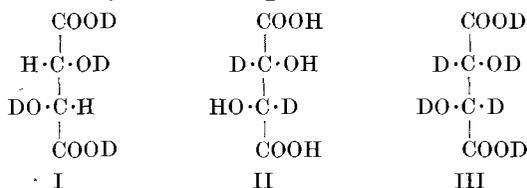


**85. Beiträge zur Chemie der Deuteriumverbindungen.
Über die Darstellung von Glyoxal-d₂, trans-Äthylen-d₂-dicarbonsäure
und *d,l*-1,2-Dioxy-äthan-d₂-dicarbonsäure-(1,2)**

von H. Erlenmeyer, O. Bitterlin und H. M. Weber.

(I. IV. 39.)

Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über die Eigenschaften von Deuteriumverbindungen¹⁾ schien es uns interessant, die verschiedenen „isotopen“ Weinsäuren herzustellen und zu untersuchen. Diese Deuteriumformen der Weinsäure boten eine besonders günstige Möglichkeit, an reinem Material die Abhängigkeit der optischen Drehung²⁾ und anderer charakteristischer Konstanten von der Zahl und der Stellung der Deuteriumatome in der Molekel zu ermitteln. Von den möglichen isotopen Formen



ist die Verbindung (I), 1,2-Dioxy-d₂-äthan-dicarbonsäure-d₂-(1,2) leicht durch einfaches Umkrystallisieren von Weinsäure aus Deuteriumoxyd zu erhalten, da sowohl der Wasserstoff der Hydroxyl- als auch der der Carboxyl-Gruppen sofort austauscht. Schwieriger ist Verbindung (II) 1,2-Dioxy-äthan-d₂-dicarbonsäure-(1,2) herzustellen, da die C—H-Bindungen austauschbeständig sind und somit eine Art Totalsynthese notwendig wird. Die bei einer solchen Synthese zuerst entstehende *d,l*-Form lässt sich in diesem Falle durch die von *L. Pasteur*³⁾ entdeckte Spontanspaltung von Salzen in einfacher Weise in die reinen optisch-aktiven Formen überführen. Die Verbindung (III) 1,2-Dioxy-d₂-äthan-d₂-dicarbonsäure-d₂-(1,2) ist aus der Verbindung (II) leicht durch Krystallisation aus Deuteriumoxyd zu gewinnen.

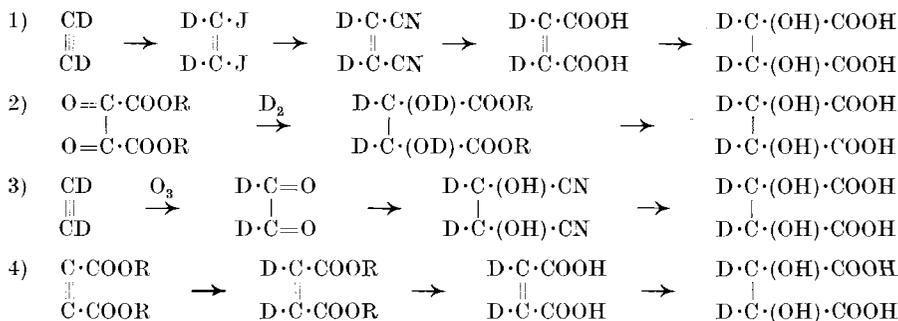
¹⁾ *H. Erlenmeyer* und *H. Lobeck*, *Helv.* **18**, 1465 (1935); *H. Erlenmeyer* und *Hans Gärtner*, *Helv.* **19**, 145, 331 (1936); *H. Erlenmeyer*, *H. Lobeck*, *H. Gärtner* und *A. Epprecht*, *Helv.* **19**, 336 (1936); *H. Erlenmeyer*, *H. Lobeck* und *A. Epprecht*, *Helv.* **19**, 793 (1936); *H. Erlenmeyer* und *A. Epprecht*, *Helv.* **19**, 1056 (1936); *H. Erlenmeyer* und *H. Schenkel*, *Helv.* **19**, 1169, 1199 (1936); *H. Erlenmeyer*, *W. Schönauer* und *H. Süllmann*, *Helv.* **19**, 1376 (1936); *H. Erlenmeyer* und *H. Lobeck*, *Helv.* **20**, 142 (1937); *H. Erlenmeyer*, *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*, *Helv.* **20**, 1012 (1937); *H. Erlenmeyer*, *Z. El. Ch.* **44**, 8 (1938).

²⁾ Eine Zusammenstellung bisheriger Untersuchungen „Deuterium and optical activity“, *Ch. Buchanan*, *Chem. & Ind.*, **57**, 748 (1938).

³⁾ *Ann. chim.* [3] **24**, 442 (1848); **28**, 56 (1850).

Interessant war demnach besonders die Darstellung der Verbindung (II). Die Schwierigkeiten der Synthese einer solchen Deuteriumverbindung bestehen neben der Seltenheit des Ausgangsmaterials einmal darin, dass die Herstellung der C—D-Bindungen in einer Reaktion erfolgen muss, bei der keine austauschbaren Wasserstoffatome im Reaktionssystem zugegen sind und sodann darin, dass bei der weiteren Verarbeitung keine konzentrierten starken Säuren oder Laugen zur Verwendung kommen dürfen, da sonst die Isotopenreinheit durch partiellen Austausch der C—D-Bindungen gefährdet ist.

Die in der Literatur vorhandenen Angaben für eine solche Total-synthese der Traubensäure sind zumeist zu qualitativ gehalten, um einen direkten Weg daraus ableiten zu können. Wir haben daher, bevor wir uns für eine bestimmte Synthese mit Deuterium entschlossen, um Anhaltspunkte zu gewinnen, einige Vorversuche mit den entsprechenden Wasserstoffverbindungen durchgeführt. Solche orientierenden Versuche wurden nach den folgenden vier Verfahren ausgeführt, die wir hier zur besseren Übersicht mit dem Einsatz von Deuterium schreiben:



1. Verfahren.

Der erste Weg erwies sich als unvorteilhaft, indem die Überführung des Acetylendijodids in das Dicyanid¹⁾ nur mit schlechter Ausbeute durchzuführen ist.

2. Verfahren.

Die direkte Reduktion eines Diketo-bernsteinsäure-esters ist noch nicht beschrieben worden. Von *Kekulé*²⁾ wurde das Dihydrat der Säure, die Dioxyweinsäure, in alkalischer und saurer Lösung reduziert und Tartronsäure neben einem Gemisch von Mesoweinsäure und Traubensäure erhalten.

¹⁾ *H. Biltz*, B. **30**, 1207 (1897), *E. H. Keiser* und *McMaster*, Am. **46**, 518 (1911), *J. Jeunen*, Bull. Acad. roy. Belg. [5] **22**, 1169 (1936).

²⁾ A. **221**, 238 (1883).

Um katalytische Reduktionsversuche mit Diketo-bernsteinsäure-ester durchzuführen, wurde aus Weinsäure über Dinitroweinsäure \rightarrow Dioxyweinsäure der Diketo-bernsteinsäure-diäthylester¹⁾ vom Siedepunkt 103° bei 5 mm hergestellt.

5,25 g Diketo-bernsteinsäure-diäthylester, in 20 cm³ trockenem Essigester gelöst, werden in Gegenwart von 0,2 g Platinoxidkatalysator²⁾ mit Wasserstoff bei 20° geschüttelt. Nach 9 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Die Aufarbeitung gab nach Abtrennung des Katalysators und des Lösungsmittels bei der Destillation in der Hauptsache Mesoweinsäure-diäthylester, der nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 55° schmilzt. Aus der geringen Menge von Flüssigkeit, die den aus dem Destillat sich abscheidenden Krystallen anhaftet, konnte nach der Verseifung Traubensäure in der Form des Calciumsalzes erhalten werden.

Ein Versuch mit Eisessig als Lösungsmittel — im Falle einer Deuterierung durch CH₃COOD zu ersetzen — ergab gleichfalls vorwiegend Mesoweinsäure-diäthylester vom Smp. 55°.

Auch bei der Hydrierung in einem Gemisch von Essigester und Dimethylanilin als Lösungsmittel resultiert Mesoweinsäure-diäthylester in grossem Überschuss.

Die Versuche zeigen, dass dieser Weg der direkten Hydrierung des Diketo-bernsteinsäure-esters für eine Traubensäuresynthese nicht in Betracht kommt.

3. Verfahren.

Von *A. Wohl* und *K. Bräunig*³⁾ wurde beobachtet, dass Ozon in grösserer Verdünnung mit Acetylen unter Bildung von Glyoxal reagiert. Durch fein verstäubtes Wasser und durch Wasserdampf wird das Reaktionsprodukt niedergeschlagen und kann aus der wässrigen Lösung isoliert werden.

Da Acetylen in Gegenwart von Basen oder starken Säuren Wasserstoff austauscht⁴⁾, war es nicht sicher, ob die C—D-Bindungen des Acetylens bzw. des Glyoxals die angegebene Behandlung ohne Austausch überstehen. Nach Vorversuchen mit C₂H₂ haben wir daher eine Glyoxalsynthese mit C₂D₂ durchgeführt. Es wurde ein 15 Liter fassender Glasrezipient mit ozonisiertem Sauerstoff gefüllt, sodass die Konzentration des Ozons 0,0075 g im Liter betrug. 250 cm³ Acetylen-d₂, aus Calciumcarbid⁵⁾ und Deuteriumoxyd gewonnen, wurden langsam eingeleitet und anschliessend, den Angaben von

¹⁾ *Anschütz* und *E. Parlato*, B. **25**, 1976 (1892).

²⁾ *R. Adams*, Am. Soc. **44**, 1397 (1922); **45**, 2171 (1923).

³⁾ Ch. Z. **44**, 157 (1920).

⁴⁾ *Reyerson* und *Gillespie*, Am. Soc. **58**, 282 (1936).

⁵⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle den Elektrizitätswerken und Chemischen Fabriken *Lonza* für die Überlassung eines reinen Calciumcarbid-Präparates unseren besten Dank sagen.

Wohl und *Bräunig* folgend, Wasser verstäubt und Wasserdampf zugeführt. Das im kondensierten Wasser gelöste Glyoxal wurde als Phenylhydrazon¹⁾ gefällt. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein reines Produkt. Die Isotopenanalyse²⁾ ergab

0,0932 g Substanz gaben 0,0078 g D₂O, woraus sich die Zahl der D-Atome in der Molekel ergibt zu $x = 1,98$.

Die Verbindung C₁₄ H_{12,02} D_{1,98} N₄ schmilzt bei 170—171°

Das Ergebnis der Isotopenanalyse zeigt, dass auf diesem Wege ein sehr reines Glyoxal-d₂ zu erhalten ist.

Die weitere Verarbeitung, d. i. Überführung in die Bisulfitverbindung, Gewinnung der Cyanhydrinverbindung und Verseifung zur Traubensäure³⁾ haben wir mit dem aus gewöhnlichem Acetylen gewonnenen Produkt durchgeführt. Die Ausbeute an Traubensäure bezogen auf Deuteriumoxyd als Ausgangsmaterial, ist jedoch bei dieser Reaktionsfolge schlechter als im folgenden vierten Verfahren.

4. Verfahren.

Dieser von uns zur Herstellung von Fumarsäure-d₂ und Traubensäure-d₂ benutzte Weg verwendet die Angaben von *E. Ott* und *R. Schröter*⁴⁾ über die Halbhydrierung von Acetylderivaten. *Ott* und *Schröter* haben bereits Acetyldicarbonsäure in Äther und den Diäthylester in Alkohol reduziert. Der für diese Halbhydrierungen geeignete Katalysator Palladium auf Tierkohle⁵⁾ wurde nach Angabe dieser Autoren hergestellt.

Bei den Vorversuchen ergaben die katalytischen Reduktionen des Acetylen-dicarbonsäure-dimethylesters in Methylalkohol als Lösungsmittel besonders gute Resultate. Da jedoch die Gefahr bestand, dass Deuterium in Gegenwart eines Metallkatalysators mit dem Hydroxylwasserstoff des Methylalkohols austauscht⁶⁾, wurde zuerst ein orientierender Deuterierungsversuch mit Acetylen-dicarbonsäureester in Methanol ausgeführt.

Das Deuterium für diesen und die folgenden Versuche gewannen wir aus 99,6-proz. Deuteriumoxyd durch vorsichtiges Destillieren auf Natriummetall. Das Gas wurde in Glasgasometern mit Wasser als Sperrflüssigkeit aufbewahrt.

2 g Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in 10 cm³ Methanol gelöst wurden in einer Schüttelente bei Zimmertemperatur deuteriert. Nach 30 Minuten war die berechnete Menge Deuterium aufgenommen.

¹⁾ *E. Fischer*, B. **17**, 573 (1884), gibt als Smp. 169—170° an.

²⁾ *H. Erlenmeyer* und *H. Gärtner*, Helv. **19**, 129 (1936).

³⁾ *A. C. G. Newman* und *H. L. Riley*, Soc. **1933**, 45.

⁴⁾ B. **60**, 624 (1927).

⁵⁾ Andere Katalysatoren für Halbhydrierungen geben an *R. Kuhn* und *K. Wallenfels*, B. **71**, 1889 (1938) und *R. Paul* und *G. Hilly*, C. r. **206**, 608 (1938).

⁶⁾ Über die Austauschreaktion von Deuterium mit Wasser siehe *A. und L. Farkas*, Faraday **30**, 1071 (1934); *J. Horiuti* und *M. Polanyi*, Nature **132**, 819 (1933).

Das Deuterierungsprodukt wurde einer Destillation unterworfen. Die bei 30 mm zwischen 103—115° übergehende und zu Krystallen erstarrende Fraktion wurde getrennt aufgefangen. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden einheitliche Krystalle erhalten, von denen ein Teil durch eine Sublimation im Vakuum für die Isotopenanalyse noch weiter gereinigt wurde. Diese Isotopenanalyse ergab 1,7 Atome *D* in der Molekel woraus folgt, dass das zur Deuterierung kommende Deuterium infolge der Austauschreaktion



in Gegenwart von Palladium bereits mit Wasserstoff verdünnt ist.

Für die eigentliche Synthese einer isotoopenreinen Fumarsäure wurde daher Essigester als Lösungsmittel bei der Deuterierung benutzt. Die Deuterierung verläuft langsamer und bei der Aufarbeitung erhält man neben dem krystallisierten Fumarsäure-dimethylester noch eine flüssige Fraktion. Es wurden in drei Ansätzen je 10 g Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in 10 cm³ Essigester gelöst deuteriert. Die berechnete Menge Deuterium war jeweils nach 9 Stunden aufgenommen. Da bei der Reduktion ein Gemisch der Ester von Malein- und Fumarsäure gebildet wird, und die weitere Verarbeitung vom Fumarsäure-ester ausgeht, wurde zur Überführung von gebildetem Maleinsäure-ester in Fumarsäure-ester das vom Katalysator und vom Lösungsmittel befreite Reduktionsprodukt nach *R. Anschütz*¹⁾ mehrere Stunden mit Spuren von Jod zum Sieden erhitzt und erst anschliessend eine fraktionierte Destillation durchgeführt. Von dem isolierten und umkrystallisierten Fumarsäure-dimethylester wurde eine Probe durch Sublimation im Vakuum gereinigt und zur Isotopenanalyse gebracht.

0,1014 g Subst. gaben 0,0136 g D₂O, woraus sich die Zahl der D-Atome in der Molekel zu $x = 1,97$ ergibt.

Fumarsäure-dimethylester von der Formel C₆H_{6,03}D_{1,97}O₄ schmilzt bei 105,5° gegenüber 102° für C₆H₈O₄²⁾.

Für die weitere Verarbeitung der Fumarsäure zu Traubensäure wurde der gewonnene Fumarsäure-d₂-dimethylester in Portionen von 4 g durch mehrstündiges Kochen mit einer Lösung von 5,5 cm³ 0,2-n. Salpetersäure in 40 cm³ Wasser verseift. Die beim Abkühlen sich ausscheidende Fumarsäure-d₂ wird aus Wasser umkrystallisiert.

Die Oxydation der Fumarsäure zu Traubensäure wurde in Anlehnung an die Angaben von *K. A. Hofmann*, *O. Ehrhart* und *O. Schneider*³⁾ durch Chlorsäure in Gegenwart von Osmiumtetroxyd vorgenommen. 3,5 g Fumarsäure-d₂ in einer Lösung von 4,8 g Natriumchlorat in 40 cm³ Wasser werden mit Natriumcarbonat zur

¹⁾ B. **12**, 2283 (1879).

²⁾ *R. Anschütz*, loc. cit.

³⁾ B. **46**, 1667 (1913).

Hälfte neutralisiert und nach Zusatz von 0,015 g Osmiumtetroxyd während 48 Stunden auf 40—45° erwärmt.

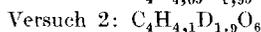
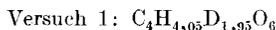
Für die Gewinnung der Traubensäure haben wir nach der Filtration der Lösung die vorhandenen Säuren mit Bleiacetat gefällt und aus den isolierten, mit Wasser gewaschenen Bleisalzen durch Behandeln mit Ammoniaklösung das traubensaure Salz gelöst und durch Filtration von ungelösten Bleisalzen befreit. Nach der Vertreibung von überschüssigem Ammoniak durch Erwärmen wurde durch Essigsäure das Bleisalz der Traubensäure wieder gefällt. Das in Wasser suspendierte Salz wird durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus der vom Bleisulfid befreiten Lösung scheiden sich beim Einengen Kristalle von Traubensäure ab. Durch Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol wurde eine Verbindung ohne Krystallwasser¹⁾ vom Smp. 204—205° erhalten. Ein anderer Teil der Traubensäure wurde in wässriger Lösung durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak in das schwerlösliche saure traubensaure Ammoniumsalz verwandelt.

Isotopenanalysen wurden von zwei Substanzen ausgeführt, die in zwei getrennten Arbeitsgängen gewonnen waren. Zur Analyse kam von einem Versuch die aus Alkohol krystallisierte wasserfreie Traubensäure, vom zweiten Versuch das saure Ammoniumsalz.

Versuch 1: Traubensäure wasserfrei,
0,1060 g Subst. gaben 0,0136 g D₂O
entsprechend einem Wert von x = 1,95

Versuch 2: Ammoniumbitartrat
0,0649 g Subst. gaben 0,0073 g D₂O
entsprechend einem Wert von x = 1,90

Aus den Isotopenanalysen ergeben sich für die erhaltenen Präparate von *d, l*-1,2-Dioxy-äthan-d₂-dicarbonsäure-(1,2) die Formeln



Über Eigenschaften der Salze und der optischen Antipoden dieser Säure werden wir in einer späteren Arbeit berichten.

Wir möchten auch an dieser Stelle dem Kuratorium der *Ciba- und J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ *Perkin, Soc. 51, 367.*