

Die Erfassung der Endiol-(α)- α -carbonyl-Gruppierung mit Tillmans' Reagens und der polarographisch-anodischen Oxydationsstufe*.

(Zur Chemie der Reduktone.)

Von

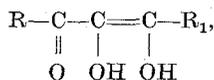
F. Petuely und U. Künßberg.

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut und *Pregl*-Laboratorium der Universität Graz.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 29. Dez. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

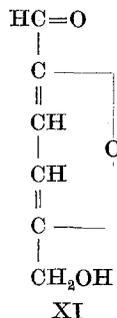
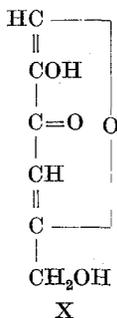
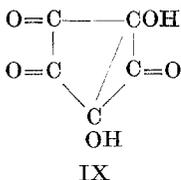
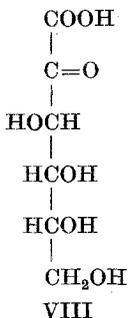
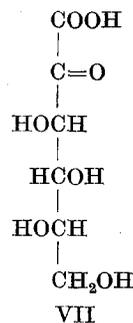
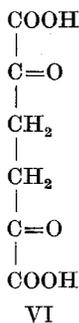
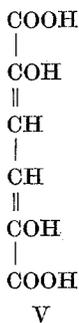
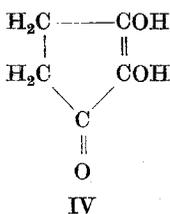
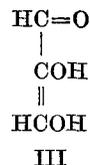
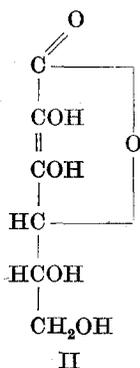
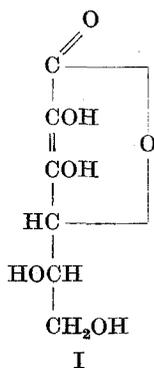
Die Ascorbinsäure und ihre Homologen, das Glucoreduktion, die Reduktinsäure und ähnliche Substanzen werden durch das sogenannte *Tillmans*sche Reagens (TR), das p-Dichlorphenol-Indophenol, nicht nur im alkalischen, sondern auch im sauren Medium oxydiert, wobei das Reagens zu einer Leukoverbindung reduziert wird. Mit Ausnahme von Schwefelwasserstoff und Sulfhydrylverbindungen, die ebenfalls diese Reaktion geben, besitzen alle diese Substanzen die Gruppierung

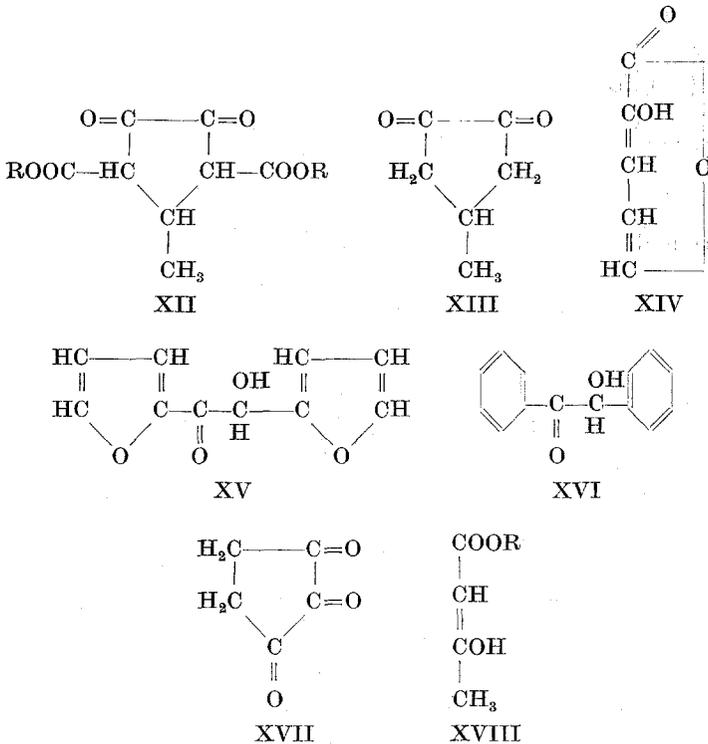


die sogenannte Endiol-(α)- α -carbonyl-Funktion im Molekül. Um die Spezifität der genannten Reaktion im sauren Medium abzugrenzen und um beim Auftreten von TR reduzierenden Körpern eine gewisse Aussage über deren Struktur machen zu können, wurde eine Reihe von Verbindungen auf ihre Fähigkeit, die *Tillmans*sche Reaktion zu geben, untersucht, parallel dazu, ebenfalls im sauren Medium, ihre Oxydierbarkeit an der tropfenden Quecksilberanode mit dem Polarographen bestimmt und mit der erstgenannten Reaktion die Ergebnisse verglichen.

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 60. Geburtstag gewidmet.

Zur Untersuchung gelangten folgende Verbindungen: l-Ascorbinsäure (I), d-Arabo-ascorbinsäure (II), Glucoreduktion (III), Reduktinsäure (IV), Dioxymuconsäure (V), Diketo-adipinsäure (VI), 2-Keto-1-gulonsäure (VII), Calciumsalz der 2-Keto-d-gluconsäure (VIII), Krokonsäure (IX), Kojisäure (X), Oxymethylfurfurol (XI), Methylcyclopentandiondicarbonsäure-diäthylester (XII), Methylcyclopentandion (XIII), Isobrenzschleimsäure (XIV), Furoin (XV), Benzoin (XVI), Cyclopentantrion (XVII) und Acetessigester (XVIII).





Vorweggenommen sei, daß nur die ersten fünf Verbindungen TR im sauren Medium rasch entfärbten und auch nur diese an der tropfenden Quecksilberanode oxidiert werden konnten.

Wenn wir diese Substanzen der Reihe nach betrachten, so sind nur die ersten vier in ihren Eigenschaften näher bekannt und auch besonders markant. Sie geben neben der bereits genannten *Tillmanns*chen Reaktion andere typische Reaktionen, wie Reduktion von Silberverbindungen im sauren Medium, Reduktion von Mercurverbindungen zu Mercuroverbindungen ebenfalls im sauren Milieu, positive *Fehlings*che Reaktion in der Kälte und einige ähnliche Reaktionen. Polarographisch zeigen sie die gleichen Eigenschaften, wie dies für die Ascorbinsäure beschrieben wurde¹, nämlich eine Oxydationsstufe im sauren Milieu, die unmittelbar vom Potential Null beginnt (Abb. 1).

Die Struktur der l-Ascorbinsäure (I) und der d-Arabo-ascorbinsäure (II) ist in der Literatur eingehend diskutiert worden. Man darf mit Recht annehmen, daß die hier wiedergegebenen Formeln wenigstens einem Grenzfall der möglichen Zustände entsprechen.

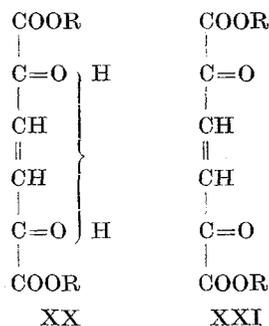
¹ K. Schwarz, Z. analyt. Chem. 115, 161 (1939).

Die Struktur des Glucoreduktions² (III) ist ebenfalls weitgehend gesichert. Diese Schreibweise stellt aber ebenfalls nur einen Grenzfall der möglichen Zustände dar. Das gleiche gilt für die Reduktinsäure³ (IV).

Der nächste untersuchte Körper war die Dioxymuconsäure⁴ (V). Diese Verbindung wurde in freier Form und in Form des Diäthylesters verwendet. Nach *Wille*⁴ ist eine Überführung der Dioxymuconsäure in die tautomere Form, die Diketoadipinsäure (VI), möglich. Beide Verbindungen sind in fester Form stabil bekannt. Es wurde daher auch die Diketoadipinsäure zu unseren Untersuchungen herangezogen. Die Dioxymuconsäure ist in wäßriger Lösung im sauren Milieu sehr unbeständig und geht rasch in die Diketoadipinsäure über. Dennoch konnten wir zeigen, daß, solange Dioxymuconsäure vorhanden war, TR entfärbt wird und auch eine polarographische Stufe auftritt. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit *Wille*, der die starke Reduktionskraft der Dioxymuconsäure bereits beschrieben hat.

Interessant ist das System der Dioxymuconsäure besonders wegen der Tatsache, daß es bei der Oxydation im alkalischen Medium gegen jede Erwartung nur $\frac{1}{2}$ O₂ aufnimmt (*Wille*). Auch bei der polarographischen Untersuchung war kein Anzeichen eines höheren Äquivalents zu erkennen. Den Zustand, in dem diese Verbindung vornehmlich zu reagieren scheint, glauben wir folgendermaßen darstellen zu können (XX).

Nach dieser Auffassung handelt es sich um ein einheitliches mesomeres System, wodurch die Aufnahme von nur einem Atom Sauerstoff erklärlich wird und wodurch also diese Oxydation der Oxydation bzw. Dehydrierung der Ascorbinsäure gleichkäme. Das Oxydationsprodukt wäre eine Verbindung entsprechend Formel XXI, die weiter nicht mehr Sauerstoff aufnehmen kann, aber sehr leicht unter CO₂-Abspaltung zerfällt, was schon von *Wille* für das Oxydationsprodukt der Dioxymuconsäure angegeben wird. Es sind Versuche im Gange, das Oxydationsprodukt der Dioxymuconsäure zu isolieren.



Am Beispiel der Dioxymuconsäure ist der Beweis erbracht, daß an der Stelle des Systems Endiol-(α)- α -carbonyl auch das System

$$R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-$$
 also Enol-(α)- α -carbonyl in 2facher Auflage treten kann, wobei allerdings die Frage offen bleibt, ob tatsächlich ein Enol-(α)- α -carbonyl vorliegt oder ob

¹ K. Schwarz, Z. analyt. Chem. 115, 161 (1939).

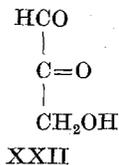
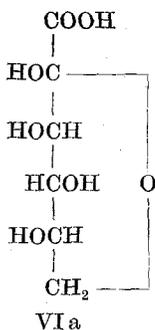
² H. v. Euler und H. Hasselquist, Reduktone. Stuttgart 1950.

³ T. Reichstein und R. Oppenauer, Helv. chim. Acta 16, 988 (1933); 17, 390 (1934).

⁴ F. Wille, Liebigs Ann. Chem. 538, 237 (1939).

es sich um ein Enol-(α)- α -carboxyl handelt, da auch die freie nicht veresterte Dioxymuconsäure die beschriebene Reaktion gibt und man bekanntlich eine freie Carboxylgruppe nicht einer Carbonylgruppe gleichsetzen darf. Eine Entscheidung, ob die beiden Sauerstoffatome der —COOH-Gruppen der Dioxymuconsäure gleichberechtigt sind und somit eine Verbindung mit typischen Eigenschaften einer Carbonsäure vorliegt, können nur andere Untersuchungen bringen. Wir neigen aber zu der Ansicht, daß wir es in diesem Fall mit Carboxylgruppen zu tun haben, die auch in unverestertem Zustand weitgehend als Carbonylgruppen fungieren, wofür auch die überaus leichte Verseifbarkeit der Ester spricht.

Die 2-Ketoglyconsäuren, von denen wir die 2-Ketogulonsäure und die 2-Ketogluconsäure⁵ untersuchten, scheinen, wenn man von der Bildung von Lacton- und Lactolringen absieht, alle Voraussetzungen zu Reaktionen analog der Ascorbinsäure zu enthalten. Sie weisen eine Struktur auf, die zumindest in geringen Mengen die Endiol-(α)- α -carbonyl- bzw. Carboxylgruppierung als Gleichgewichtsform im Sinne der Tautomerie enthalten müßte. Dennoch geben sie weder eine Reaktion mit TR, noch eine polarographische Stufe. Erst bei Behandlung mit Alkali treten diese Eigenschaften in relativ geringem Maße hervor. Bekanntlich



bilden sie dann in schlechter Ausbeute l-Ascorbinsäure bzw. d-Araboascorbinsäure. Unsere Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Reichstein⁶ und der Patentliteratur, die annehmen, daß die 2-Ketoglyconsäuren einen sehr festen Lactolring besitzen (Formel VI a). Allerdings kann diese Erklärung allein noch nicht befriedigen, da einerseits der Lactolring nicht so fest sein kann — er scheint bei der Mutarotation sehr leicht die Carbonylform zu

liefern —, andererseits der Oxybrenztraubensäurealdehyd (XXII), der keinen Lactolring bilden kann, ebenfalls in saurem Medium keine Entfärbung von TR gibt und auch keine polarographische Oxydationsstufe liefert. Zur Erklärung dieser Erscheinungen, daß nämlich Verbindungen, die scheinbar tautomere Formen anderer darstellen (Glucoreduktion — Oxybrenztraubensäurealdehyd), dennoch nicht im Gleichgewicht mit diesen Verbindungen stehen und daher auch nicht als solche reagieren

⁵ Wir danken der Fa. Hoffmann-La Roche für die Überlassung dieser Substanzen und der Isoascorbinsäure.

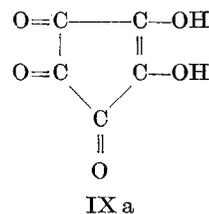
⁶ Übersicht bei: T. Reichstein und V. Demole, *Barell-Festschrift* (1936).

können, müssen Erklärungen herangezogen werden, die in einer weiteren Mitteilung dargelegt werden sollen.

Jedenfalls aber darf die Gruppierung Dicarboxyl-(α)- α -oxy- nicht mit der Endiol-(α)- α -carbonylgruppe gleichgestellt werden. Ein Übergang kann nur von der Dicarboxyl-(α)- α -oxy-Gruppierung in die Endiol-(α)- α -carbonylgruppe, nicht aber umgekehrt erfolgen.

Einen besonderen Anreiz zur Untersuchung bot uns die Krokonsäure, da über ihre Konstitution bereits diskutiert wurde (Literatur bei *Carpeni*⁷). *Carpeni* ordnete ihr die Formel IX zu, während früher die Formel IX a angenommen wurde. Unsere Untersuchungen ergaben weder eine Oxydierbarkeit mit TR, noch eine Stufe mit dem Polarographen. Wir glauben daher unter Vorwegnahme der Schlußfolgerungen dieser Arbeit annehmen zu können, daß eine Endiol-(α)- α -carbonylgruppe in der Krokonsäure tatsächlich nicht vorliegt, und neigen zu der Ansicht, daß sie ein geschlossenes mesomeres System darstellt, ohne damit aber eine Aussage über die Struktur selbst machen zu wollen. Allerdings sei hier erwähnt, daß uns die Formel *Carpenis* (IX) nicht sehr verständlich erscheint.

Die Kojisäure, die ein Endprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels verschiedener Aspergillusarten darstellt, wurde von verschiedenen Autoren⁸ genau untersucht und für sie die Struktur X angenommen. Sie enthält eine Gruppierung wie die Ascorbinsäure, wobei das von der Carbonylgruppe entferntere Hydroxyl, ätherartig gebunden, den Ringschluß



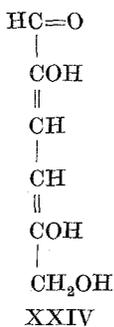
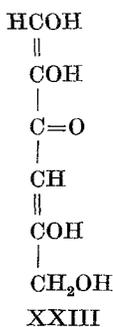
vermittelt, wodurch also die sauerste Funktion des Moleküls blockiert erscheint, wie dies bei den Estern der Ascorbinsäure der Fall ist. Diese geben zwar eine positive Enolreaktion mit Fe^{III} -Salzen, nicht aber die typischen Reduktionsreaktionen der Endiol-(α)- α -carbonyl-Verbindungen. So fanden wir auch, daß die Kojisäure weder TR reduzierte, noch eine polarographische Oxydationsstufe gab. Nach Einwirkung von Säuren oder Alkalien bei gelindem Erhitzen zeigte auch die Kojisäure eine positive TR-Reduktion und eine Stufe an der tropfenden Quecksilberanode. Dieser Effekt ist offenbar auf eine Öffnung des Pyranringes zurückzuführen, wobei die Verbindung XXIII entstehen dürfte, die eine Endiol-(α)- α -carbonyl-Funktion im Molekül enthält.

Das Oxymethylfurfurol (XI) stellt einen inneren Äther des Enols einer 1,4-Dicarbonylverbindung (XXIV) dar. Da beide Enole dieser

⁷ *G. E. Carpeni*, J. Chim. physique **35**, 233 (1938); siehe dort weitere Literatur.

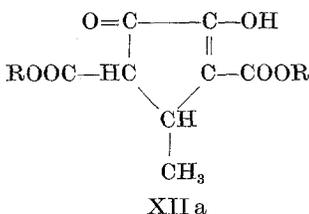
⁸ *H. R. V. Arnstein* und *R. Bentley*, Nature (London) **166**, 948 (1950). — *A. J. Kluyver* und *L. H. C. Perquin*, Biochem. Z. **266**, 82 (1948); siehe dort auch weitere Literatur.

Verbindung, die der Dioxymuconsäure ähnlich ist, gebunden sind, erwarteten wir a priori keine positiven Reaktionen. Unsere Erwartungen wurden auch bestätigt. Interessant waren jedoch die Ergebnisse der sauren und alkalischen Behandlung des Oxymethylfurfurois. Es zeigte



sich nämlich besonders bei der Alkalibehandlung eine Bildung von reduzierenden Körpern mit allen Eigenschaften, wie sie auch der Ascorbinsäure zukommen. Die Veränderungen im sauren Milieu laufen vermutlich ähnlich ab wie bei der Behandlung von Furfurol⁹ und enden in unserem Falle wahrscheinlich mit der Bildung von Oxymethylreduktinsäure. Die alkalischen Umlagerungen wurden von uns noch weiter untersucht und sollen den Gegenstand einer späteren Veröffentlichung bilden.

Der Diäthylester der 4-Methyl-cyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäure¹⁰ (XII) war für die Aufklärung der Strukturen, die die *Tillmanssche* Reaktion geben, bzw. eine anodische Stufe im Polarographen liefern, von besonderem Interesse. Seiner Bildung aus Oxalester gemäß sollte der Ester als Diketon vorliegen. Aus Analogiegründen mit anderen α -Diketonen, wie z. B. dem Cyclopentandion, darf man mit größter Sicherheit annehmen,



daß wenigstens eine Ketogruppe weitgehend, wenn nicht fast 100%ig in wäsr. Lösung enolisiert vorliegt. Mit Lithiumaluminiumhydrid reagierte der Ester in der Dienolform, wie *E. Höfling* und *W. Schöniger*¹¹ am hiesigen Institut zeigen konnten. Die Chloraddition, die *Hesse* und *Böckmann*¹⁰

durchführten, zeigte ebenfalls eine enolisierte Ketogruppe an. Wir dürfen also für unsere Untersuchungen eine Struktur entsprechend der Formel XIIa annehmen. Wenn wir außerdem das Molekül vom Gesichtspunkt der Mesomerie betrachten, so ist zu vermuten, daß die Ketogruppen einen stärkeren E-Effekt als die Carboxylgruppen auslösen und es ist daher einleuchtend, daß nicht die Dienolform, sondern die Monoenolform vorherrscht, bei der eine Ketogruppe als Konjugationspartner fungieren kann. Dazu kommt noch, daß der Ester phenolartigen Geruch aufweist, eine positive Enolreaktion mit FeIII-Salzen gibt und sauer reagiert. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

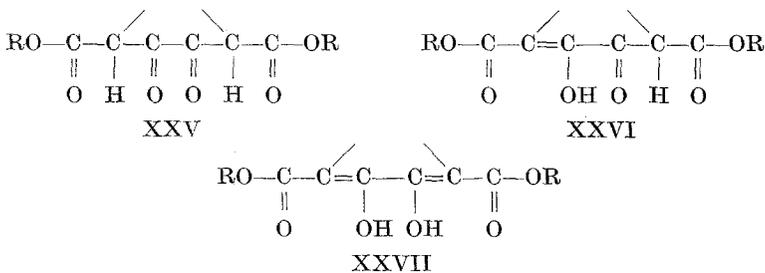
⁹ Holl. P. Nr. 61296 (15. VII. 1948); Chem. Abstr. 42, 7788 h (1948).

¹⁰ G. Hesse und K. W. F. Böckmann, Liebigs Ann. Chem. 563, 37 (1949).

¹¹ E. Höfling und W. Schöniger, Privatmitt.

liefert er ein Derivat, das sich von der Diketoform ableitet, wie am hiesigen Institut gezeigt wurde¹², womit also seine Reaktionsfähigkeit in dieser Form hervortritt.

Gegen TR und im Polarographen zeigte er keine Reaktionen. Damit ist festgestellt, daß die folgenden Strukturen indifferent gegen TR sind und auch polarographisch nicht oxydiert werden können:



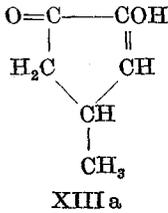
Die Gruppierung XXV, die Diketoform, in der der Ester reagieren kann und die sicher in geringen Konzentrationen in der Lösung des Esters vorkommt, ist a priori als nicht reduzierend anzunehmen, wie dies bei der Diketo adipinsäure der Fall ist. Anders verhält es sich mit der Struktur XXVI. Hier ist sowohl in α -Stellung als auch in β -Stellung zu dem Hydroxyl der Enolgruppe eine Carbonylgruppe. Es geht also daraus hervor, daß diese Gruppierung keine reduzierenden Eigenschaften entwickelt. Das gleiche gilt von der Form XXVII, die als das Dienol des Esters sicher auch in geringen Mengen in der wäßr. Lösung vorkommt, zumal der Ester ja auch in dieser Form reagieren kann. In der Gruppierung finden wir ein Gegenstück zur Dioxymuconsäure mit dem Unterschied, daß eine Verdoppelung einer Enol-(β)- α -carbonyl-Gruppierung, also ein doppelt konjugiertes System vorliegt.

Ähnliche Verhältnisse kann man auch bei dem 4-Methylcyclopentandion-(1,2)¹⁰ erwarten, da diese Verbindung sich von dem Ester durch Decarboxylierung ableitet. Wir fanden daher auch keine positive TR-Reduktion und keine polarographisch-anodische Stufe.

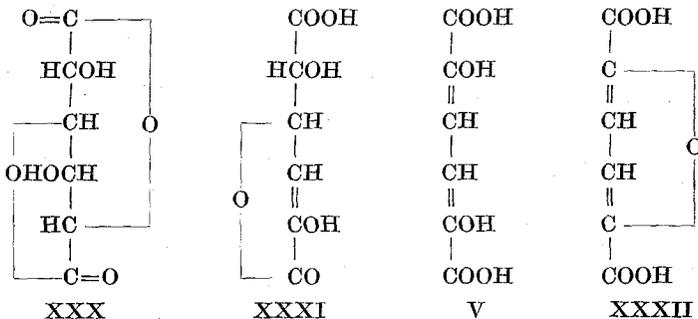
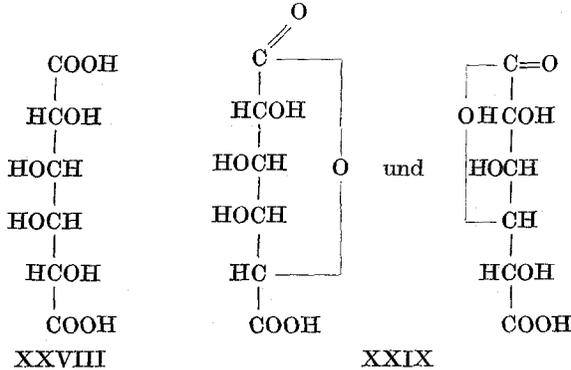
Das Diketon ist ähnlich dem Ester ebenfalls als Mono-enol vorhanden, es riecht phenolartig, reagiert sauer und gibt eine Enolreaktion mit Fe^{III} -Salzen. Hier ist allerdings das Vorhandensein einer Dienolform sehr unwahrscheinlich, da bei Aufrichtung beider Carbonylsauerstoffe auch die induktive Wirkung, die ja dem Wasserstoff in β -Stellung erst die Loslösung von seinem C-Atom erlaubt, fehlen würde. Wir haben also in der Enolform des Diketons (XIIIa) eine halbe Dioxymuconsäuregruppierung vor uns, die allein nicht imstande ist, die TR-Reaktion und eine positive polarographische Reaktion zu geben.

¹² K. Gassner und W. Schöniger, Privatmitt.

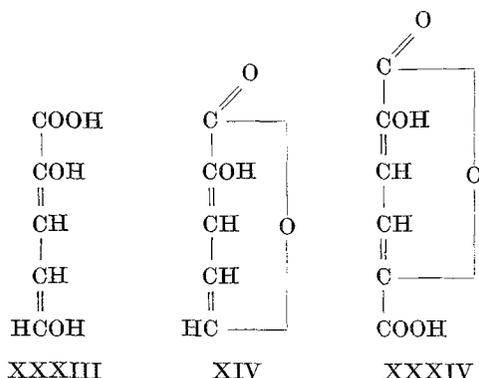
Die Isobrenzschleimsäure (XIV), die sich aus der Schleimsäure durch Erhitzen bildet, wurde als nächster Körper von uns untersucht. Sie weist eine sehr interessante Beziehung zur Dioxymuconsäure auf. Wir glauben ihre Entstehung auf folgende Weise erklären zu können: Beim Erhitzen der Schleimsäure (XXVIII) kommt es zuerst, wie bekannt, zur Bildung der Monolaktone (XXIX) dieser Säure und in weiterem Verlauf sicher auch zur Bildung des Dilaktone (XXX).



Dieses lagert sich dann analog der Umlagerung des Dilaktone der Zuckersäure¹³ in die Verbindung XXXI um, die sich ihrerseits wieder in die Dioxymuconsäure (V) verwandelt. Daß die Dioxymuconsäure tatsächlich als Zwischenprodukt auftritt, ist auf Grund der reduzierenden Eigenschaften der Brenzprodukte der Schleimsäure gegen TR in saurem Medium wahrscheinlich. Die Dioxymuconsäure als Enol einer 1,4-Diketoverbindung geht sehr leicht unter Ringschluß in die Dehydroschleimsäure (XXXII) über, wobei offensichtlich auf einem Nebenweg die Isobrenzschleimsäure (XIV) nach CO₂-Abspaltung aus der Verbindung XXXIII entsteht, oder indem die Verbindung XXXIV decarboxyliert.



¹³ F. Smith in *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 2 (1946).



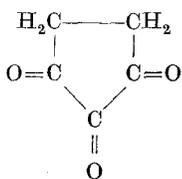
Die Isobrenzschleimsäure ist also eine Verbindung, die durch abnormen Ringschluß aus der Dioxy-muconsäure entstanden ist. Sie enthält daher wie diese neben der Carbonylgruppe ein konjugiertes System, das in der α -Stellung zum Carbonyl eine enolische OH-Gruppe trägt, während das Enol-OH in δ -Stellung durch Ausbildung einer Laktanbrücke blockiert ist.

Die Isobrenzschleimsäure gibt nach unseren Untersuchungen keine TR-Reduktion und auch keine polarographische anodische Stufe. Behandelt man jedoch die Verbindung mit Alkali oder Säuren, so tritt eine positive TR-Reduktion im sauren Medium in Erscheinung. Wir glauben diese Eigenschaft ähnlich wie beim Oxymethylfurfurol auf eine Ringöffnung zurückführen zu können, wodurch die Verbindung XXXIII entstehen könnte, die vermutlich reduzierende Eigenschaften besitzt.

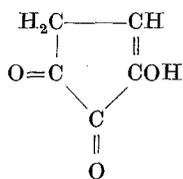
Das Furoin (XV) und das Benzoin (XVI) unterscheiden sich in der Konfiguration von den bisher untersuchten Verbindungen wesentlich. Es liegt bei ihnen eine Ketogruppe vor, zu der sich in α -Stellung eine sek. Alkoholgruppe befindet. Diese Gruppierung wird von 2 Furanringen bzw. Benzolringen flankiert, die beide konjugierte Systeme darstellen. Es war daher von Interesse zu prüfen, ob diese Systeme imstande sind, den genannten Verbindungen Eigenschaften zu verleihen, wie wir sie von der Ascorbinsäure her kennen. Unsere Untersuchungen ergaben, daß von beiden Substanzen weder TR reduziert wurde, noch eine polarographisch-anodische Stufe auftrat. Es ist also festzustellen, daß auch die Furanringe bzw. Benzolringe keine Stabilisierung einer Endiolgruppe bedingen, auch dann nicht, wenn die Endiolgruppe durch den Einfluß von Alkali gebildet und die Reaktion dann wieder in saurem Medium angestellt wurde. Diese Endiole, die in alkalischem Milieu vorliegen, leiten sich vom Stilben ab und geben in alkalischen Pufferlösungen eine anodische Stufe, die allerdings etwas verschieden von der Ascorbinsäurestufe ist. Auch TR wird in alkalischem Medium rasch entfärbt.

Der Übergang dieser Endiole in die Ketoverbindung erfolgt beim Ansäuern äußerst rasch und ist leicht an der Farbveränderung zu erkennen. Dieser rasche Übergang der nicht stabilisierten Endiole in die entsprechenden Carbonylverbindungen ist für alle Endiole typisch. In diesem Sinne sei auch auf die Endiole der Aldosen und Ketosen verwiesen, die ebenfalls sehr rasch in die entsprechenden Zucker übergehen und über die in einer weiteren Mitteilung berichtet werden soll.

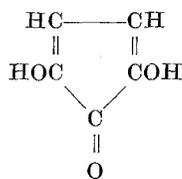
Das vicinale Cyclopentantrion (XVII), das uns allerdings nur als unreines Produkt vorlag — seiner Reinigung stellten sich größte Schwierigkeiten entgegen, weshalb vorläufig darauf verzichtet wurde —, ist eine Verbindung, die in verschiedenen tautomeren Formen denkbar ist (XVII a, b, c, d, e und andere). Es zeigte je nach seiner Darstellung verschiedene Eigenschaften. Wir gewannen es aus dem Cyclopentanondioxim durch Umoximierung mittels Salzsäure und Formaldehyd, wobei der überschüssige Formaldehyd am Ende der Reaktion mit Ammoniak in Hexamethylentetramin übergeführt wurde. Je nach der Dauer der Einwirkung des Ammoniak und seiner Konzentration zeigte die Lösung eine positive oder negative TR-Reaktion, ohne jedoch jemals eine anodisch-polarographische Stufe zu geben. Eine Reduktion des Triketons zur Reduktinsäure mittels H_2S war in allen Fällen möglich (die Reduktinsäure war mit dem Polarographen leicht zu bestimmen). Wir vermuten, daß eine bestimmte Form des Triketons die reduzierende Wirkung gegen TR entfaltet und neigen dazu, die mögliche Form in XVII c zu sehen. Diese Struktur wäre der Dioxymuconsäure sehr verwandt. Ein sicherer Beweis für diese Annahme wird aber nur sehr schwer zu erbringen sein. Jedenfalls soll das 2,3,4-Cyclopentantrion den Gegenstand weiterer Untersuchungen bilden.



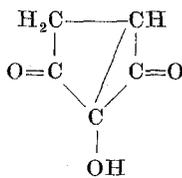
XVII a



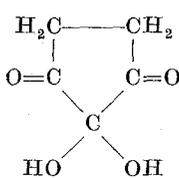
b



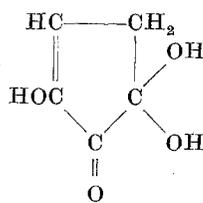
c



d



e



f

Der Acetessigesther, den wir zuletzt untersuchten, soll die Reihe der 1,3-Dicarbonylverbindungen ergänzen. Er zeigte im sauren bzw. neutralen Milieu weder eine positive Reaktion mit TR, noch eine polarographisch-anodische Stufe. Der Ester, der in reinem Zustand etwa 7% Enol enthält, kann daher als eine Enol-(β)- α -carbonyl-Verbindung aufgefaßt werden. Wie schon bei dem Cyclopentandion-dicarbonsäure-diäthylester (XII) zeigte es sich, daß diese Gruppierung nicht die Reaktionen der Ascorbinsäure gibt.

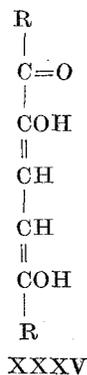
Diskussion der Ergebnisse.

Es wurden in der vorliegenden Arbeit eine Reihe von Substanzen, die größtenteils enge Beziehungen zur Zuckergruppe aufweisen, untersucht, die dadurch charakterisiert sind, daß sie in Konjugation zur Carbonylgruppe eine C=C-Doppelbindung besitzen. Mit Hilfe der TR-Reduktion im Verein mit dem Auftreten einer anodischen polarographischen Stufe im sauren Medium konnten wir diese Substanzen in zwei Gruppen einordnen: Die eine Gruppe von Verbindungen, die im sauren Medium entfärben und eine polarographische Stufe geben und die andere, die keine dieser Reaktionen aufweisen.

Die Verbindungen der ersten Gruppe (I bis V) besitzen entweder eine Endiol-(α)- α -carbonyl-Gruppierung¹⁴ (wir wählten diese Bezeichnungsweise nach dem Vorschlag von *Carpeni*⁷), also an der C=C-Gruppe je eine OH-Gruppe oder eine Gruppierung wie in der Dioxymuconsäure (XXXV), wobei aber zu bemerken ist, daß auch diese Gruppierung der Dioxymuconsäure relativ instabil ist und eine Art Zwischenstellung zu den Verbindungen der zweiten Gruppe einnimmt. Diese Verbindungen der ersten Gruppe weisen alle ähnliche reduzierende Eigenschaften im sauren Milieu auf, wie die Ascorbinsäure.

Die zweite Gruppe von Verbindungen (VII bis XVIII) umfaßt die Substanzen, die zwar die Carbonylgruppe in Konjugation zur Doppelbindung besitzen, an der Doppelbindung jedoch nur eine oder gar keine freie OH-Gruppe tragen, oder die, wenn sie der Struktur der Dioxymuconsäure nahestehen, ebenfalls eine der OH-Gruppen nicht oder nicht in freier Form aufweisen. Die Verbindungen dieser Gruppe entfalten nur im alkalischen Medium mehr oder minder starke reduzierende Eigenschaften und geben auch keine polarographisch-anodische Stufe im sauren Medium.

Den Eigenschaften der Reduktion von TR im alkalischen Medium kommt nach unseren Untersuchungen eine Reihe verschieden konfigurierter Verbindungen zu, die im neutralen oder sauren Medium keinerlei reduzierende Kräfte entfalten. Der Grund für das



¹⁴ Bei den Reduktionen können die enolischen Hydroxylgruppen vermutlich auch durch prim. Aminogruppen ersetzt werden.

Auftreten der reduzierenden Eigenschaften gegen TR im Alkali ist in der Regel auf die Ausbildung von enolischen Gruppen zurückzuführen. Diese Eigenschaft ist also einer relativ großen Gruppe von Verbindungen eigen, während die Reduktion im Sauren nur einer kleinen Gruppe von Verbindungen mit ganz bestimmter Struktur zuzuordnen ist.

Aus diesen Gründen halten wir es im Gegensatz zu *v. Euler* für günstiger, nur jene Verbindungen als Reduktone zu bezeichnen, auf die die Kriterien unserer ersten Verbindungsgruppe zutreffen, die also ähnliche reduzierende Eigenschaften besitzen wie die Ascorbinsäure.

In diesen Reduktonen ist die Dienolgruppierung sehr stabilisiert und es reagieren diese Körper praktisch nur in dieser Form. Der Grund für diese Stabilität liegt unseres Erachtens unter anderem in der Ausbildung einer sogenannten Wasserstoffbrücke, wie sie *Eistert*¹⁵ für das Glucoreduktion angenommen hat. Über dieses Problem wird ausführlicher in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Auf Grund dieser Untersuchungen darf also bei Auftreten der genannten Reaktionen mit großer Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß Verbindungen vorliegen, die Reduktone sind. Damit ist aber ein gewisser Rückschluß auf die Konstitution möglich*.

Experimenteller Teil.

Tillmanssche Reaktion.

Das *Tillmansche* Reagens (p-Dichlorphenol-Indophenol) wurde in m/1000-Lösung zu den Lösungen der zu untersuchenden Substanzen nach Ansäuern mit Essigsäure zugesetzt und die Entfärbung beobachtet. Alle Reduktone zeigten diese Erscheinung sehr rasch. Auch konnten sie auf diese Weise quantitativ bestimmt werden.

Bei der Untersuchung der Dioxymuconsäure (hergestellt nach *R. Kuhn* und *K. Dury*¹⁶) waren besondere Versuchsanordnungen notwendig:

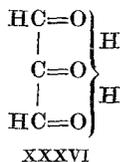
23 mg Diketo adipinsäureester wurden in 10 ccm Wasser geschüttelt, ohne daß es zu einer nennenswerten Lösung kam. Keine Reduktion von TR. 23 mg des Diketo adipinsäureesters wurden mit 9 ccm Wasser versetzt und 1 ccm n/10 NaOH zugesetzt. Die Lösung färbte sich gelb und der gesamte Bodensatz ging in Lösung. Bei Zusatz von Eisessig bis zur sauren

¹⁵ *B. Eistert*, Ark. Kem., Mineral. Geol. 2, 129 (1950).

* *Anmerkungen bei der Korrektur*: Nach Abschluß dieser Arbeit kam uns eine Arbeit von *R. Kuhn* und *K. Dury* [Liebigs Ann. Chem. 571, 1 (1951)] zur Kenntnis, in der die Autoren die Verbindung XXI durch Oxydation von V herstellten und isolierten.

Unsere Annahme des möglichen Zustandes XX für die Dioxymuconsäure findet eine Parallele in der Annahme des Zustandes XXXVI für das Glucoreduktion durch *H. v. Euler* und *H. Hasselquist* [Archiv Kemi 3, 405 (1951)]. Wir danken Herrn Prof. *E. Ziegler*, Graz, der uns auf diese neueste Arbeit liebenswürdigerweise aufmerksam machte.

¹⁶ Liebigs Ann. Chem. 564, 32 (1949).



Reaktion trat eine milchige Trübung auf, die offensichtlich von ausgefallenem Dioxymuconsäureester stammte. Die Lösung verbrauchte nun so viel TR, als etwa 40% der Einwaage entsprach, berechnet für den Entzug von H_2 .

Polarographische Untersuchung.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in einem mol. Essigsäure-Natriumacetat-Puffer gelöst (pH 4,3), sodaß die Konzentration etwa 0,001 bis 0,01 mol. war (die Dioxymuconsäure mußte auch bei dieser Untersuchung besonders behandelt werden). Diese Lösungen wurden mit einem *Nejedly*-Polarographen untersucht, dessen tropfende Quecksilberelektrode als Anode geschaltet war. Die Pufferlösung diente gleichzeitig als Grundelektrolyt. Bei allen Aufnahmen wurde die gleiche Kapillare mit einer Tropfzeit von 1 Tropfen in 3 Sek. verwendet. Dadurch waren alle Kurven miteinander vergleichbar. Die Galvanometernulllinie wurde auf allen Polarogrammen markiert. Bei allen Reduktionen, deren Stufen von dem Potential Null direkt anstiegen, konnte eine Übereinstimmung der Stufenhöhe mit der mittels TR bestimmten Konzentration gefunden werden und die Stufenhöhen waren der Konzentration proportional. Die Stufen der einzelnen Reduktone waren superponierbar und die Stufenhöhen von äquimolaren Lösungen gleich hoch.

Die Dioxymuconsäure bzw. ihr Diäthylester fiel aus der Reihe der übrigen Reduktone heraus. Eine Superponierung wurde mit anderen Reduktionen nicht versucht. Die Einwaagen wurden 4mal höher gewählt, als bei den anderen Substanzen. Wenn die Aufschwemmung des Dioxymuconsäureesters in warmem Wasser einige Zeit geschüttelt wird, so sind Oxydationsstufen zu erzielen, die in ihrer Höhe etwa einem Fünftel an Ascorbinsäure entsprechen. Wird aber der Dioxymuconsäureester erst in NaOH gelöst, dann neutralisiert und rasch polarographiert, so entspricht die Stufenhöhe etwa 40% an Ascorbinsäure (Verhältnis in Molen ausgedrückt). Wenn die gleiche Lösung nach einiger Zeit nochmals untersucht wird, so findet man eine Stufenhöhe, die nur mehr einem Fünftel an Ascorbinsäure entspricht.

Um die Menge der reduzierenden Substanz (Dioxymucons.) nach dem Ansäuern besser erfassen zu können, wurde von uns die sogenannte Ausschlagsmethode verwendet. Diese besteht darin, daß von Beginn an ein Potential angelegt wird, das dem Mittel der Stufe entspricht. Dieses betrug in unserem Falle 0,1 Volt. Es zeigte sich, daß bei dieser Methode die Abnahme der reduzierenden Substanz sichtbar gemacht werden konnte. Die Kurven 4 und 6 der Abb. 2 zeigen deutlich, daß nach Einschalten des Stromes die Kurve absinkt, bis sie einen bestimmten Wert erreicht hat, und dann die Stufenhöhe für diese Konzentration gleichbleibt. Die Kurven 1 und 2 der gleichen Abbildung zeigen Lösungen mit eingestelltem Lösungsgleichgewicht, während die Kurven 5 und 7 die Abnahme nach dem Ansäuern und eine

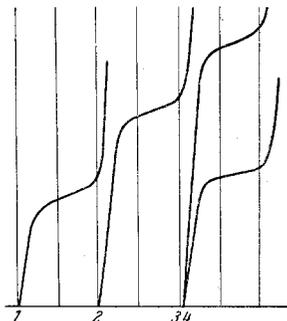


Abb. 1. Polarographische Aufnahmen der Isoascorbinsäure.

Kurve 1: Akku-Spannung 2 Volt, Empfindlichkeit 1/20, 10 ccm Puffer und 0,5 ccm einer 0,0042m Isoascorbinsäurelösung.

Kurve 2: 2 Volt, $E = 1/20$, 10 ccm Puffer und 1 ccm einer 0,0042m Isoascorbinsäurelösung.

Kurve 3: 2 Volt, $E = 1/20$, 10 ccm Puffer und 1,5 ccm einer 0,0042m Isoascorbinsäurelösung.

Kurve 4: 2 Volt, $E = 1/40$, 10 ccm Puffer und 1,5 ccm einer 0,0042m Isoascorbinsäurelösung.

geringe Wartezeit im Vergleich zu den sofort aufgenommenen Kurven 4 und 6 darstellen.

Cyclopentantrion. 5 g Cyclopentanon und 7 ccm Isoamylnitrit werden unter Kühlung (Leitungswasser) mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt. Die Zugabe der Säure soll tropfenweise im Laufe von einigen Stdn. erfolgen, da sonst die Reaktion unter großer Wärmeentwicklung plötzlich in Gang kommt und Verharzung eintritt. Nach Zugabe der letzten Salzsäuretropfen oder schon vorher beginnen sich aus der wäßr. Schicht Kristalle abzuscheiden,

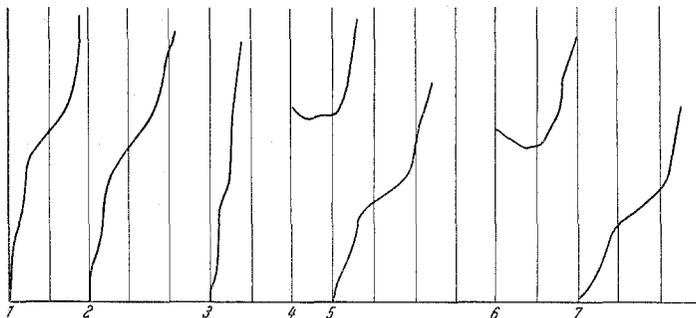


Abb. 2. Polarographische Aufnahme des Dioxymuonsäureäthylesters.

Kurve 1: Akku-Spannung 2 Volt, Empfindlichkeit $1/20$, 5 ccm Puffer und 1 ccm einer $0,01065$ m Dioxymuonsäureesterlösung.

Kurve 2: 2 Volt, $E = 1/30$, 5 ccm Puffer und 1,5 ccm einer Esterlösung.

Kurve 3: 2 Volt, $E = 1/20$. 5 ccm Puffer ohne Depolarisator.

Kurve 4: 2 Volt, $E = 1/20$, 5 ccm Puffer, 0,5 ccm einer Esterlösung. Angelegte Spannung zu Beginn der Aufnahme 0,1 Volt.

Kurve 5: 2 Volt, $E = 1/20$, gleiche Lösung wie bei Kurve 4, aber nach etwa 5 Minuten polarographiert. Angelegte Spannung bei Beginn der Aufnahme 0,0 Volt.

Kurve 6: 2 Volt, $E = 1/40$, 5 ccm Puffer, 1 ccm einer $0,01$ m Esterlösung. Angelegte Spannung zu Beginn der Aufnahme 0,1 Volt.

Kurve 7: 2 Volt, $E = 1/40$, gleiche Lösung wie bei Kurve 6, aber nach der Einstellung des Lösungsgleichgewichtes. Angelegte Spannung bei Beginn der Aufnahme 0,0 Volt.

die aus Cyclopentanondioxim bestehen. Nach einigen Stdn. ist die Kristallisation beendet. Es wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Vor der weiteren Verwendung müssen die gelben Kristalle peinlichst getrocknet werden, da ihnen hartnäckig Spuren von Isoamylalkohol anhaften. Bei längerem Aufbewahren zerfallen sie zu einem Pulver, das jedoch noch die gleichen Analysenwerte gibt. Schmp. 202° (Z). N-Bestimmung nach *Dumas-Pregl*: richtige Werte für $C_5H_6O_3N_2$. Ausbeute 10 bis 15%. Bei Großansätzen wesentlich schlechter. 1 g des Cyclopentanondioxims wird mit 5 ccm konz. Salzsäure und 13 ccm 40%iger Formaldehydlösung versetzt und bis zur Lösung geschüttelt. Darauf wird nach einstünd. Stehen die Salzsäure mit Ammoniak neutralisiert und Ammoniak im Überschuß zugegeben, wobei als Schutzgas reiner Stickstoff durch die Lösung geleitet wird. Nach etwa 5 Min. wird genau neutralisiert. Diese Lösungen wurden für die Untersuchungen verwendet. Alle darin enthaltenen Nebenprodukte, wie Hexamethylen-tetramin und Formaldoxim, wurden einzeln auf ihre Wirkung hin untersucht und gefundet, daß sie weder eine Entfärbung des TR geben, noch im Polarographen wirksam sind. Der Nachweis für die Existenz des Cyclopentantrions wurde durch Reduktion mit H_2S , der mehrere Stdn. hindurchgeleitet wurde, und Nachweis der entstandenen Reduktinsäure geführt. Die Ausbeuten an Reduktinsäure, bezogen auf das eingesetzte Dioxim, betragen meist etwa 40%.