

Wie schon früher erwähnt worden ist, sind die Erträge an optisch-aktiven sekundären Alkoholen bei der phytochemischen Reduktion der Ketone nur mäßig. Dieses Verhalten ist in dem biochemischen Charakter der Ketone begründet. Die Isolierungsmethode verringert den Ertrag auch etwas, da die Scheidung der höheren Alkohole von dem durch die Gärführung massenhaft gebildeten Sprit nicht vollkommen ist.

Immerhin dürfte das Verfahren der asymmetrischen Hydrierung ein sichereres Ergebnis als die Zerlegung racemischer Carbinole mittels Pilzkulturen liefern; denn gerade bei Alkoholen scheint letztere zu versagen und auch sonst zweifelhaft zu wirken. W. Marckwald und A. Droste-Huelshoff¹⁾, J. F. Norris und E. H. Green²⁾ sowie A. Grün³⁾ waren nämlich nicht imstande, Le Bels Befunde zu reproduzieren. Die Methode der asymmetrischen Reduktion von Ketonen zu Carbinolen mittels gärender Hefe ist von der Zerlegung racemischer Alkohole durch Einsaat darauf wachsender, also diese Kohlenstoffquelle ausnutzender Mikroorganismen durchaus verschieden. Bei letzterer wird ein Antipode durch Oxydation fortgeschafft, bei ersterer durch Hydrierung erzeugt, ohne daß dabei die Stufe der inaktiven Form durchlaufen wird. Jedenfalls kann man sich auf diese Weise ein an aktiver Komponente reiches Carbinol verschaffen. Bemerkenswert ist, daß dabei aus den untersuchten Ketonen der aliphatischen Reihe stets ein rechtsdrehender Alkohol entstand. Diesem Umstände darf man wohl den Hinweis entnehmen, daß bei den homologen Ketonen die asymmetrische Reduktion in gleicher Weise angreift.

248. C. Neuberg und F. F. Nord: Phytochemische Reduktion von Diketonen.

[Aus der chemischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen 31. Oktober 1919; vorgetragen in der Sitzung vom 10. November.)

Nachdem bei Aldehyden und Ketonen⁴⁾ der Eintritt der phytochemischen Reduktion festgestellt worden war, bot es Interesse, die Leistungsfähigkeit lebender Zellen auch gegenüber solchen Verbindungen zu prüfen, die eine Häufung der Carbonylgruppe im Molekül aufweisen. Derartige Substanzen liegen vor in den Diketonen, die zugleich darum Beachtung verdienen, weil der einfachste Vertreter

¹⁾ W. Marckwald und A. Droste-Huelshoff, B. 32, 560 [1899].

²⁾ J. F. Norris und E. H. Green, Am. 26, 293 [1901].

³⁾ A. Grün, B. 52, 261 [1919].

⁴⁾ Vergl. C. Neuberg und F. F. Nord, voranstehende Mitteilung.

dieser Körperklasse, das Diacetyl, nicht nur in höheren Pflanzen vorkommt, wie im Sadebaum- und Kienöl sowie in verschiedenen anderen ätherischen Ölen¹⁾, sondern auch nach vielfältigen Erfahrungen der letzten Jahre mit den Stoffwechselvorgängen zahlreicher Mikroorganismen verknüpft ist. Eine häufig auftretende, in einer rötlichen Fluorescenz sich offenbarende Farbenreaktion, die Proskauer und Voges²⁾ zuerst bei der Kultur von Schweinepest-Bazillen auf kohlenhydrat-haltigen Nährböden beobachtet haben, beruht nämlich darauf, daß sich hier das reaktionsfähige Diacetyl mit Bestandteilen des zugefügten Peptonwassers zu jenem Farbstoff kondensiert. Das Diacetyl, $\text{CH}_3\text{CO.CO.CH}_3$, selbst geht aber in dem vorhandenen alkalischen Milieu durch Autoxydation aus dem Acetyl-methyl-carbinol, $\text{CH}_3\text{CO.CH(OH).CH}_3$, dem halbseitig reduzierten Diketon, hervor. Dieses Acetyl-methyl-carbinol (Acetoin), dessen biochemische Bildung von L. Grimb³⁾ beschrieben und das von C. A. Browne⁴⁾ im Essig aufgefunden worden ist, sowie das durch weitere Hydrierung daraus entstehende 2,3-Butylenglykol, $\text{CH}_3\text{CH(OH).CH(OH).CH}_3$, haben sich dann als Abbauprodukte von Traubenzucker, Fructose, Mannose, Galaktose, Arabinose, Rhamnose, Adonit, Mannit, Äthylenglykol sowie von Glycerin⁵⁾, angeblich auch von Peptonen¹⁾ erwiesen. Außer durch Essig-Bildner werden durch weit verbreitete Bakterien, wie den *Bacillus cloacae*, *Bacillus lactis aerogenes*, *subtilis*, *mesentericus*, *tartaticus*, *Thyrotrix tenuis* usw., beide Butylderivate oder auch nur eines der beiden erzeugt. Die zwei Verbindungen treten in stereoisomeren Formen auf und sollen gelegentlich (Mazé⁶⁾) von kleinen Mengen Diacetyl begleitet sein. Schon früher hatten Harden und Norris (l. c.) gefunden, daß Bakterien direkt aus Acetaldehyd Butylen-glykol aufbauen; eine entsprechende Angabe hat später Lemoigne (l. c.) betreffs der Lactate gemacht, von denen der Weg wohl auch über den Acetaldehyd führen wird. Dies kann nach Neuberg⁹⁾ auf

¹⁾ Lit. siehe bei V. Meyer-Jacobson, I. 2, S. 832.

²⁾ B. Proskauer und O. Voges, C. 1898, II, 551; A. Harden, C. 1906, I, 1561. ³⁾ L. Grimb, C. 1901, I, 878.

⁴⁾ C. A. Browne, C. 1903, I, 675; 1906, I, 1795.

⁵⁾ H. Desmots, C. 1904, I, 963.

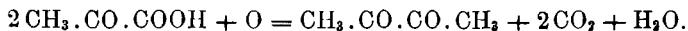
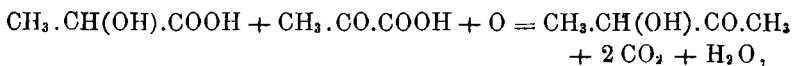
⁶⁾ A. Harden und G. S. Walpole, C. 1906, I, 1560; G. S. Walpole, C. 1911, I, 1309; A. Harden und D. Norris, C. 1912, I, 1045 und 2051; J. Thompson, C. 1912, I, 1045.

⁷⁾ M. Lemoigne, Ann. d. l' Inst. Pasteur 27, 856 [1913]

⁸⁾ P. Mazé, C. 1919, I, 960

⁹⁾ C. Neuberg in Oppenheimers Handb. d. Biochem., Bd. 1, 225, [1909]; Mongr., Jena 1913, S. 41

eine »Benzoin-Kondensation« des Acetaldehyds zurückgeführt werden, der seinerseits ja durchsichtig aus der Brenztraubensäure herzuleiten ist. Auch Äthylenglykol kann unter einfachen Bedingungen Acetaldehyd liefern¹⁾. Jedenfalls zeigten die Versuche von Harden und Norris, daß jene Körper der Butylenreihe allein aus Acetaldehyd hervorgehen können, und daß ein solcher oder ähnlicher Reaktionsmechanismus wahrscheinlicher ist als die von Mazé angenommene Art getrennter Entstehung:



Denn der leichte Übergang von Diacetyl, Acetyl-methyl-carbinol und Butylenglykol ineinander spricht gegen eine ungleiche Herkunft dieser drei Körper und viel zu Gunsten einer einheitlichen Bildungsweise.

Auch in dieser Hinsicht ist das Ergebnis unserer phytochemischen Reduktionsversuche bemerkenswert, indem sich zeigte, daß Diacetyl mit größter Leichtigkeit biochemisch hydriert werden kann, und zwar asymmetrisch. Es wird linksdrehendes 2.3-Butylenglykol in der (angesichts der Isolierungsmethode) sehr befriedigenden Ausbeute von etwa 35 % gewonnen. Die optische Aktivität dieses Butylenglykols ist deshalb hervorzuheben, weil nach Harden sowie Walpole (l. c.) das aus den genannten Verbindungen der Kohlenhydratreihe durch die erwähnten Bakterien erzeugte Dioxy-butan ein Gemisch von Racem- und Mesoform ist, die der Traubensäure und Antiwainsäure entsprechen. Das im wesentlichen inaktive Material ist manchmal von Spuren eines nicht aufgeklärten dextrogyren Körpers begleitet. Das drehende Butylenglykol, in das die Bakterien aus der Gruppe der Essigbildner den fertig gebildeten Racemkörper überführen²⁾, ist dextrogyr, also der Antipode der Modifikation, die wir durch phytochemische Reduktion des Diacetyl gewinnen.

Als Reduktionsmethode diente das Verfahren, das sich uns bei der entsprechenden Umwandlung der Aldehyde, der einfachen Ketone, der Nitrokörper usw. bewährt hat, nämlich die Einwirkung von gärender Hefe auf das Diacetyl. Das entstandene Butandiol wurde durch Wasserdampf-Destillation im Kohlensäurestrom aus dem Gärget unter gewöhnlichem Druck abgeschieden und dann nach vorsichtiger Konzentration am Birektifizator durch Fractionierung in

¹⁾ C. Neuberg und B. Rehwald, Bio. Z. 67, 127 [1914].

²⁾ A. Kling, C. 1905, II, 117.

reinem Zustande erhalten. Da nicht unbeträchtliche Verluste bei diesem Verfahren infolge der Flüchtigkeit mit den Wasserdämpfen unvermeidlich sind, so muß der Ertrag als annehmbar gelten. Ob die phytochemische Reduktion über die Stufe des halbseitig hydrierten Diketons, über das Acetyl-methyl-carbinol, führt, ist unentschieden. Eine solche Annahme aber liegt nicht fern, da die Reaktion auf dieser Stufe stehen bleibt bei der ganz entsprechenden Behandlung des einfachsten Diketons der aromatischen Reihe, des Dibenzoyls.

Benzil, $C_6H_5.CO.CO.C_6H_5$, lieferte uns in der Hauptsache Benzoin, $C_6H_5.CH(OH).CO.C_6H_5$. Das entsprechende Glykol, das Hydro-benzoin, konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Daß keine große Neigung zur Bildung der letztgenannten Verbindung unter den herrschenden Bedingungen bestand, geht auch daraus hervor, daß Benzoin selbst von der gärenden Hefe unverändert gelassen wurde. Kleinere Mengen optisch aktiver Substanz haften übrigens dem durch phytochemische Reduktion des Benzils entstandenen Benzoin an; vermutlich handelt es sich dabei um eine Beimengung der übrigens bekannten¹⁾ linksdrehenden Form des Carbinols.

In theoretischer Hinsicht ist beachtenswert, daß die reduzierenden Faktoren auch das schwerlösliche, größtenteils in Krystallen in dem Gäransatz schwebende Benzil erfassen, und daß das Erzeugnis der Hydrierung gleichfalls wenig löslich ist.

Neben den Reduktionsprodukten ist in beiden Fällen eine verstärkte Bildung von Acetaldehyd auch hier nachzuweisen gewesen, so daß bezüglich des Verlaufes der Hydrierung von Diketonen auf die Anschaungen verwiesen werden darf, die wir für die einfachen Ketone geäußert haben.

Als gesichertes Ergebnis liegt vor, daß die phytochemische Reduktion bei 1.2-Diketonen leicht gelingt. Es ist dies insofern bemerkenswert, als die Dioxoverbindungen viele Möglichkeiten zu anderen Reaktionen, insbesondere zu Kondensationen mit den Zellbausteinen, bieten. Trotzdem ist die Hydrierung durch die biologischen Agenzen durchführbar, teils an der einen Ketogruppe, teils an den beiden vorhandenen Carbonylresten.

Versuche.

A. Reduktion von Diacetyl.

Als Ausgangsmaterial diente das nach der Vorschrift von O. Diels und H. Jost²⁾ bereitete Diacetyl, welches zwischen 86—88°

¹⁾ A. Mc. Kenzie und G. Wren, C. 1908, I, 1629; 1909, II, 2005 u. 2006.

²⁾ O. Diels und H. Jost, B. 35, 3292 [1902].

siedete und ein starkes Reduktionsvermögen gegen Fehlingsche Lösung aufwies.

Die Lösung von 400 g Zucker in 4000 ccm Leitungswasser wurde mit 400 g Oberhefe zur Gärung gebracht und tropfenweise mit 24 g Diacetyl versetzt. Die CO₂-Entwicklung wurde durch die Substanz außelenderweise nicht im geringsten gehemmt. Das Gemisch blieb bei Zimmertemperatur stehen und wurde nach Verlangsamung der Gärung am 5. Tage in einen Brutschrank von 37° gestellt; obgleich der charakteristische chinon-artige Geruch des Diacetyls nicht mehr wahrzunehmen war, wurden nochmals 200 g Zucker und 200 g Hefe hinzugefügt. Nach weiteren 4 Tagen war die neu entfachte Gärung beendet.

Das Gärgut wurde nunmehr aus großen Glasgefäßen im Kohlensäurestrom der Wasserdampf-Destillation bei Atmosphärendruck unterworfen. Die Prüfung der ersten übergegangenen Anteile mit Ost-scher Lösung ergab ein vollkommenes Ausbleiben jeder Reaktion als Beweis dafür, daß weder unverändertes Ausgangsmaterial noch Acetyl-methyl-carbinol (Dimethylketol) vorhanden waren, die beide stark reduzieren. Bei der Schwerflüchtigkeit des Butylenglykols mußten 10 l Wasserdampf-Destillat aufgefangen werden.

Dasselbe wurde, durch einen Tropftrichter in den Destillationskolben fließend, in 3 Portionen an 8-kugeligen Birektifikatoren von Äthylalkohol und Wasser befreit. Die zurückbleibende, insgesamt etwa 40 ccm betragende dickliche Flüssigkeit wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen und mehrere Tage hindurch über reichlichen Mengen frisch gegläuteten Natriumsulfats scharf getrocknet. Dann schritten wir zur Rektifikation, als deren Ergebnis 8.3 g eines dickflüssigen, farblosen Liquidums vom Sdp. 181—182° erhalten wurden. Es zeigte eine Linksdrehung von 2.4° im 1-dm-Rohr und war ohne jede Einwirkung auf Fehlingsche Mischung. Ein Reduktionsvermögen konnte erst nach der Oxydation mit Bromwasser wahrgenommen werden, wobei Acetoin und Diacetyl entstehen (Walpole).

Bei einem zweiten Ansatz wurden 15 g Diacetyl mit den entsprechenden Mengen Zuckerlösung und Hefe eine Woche lang digeriert. Bei gleicher Art der Aufarbeitung wurden 5.2 g Butylenglykol vom richtigen Siedepunkte und mit fast demselben Drehungsvermögen gewonnen. Hier wurde auch noch die mit Wasserdampf behandelte und filtrierte Maische auf einen etwaigen Gehalt an nicht übergetriebenes Butylenglykol geprüft. Sie wurde zu diesem Behufe bei Zimmertemperatur im Faust-Heimschen Verdunstungskasten zur Syrupskonsistenz eingeeengt. Dieses Residuum wurde dann dreimal mit absolutem Alkohol warm extrahiert. Die vereinigten Auszüge

wurden im Vakuum bei 35° vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wurde so oft mit absolutem Alkohol aufgenommen, bis er sich in der Kälte klar darin auflöste. Die Rektifikation des letzten getrockneten alkoholischen Extraktes ergab jedoch nur geringe Mengen von Butylenglykol. Daher verzichteten wir auf die Gewinnung der Reste, auch mit Rücksicht auf die derzeitige Kostspieligkeit des absoluten Alkohols.

Analyse des Butylenglykols:

0.1654 g Sbst.: 0.3205 g CO₂, 0.1646 g H₂O.
 $C_4H_{10}O_2$ (90). Ber. C 53.33, H 11.11.
 Gef. » 52.85, » 11.06.

B. Reduktion von Benzil.

Die Umwandlung des Benzils wurde in zwei Ansätzen durchgeführt. Zu je 200 g Zucker in 3000 ccm Leitungswasser von 40° wurden 200 g Hefe (Rasse M des Instituts für Gärungsgewerbe in Berlin) gegeben; sobald sich das Gemisch in lebhafter Gärung befand, wurde je eine heiße Lösung von 15 g Diketon in 225 ccm 75-proz. Alkohol zugetropft. Die Gäransätze blieben bei Zimmertemperatur stehen; eine Gärungshemmung konnte nicht festgestellt werden. Das Ausgangsmaterial wie auch das erwartete Reaktionsprodukt sind in lauem bzw. kaltem Wasser kaum löslich, so daß sich fast sofort ein Bodensatz bildete. Die Gäransätze müssen deshalb häufig umgeschüttelt werden. Nach 4 Tagen wurden nochmals je 200 g Hefe und 200 g Zucker hinzugefügt; die Gärung, die durch Einstellung in einen Brutschrank von 37° im Gang gehalten wurde, war nach weiteren 4 Tagen abgelaufen. Die eingetretene Veränderung ist äußerlich schon daran zu erkennen, daß an Stelle des tiefgelben Benzils ein fast farbloser Niederschlag in der Maische verteilt ist.

Die Gäransätze wurden nunmehr aufgekocht, wobei sich die ausgefallene Substanz größtenteils löste, und in der Siedehitze am Heißwasser-Trichter filtriert. Aus dem etwas eingeengten Filtrate schieden sich feine Nadeln aus, die abgesaugt und auf Ton getrocknet wurden. Es resultierten 8 g einer fast weißen Substanz, welche nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bzw. Äther bei 134—135° schmolz und die charakteristische Eigenschaft des Benzoins darbot, Fehlingsche Lösung bereits in der Kälte zu reduzieren.

0.1469 g Sbst.: 0.4238 g CO₂, 0.0758 g H₂O.
 $C_{14}H_{12}O_2$ (212). Ber. C 79.24, H 5.66.
 Gef. » 78.68, » 5.73.

Die Hauptmenge des Produkts war optisch-inaktiv, ein kleiner, aus der Mutterlauge erhaltenen Anteil schwach lävogyr.

Zur weiteren Charakterisierung der so erhaltenen Verbindung wurde das β -Phenylhydrazon nach den Angaben von P. C. Freer¹⁾ dargestellt. Es bildet feine, weiße Nadelchen vom Schmp. 106°.

0.2101 g Sbst.: 17.3 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{20}H_{18}N_2O$ (302). Ber. N 9.27. Gef. N 9.37.

Versuche, welche auf die Hydrierung auch der zweiten Ketogruppe des Benzils abzielten, hatten ein negatives Ergebnis; einerlei ob wir vom Dibenzoyl oder vom Benzoylphenylcarbinol ausgingen, immer wurde das auf Fehlingsche Mischung schon bei Zimmertemperatur einwirkende Benzoin erhalten.

**249. R. Scholl, E. Schwaniger und O. Dischendorfer:
Über den oxydativen Aufbau von Oxy-bianthrachinonylen
aus Oxy-anthrachinonen, 2. Mitteilung²⁾: Versuche mit
Erythro-oxy-anthrachinon und Chinizarin.**

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Techn. Hochschule Dresden.]

(Eingegangen am 4. November 1919.)

Beim oxydativen Aufbau von Tetraoxy-bianthrachinonyl durch Einwirkung von Hypochlorit auf Alizarin in alkalischer Lösung, über den vor kurzem berichtet worden ist³⁾, handelt es sich, wie durch weitere Versuche festgestellt wurde, nicht um eine allgemeiner anwendbare Reaktion. Indessen sind wir beim Durchsuchen des Schrifttums auf einige Angaben in der Patentliteratur gestoßen, die Andeutungen enthielten, daß unter gewissen anderen Bedingungen auch andere Oxy-anthrachinone (Erythro-oxy-anthrachinon und Chinizarin) zu Oxy-bianthrachinonylen oxydiert werden können.

1. Erythro-oxy-anthrachinon, $C_{14}H_8O_2$, gibt nach v. Baeyer und Caro⁴⁾ wie 2-Oxy-anthrachinon, wenn auch schwieriger, beim Verschmelzen mit Kali Alizarin. Nach dem D. R.-P. 167461 der Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co.⁵⁾ entsteht jedoch hierbei als Hauptprodukt die lufempfindliche Hydroverbindung eines durch sehr geringe Löslichkeit und große Beständigkeit ausgezeichneten phenolartigen Körpers $C_{28}H_{14}O_6$ von unaufgeklärter Konstitution.

¹⁾ P. C. Freer, Am. 21, 45 [1899].

²⁾ 1. Mitteilung, B. 52, 1829 [1919].

³⁾ B. 7, 972 [1874]; siehe auch Römer, B. 15, 1793 [1882].

⁴⁾ Friedländer, Fortschritte der Teerfarben-Fabrikation VIII, 239 [1905—1907].