

wurde wie üblich mit Kochsalz gesättigt, ausgeäthert und nach dem Verdunsten des Äthers der Rückstand bromiert. Ausbeute 1.5 g der bei 86° schmelzenden α , β -Dibrom- α -methyl-buttersäure.

f) Quantitative Bestimmung der Angelicasäure.

Die Bestimmung der Säure in dem über das Kupfersalz gereinigten öligen Farbstoff wurde ausgeführt in dem Apparat zur Acetyl-Bestimmung nach Wenzel. Der Farbstoff wurde mit 50 ccm 2-n. Kalilauge 3 Stdn. im Babo-Trichter erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm 25-proz. Phosphorsäure angesäuert und in einer Wasserstoff-Atmosphäre im Vakuum die Angelicasäure mit Wasserdämpfen in eine mit 100 ccm n_{10} -Kalilauge beschickte Vorlage destilliert, bis keine Flüssigkeit mehr überging. Dann wurden durch den Tropftrichter 2-mal 50 ccm ausgekochtes Wasser unter Vermeidung von Luft-Zutritt zugegeben und dieses ebenfalls im Vakuum abdestilliert. Die unverbrauchte Kalilauge wurde mit n_{10} -Salzsäure zurücktitriert.

2.3862 g, 2.3943 g Subst.: 66.3 ccm, 65.7 ccm n_{10} -KOH.

$C_{21}H_{22}O_6$ (370.18). Ber. $C_5H_6O_2$ 27.03,

$C_{20}N_{22}O_6$ (358.18). „ $C_5H_8O_2$ 27.93.

Gef. $C_5H_8O_2$ 27.8, 27.46.

Marburg a. d. Lahn, Pharmaceut.-chem. Institut d. Philipps-Universität.

296. A. Kusin: Über die katalytische Wirkung von Monosen auf die Formaldehyd-Kondensation (II. Mittel.).

[Aus d. Kohlenhydrat-Laborat. von Prof. A. W. Stepanow am Chem. Sektor d. Unions-Instituts für experimentelle Medizin.]

(Eingegangen am 17. Juni 1935.)

In der ersten Mitteilung¹⁾ ist gezeigt worden, daß die Kondensation des Formaldehyds zu Zuckern in alkalischer Lösung durch die Gegenwart von Saccharaten katalytisch beschleunigt wird und bei 35° in 3 Stdn. durchgeführt werden kann. Hierbei ist die Annahme ausgesprochen worden, daß die in der alkalischen Lösung sich bildende Enol-Gruppierung des Zuckers mit zwei Hydroxylen an der Doppelbindung das katalytisch wirkende Moment ist.

Da nun in der alkalischen Lösung lediglich ein Teil der Monose enolisiert, die Hauptmasse aber in der cyclischen Form vorhanden ist, so war es nur natürlich anzunehmen, daß der Glykolaldehyd als einfachster Zucker, der keine cyclische Form bildet, wirksamer sein werde als Fructose oder Glucose. Um die Aktivität der Fructose und des Glykolaldehyds quantitativ zu vergleichen, stellten wir den letzteren unmittelbar vor den Versuchen aus der nach Fenton²⁾ erhaltenen und bei 70° in den Glykolaldehyd übergehenden³⁾ Oxy-oxo-bernsteinsäure dar. Die in Gegenwart von Calciumhydroxyd unter strenger Einhaltung der gleichen Bedingungen durchgeführten Versuche zeigten, daß bei Anwendung äquimolekularer Mengen Fructose und Glykolaldehyd der letztere die Formaldehyd-Kondensation

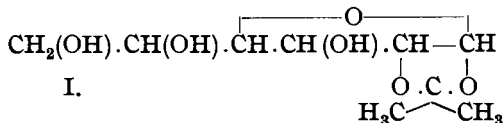
¹⁾ B. 68, 619 [1935].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 65, 901 [1894], 67, 775 [1898], 87, 817 [1905].

³⁾ Fenton, Jackson, Journ. chem. Soc. London 75, 575 [1899].

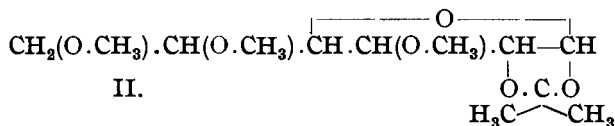
etwas mehr beschleunigt als die Fructose. Es war interessant, um das Gleichgewicht der Hexose in wäßriger Lösung in der Richtung der acyclischen Form zu verschieben, das in 5-Stellung befindliche Hydroxyl zu methylieren, damit die Bildung der beständigen Pyranose verhindert werde. Zu diesem Zwecke wurde die 3.5.6-Trimethyl-glucose nach dem von Irvine und Scott⁴⁾ vorgeschlagenen Verfahren synthetisiert. Dabei wurden auch die Zwischenprodukte in Bezug auf ihre katalytische Aktivität untersucht.

In voller Übereinstimmung mit der früher ausgesprochenen Annahme erwies sich die Monoaceton-glucose (I), d. h. eine Glucose, der die Möglich-

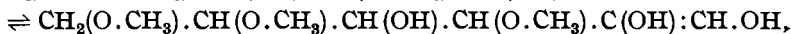
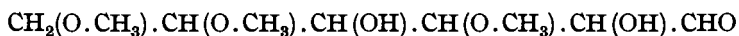


keit, eine Enol-Gruppierung mit zwei Hydroxylen an der Doppelbindung zu bilden, fehlt, als katalytisch völlig unwirksam.

Desgleichen übte auch die Trimethyl-monoaceton-glucose (II) auf die Kondensation des Formaldehyds zu Zucker keine beschleunigende



Wirkung aus. Durch Abspaltung des Acetons wird die Enolisierungs-Möglichkeit freigegeben, und man erhält die 3.5.6-Trimethyl-glucose:



die eine etwas größere Wirksamkeit aufweist als die Ausgangs-Glucose, wodurch die ausgesprochene theoretische Überlegung noch einmal bestätigt wird.

Zur weiteren Stützung der Annahme, daß gerade die zwei Hydroxyle enthaltende Enol-Gruppierung die Aktivität bedingt, war es interessant, in dieser Hinsicht irgendeine Substanz zu untersuchen, die, ohne zur Zucker-Klasse zu gehören, eine analoge Gruppierung aufweist. Als solche wurde das Benzoin geprüft, das, wie festgestellt wurde, fast ebenso wirksam ist, wie die Glucose.

Unter der Einwirkung des Benzoins auf Formaldehyd in Gegenwart von Calciumhydroxyd entstehen zucker-artige Kondensationsprodukte; die Reaktion verläuft bei 35—40°; nach dem Verschwinden des Formaldehyds kann man durch einfaches Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit Äther den aromatischen Katalysator entfernen und aus der im Vakuum kondensierten wäßrigen Lösung einen süß schmeckenden Sirup gewinnen, der alle den Zuckern eigenen Reaktionen (s. Beschreibung der Versuche) zeigt.

Um den Einwand auszuschalten, es könnten die Benzolkerne das katalytisch wirksame Moment sein, wurde das Benzoin zu Dibenzoyl oxydiert,

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 103, 564 [1913].

das keine Enol-Gruppierung bildet; das Dibenzoyl übte auf die Formaldehyd-Kondensation keine Wirkung aus.

Die katalytische Wirksamkeit des Benzoin ließ vermuten, daß auch die entsprechende Verbindung der acyclischen Reihe, das Acetoin (Methylacetyl-carbinol), die untersuchte Reaktion katalytisch beeinflussen würde. Da das Acetoin in der Pflanzenwelt sehr verbreitet ist, war seine Untersuchung auch vom biochemischen Standpunkt aus von Interesse. Das frischdestillierte, durch Reduktion von Diacetyl erhaltene Acetoin beschleunigte die Formaldehyd-Kondensation. Es ist aber interessant, festzustellen, daß die Wirksamkeit des Acetoin etwas geringer ist als die des Zuckers und des Benzoin, was wohl daran liegen dürfte, daß bei ihm keine negativ gruppierten Seitenketten vorhanden sind, deren Rolle beim Zucker den vielen Hydroxylen, beim Benzoin den Phenyl-Radikalen zufällt.

Ich habe schon früher berichtet, daß Substanzen, die Enol-Gruppierungen mit nur einem Hydroxyl bilden, wie z. B. Acetessigester oder Aceton, bei der Kondensation des Formaldehyds zu Zucker keine beschleunigende Wirkung ausüben. Das unbedingt erforderliche Vorhandensein zweier Hydroxyle ließ vermuten, daß die katalytische Wirksamkeit entweder durch zwei bewegliche Hydroxyl-Wasserstoffatome oder durch die unter dem Einfluß der Sauerstoff-Anhäufung stehende Doppelbindung bedingt ist. Um diese Frage zu lösen, stellte ich den Glykolaldehyd-äthyläther (Äthoxyacetaldehyd) dar, der bei der Enolisierung nur ein Hydroxyl-Wasserstoffatom, aber zwei an der Doppelbindung befindliche Sauerstoffatome besitzt: $\text{CH}_2(\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{CHO} \rightleftharpoons \text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5) : \text{CH} \cdot \text{OH}$. Unter der Einwirkung dieses Äthers erfuhr die Formaldehyd-Kondensation eine Beschleunigung in gleichem Maße wie unter der Einwirkung der Glucose; dies veranlaßt zur Annahme, daß als katalytisch wirksame Gruppierung die unter dem Einfluß zweier Hydroxyl-Sauerstoffatome stehende Doppelbindung angesehen werden muß. Es ist sehr wahrscheinlich, daß hier mit Formaldehyd intermediär Verbindungen gebildet werden, über deren Natur und Charakter gegenwärtig eine Untersuchung im Gange ist.

Beschreibung der Versuche.

Bei allen unten erwähnten Versuchen wurde die Formaldehyd-Kondensation bei 35—37° in einer 40% reinen⁵⁾ Methylalkohols enthaltenden Lösung durchgeführt, so daß eine Dismutation des Formaldehyds praktisch nicht stattfand und die Kondensations-Geschwindigkeit nach der Menge des verschwindenden Formaldehyds bemessen werden konnte. Die Menge des nicht in Reaktion getretenen Formaldehyds wurde durch seine Überführung in Hexamethylentetramin bestimmt⁶⁾.

1) Vergleich der katalytischen Aktivität der Glucose und des Glykolaldehyds: Zwecks Erreichung genauer Glykolaldehyd-Konzentrationen wurde Oxy-oxo-bernsteinsäure nach dem Verfahren von Fenton²⁾ unter Berücksichtigung der von Neuberg⁷⁾ vorgeschlagenen Änderung dargestellt. Eine genau abgewogene Menge der erhaltenen kristallinen Säure wurde in Wasser bei 70° bis zur vollständigen Zersetzung

⁵⁾ Nicht gereinigter Methylalkohol beschleunigt die Reaktion merklich.

⁶⁾ s. I. Mittel., S. 621.

⁷⁾ Biochem. Ztschr. 154, 495 [1924].

(Kohlendioxyd-Entwicklung) erwärmt und die resultierende Glykolaldehyd-Lösung bei den Versuchen verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Vers.- Nr.	Vol. in ccm	Form- alde- hyd g	CaO g	Katalysator	Menge des Formaldehyds in % nach Stdn.					
					0	1	1.5	2	2.5	3
1	40	1.6	0.5	0.3 g Fructose	100	83	73	50	17	0
2	40	1.6	0.5	0.74 g Oxy-oxo-bern- steinsäure, entspr. 0.3 g Glykolaldehyd	100	40	8	0	—	—
3	40	1.6	0.5	0.246 g Oxy-oxo-bern- steinsäure, entspr. 0.1 g Glykolaldehyd (äquimolekular der Fructose in Vers. 1)	100	55	40	5	0	—
3a	40	1.6	0.5	wie im Vers. 3	100	56	43	8	0	—
Kon- troll- Vers.	40	1.6	0.5	ohne Katalysator	100	100	100	100	100	100

2) Vergleich der katalytischen Aktivität der Glucose, der Aceton-glucose, der Trimethyl-aceton-glucose und der 3.5.6-Trimethyl-glucose: Die Monoaceton-glucose wurde aus der Diaceton-glucose nach dem Verfahren von P. A. Levene und A. L. Raymond⁸⁾ dargestellt. Ein Teil des erhaltenen kristallinen Produktes (Schmp. 147⁰) wurde in Bezug auf seine katalytische Aktivität untersucht, die Hauptmasse aber nach W. N. Haworth⁹⁾ mit Dimethylsulfat methyliert. Ein Teil des Methylierungsproduktes (Sdp.₁₀ 135⁰) wurde ebenfalls bezüglich seiner katalytischen Aktivität geprüft, die Hauptmasse aber in wäßrig-alkoholischer Lösung mittels HCl nach Irvine¹⁰⁾ hydrolysiert. Die erhaltene 3.5.6-Trimethyl-glucose (Sirup) zeigte Links-Drehung und reduzierte Fehlingsche Lösung intensiv schon in der Kälte. Die Ergebnisse der Untersuchung bezüglich der katalytischen Aktivität der erwähnten Verbindungen sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Tabelle 2.

Vers.- Nr.	Vol. in ccm	Form- alde- hyd g	CaO g	Katalysator	Menge des Formaldehyds in % nach Stdn.					
					0	1	2	3	4	5
1	40	1.6	0.5	0.2 g Glucose	100	88	45	14	0	—
2	40	1.6	0.5	0.7 g Aceton-glucose	100	100	100	100	100	100
3	40	1.6	0.5	0.8 g Trimethyl-aceton- glucose	100	100	100	100	100	100
4	40	1.6	0.5	0.2 g Trimethyl-glucose	100	79	19	0	—	—
5	40	1.6	0.5	0.2 g Trimethyl-glucose	100	71	8	0	—	—
6	40	1.6	0.5	0.2 g Trimethyl-glucose	100	80	30	0	—	—

⁸⁾ Journ. biol. Chem. **92**, 757 [1931].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **107**, 8 [1915].

¹⁰⁾ Irvine, Scott, Journ. chem. Soc. London **103**, 574 [1913]; Irvine, Patterson, Journ. chem. Soc. London **121**, 2146 [1922].

3) Untersuchung der katalytischen Aktivität des Benzoin, des Dibenzoyls und des Acetoin: Das Benzoin wurde aus Benzaldehyd nach dem Verfahren von Zincke und Breuer¹¹⁾ dargestellt. Zur Untersuchung gelangte ein 3-mal umkrystallisiertes Produkt vom Schmp. 134°; seine Oxydation wurde nach Zinin¹²⁾ durchgeführt. Das 2-mal umkrystallisierte Dibenzoyl (Schmp. 95°) reduzierte Fehlingsche Lösung nicht, enthielt also keine Spur Benzoin mehr, das Fehlingsche Lösung leicht reduziert.

Das Acetoin wurde durch Reduktion von Diacetyl nach dem Verfahren von Diels und Stephan¹³⁾ hergestellt. Zur Untersuchung gelangte ein in Kohlendioxyd-Atmosphäre frisch destilliertes Produkt vom Sdp. 142—144°. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3.

Vers.- Nr.	Vol. in ccm	Form- alde- hyd g	CaO g	T °	Katalysator	Menge des Formaldehyds in % nach Stdn.					
						0	1	2	3	4	5
1	40	1.6	0.5	40	0.5 g Benzoin	100	82	76	22	0	—
1 Kon- trolle	40	1.6	0.5	40	ohne Katalysator	100	100	100	100	100	100
2	80	3.2	1	40	1 g Benzoin	100	88	28	0	—	—
2 Kon- trolle	80	3.2	1	40	ohne Katalysator	100	100	100	100	98	96
3	40	1.6	0.5	35	0.5 g Benzoin	100	100	70	10	0	—
3a	40	1.6	0.5	35	0.5 g Dibenzoyl	100	100	100	100	100	100
3 Kon- trolle	40	1.6	0.5	35	ohne Katalysator	100	100	100	100	100	100
4	40	1.6	0.5	35	0.5 g Benzoin	100	88	70	16	0	—
4a	40	1.6	0.5	35	0.5 g Glucose	100	90	65	22	0	—
4b	40	1.6	0.5	35	0.5 g Dibenzoyl	100	100	100	100	100	100
4c	40	1.6	0.5	35	0.5 g Acetoin	100	100	76	65	40	0
5 ¹⁴⁾	70	3.2	1	35	0.6 g Acetoin	100	85	80	45	0	—
5a ¹⁴⁾	70	3.2	1	35	0.6 g Glucose	100	52	10	0	—	—
5 Kon- trolle	70	3.2	1	35	ohne Katalysator	100	95	91	88	86	82

Um zu beweisen, daß der verschwindende Formaldehyd tatsächlich sich zu zucker-artigen Substanzen kondensiert, wurde folgender Versuch angestellt: Zu 100 ccm 80-proz. Methylalkohol (abgesehen vom Wasser-Gehalt chemisch rein), die 8 g Formaldehyd enthielten, wurden 50 ccm Kalkmilch (2.5 g CaO) zugefügt; dann wurde auf 40° erwärmt und 1 g Benzoin, gelöst in 20 ccm Äthylalkohol, zugefügt; nach 3.5 Stdn. war der gesamte Formaldehyd verschwunden (eine Probe gab mit fuchsin-schwefliger Säure in

¹¹⁾ A. 198, 151 [1879]. ¹²⁾ A. 34, 188 [1840]. ¹³⁾ B. 40, 4338 [1907].

¹⁴⁾ In dieser Versuchsreihe, außer im Versuch 5, wurde der Katalysator in äthylalkohol. Lösung zugefügt, so daß das Gemisch schließlich 40% Methylalkohol und 25% Äthylalkohol enthielt. Der Versuch 5 wurde in wäßriger Lösung durchgeführt; die in diesem Falle merkliche Dismutation des Formaldehyds bedingt seine Abnahme im Kontrollversuch 5.

Gegenwart von Salzsäure ein negatives Ergebnis). Das Reaktionsgemisch wurde auf 0° abgekühlt, mit gesättigter Oxalsäure-Lösung genau neutralisiert und über Nacht stehen gelassen. Dann wurden 10 g aktive Kohle eingetragen und der Niederschlag abfiltriert; Filtrat und Niederschlag wurden mit Äther extrahiert; die wäßrige Lösung wurde nach der Äther-Extraktion unter vermindertem Druck im Kohlendioxyd-Strom eingengt. So wurden 5 g einer karamel-artigen Masse erhalten, die Fehlingsche Lösung in der Kälte schwach, jedoch beim Erwärmen energisch reduzierte. Die Zucker-Bestimmung nach Bertrand ergab, auf Glucose berechnet, 2,8 g in 5 g des Kondensats. Letzteres zeigte die Reaktionen der einfachen Zucker mit α -Naphthol nach Molisch und mit Resorcin nach Seliwanow. Beim Kochen mit *p*-Nitrophenyl-hydrazin fiel ein Osazon-Gemisch aus, aus dem keine individuelle Verbindung zu isolieren war. Die ätherischen Extrakte lieferten nach dem Trocknen und Abdunstenlassen des Äthers eine ölige, in Wasser unlösliche Substanz, die beim Stehen zum Teil krystallinisch erstarrte; das Gewicht der ausgeschiedenen Substanz betrug 1 g, d. h. es war dem Gewicht des zum Versuch verwendeten Benzoins gleich.

4) Untersuchung der katalytischen Aktivität von Äthoxy-acetaldehyd: Der Äthoxy-acetaldehyd wurde nach dem von A. Klüger vorgeschlagenen Verfahren¹⁵⁾ aus Äthoxy-acetal, das seinerseits aus Bromacetal erhalten worden war, dargestellt. Mit dem so gewonnenen Präparat (Sdp. 70—73°) wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, um seine katalytische Aktivität mit derjenigen anderer Substanzen zu vergleichen, an deren Doppelbindung ein oder zwei Hydroxyle hafteten. Die Versuchs-Ergebnisse sind aus Tabelle 4 zu ersehen.

Tabelle 4.

Vers.- Nr.	Vol. in ccm	Form- alde- hyd g	CaO g	T °	Katalysator	Menge des Formaldehyds in % nach Stdn.					
						0	1	1.5	2	2.5	3
1a	40	1.6	0.5	37	0.1 g Glykolaldehyd	100	76	10	0	—	—
1b	40	1.6	0.5	37	0.2 g Äthoxy-acet- aldehyd	100	87	44	10	5	0
2a	40	1.6	0.5	35	0.1 g Glykolaldehyd	100	50	25	10	0	—
2b	40	1.6	0.5	35	0.2 g Äthoxy-acet- aldehyd	100	75	70	47	25	10
3a	40	1.6	0.5	35	0.5 g Glucose	100	92	85	58	25	0
3b	40	1.6	0.5	35	0.5 g Aceton	100	100	100	98	94	90
3c	40	1.6	0.5	35	0.5 g Acetessigester	100	100	100	100	100	100

¹⁵⁾ Monatsh. Chem. 26, 879 [1905].