

321. F. Micheel, G. Bode und R. Siebert*): Über Reduktone.

[Aus d. Organ. Abteil. d. Chem. Instituts d. Universität Münster i. W.]

(Eingegangen am 28. Juli 1937.)

Im Zuge der Synthese von organischen Stoffen, die strukturell der Ascorbinsäure nahe stehen und durch besonders hohes Redox-Potential ausgezeichnet sind („Reduktone“¹⁾), wurden kürzlich die Darstellung der *l*-Scorbaminsäure (I) und deren Eigenschaften beschrieben²⁾. Obwohl Messungen des Redox-Potentials noch nicht vorliegen, zeigt doch das Verhalten der Scorbaminsäure, daß durch Ersatz der einen enolischen Hydroxylgruppe in der Ascorbinsäure durch eine Aminogruppe eine beträchtliche Steigerung des Reduktionsvermögens hervorgerufen wird. Die Scorbaminsäure ist sehr viel empfindlicher schon gegen Luftsauerstoff als die Ascorbinsäure. Ihre Lösungen werden bei saurer Reaktion in 24 Stdn. bis auf etwa $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Gehalts oxydiert. Ähnlich verhält sich die zum Vergleich untersuchte Amino-tetronsäure (II). Versuche zur Darstellung von Stoffen, in denen eine der beiden enolischen Hydroxylgruppen der Ascorbinsäure oder Oxy-tetronsäure durch eine Thiolgruppe ersetzt ist, haben bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt, bilden aber den Gegenstand weiterer Untersuchungen. Auch von derartigen Atomgruppierungen kann man eine gesteigerte Reduktionswirkung erwarten, wenn man das Verhalten von Alkoholen und Thiolen miteinander vergleicht. Welche Abwandlung dabei die physiologische Wirksamkeit erfährt, ist nicht vorauszusagen. Antiskorbutische Eigenschaften sind jedoch nach den Erfahrungen an der *l*-Scorbaminsäure von derartigen Stoffen wohl nicht mehr zu erwarten.

Wir haben weiterhin in diese Gruppe gehörende Stoffe synthetisiert, bei denen die beiden enolischen Hydroxylgruppen der *l*-Ascorbinsäure und der Oxy-tetronsäure durch Aminogruppen ersetzt sind. Den einfachsten Stoff dieser Reihe haben wir als „3,4-Diamino-tetron“ bezeichnet (III), wobei wir dem Stammkörper IV dieser Verbindungen, dem γ -Oxy-crotonsäure-lacton, den Namen „Tetron“ zuerteilen. Die Oxy-tetronsäure wäre demgemäß ein 3,4-Dioxy-tetron, die Tetronsäure ein 4-Oxy-tetron. Das 3,4-Diamino-tetron wird auf folgendem Wege gewonnen: die Tetronsäure wird mit Phenyl Diazoniumchlorid zum Azofarbstoff (V)³⁾ umgesetzt. Dieser geht mit Phenylhydrazin in das Bis-phenylhydrazon der Dehydro-oxy-tetronsäure (VI) über³⁾. Bei der katalytischen Hydrierung in neutraler⁴⁾ Lösung bei Gegenwart von Palladiummohr erhält man in guter Ausbeute das schön kristallisierte 3,4-Diamino-tetron (III). Da bei Gegenwart von Luftsauerstoff leicht gelbe Oxydationsprodukte entstehen, muß das Arbeiten mit diesem, wie mit dem folgenden Stoff, unter sauerstoff-freier Kohlensäure erfolgen.

*) Die Mitarbeiter sind in alphabetischer Reihenfolge genannt.

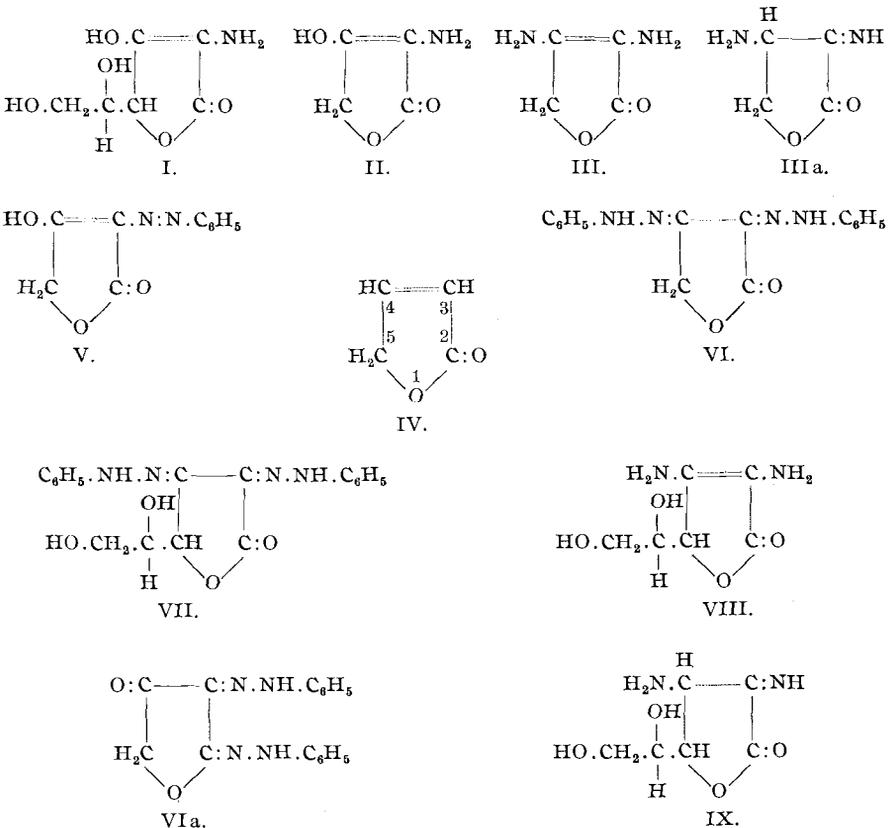
¹⁾ Wir rechnen auch die früher und jetzt synthetisierten Stoffe, die an Stelle der Hydroxyle der En-diol-Gruppe andere Gruppen tragen, zu den „Reduktionen“, sofern ihre chemischen Eigenschaften dies zulassen.

²⁾ Micheel u. Mittag, Ztschr. physiol. Chem. **247**, 34 [1937]. In dieser Mitteilung muß es auf S. 37, Zeile 5 von oben, „Dehydro-ascorbinsäure“ heißen.

³⁾ Wolff u. Lüttringhaus, A. **312**, 155 [1900].

⁴⁾ Zwar erfolgt die Hydrierung in saurer Lösung schneller; aber die Abtrennung der Salze des gebildeten Anilins stößt auf Schwierigkeiten.

Ganz entsprechend der Darstellung von III erfolgt die Gewinnung seines 5-Glykolyl-Derivates, des *l*-3.4-Diamino-5-glykolyl-tetrone (VIII), das konfiguratv der *l*-Ascorbinsäure entspricht. Wir stellten zunächst das bekannte Bis-phenyl-hydrazon der Dehydro-*l*-ascorbinsäure her. Seine Struktur ist auf Grund der Untersuchungen von Ohle⁵⁾ durch Formel VII wiederzugeben. Mit Rücksicht auf die Beweisführung für VII möchten wir auch die oben angeführte Formel VI für das Bis-phenylhydrazon der Dehydro-oxytetrone als gesichert ansehen und die isomere Formel VIa, der zeitweise der Vorzug gegeben wurde⁶⁾, fallen lassen. Die Hydrierung des Bis-phenylhydrazons (VII) der Dehydro-*l*-ascorbinsäure verläuft ganz ähnlich der von VI. Auch hier läßt sich beim Arbeiten in neutraler Lösung das gebildete Anilin bequem abtrennen. Ebenso muß VIII vor Sauerstoff geschützt werden, weil sich sonst leicht rotviolette Oxydationsprodukte bilden.

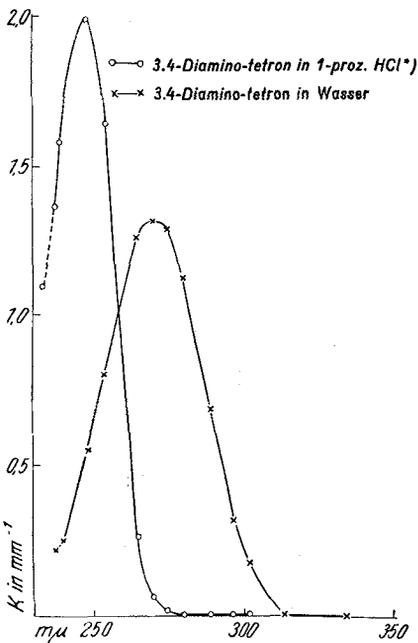


In bezug auf die chemischen Eigenschaften gleichen sich die beiden Diamino-Verbindungen weitgehend. Beide reagieren in wäßriger Lösung gegenüber Indicatoren etwa neutral. Dies ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß das Ringsystem des Tetrone wesentlich stärker acidifizierend

⁵⁾ B. 67, 1750 [1934].

⁶⁾ Micheel u. Jung, B. 67, 1661 [1934].

wirkt als der aromatische Kern (Vergleich von Phenol mit Tetronsäure). Silbernitrat in saurer Lösung wird zum Metall reduziert; ebenso werden in saurer Lösung 2 Atome Jod reduziert. Gegenüber der Ascorbinsäure oder der Scorbaminsäure besteht jedoch ein bedeutender Unterschied mit Bezug auf das Reduktionsvermögen. Während beim Übergang von der Ascorbinsäure zur Scorbaminsäure oder von der Oxy-tetronsäure zur Amino-tetronsäure eine Verstärkung des Reduktionsvermögens zu beobachten ist, ist bei den Diamino-Verbindungen eine merkliche Abnahme darin festzustellen. Beide Diamino-Derivate (III und VIII) sind zwar gegen Luftsauerstoff empfindlich. Oxydation ist sofort an der Bildung eines gelb-orangen bzw. rot-violetten Farbstoffes zu erkennen. Die Reduktion von Silbernitrat geht jedoch mit beiden Stoffen in der Kälte recht träge vorstatten. Betrachtlicher noch ist der Unterschied gegenüber den Oxy-Derivaten im Verhalten gegen Jodlösung. Während die 3,4-Dioxy- und die 3-Amino-4-oxy-Derivate des Tetrons saure Jodlösung sofort reduzieren und 2 Äquivalente Jod verbrauchen, zeigen die Diamino-Derivate eine stark verminderte Reaktionsfähigkeit. Das 3,4-Diamino-tetron läßt sich mit Jod in essigsaurer Lösung zwar noch unter Verbrauch zweier Äquivalente Jod titrieren. Jedoch findet die Entfärbung der Jodlösung nur zu Anfang fast augenblicklich statt; je näher man dem Äquivalentpunkte kommt, mit um so stärkerem Ziehen



Abbild. 1.

wird das Jod reduziert. In neutraler Lösung scheint die Jod-Titration etwas schneller vor sich zu gehen, wenn auch hier gegen Ende der Reaktion ein Ziehen zu bemerken ist. Noch ausgeprägter in dieser Richtung ist das Verhalten des 5-Glykolyl-3,4-diamino-tetrons. Bei der Titration in saurer Lösung tritt das „Ziehen“ schon nach Zugabe weniger Tropfen der Jodlösung ein (vergl. Versuchsteil). Gibt man von vornherein einen Überschuß an $n/100$ -Jod hinzu und titriert mit $n/100$ -Thiosulfat zurück, so ist selbst nach 24 Stdn. erst etwa $3/4$ der berechneten Menge an Jodlösung reduziert. Hingegen ist eine Titration in neutraler Lösung (unter Ziehen gegen Ende der Reaktion) ebenso möglich wie beim Diamino-tetron.

Die Messung der Absorption im Ultravioletten gibt einen deutlichen Unterschied in der Lage der maximalen Absorption, je nachdem im sauren oder im neutralen Medium gemessen wird (Abbild. 1). In saurer Lösung tritt ein

*) Die Absorption des 5-Glykolyl-3,4-diamino-*l*-tetrons ist ganz analog. Die Höhe der Maxima ist bei gleicher Konzentration geringer: K (Wasser) = 0.72 mm^{-1} ; K (1-proz. HCl) = 1.07 mm^{-1} . Alle Messungen wurden durch H. J. Eckhardt, Göttingen, ausgeführt. Die Lösungen waren mit N_2 gesättigt.

Maximum bei 245—250 μ auf, das sehr nahe dem der Oxytetronsäure und Ascorbinsäure und deren Methyläthern liegt. In neutraler Lösung liegt dies Maximum bei 270 μ und ist wesentlich weniger intensiv. Wenn auch mit dem Übergang eines Amins in sein Salz gewöhnlich eine Verschiebung der Absorption zum kurzwelligen Gebiet verbunden ist, so scheint es doch, als ob bei den Diaminotetron-Derivaten diese Verschiebung nicht lediglich auf die Salzbildung zurückzuführen ist, besonders weil die Stärke der Absorption bedeutend zunimmt. Die Übereinstimmung in der Lage des Absorptionsmaximums der Salze der Diamino-tetronen mit den Äthern der Oxy-tetronsäure und Ascorbinsäure legt es nahe, in saurer Lösung das Vorliegen der Formen III und VIII zu folgern, während für die neutralen Lösungen eher die Formen IIIa bzw. IX anzunehmen sind.

Über die Messung der Redox-Potentiale der bisher beschriebenen und noch weiterer Stoffe dieser durch ihr Reduktionsvermögen ausgezeichneten Gruppe wird später berichtet werden⁷⁾.

Beschreibung der Versuche.

3.4-Diamino-tetron (III) (R. Siebert).

Die nach der Vorschrift von Wolff und Lüttringhaus³⁾ dargestellte Tetronsäure wird unmittelbar in der wäßrigen Lösung, in der sie anfällt, mit Phenylldiazoniumchlorid zum schwer löslichen Mono-phenylhydrazon der Dehydro-oxy-tetronsäure (V) gekuppelt. Man vermeidet so die langwierige Isolierung der Tetronsäure. V wird mit Phenylhydrazin in alkohol. Essigsäure zum Bis-phenylhydrazon der Dehydro-oxy-tetronsäure (VI) umgesetzt.

Hydrierung: 1.5 g des Bis-phenylhydrazons (VI) werden fein gepulvert in 75 ccm absol. Alkohol suspendiert (nur ein geringer Teil geht in Lösung) und bei Gegenwart von 0.22 g Palladiummohr in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1½ bis 4 Tagen (je nach der Güte des Katalysators) ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die anfangs gelbe Lösung farblos geworden. Das Hydrierungsprodukt hat sich in farblosen Krystallen größtenteils abgeschieden. Der Niederschlag wird unter sauerstoff-freier Kohlensäure abgesaugt, in CO₂-gesättigtem Wasser gelöst und vom Katalysator abgetrennt. Auch die weitere Aufarbeitung vollzieht sich unter CO₂. Die Lösung wird im Vak. bis zur beginnenden Krystallisation eingeeengt. Nun wird einige Zeit gekühlt und das Krystallinat abgesaugt und ausgewaschen, zum Schluß mit absol. Alkohol. Die farblosen Krystalle färben sich bei Zutritt von Luft bald oberflächlich amethystfarben. Sie sind leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol, schwer in Alkohol, unlöslich in Chloroform oder Benzol: Schmp. 198—201° (Zers.). Neutrale Silbernitratlösung wird sofort, angesäuerte nach einiger Zeit, beim Erwärmen sofort, reduziert.

5.668 mg Sbst.: 8.725 mg CO₂, 2.790 mg H₂O, 0.009 mg Rest. — 3.182 mg Sbst.: 0.695 ccm N₂ (28.5°, 750 mm).

C₄H₆O₂N₂ (114.06). Ber. C 42.08, H 5.30, N 24.56.
Gef. „ 42.05, „ 5.51, „ 24.43.

⁷⁾ Der Deutschen Forschungsgemeinschaft spreche ich meinen Dank für ihre Unterstützung aus, ebenso der Firma E. Merck für die zur Verfügung gestellte Ascorbinsäure. Micheel.

Titration mit $n/_{100}$ -Jod: Da bei der direkten Titration nach Verbrauch von etwa 50% d. Th. in zunehmendem Maße „Ziehen“ eintritt, wird am besten so verfahren, daß ein Überschuß an $n/_{100}$ -Jod zu der Substanz gegeben wird und nach einigen Stunden (schon nach 1 Stde. ist die Reaktion fast beendet) mit $n/_{100}$ -Thiosulfat zurücktitriert wird.

a) nach 6-stdg. Einwirkung von $n/_{100}$ -Jod.

21.6 mg Sbst.: 37.15 ccm $n/_{100}$ -Jod (verd. essigsauer). — 17.4 mg Sbst.: 30.4 ccm $n/_{100}$ -Jod.

Äquiv.-Gew. Ber. 57.03, gef. 58.14, 57.24.

b) nach 1-stdg. Einwirkung von $n/_{100}$ -Jod.

3.629 mg Sbst.: 6.07 ccm $n/_{100}$ -Jod (verd. essigsauer). — 3.695 mg Sbst.: 6.17 ccm $n/_{100}$ -Jod.

Äquiv.-Gew. Ber. 57.03, gef. 59.8, 59.9.

5-Glykolyl-3.4-diamino-*l*-tetron (VIII)

(G. Bode).

Eine wäßrige Lösung der Dehydro-*l*-ascorbinsäure wird nach bekanntem Verfahren aus Ascorbinsäure mit Chinon in ätherischer Lösung hergestellt und mit einer essigsäuren Lösung von Phenylhydrazin umgesetzt. Das rotgelbe Bis-phenylhydrazon der Dehydro-*l*-ascorbinsäure schmilzt bei 208°.

Hydrierung: 0.8 g Bis-phenylhydrazon der Dehydro-ascorbinsäure werden in 70 ccm absol. Alkohol mit 0.3 g Palladiummohr in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 4 Tagen ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Lösung farblos oder schwach gelb gefärbt. Die Lösung wird jetzt unter CO₂ vom Katalysator befreit und im Vak. eingeeengt. Wichtig ist, daß stets für völligen Ausschluß von Luftsauerstoff gesorgt wird, da sonst schnell Violettfärbung auftritt. In solchen Fällen kann kein krystallines Material mehr gewonnen werden. Die eingeengte alkoholische Lösung wird mit Äther und Petroläther versetzt und im Eisschrank aufbewahrt. Die abgeschiedenen Krystalle werden einige Male aus absol. Alkohol mit Äther-Petroläther umgefällt. Die Ausbeute beträgt weniger als 20% an krystallinem Stoff. Der Rest ist nicht mehr zur Krystallisation zu bringen, obwohl er, wie das Reduktionsvermögen zeigt, noch den gewünschten Stoff enthält. Neutrale Silbernitratlösung wird sofort, saure nach einiger Zeit, beim Erhitzen sofort reduziert.

5.554 mg Sbst.: 8.445 mg CO₂, 3.04 mg H₂O, 0.010 mg Rest.

C₆H₁₀O₄N₂ (174.09). Ber. C 41.4, H 5.75. Gef. C 41.4, H 6.05.

Bei der Titration mit Jodlösung sind in saurem Medium auch bei Zugabe eines Überschusses in 24 Stdn. erst etwa 70% d. Th. verbraucht. Titration ohne Zusatz von Essigsäure:

4.890 mg Sbst.: 5.615 ccm $n/_{100}$ -Jod (zuletzt unter Ziehen).

Äquiv.-Gew. Ber. 87.05, gef. 87.1.