

stets Vergleichs-Versuche zwischen beiden Wasser-Arten angestellt. Die Versuchs-Temperatur schwankte um $\pm 0.01^{\circ}$ und betrug 29.0° .

Gewöhnliches Wasser	Krystallwasser
Einzelwerte: 0.999982	0.999971
1.000021	0.999962
1.000009	0.999957
0.999988	0.999961
0.999975	1.000044
1.000044	1.000060
0.999981.	—
Mittelwerte: 1.000000	0.999993

Der Unterschied im Mittelwert der Dichten liegt weit innerhalb der Fehlergrenzen. Der mittlere Fehler des Endergebnisses beträgt ± 0.000035 . Falls sich im Krystallwasser des Polyhalits überhaupt schweres Wasser angereichert hat, so kommen sicherlich weniger als 8 Mole D_2O auf 10000 Mole H_2O , wenn man annimmt, daß in gewöhnlichem Wasser 2 Mole D_2O auf 10000 Mole H_2O vorhanden sind.

Diese Versuche beweisen, daß im Krystallwasser von Mineralien keine derartige Anreicherung an D_2O stattgefunden hat, daß dieselben zur Gewinnung eines D_2O -reichen Wassers oder als bequemer Ausgangsstoff zur weiteren Anreicherung von D_2O in Wasser in technischem Maßstabe dienen können. Wenn im Krystallwasser von Mineralien das Verhältnis von $D_2O : H_2O$ größer als in gewöhnlichem Wasser sein sollte, so weicht es von diesem nur so wenig ab, daß man empfindlichere Verfahren als die Pyknometrie, z. B. die Auftriebs-Bestimmung, zur exakten Messung dieses Verhältnisses benützen müßte.

328. F. Micheel und F. Jung: Über die Oxy-tetronsäure.

[Aus d. Allgem. chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 1. September 1934.)

Die Oxy-tetronsäure (I), deren Synthese in einer vorläufigen Mitteilung kurz beschrieben wurde¹⁾, beansprucht sowohl deswegen Interesse, weil sie der einfachste Stoff vom Typ der Ascorbinsäure (Vitamin C) ist, als auch wegen ihrer großen chemischen Reaktionsfähigkeit. Ihre Konstitution ergibt sich aus folgenden Befunden: die Oxy-tetronsäure enthält 2 enolische Hydroxylgruppen, deren eine mit Alkali (Phenol-phthalein) titrierbar ist. Mit Diazo-methan wird ein neutraler Dimethyläther (II) erhalten. Dieser verhält sich bei der Behandlung mit überschüssiger Lauge in der Wärme wie ein Lacton: er verbraucht 1 Mol. Alkali unter Bildung eines Salzes. Bei der Spaltung der di-enolischen Doppelbindung mit Ozon geht der Dimethyläther in einen Glykolsäure-methylester über, dessen alkohol. Hydroxylgruppe mit dem Oxalyl-methyl-Rest verestert ist (III). Setzt man dies Ozonisierungsprodukt mit alkohol. Ammoniak um, so erhält man Oxamid und Glykolsäure-amid. Wie die Ascorbinsäure, so verbraucht auch die Oxy-tetronsäure zwei Atome Jod in saurer Lösung und

¹⁾ B. 66, 1291 [1933].

geht dabei in eine Dioxoverbindung (Lacton der α, β -Diketo-buttersäure) (IV) über. Diese Dioxoverbindung läßt sich jedoch präparativ besser durch Oxydation mit Cupriacetat oder mit Chinon erhalten. Sie geht mit Phenyl-hydrazin in ein Bis-phenyl-hydrazon über, das identisch mit einem vor längerer Zeit von L. Wolff und A. Lüttringhaus²⁾ auf einem ganz anderen Wege erhaltenen Stoffe ist. Wir möchten für das Bis-phenyl-hydrazon die Formel V für die wahrscheinlichste halten gegenüber 2 anderen Formeln, die die Hydrazon-Reste an den C-Atomen 2 und 4 bzw. 3 und 4 tragen. Für die Stellung eines Hydrazon-Restes am C₂ spricht die Unlöslichkeit des Stoffes in kalter Lauge auch bei längerem Stehen (erst in der Wärme Lösung, wahrscheinlich unter Pyrazol-Bildung³⁾). Daß der zweite Rest am C₃-Atom steht, zeigt die erwähnte Synthese des Bis-phenyl-hydrazons durch Wolff. Dieser Forscher kuppelte Tetronsäure (VI) mit Phenyl-diazoniumchlorid zu VII und erhielt aus dem Reaktionsprodukt mit Phenyl-hydrazin das Phenyl-hydrazon des α, β -Diketo-buttersäure-lactons (V).

Die Oxy-tetronsäure selbst gibt beim Umsatz mit Phenyl-hydrazin unter vorheriger Oxydation durch das Phenyl-hydrazin das gleiche Bis-phenyl-hydrazon wie die Oxoverbindung. Ebenso verlaufen die Umsetzungen mit *p*-Nitrophenyl-hydrazin. Mit 1,3,4-Toluylendiamin entsteht aus der Oxoverbindung ein schwer zu reinigendes Chinoxalin-Derivat (VIII oder IX), dem wegen seiner Unlöslichkeit in kalter Lauge wahrscheinlich die Formel VIII zukommen wird.

Die Dioxoverbindung (IV) ist ein sehr unbeständiger Stoff. Unmittelbar nach der Darstellung mit Schwefelwasserstoff behandelt, erfolgt Reduktion zur Oxy-tetronsäure. In wäßriger Lösung, besonders in der Wärme, spaltet sie schnell Kohlensäure ab. Man erhält aus dem um ein Kohlenstoffatom ärmeren Reaktionsprodukt ein gut kristallisierendes Phenyl-hydrazon, das sich als das Phenyl-hydrazon der Brenztraubensäure erwies. Man sollte bei der CO₂-Abspaltung aus der IV entsprechenden freien Säure X das Oson des Glycerinaldehyds erwarten (XI), das ein Tautomeres des Gluco-reduktions (XII) von Euler und Martius⁴⁾ ist. Statt dessen erfolgt ein innerer Austausch der Oxydationsstufen unter Oxydation der Aldehydgruppe zum Carboxyl und Reduktion der primären Alkoholgruppe zum CH₃ (XIII). Der Nachweis des Gluco-reduktions gelang nicht mit Sicherheit⁵⁾.

An der Konstitution der Oxy-tetronsäure besteht nach unseren Befunden kein Zweifel. Ihre große Ähnlichkeit mit der Ascorbinsäure (Vitamin C) in Bezug auf ihr chemisches Verhalten läßt damit irgendwelche Zweifel an der der Oxy-tetronsäure analogen Formel des Vitamins C nicht zu. Bemerkenswert ist, daß die Oxy-tetronsäure, wie schon früher von Th. Moll⁶⁾ in der

²⁾ A. **312**, 158 [1900].

³⁾ Tatemazu, Nogi u. Yoneda, Ztschr. physiol. Chem. **225**, 275 [1934].

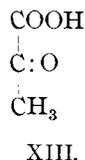
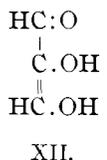
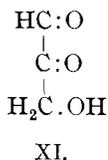
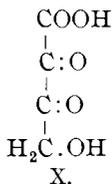
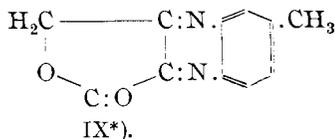
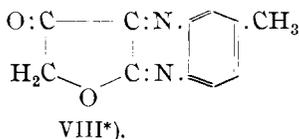
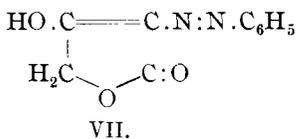
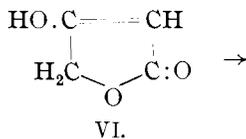
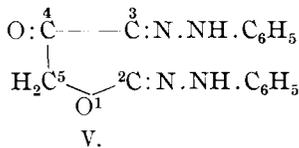
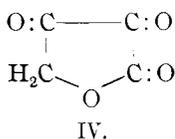
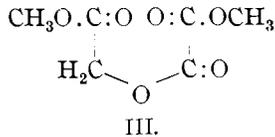
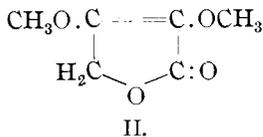
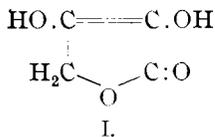
⁴⁾ A. **505**, 73 [1933].

⁵⁾ Der leichte Übergang des Glycerinaldehyd-osons bzw. des tautomeren Gluco-reduktions in Brenztraubensäure läßt im Zusammenhang mit der von v. Euler wahrscheinlich gemachten leichten Bildung des Reduktions aus Dioxo-aceton es als möglich erscheinen, daß auch beim biologischen Zucker-Abbau diese Zwischenstufen eine Rolle spielen.

⁶⁾ Dalmer u. Moll, Ztschr. physiol. Chem. **222**, 116 [1933].

biologischen Forschungs-Abteilung von E. Merck, Darmstadt auf unsere Bitte festgestellt wurde, auch in Gaben von 10 mg täglich keine merkliche Wirkung auf den Skorbut des Meerschweinchens ausübt. Dies entspricht den Befunden an der Mono-aceton-ascorbinsäure⁷⁾ und den Isomeren der Ascorbinsäure⁸⁾, daß für die physiologische Wirksamkeit eine Seitenkette mit freien Hydroxylen (mit bestimmter konfigurativer Anordnung) vorhanden sein muß.

Die Oxy-tetronsäure ist in alkalischer Lösung als photographischer Entwickler ausgezeichnet zu gebrauchen.



*) Die Stellung der CH₃-Gruppe ist willkürlich angenommen.

Beschreibung der Versuche⁹⁾.

Oxy-tetronsäure¹⁰⁾. In einer von trockenem Stickstoff durchspülten Rühr-Apparatur werden zu 20 g Benzoyl-glykolsäure-äthylester in 80 ccm Benzol (absol.) allmählich 5 g Kaliummetall in kleinen Portionen unter kräftigem Rühren eingetragen (Temperatur des Paraffin-Bades 95–100°, Rückflußkühler). Nach 2 Stdn. wird abkühlen gelassen und dann unter lebhaftem Turbinieren und Eis-Kühlung langsam etwas mehr als die berechnete Menge verd. H₂SO₄ zufließen gelassen. Nachdem sich das nicht umgesetzte

⁷⁾ Micheel u. Moll, Ztschr. physiol. Chem. **219**, 253 [1933].

⁸⁾ Reichstein u. Mitarb., Helv. chim. Acta **17**, 510 [1934].

⁹⁾ Einzelheiten vergl. Dissertat. Fritz Jung, Göttingen 1934.

¹⁰⁾ Verbesserte Darstellungsmethode.

K-Metall gelöst hat, werden die beiden Schichten getrennt, die wäßrige nochmal mit Benzol ausgeschüttelt und unter CO_2 bei 25° im Vak. abgedampft. Der Rückstand wird gründlich mit Essigester ausgezogen. Letzterer hinterläßt nach dem Trocknen und Verdampfen einen Krystallbrei, der von anhaftendem Sirup am besten auf einem Tonteller (in einer CO_2 -Atmosphäre aufbewahrt) befreit wird und aus Äther unter Zugabe von Petroläther (tief-siedend) umkrystallisiert wird. Ausbeute: 1.8–2 g reine Säure (etwa 35 % d. Th.) vom Schmp. 153° . Durch Extrahieren des Tellers mit Wasser läßt sich durch Reinigung über ihr schwer lösliches Bleisalz noch weitere Oxy-tetronsäure gewinnen.

Dimethyl-oxy-tetronsäure (II): 1.51 g Oxy-tetronsäure werden in 25 ccm Methylalkohol (absol.) gelöst und unter Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit ein reichlicher Überschuß von Diazo-methan und Äther hinzudestilliert. Es tritt alsbald lebhaftes N_2 -Entwickeln ein. Man läßt über Nacht in Eis stehen und erhält nach dem Verdampfen des Äthers ein gelbes Öl, das bei 13 mm und 128° übergeht. Die Substanz verbraucht weder Alkali noch Jod, dagegen wird Brom-Lösung entfärbt.

5.283 mg Sbst.: 9.670 mg CO_2 , 2.730 mg H_2O . — 6.295 mg Sbst.: 20.21 mg AgJ. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$ (144.09). Ber. C 49.99, H 5.59, 2COH₃ 43.06. Gef. C 49.92, H 5.78, 2OCH₃ 42.40.

Ozon-Spaltung: 1.5 g Dimethyl-oxy-tetronsäure werden in 50 ccm Eisessig gelöst und mehrere Stdn. mit Ozon bei 15 – 20° behandelt. Darauf wird die Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und anschließend der Eisessig im Vakuum verdampft. Die letzten Spuren Eisessig werden im Vak. über KOH entfernt. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das in wenig Methanol (absol.) gelöst wird. Hinzu werden 20 ccm Methanol (bei 0° mit trockenem NH_3 gesättigt) gegeben und über Nacht stehen gelassen. Es scheidet sich ein weißes, krystallines Pulver aus, das abgesaugt und gut mit Methanol ausgewaschen wird. Es erweist sich als das Amid der Oxalsäure (Schmp. 417°). Beim Kochen mit NaOH liefert es NH_3 und verbraucht KMnO_4 in saurer Lösung.

45.2 mg Sbst. verbrauch. (nach der Verseif.) 10.18 ccm n_{10} - KMnO_4 . — 2.642 mg Sbst.: 0.722 ccm N (19° , 753 mm).

$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$ (88.05). Ber. Äquiv.-Gew. 44.02, N 31.85. Gef. Äquiv.-Gew. 44.40, N 31.65.

Das Filtrat wird im Vak. abgedampft, wobei, neben etwas unangegriffenem Dimethyläther, ein Krystallbrei zurückbleibt. Nach 2-maligem Umlösen aus Essigester und hochsiedendem Petroläther werden farblose Krystallnadeln erhalten, die den Schmp. 116° zeigen und mit nach anderer Art dargestelltem Glykolsäure-amid (Schmp. 117°) keine Schmelzpunkts-Depression geben.

2.420 mg Sbst.: 0.391 ccm N (19° , 748 mm).

$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$ (75.05). Ber. N 18.69. Gef. N 18.59.

Einwirkung von Phenyl-hydrazin auf Oxy-tetronsäure und ihr Oxydationsprodukt (V): 100 mg Oxy-tetronsäure in 2 ccm Wasser werden mit 500 mg Phenyl-hydrazin und einigen Tropfen 50-proz. Essigsäure versetzt und 12 Stdn. bei 15 – 20° aufbewahrt. Die abgeschiedenen rotgelben Krystalle werden mehrmals aus Alkohol-Wasser oder Pyridin-Wasser umgelöst. Besser erhält man das Bis-phenyl-hydrazon aus der vorher oxydierten Oxy-tetronsäure (α, β -Diketo- γ -oxy-butylolacton) durch Umsetzen mit der äquivalenten Menge Phenyl-hydrazin unter den gleichen

Bedingungen. Man gewinnt das Bis-phenyl-hydrizon in zwei verschiedenen Krystall-Modifikationen, deren labile (Schmp. etwa 180°) nach dem Schmelzen in die stabile (Schmp. 238°) übergeht.

2.990 mg Sbst.: 7.17 mg CO₂, 1.36 mg H₂O. — 3.388 mg Sbst.: 0.569 ccm N (19.5°, 744 mm).

C₁₆H₁₄O₂N₄ (294.23). Ber. C 65.30, H 4.76, N 19.05. Gef. C 65.40, H 5.09, N 19.19.

Die Umsetzung mit *p*-Nitrophenyl-hydrazin verläuft analog. Das Produkt schmilzt bei 295°.

4.880 mg Sbst.: 8.890 mg CO₂, 1.490 mg H₂O. — 2.364 mg Sbst.: 0.440 ccm N (18°, 759 mm).

C₁₆H₁₂O₆N₆ (384.21). Ber. C 49.99, H 3.14, N 21.88. Gef. C 49.68, H 3.42, N 21.80.

Die Oxydation der Oxy-tetronsäure (IV) wird entweder mit neutraler Cu-Acetat-Lösung¹¹⁾ und Fällen des Kupfers mit Salicylaloxim oder mit *p*-Chinon¹²⁾ ausgeführt. Die Oxy-tetronsäure wird mit überschüssigem Chinon 5 Stdn. auf der Maschine geschüttelt, vom ausgeschiedenen Chinhydrion abfiltriert, 6–7-mal mit Äther ausgeschüttelt und im Vak. bei höchstens 25° abgedampft. Es hinterbleibt eine blasige, hygroskopische, gelbgefärbte Masse, die wegen ihrer Unbeständigkeit nicht analysen-rein zu erhalten ist. Sie reduziert weder saure Jod-, noch Silbernitrat-Lösung.

Zur Analyse wurde 3 Stdn. bei 35° im Vak. über P₂O₅ getrocknet. — 3.098 mg Sbst.: 4.89 mg CO₂, 1.53 mg H₂O. — 5.188 mg Sbst.: 7.930 mg CO₂, 2.350 mg H₂O.

C₄H₂O₄ (114). Ber. C 42.0, H 1.76. Gef. C 43.05, 41.69, H 5.55, 5.07.

Der hohe Wasserstoff-Wert deutet auf Hydrat-Bildung.

Löst man die Oxoverbindung wieder in Wasser, leitet einen H₂S-Strom 1 Stde. durch und dampft im Vak. ab, so bleibt ein Sirup übrig, der nach der Jod-Titration 23% Oxy-tetronsäure enthält. Nach Reinigung über ihr schwerlösliches Bleisalz wird Oxy-tetronsäure vom Schmp. 153° (Misch-Schmp.) zurückerhalten.

Das Oxydationsprodukt der Oxy-tetronsäure spaltet beim Kochen in wäßriger Lösung CO₂ ab. Nach 2 Stdn. ist kein CO₂ mehr nachzuweisen. Bei Zugabe von Phenyl-hydrazin und etwas Essigsäure scheiden sich Krystalle ab, die nach dem Umlösen aus Benzol bei 180° schmelzen. Misch-Schmp. mit dem Phenyl-hydrizon der Brenztraubensäure ebenso.

2.889 mg Sbst.: 6.43 mg CO₂, 1.51 mg H₂O. — 2.600 mg Sbst.: 0.372 ccm N (23.5°, 739 mm).

C₉H₁₀O₂N₂ (178.1). Ber. C 60.68, H 5.62, N 15.73. Gef. C 60.70, H 5.84, N 16.02.

Chinoxalin-Derivat der Oxo-tetronsäure (VIII): 200 mg der Säure werden in 5 ccm Wasser gelöst, mit 500 mg Chinon 5 Stdn. geschüttelt, das Chinhydrion abfiltriert und das Chinon mit Äther entfernt und (ohne einzudampfen) mit 250 mg 1,3,4-(*o*-)Toluyldiamin (Schmp. 88°) versetzt. Es fällt sofort ein gelbroter, amorpher Niederschlag aus. Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol, Essigester, Dioxan, Äther, Pyridin und Benzol, schwer in Wasser und Petroläther. Versuche zur Reinigung ergaben zwar krystallisiertes, aber nicht ganz analysen-reines Material.

2.827 mg Sbst.: 6.86 mg CO₂, 1.31 mg H₂O. — 2.662 mg Sbst.: 0.363 ccm N (22°, 741 mm).

C₁₁H₈O₂N₂ (200.1). Ber. C 66.0, H 4.0, N 14.0. Gef. C 66.18, H 5.18, N 15.38.

¹¹⁾ Karrer, Biochem. Ztschr. **258**, 14 [1933].

¹²⁾ Ohle, B. **67**, 555 [1934].