen.

¹¹⁾ Durch Parallelversuche wurde festgestellt, daß sich aus Semicarbazid-Chlorhydrat- und NaOCl-Lösung von der in unserem Fall erhaltenen Endkonzentration Hydrazo-dicarbon-amid nicht bildet. Zur Sicherheit wurde jedoch mit wenig Natriumthiosulfat der im Reaktionsgemisch noch vorhandene NaOCl-Überschuß reduziert.