

304. Bruno Görlich: Zur Kenntnis der Acyloinkondensationen, I. Mitteil.: Bildung eines neuen Reduktions aus Methylglyoxal

[Aus der Forschungs-Abteilung der Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh.]

(Eingegangen am 26. April 1956)

Der Meyerhofschen Reaktion des Methylglyoxals mit Blausäure (Cyanid) liegt eine spontan ablaufende Acyloinkondensation zugrunde, bei welcher ein stark reaktionsfähiges, N-haltiges Dienol $C_7H_9O_4N$ gebildet wird, das sich mit Redoxindikatoren maßanalytisch bestimmen läßt und als Bleisalz aus dem System Methylglyoxal + KCN abgefangen werden kann. Das hydrierte Endiol wird durch ein kristallines Semicarbazon bzw. Thiosemicarbazon charakterisiert. Aus dem System Methylglyoxal + KCN sowie beim oxydativen Abbau des aus dem Bleisalz freigelegten Dienols kann Brenztraubensäure als Chinoxalinderivat isoliert werden. Aus Phenylglyoxal wird in gleicher Weise ein stark reduzierendes, N-haltiges Bleisalz erhalten. Die katalytische Wirkung des Cyanids wird durch ein Reaktionsschema veranschaulicht.

1925 entdeckte O. Meyerhof¹⁾, daß Methylglyoxal in Gegenwart von Spuren Blausäure aus einer neutralen wäßrigen Lösung verschwindet, und eine Säure, vermutlich Milchsäure, entsteht. N. Ariyama²⁾ zeigte sodann, daß die gebildete Säure nicht Milchsäure ist und daß Methylenblau durch das System Methylglyoxal-Cyanid reduziert wird. Analog wie Methylglyoxal verhielt sich auch Glyoxal. Beide Aldehyde ließen sich auch kolorimetrisch mit dem Harnsäurereagens von S. R. Benedict³⁾ (Arsenphosphorwolframsäure) bestimmen, wenn dem Reaktionsgemisch Cyanid zugesetzt wurde.

C. V. Smythe⁴⁾, der den Chemismus dieser Methylglyoxal-Umwandlung aufzuklären versuchte, stellte fest, daß Sauerstoff verbraucht wird, wenn die Einwirkung des Cyanids unter Sauerstoff-Zutritt erfolgt. Unter anaeroben Bedingungen wird nachträglich kein Sauerstoff aufgenommen, und es bildet sich neben einem Kondensationsprodukt mit 6 C-Atomen $\frac{1}{2}$ Mol. Brenztraubensäure. Eine Identifizierung der C_6 -Verbindung gelang nicht.

Später beschäftigten sich C. Enders und S. Sigurdsson⁵⁾ mit dieser Reaktion. Sie nahmen an, daß das Methylglyoxal unter dem katalytischen Einfluß des Cyanids eine Aldol- oder Acyloinkondensation erleidet. Das hierbei entstehende Kondensationsprodukt $C_6H_9O_4$ sollte dann bei Ausschluß von Sauerstoff in der Weise mit sich selbst reagieren, daß ein Molekül reduziert, das andere unter Bildung von 2 Moll. Brenztraubensäure aufgesprengt wird:



Ein Beweis für diesen Reaktionsverlauf wurde nicht erbracht.

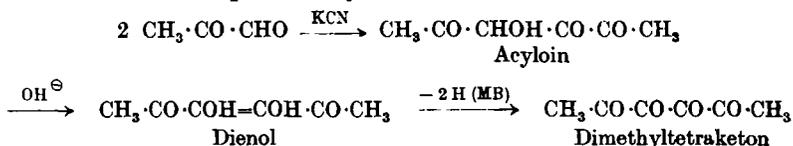
Im folgenden wird nun gezeigt, daß es sich bei der Einwirkung von Cyanid auf Methylglyoxal um eine Acyloinkondensation handelt, die so rasch verläuft, daß man dieselbe zur quantitativen Bestimmung des Ketoaldehyds auswerten kann.

¹⁾ Biochem. Z. 159, 432 [1925]. ²⁾ J. biol. Chemistry 77, 359 [1928].

³⁾ J. biol. Chemistry 51, 189 [1922].

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 819, 1268 [1932]; Naturwissenschaften 20, 470 [1932]; Biochem. Z. 257, 371 [1933]. ⁵⁾ Biochem. Z. 817, 26 [1944].

Läßt man zu einer wäßrigen, cyanidhaltigen Methylglyoxallösung unter Sauerstoff-Ausschluß die Lösung eines geeigneten Redoxindikators, Methylenblau (MB) oder 2.6-Dichlorphenol-indophenol = Tillmans Reagens (TR), fließen, so erfolgt augenblicklich Entfärbung des Indikators bis zum restlosen Verbrauch des Ketoaldehyds. Die Reaktionslösung färbt sich intensiv gelb, und der Endpunkt der Titration ist an dem eintretenden Umschlag nach Blau scharf erkennbar. Der äquimolekulare Verbrauch an Redoxindikator spricht für das Vorhandensein eines reaktionsfähigen Dienols, dessen Bildung, wie später gezeigt wird, über das Methylglyoxal-Acyloin erfolgt und welches in Gegenwart eines geeigneten Wasserstoff-Acceptors unter Abgabe der beiden Enol-Wasserstoffe spontan oxydiert wird:



Die Wirkung des Cyanids ist eine katalytische, denn es genügt noch ca. $\frac{1}{100}$ der molaren Cyanidmenge, um das Methylglyoxal quantitativ zu kondensieren.

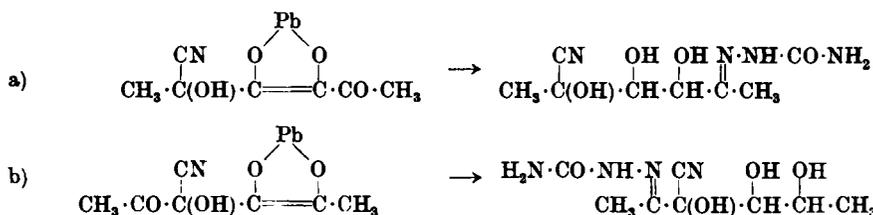
In gleicher Weise lassen sich auch andere Ketoaldehyde (Hydroxymethylglyoxal, Phenylglyoxal) in Gegenwart von Cyanid mit diesen Redoxindikatoren titrieren, und die exakten Titrationswerte weisen darauf hin, daß auch diesen Reaktionen eine Acyloinkondensation zugrundeliegt. Würde die Bildung des Methylglyoxal-Dienols über das entsprechende Aldol erfolgen, so würde die Titration zufolge der vermutlich eintretenden Kettenreaktion ziehen und ungenaue Titrationswerte liefern, wie dies z. B. beim Glyoxal und beim Mesoxaldehyd der Fall ist.

In stärker alkalischer Lösung tritt auch in Gegenwart von Cyanid als Konkurrenz-Reaktion die Dismutation der Ketoaldehyde zu den entspr. Hydroxysäuren (Milchsäure, Mandelsäure) ein.

Die Annahme einer Acyloinkondensation des Methylglyoxals konnte noch durch folgende Versuche erhärtet werden. Läßt man auf eine wäßrige Methylglyoxallösung unter Stickstoff äquimolekulare Mengen KCN einige Minuten einwirken und setzt dem intensiv gelb gefärbten Reaktionsgemisch eine wäßrig-alkoholische Bleiacetatlösung zu, so scheidet sich ein stark reduzierendes N-haltiges Bleisalz, $\text{PbC}_7\text{H}_7\text{O}_4\text{N}$, ab. Es liefert positive Dienol-Reaktionen und läßt sich mit TR-Lösung in saurer und alkalischer, mit Methylenblau in alkalischer und mit Jod in saurer Lösung titrieren. Bei der Hydrierung des Bleisalzes in alkoholisch-essigsaurer Lösung mit H_2 + Pd-Kohle erhält man eine gesättigte Verbindung, welche ein gut kristallisierbares Semicarbazon, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$, und Thiosemicarbazon, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$, liefert.

Die Bildung des Semicarbazons aus dem Bleisalz des Methylglyoxal-Dienols steht mit folgenden Reaktionsgleichungen*) im Einklang:

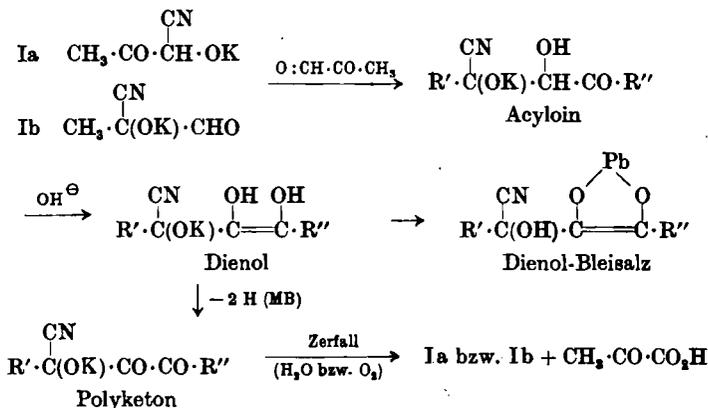
*) Auf Grund einer Aussprache mit Herrn Dr. V. Franzen (vergl. V. Franzen, Chem. Ber. 89, 2154 [1956], nachstehend) wurde nachträglich die Formulierungsmöglichkeit b) in das Manuskript eingefügt. Es bleibt noch offen, welcher von beiden Reaktionswegen der richtige ist.



Vergleichstitrationen des Bleisalzes des Methylglyoxal-Dienols mit Triose-Redukton und L-Ascorbinsäure zeigen, daß das erstere die beiden Vergleichsdienole an Reduktionskraft, insbesondere gegenüber Methylenblau in alkalischer Lösung übertrifft. Dies ist wohl auf die aktivierende Wirkung der benachbarten Carbonylgruppen zurückzuführen, welche nicht nur die Acidität der Endiolgruppe, sondern auch deren Oxydierbarkeit zur α -Dicarbonylgruppe sowie die Lichtabsorption des Dienols verstärkt.

Die Isolierung des Bleisalzes des Methylglyoxal-Dienols, welches nach H. v. Euler⁶⁾ als ein Redukton aufzufassen ist, brachte gleichzeitig auch einen Beitrag zum Chemismus dieser Acyloinkondensation. Es kann angenommen werden, daß zunächst Anlagerung des Cyanids an die Aldehyd- oder an die Keto-Gruppe des Methylglyoxals erfolgt. Die so entstehenden Cyanhydrine Ia bzw. Ib treten mit einem zweiten Molekül Ketoaldehyd unter Bildung des Acyloins in Reaktion. In der alkalischen Lösung wird das Acyloin zum Dienol umgelagert und dieses bei Anwesenheit geeigneter Wasserstoff-Acceptoren (O_2 , Redoxindikatoren) spontan zum Polyketon oxydiert. Letzteres ist vermutlich sehr unbeständig und zerfällt (insbes. in wäßriger Lösung und bei Luft-einwirkung) in kleinere Moleküle (KCN, Brenztraubensäure, Methylglyoxal bzw. Methylglyoxal-cyanhydrin, Essigsäure u. a.).

Das hierbei freiwerdende Cyanhydrin kann nun erneut mit Methylglyoxal in Reaktion treten, wodurch die katalytische Wirkung des Cyanids bei der Titration verständlich wird.



In allen Formeln (a) $\text{R}' = \text{COCH}_3$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$ oder (b) $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R}'' = \text{COCH}_3$

⁶⁾ H. v. Euler u. H. Hasselquist, Reduktone, Verlag F. Enke, Stuttgart, 1950; Chem. Ber. 88, 991 [1955].

Bei Anwesenheit äquimolekularer Mengen Cyanid läßt sich das Dienol als Bleisalz abfangen. In essigsaurer Lösung ist das aus dem Bleisalz freigemachte Dienol sowie das hydrierte Dienol bei Luftabschluß einige Zeit haltbar. Bei Luftwirkung erfolgt nach wenigen Stunden Oxydation und Zerfall des Dienols. Noch rascher wird das Dienol in alkalischer Lösung abgebaut.

Versuche, das Methylglyoxal-Acyloin bzw. dessen Enolform, sowie das bei der Oxydation entstehende Polyketon in Substanz oder in Form von Derivaten (Oxim, Osazon, Semicarbazon, Thiosemicarbazon, Chinoxalinderivat) zu fassen, führten bisher nicht zum Erfolg. Auch das hydrierte Dienol konnte noch nicht isoliert werden. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid, Acetanhydrid, Benzoylchlorid und Diazomethan auf das aus dem Bleisalz freigelegte Dienol sowie auf dessen Hydrierungsprodukt wurden nur ölige Produkte erhalten.

Hingegen gelang die Isolierung der Brenztraubensäure als Chinoxalinderivat aus dem System Methylglyoxal + KCN sowie beim oxydativen Abbau des aus dem Bleisalz freigemachten Methylglyoxal-Dienols, wobei pro Mol. Methylglyoxal $\frac{1}{2}$ Mol. Brenztraubensäure gebildet wird.

Über die Einwirkung von Diazoniumsalzen⁷⁾ sowie von Peressigsäure⁸⁾, mit deren Hilfe sich Endiole bzw. α -Ketole aufspalten lassen, auf das Methylglyoxal-Dienol wird an anderer Stelle berichtet.

Die spontane Bildung der Acyloine bzw. deren Dienole aus Methylglyoxal und Hydroxymethylglyoxal zeigt, daß es auch in der aliphatischen Reihe möglich ist, mittels der katalytischen Wirkung von Cyaniden Acyloinkondensationen herbeizuführen, wobei jedoch Voraussetzung ist, daß die Aldehydgruppe durch eine benachbarte Carbonylgruppe aktiviert ist und daß die Kondensation so rasch verläuft, daß die sonst eintretenden Aldolkondensationen bzw. Dismutationen praktisch unterdrückt werden.

Versuche, die Titration mit Redoxindikatoren in Gegenwart von Cyanid auch auf die aromatischen oder heterocyclischen Aldehyde⁹⁾ zu übertragen, ergaben, daß brauchbare Reaktionszeiten bzw. Titrationswerte nur dann erhalten werden, wenn die Aldehydgruppe durch geeignete Kernsubstituenten entsprechend aktiviert ist. So verbrauchen z. B. 2 mg *p*-Nitrobenzaldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung bei p_H 8.5 in 20 Min. in Gegenwart von KCN 13.0 ccm n_{1000} MB-Lösung (ber. 13.3 ccm), während beim Benzaldehyd, Pyridin-aldehyd-(2) und Pyridin-aldehyd-(4) die Titrationsen mit MB stark ziehen und sich daher für die quantitative Bestimmung dieser Aldehyde nicht eignen¹⁰⁾.

In gleicher Weise wie beim Methylglyoxal konnte auch aus Phenylglyoxal nach kurzer Einwirkung von Cyanid mittels Bleiacetats ein orangefarbenes, stickstoffhaltiges Bleisalz der Zusammensetzung $PbC_{17}H_{11}O_4N$ isoliert werden, welches positive Dienol-Reaktionen liefert und sich mit Jod, TR und MB titrieren läßt. Beim oxydativen Abbau des Dienols wurde Phenylglyoxyssäure als 3-Hydroxy-2-phenyl-chinoxalin isoliert.

Diese Versuche wurden im ehemaligen Institut für Biochemie und Nahrungsmittelchemie der Deutschen Technischen Hochschule in Prag (Vorstand: Prof. Dr. K. Bern-

⁷⁾ R. Weidenhagen u. H. Wegner, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 2010 [1939].

⁸⁾ V. Franzen, Chem. Ber. **88**, 717 [1955].

⁹⁾ B. Eistert, F. Arnemann u. F. Haupter, Chem. Ber. **88**, 939 [1955], sowie verschiedene Arbeiten der v. Eulerschen Schule.

¹⁰⁾ B. Eistert u. H. Munder, Chem. Ber. **88**, 215 [1955].

hauer) 1945 begonnen und konnten aus äußeren Gründen erst kürzlich wieder aufgenommen werden.

Herrn Prof. Dr. K. Bernhauer und Herrn Prof. Dr. K. Kraft danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeiten.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor der Firma Knoll A.-G., Ludwigs-
hafen a. Rh., ausgeführt (Leiter: Dr. F. Fischer).

Beschreibung der Versuche
(unter Mitarbeit von Manfred Mergel)

Dihydroxyaceton¹¹⁾: 500 ccm sterile Nährlösung mit 5% Glycerin, 0.1% Glucose und Hefeautolysat (entspr. 1% Preßhefe) werden in einem 10-l-Rundkolben mittels einer Berkefeld-Kerze (12 × 24 cm Porenweite, entspr. G₃) feinst belüftet und mit einer *Ac. suboxydans*-Kultur (50 ccm mit 10% Sorbit, Hefeautolysat, 2 Tage alt) beimpft. Nach 2 Tagen werden 5 l Nährlösung mit 7% Glycerin, 0.1% Glucose und Hefeautolysat (1% Frischhefe) steril eingetragen. p_H 5.5 (eingestellt mit Essigsäure), Temp. 28°.

Gärumsatz nach ca. 4 Tagen: ca. 92% d. Th., entspr. 340 g Dihydroxyaceton. Die Gär-
lösung wird nach Zusatz von Kohle, CaCO₃ und Brillantheorit abgesaugt, die farblose
Lösung im Umlaufverdampfer bei 25° zum Sirup eingengt und im Eisschrank durch
Behandeln mit Aceton-Alkohol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute an krist. Dihydr-
oxyaceton (dimer): 280 g (73% d. Th.).

Methylglyoxal¹²⁾: Zur Gewinnung verdünnter wäbr. Methylglyoxallösungen wur-
den 30 g krist. Dihydroxyaceton mit 300 ccm Schwefelsäure (d 1.230) nach Zusatz von
18 g Aluminiumsulfat destilliert und jeweils 50 ccm Wasser zugesetzt, sobald diese Menge
abdestilliert war. Gesamtdestillat: 500 ccm mit insges. 20.6 g Methylglyoxal (86.5%
d. Th.). Das Methylglyoxal wurde in den Destillaten nach R. Kuhn und R. Heckscher¹³⁾
bestimmt.

Hydroxymethylglyoxal: Polymeres Hydroxymethylglyoxal (Hydroxybrenz-
traubenaldehyd) wurde nach der Methode von Evans und Mitarbb.¹⁴⁾ hergestellt. Ausb.
ca. 80% d. Th. schwach gelbes, amorphes Pulver, Schmp. 150–155° (155–160°). Es
zeigt die gleiche Zusammensetzung wie das von Evans beschriebene Alkoholat
des trimeren Hydroxybrenztraubenaldehyds.

(C₃H₄O₃)₃·C₂H₅OH (310.2) Ber. C 42.58 H 5.85 Gef. C 42.30 H 5.61

Beim Erwärmen in wäbr. Lösung auf 70° (ca. 20 Min.) depolymerisiert es zu mono-
molekularem Hydroxymethylglyoxal.

Phenylglyoxal wurde nach H. A. Riley und A. R. Gray¹⁵⁾ durch Oxydation von
Acetophenon mit SeO₂ gewonnen. Ausb. ca. 70% d. Th., Sdp₂₅ 95–98°.

Hydrat, C₈H₈O₂ + H₂O, Schmp. 85–90° (Lit.¹⁶⁾ 91°).

Bleisalz des Triose-Reduktons, $\begin{matrix} \text{O}-\text{Pb}-\text{O} \\ | \quad | \\ \text{HC}=\text{C}\cdot\text{CHO} \end{matrix}$: 0.5 g krist. Triose-
Redukton¹⁶⁾, in 10 ccm Pyridin gelöst, wurde mit einer Lösung von 2.2 g Bleiacetat-
trihydrat in 20 ccm Methanol versetzt, das ausgefallene Redukton-Bleisalz nach ca.
30 Min. abgesaugt und mit Aceton und Methanol gewaschen. Ausb. 1.6 g = 96% d. Th.
schwach gelbes amorphes Pulver.

¹¹⁾ K. Bernhauer, Gärungschemisches Praktikum, Springer-Verlag, Berlin 1939;
K. Bernhauer, *Ergebn. Enzymforsch.*, Bd. VII, S. 252 [1938]; Bd. XI, S. 213 [1950].

¹²⁾ K. Bernhauer u. B. Görllich, *Biochem. Z.* **212**, 452 [1929].

¹³⁾ Hoppe-Seyler's Z. *physiol. Chemie* **160**, 136 [1926].

¹⁴⁾ W. E. Evans, C. J. Carr u. J. C. Krantz jr., *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 1628 [1938].

¹⁵⁾ H. A. Riley u. A. R. Gray, *Org. Syntheses* **2**, 509 [1943].

¹⁶⁾ H. v. Euler u. C. Martius, *Liebigs Ann. Chem.* **505**, 73 [1933]; H. v. Euler,
H. Hasselquist u. O. Ceder, *ebenda* **581**, 198 [1953]; B. Eistert, F. Arnemann u.
F. Haupter, *Chem. Ber.* **88**, 939 [1955].

20 mg $\text{PbC}_3\text{H}_2\text{O}_3$ (293.2), in 3 ccm Eisessig gelöst, verbrauchen 13.3 ccm $n_{/100}$ Jod (ber. 13.7 ccm), entspr. 98% d. Theorie.

Titration des Methylglyoxals mit Redoxindikatoren in Gegenwart
von KCN-Lösungen

1. Wäßrige 0.1-proz. Methylglyoxallösung
2. $n_{/100}$ KCN
3. $n_{/1000}$ TR (Tillmans-Reagens⁶) = 2.6 Dichlorphenol-indophenol (Mol.-Gew. 268.0), Fa. Merck, Darmstadt); ca. 0.14 g/l (= $\frac{1}{2}$ Äquiv.). Das Reagens wird vorteilhaft frisch bereitet und mit L-Ascorbinsäure oder mit krist. Redukton eingestellt.
4. $n_{/1000}$ MB (krist. Methylenblau, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_5 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, Mol.-Gew. 373.5, Fa. Merck, Darmstadt); 0.186 g/l (= $\frac{1}{2}$ Äquiv.).

a) Titration mit $n_{/1000}$ TR: 1 ccm neutrale Methylglyoxallösung (1.0 mg) wird in ein Titriergläschen (11×4 cm) eingefüllt, welches mit einem Gummistopfen verschlossen ist, der einen Tropftrichter, eine Mikrobürette und ein Einleitungsrohr für Stickstoff trägt. Man läßt unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff 5 ccm $n_{/1000}$ TR und nach dem Verdrängen der Luft 1–2 ccm $n_{/100}$ KCN (= 0.65–1.3 mg, ber. 0.91 mg) zuzießen. Es erfolgt augenblicklich Entfärbung des Redoxindikators und die Lösung färbt sich gelb. Man titriert nun mit TR-Lösung bis zur bleibenden Blaufärbung.

Verbrauch: 13.6–13.8 ccm $n_{/1000}$ TR (ber. 13.9 ccm).

b) Titration mit $n_{/1000}$ MB: Bei der in der gleichen Weise durchgeführten Titration des Methylglyoxals mit Methylenblau werden für 1 mg Methylglyoxal nach Zusatz von 1–2 ccm $n_{/100}$ KCN 13.5–13.9 ccm $n_{/1000}$ MB spontan verbraucht. Dabei scheidet sich Leukomethylenblau in farblosen Nadeln ab (Schmp. 185°).

c) Einfluß der KCN-Menge auf die Reaktionsdauer der Methylglyoxal-Titration mit $n_{/1000}$ TR

Ansatz: 1 ccm Methylglyoxallösung (1.0 mg), vorgelegt: 5 ccm $n_{/1000}$ TR

ber. für 1 mg Methylglyoxal: 13.9 ccm $n_{/1000}$ TR

ber. KCN für 1 mg Methylglyoxal: 0.91 mg = 1 Äquiv. = 100%

Vers.-Nr.	ccm KCN	mg KCN	KCN % d. Th.	ccm $n_{/1000}$ TR	% d. Th.	Reaktions- dauer
1	5 ccm $n_{/100}$	3.25	358	14.0	100	5 Sek.
2	3 ccm $n_{/100}$	1.95	213	13.9	100	7 Sek.
3	1.4 ccm $n_{/100}$	0.91	100	13.9	100	10 Sek.
4	1.0 ccm $n_{/100}$	0.65	71.5	13.8	99.7	15 Sek.
5	0.5 ccm $n_{/100}$	0.32	35.8	13.7	99.0	20 Sek.
6	2 ccm $n_{/1000}$	0.13	14.2	13.6	98.0	40 Sek.
7	1 ccm $n_{/1000}$	0.065	7.1	13.4	96.5	1½ Min.
8	0.5 ccm $n_{/1000}$	0.032	3.58	13.2	95.0	4 Min.
9	2 ccm $n_{/10000}$	0.013	1.42	12.8	92.0	8 Min.
10	1 ccm $n_{/10000}$	0.0065	0.71	11.6	84.0	20 Min.
11	0.5 ccm $n_{/10000}$	0.0032	0.35	11.0	79.0	55 Min.

Aus der Tafel ist die katalytische Wirkung des Cyanids auf die Acyloinkondensation des Methylglyoxals deutlich ersichtlich.

Titration von Hydroxymethylglyoxal und Phenylglyoxal mit $n_{/1000}$ TR
in Gegenwart von KCN

Hydroxymethylglyoxal, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$ (Mol.-Gewicht 88.1): 50 mg trimeres Hydroxymethylglyoxal-alkoholat (Mol.-Gew. 310.2), entspr. 42.5 mg Hydroxymethylgly-

oxal (100-proz.), werden in 20 ccm Wasser 15–20 Min. bei 70° depolymerisiert und mit $n_{/1000}$ TR nach Zusatz von KCN-Lösung titriert (p_H 8.5).

1 ccm Lösung, entspr. 2.1 mg Hydroxymethylglyoxal, verbraucht nach Zusatz von 3 ccm $n_{/100}$ KCN ca. 20 ccm $n_{/1000}$ TR (ber. 22.8 ccm).

Phenylglyoxal, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHO$ (Mol.-Gew. 134.0): 20 mg Phenylglyoxal-hydrat werden in 10 ccm Wasser gelöst. 1 ccm (2 mg) verbraucht nach Zusatz von 0.5 ccm $n_{/10}$ KCN spontan 12.8–13.0 ccm $n_{/1000}$ TR bzw. MB (ber. 13.2 ccm). Dabei bildet sich ein N-haltiges Dienol, welches vom Redoxindikator dehydriert wird¹⁷⁾.

Dienol-Bleisalz aus Methylglyoxal

Darstellung: Man leitet durch eine Lösung von 0.9 g KCN in 25 ccm Wasser Stickstoff, kühlt auf 0° ab und setzt eine Lösung von 1.0 g Methylglyoxal in 10 ccm Wasser zu. Es tritt spontan Acyloinkondensation des Methylglyoxals ein. Das Reaktionsgemisch färbt sich gelb (p_H ca. 9.5) und liefert positive Reaktionen mit Dienol-Reagenzien. Nach ca. 1 Min. fällt man das Acyloin-Dienol mit einer Lösung von 2.7 g Bleiacetat-trihydrat in 17 ccm Wasser + 3 ccm Alkohol in der Weise, daß man zunächst 15 ccm der Lösung in 3 Min. und den Rest der Lösung in weiteren 2 Min. unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff zufließen läßt. Das Bleisalz fällt als gelber, gallertiger Niederschlag aus und läßt die Reaktionslösung breiig erstarren. p_H ca. 6.5.

Das Bleisalz wird unter Stickstoff abgesaugt, rasch mit Methanol gewaschen und i. Vak. unter Stickstoff getrocknet. Ausb. 1.8–2.0 g hellgelbe, glasige Drusen (70–77% d. Th.).

$PbC_7H_7O_4N$ (376.2) Ber. N 3.72 Gef. N 3.82

Titration: 5.0 mg gepulv. Bleisalz (1 mg, entspr. 5.3 ccm $n_{/1000}$ MB) werden unter Durchleiten von Stickstoff in 2–3 ccm Wasser suspendiert, 3 Tropfen 10-proz. Kalilauge zugesetzt und rasch mit MB titriert.

Verbrauch: 23–25 ccm $n_{/1000}$ MB (87–95% d. Th.).

Eigenschaften: Das Bleisalz des Methylglyoxal-Dienols ist in Wasser und in organischen Lösungsmitteln unlöslich. Von Säuren und Laugen wird es unter Freilegung des Dienols zersetzt. Es reduziert Fehlingsche Lösung und Silbernitratlösung in der Kälte, ferner Jod in saurer, Methyleneblau spontan in alkalischer Lösung, zögernd in saurer Lösung und TR in saurer und alkalischer Lösung. Mit Benedict-Reagens (Arsenphosphorwolframsäure) liefert es einen blauen, beständigen Farbkomplex und gibt auch mit sonstigen Dienol-Reagenzien in alkalischer Lösung positive Reaktionen. ($TiCl_3 \rightarrow$ tief rotbraun¹⁸⁾, *o*-Dinitrobenzol¹⁹⁾ \rightarrow violett, Na-Pikrat \rightarrow blutrote Pikraminsäure.)

Vergleichstitrationen

Folgende Dienole wurden mit $n_{/1000}$ Jod, $n_{/1000}$ TR und $n_{/1000}$ MB unter Stickstoff (20°) titriert und die erforderlichen Reaktionszeiten ermittelt:

1. Bleisalz des Methylglyoxal-Dienols (Mol.-Gew. 376.2).
2. Bleisalz des Triose-Reduktions (Mol.-Gew. 293.2).
3. Triose-Reduktion (Mol.-Gew. 88.1).
4. L-Ascorbinsäure (Mol.-Gew. 176.0).

a) Mit Methyleneblau in alkalischer Lösung (p_H 9.5)

Ansätze	ccm $n_{/1000}$ MB	Reaktions- dauer	% d. Th.
Bleisalz des Methylglyoxal-Dienols	20.0	30 Sek.	80
5 mg (95-proz.), entspr. 25.0 ccm $n_{/1000}$	25.0	50 „	100
MB, gelöst in 4 ccm Wasser + 1 ccm	(ber. 25.0)		
5-proz. NaOH			

Fortsetzung dieser Tafel auf Seite 2152

¹⁷⁾ P. W. Abenius u. H. G. Söderbaum, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3033 [1891]; **25**, 3468 [1892]. ¹⁸⁾ F. Weygand u. E. Csendes, Chem. Ber. **85**, 45 [1952].

¹⁹⁾ W. R. Fearon u. E. Kawerau, Biochem. J. **37**, 326 [1943].

Ansätze	ccm n_{1000} MB	Reaktions- dauer	% d. Th.
Triose-Reduktion 1 mg (100-proz.), entspr. 22.7 ccm n_{1000} MB, gelöst in 4 ccm Wasser + 1 ccm 5-proz. NaOH	3.0	2 Min.	13
	7.7	6 „	34
	10.0	10 „	46
	13.0	15 „	57
	15.6	20 „	68
	(ber. 22.7)		
	Titration zieht		
L-Ascorbinsäure 2 mg (100-proz.), entspr. 22.7 ccm n_{1000} MB, gelöst in 4 ccm Wasser + 1 ccm 5-proz. NaOH	1.2	2 Min.	5.3
	2.9	6 „	12.8
	4.5	10 „	19.8
	6.5	15 „	30.0
	8.5	20 „	37.5
	(ber. 22.7)		
	Titration zieht stark		

b) Mit Jod-, TR- und MB-Lösung

Bei p_H 3–4 wurden die Dienole in 5 ccm Wasser + 5 ccm Eisessig, bei p_H 8.5 in 10 ccm Wasser + 0.6 ccm n_{10} KOH gelöst.

Ansätze	Oxyda- tions- lösung n_{1000}	ccm Oxydationslösung, Reaktionsdauer, % d. Th.		
		p_H 3–4	p_H 7	p_H 8.5
Bleisalz des Methyl- glyoxal- Dienols 5 mg (95- proz.), entspr. 25.0 ccm n_{1000} Jod	Jod	25 ccm (100%) 2 Min.		
	TR	22.5 ccm (90%) 10 Min.		23.0 ccm (92%) 2–3 Min.
	MB	6.0 ccm (24%) 18 Min.		25.0 ccm (100%) 1 Min.
Bleisalz des Triose-Re- duktions 3 mg (95- proz.), entspr. 19.5 ccm n_{1000} Jod	Jod	19.5 ccm (100%) 40 Sek.		
	TR	18.0 ccm (93%) 3 Min.		12.0 ccm (62%) 12 Min.
	MB	2 ccm (10.3%) 20 Min.		5 ccm (25%) 20 Min.
Triose-Reduk- tion 1 mg (100-proz.), entspr. 22.7 ccm n_{1000} Jod	Jod	22.7 ccm (100%) 30 Sek.		
	TR	21.5 ccm (95%) 2 Min.	18.6 ccm (81%) 10 Min.	16.2 ccm (72%) 15 Min.
	MB	4 ccm (17.5%) 20 Min.	5 ccm (22%) 20 Min.	7.0 ccm (31%) 20 Min.
L-Ascorbin- säure 2 mg (100-proz.), entspr. 22.7 ccm n_{1000} Jod	Jod	22.7 ccm (100%) 5–10 Sek.		
	TR	22.3 ccm (99%) 1 Min.	22.0 ccm (97%) 3 Min.	22.0 ccm (97%) 4 Min.
	MB	3 ccm (13%) 20 Min.	3.0 ccm (13%) 20 Min.	4 ccm (17%) 20 Min.

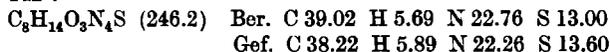
Hydrierung des Bleisalzes des Methylglyoxal-Dienols: 1.5 g pulv. Dienol-Bleisalz (95-proz., entspr. 640 mg Dienol) werden in 50 ccm Alkohol unter Durchleiten von Stickstoff aufgeschlämmt, 10 ccm Eisessig zugesetzt (p_H ca. 3) und Stickstoff, durch eine Glasfritte (G_4) feinst verteilt, solange durchgeleitet, bis das Bleisalz gelöst ist (ca. 30 Min.). Die Titration einer Probe mit n_{1000} MB in alkalischer Lösung ergibt 600–630 mg freigelegtes Dienol.

Nun werden 200 mg Pd-Kohle (10% Pd) oder 200 mg Raney-Nickel zugesetzt und durch die Fritte solange Wasserstoff durchgeleitet, bis eine mit MB titrierte Probe nur noch geringe Mengen Dienol anzeigt (10–20 mg), was nach ca. 5 Stdn. der Fall ist. Aus der vom Katalysator filtrierten Lösung wird das Blei mit H_2S entfernt, Bleisulfid abgesaugt (unter Zusatz von etwas Kohle) und H_2S aus dem Filtrat mit Stickstoff ausgetrieben.

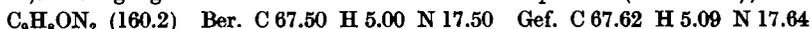
Isolierung des hydrierten Dienols als Semicarbazon: Die farblose Lösung (ca. 50 ccm), welche ca. 600 mg hydriertes Dienol und Essigsäure enthält, wird mit 700 mg Semicarbazid-hydrochlorid (ber. 385 mg) versetzt und mit 500 mg $NaHCO_3$ abgestumpft. Man filtriert mit wenig Kohle, erwärmt schwach, engt nach eintägigem Stehenlassen i. Vak. ein und saugt das in weißen Kristallen ausgefallene Semicarbazon ab. Ausb. 0.5 g (62.5% d. Th.). Reinigung durch Umlösen aus Methanol. Schmp. 202°. $C_8H_{14}O_4N_4$ (230.0) Ber. C 41.73 H 6.09 N 24.35 Gef. C 41.65 H 6.41 N 24.68

Isolierung des hydrierten Dienols als Thiosemicarbazon: 50 ccm einer etwa 600 mg hydriertes Dienol enthaltenden Lösung werden mit 400 mg Thiosemicarbazid (ber. 320 mg) versetzt, schwach erwärmt und nach 15 Stdn. i. Vak. eingengt. Das Thiosemicarbazon fällt in schwach gelben Nadeln aus.

Reinigung durch zweimaliges Umlösen aus Alkohol. Ausb. 0.65 g (75% d. Th.); Schmp. 140–142°.

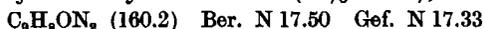


Isolierung der Brenztraubensäure aus dem System Methylglyoxal + KCN mit *o*-Phenylendiamin: Zu einer Lösung von 450 mg KCN in 15 ccm Wasser wird eine Lösung von 500 mg Methylglyoxal in 5 ccm Wasser unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff zugesetzt. Das gelbgefärbte Reaktionsgemisch wird nach 3 Min. mit 17 Tropfen Eisessig auf p_H 7.5 eingestellt und mit einer Lösung von 400 mg *o*-Phenylendiamin in 10 ccm Alkohol versetzt (ber. 380 mg = $\frac{1}{2}$ Äquiv.). Man läßt über Nacht unter Luftzutritt stehen und engt die Lösung i. Vak. ein. Das Chinoxalinderivat der Brenztraubensäure kristallisiert in weißen Nadeln aus. Ausb. 320 mg (58% d. Th.). Reinigung durch Umlösen aus Alkohol. Schmp. 245° (Lit. 245°²⁰).



Zusatz von 1 Äquiv. *o*-Phenylendiamin brachte keine Erhöhung der Ausbeute. Aus der Mutterlauge scheidet sich beim Einengen eine ölige, rotgelbe Substanz ab, deren Zusammensetzung noch nicht ermittelt wurde.

Abbau des Methylglyoxal-Dienols zur Brenztraubensäure: 0.5 g Dienol-Bleisalz (entspr. 200 mg Dienol) werden 3 Stdn. mit einer Mischung von 3 ccm Eisessig, 1 ccm Alkohol und 300 mg Jod (ber. 300 mg) geschüttelt, Bleijodid abfiltriert und das Filtrat mit 260 mg *o*-Phenylendiamin versetzt (ber. 254 mg = 2 Äquivv.). Nach kurzer Zeit scheiden sich Nadeln ab, welche aus Alkohol umkristallisiert werden. Ausb. 110 mg 3-Hydroxy-2-methyl-chinoxalin (59% d. Th.); Schmp. 244–245° (245°).



Dienol-Bleisalz aus Phenylglyoxal: Durch eine Lösung von 0.45 g KCN in 10 ccm Wasser wird Stickstoff geleitet und nach Abkühlen auf 0° eine Lösung von 1 g Phenylglyoxal-hydrat in 3 ccm Alkohol + 7 ccm Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich intensiv orange (p_H ca. 9). Nach 30 Sek. wird eine Lösung von 1.3 g Bleiacetat + 3 H_2O in 10 ccm Wasser innerhalb von 2 Min. eingetragen, wobei sich das

²⁰) O. Hinsberg, Liebigs Ann. Chem. 292, 249 [1896].

ρ_H auf ca. 6 einstellt. Das orangefelbe Bleisalz wird nach 5 Min. unter Stickstoff abgesaugt, mit wenig Methanol oder Aceton gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 1.2 bis 1.3 g (73–79% d. Th.).

$PbC_{17}H_{11}O_4N$ (500.2) Ber. N 2.80 Gef. N 2.46

Titration: 5 mg Bleisalz werden unter Stickstoff in 3 ccm 15-proz. Natronlauge zersetzt und rasch mit $n_{/1000}$ MB titriert (Dauer: 30–40 Sek.). Verbrauch: 17–18 ccm $n_{/1000}$ MB (85–90% d. Th.).

Abbau des Phenylglyoxal-Dienols zu Phenylglyoxylsäure: Aus einer Lösung von 5 g Dienol-Bleisalz in 30 ccm Eisessig und 50 ccm Methanol wird das Blei mit H_2S gefällt und die filtrierte Lösung i. Vak. eingeeengt. Das zurückbleibende gelbrote Öl (2.0–2.5 g) liefert positive Dienol-Reaktionen. Es wird in 5 ccm Alkohol + 1 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0.75 g *o*-Phenylendiamin in 10 ccm Alkohol versetzt. Im Eisschrank kristallisiert 3-Hydroxy-2-phenyl-chinoxalin in hellgelben Nadeln aus (Ausb. 0.8 g); Schmp. 246–247° (Lit. 247°²¹).

$C_{14}H_{10}ON_2$ (222.0) Ber. N 12.61 Gef. N 12.34

305. Volker Franzen: Cyanid-Ionen-katalysierte Disproportionierung des Methylglyoxals

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 22. Mai 1956)

Methylglyoxal wandelt sich in Gegenwart katalytischer Mengen Cyanid-Ionen in Brenztraubensäure und Hydroxyaceton um. Ein Cyanhydrin des Methylglyoxals wirkt, über die En-diol-Form, als Wasserstoffdonator. Der Wasserstoff kann auf Methylglyoxal (Bildung von Brenztraubensäure + Hydroxyaceton) sowie auf Methylenblau oder Dichlorphenol-indophenol (Bildung von Brenztraubensäure) übertragen werden. Phenylglyoxal disproportioniert sich in Gegenwart von Cyanid-Ionen nicht. Bei gleichzeitiger Anwesenheit eines geeigneten Wasserstoffacceptors entsteht aber Phenylglyoxylsäure.

Methylglyoxal wandelt sich, wie O. Meyerhof¹) fand, in neutraler Lösung bei Anwesenheit katalytischer Mengen von Cyanid-Ionen in eine Säure um. Quantitative Untersuchungen dieser Reaktion hat M. Ariyama²) durchgeführt. Bei gleicher Cyanid-Ionen-Konzentration verläuft die Reaktion in schwach alkalischer Lösung schneller als in neutralem Milieu. Bei Abwesenheit von Cyanid-Ionen disproportioniert sich Methylglyoxal in alkalischer Lösung zu Milchsäure, in Gegenwart auch nur geringer Mengen Cyanid-Ionen hingegen unterbleibt diese intramolekulare Cannizzaro-Reaktion vollständig, es entsteht keine Milchsäure, sondern nach C. Smythe³) Brenztraubensäure.

Wäßrige Lösungen von Methylglyoxal zeigen kein Reduktionsvermögen. Gibt man jedoch zu einer solchen Lösung eine geringe Menge Kaliumcyanid, so wirkt die Lösung stark reduzierend, Dichlorphenol-indophenol

²¹) J. Buraczewski u. L. Marchlewski, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 4009 [1901].

¹) Biochem. Z. **159**, 432 [1925]. ²) J. biol. Chemistry **77**, 359 [1928].

³) Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 819 [1932].