

Auch ein chlorwasserstoffsaures Salz der Base wurde in ganz ähnlicher Weise, wie oben beschrieben, erhalten.

0,0819 g Sbst.: 0,0893 g CO₂, 0,0345 g H₂O. — 1,175 mg Sbst.: 0,358 ccm N (26°, 750 mm).

C₄H₇ON₄Cl. Ber. C 29,53, H 4,34, N 34,46.
Gef. » 29,75, » 4,71, » 34,32.

Das hier beschriebene 4(5)-Amino-imidazol-5(4)-carbonsäure-amid (III) wird sich vermutlich leicht in Purin-Derivate verwandeln lassen.

96. Géza Zemplén: Synthese einer Säure der Digitoxonsäure-Gruppe.

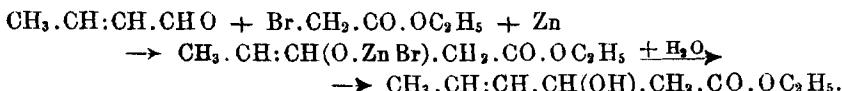
[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Budapest.]

(Eingegangen am 22. Januar 1923.)

Die Auffindung der natürlichen Digitoxose¹⁾, sowie ihre Überführung in die zugehörige, durch Oxydation mit Brom erhältliche, einbasische Digitoxonsäure²⁾ verdanken wir den schönen Arbeiten von Kiliani. Beide Körper unterscheiden sich von sämtlichen natürlichen Zuckern bzw. Säuren der Zuckergruppe dadurch, daß sie am Kohlenstoffatom 2 keine Hydroxylgruppe tragen. Deshalb gibt die Digitoxose kein Phenylsazon und ist mit der unlängst von Max Bergmann³⁾ und Mitarbeitern genau untersuchten 2-Desoxy-glucose verwandt.

Bergmann hält es für wahrscheinlich, daß ähnliche Körper oder ihre Umwandlungsprodukte eine allgemeinere biologische Rolle spielen: Deshalb nahm ich die schon vor Jahren begonnenen synthetischen Versuche in der Digitoxonsäure-Gruppe wieder auf und schlug folgenden Weg ein:

Die Synthese von Reformatzky⁴⁾ führt vom Crotonaldehyd aus mit Hilfe von Brom-essigester in Gegenwart von Zink zu einem Additionsprodukt, das bei der Zersetzung mit Wasser bzw. verd. Schwefelsäure den Oxy-hydrosorbinsäure-ester liefert:



Die praktische Ausführung der Synthese ist aber leider mit großen Schwierigkeiten verbunden, da sehr oft Zufälligkeiten von wesentlichem Einfluß auf das Resultat sind. Deshalb wollte ich zunächst zu demselben Ester mit Hilfe der Magnesium-additionsverbindung gelangen. Die Resultate waren jedoch noch weniger befriedigend, so daß ich gezwungen war, doch auf Grund der Reformatzkyschen Versuche weiter zu arbeiten. Um den Fachgenossen ähnliche, viele Zeit raubende Mißerfolge zu ersparen, beschreibe ich genau die Darstellung des Oxy-hydrosorbinsäure-esters, der dann als Ausgangsmaterial zu den weiteren Versuchen diente.

Die Oxydationen mit Benzopersäure haben gezeigt, daß dabei in den meisten Fällen an die Doppelbindung zunächst eine Sauerstoffbrücke angelagert werden kann; die so entstandenen Verbindungen gehen

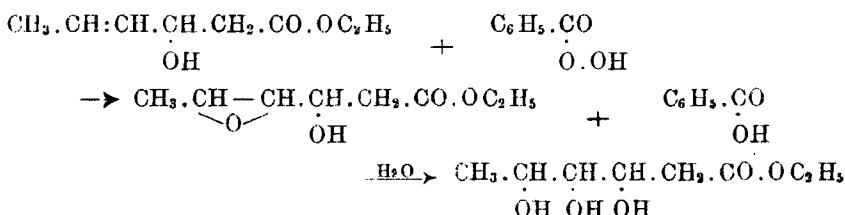
¹⁾ H. Kiliani, B. 31, 2454 [1898]; Ar. 233, 310 [1895]; 234, 273, 481 [1896]; 237, 458 [1899]; B. 32, 2206 [1899]; 34, 3561 [1901]; 38, 4040 [1905].

²⁾ H. Kiliani, B. 38, 4040 [1905]; 41, 656 [1908].

³⁾ M. Bergmann, H. Schotte und W. Lechincky, B. 55, 158 [1922].

⁴⁾ W. Jaworsky und R. Reformatzky, B. 35, 3633 [1902].

dann leicht unter Wasseraufnahme in 1.2-Glykole über⁵⁾). Auf diesem Wege gelang z. B. M. Bergmann die Überführung von Glucose in Mannose⁶⁾, von Cellobial in Glucosido-mannose⁷⁾ usw. Durch Anwendung derselben Methode konnte ich erwarten, aus der Oxy-hydrosorbinsäure eine mit der Digitoxonsäure strukturidentische Säure zu erhalten. Da aber die Verseifung des Oxy-hydrosorbinsäure-esters schon unter sehr milden Bedingungen hauptsächlich zu Sorbinsäure führt, so behandelte ich den Ester in Chloroform-Lösung direkt mit Benzopersäure. Dabei erhielt ich tatsächlich den Ester einer in ihrer Struktur sicher bekannten Säure, die mit der Digitoxonsäure aus natürlicher Digitoxose — falls die von Kiliani aufgestellte Formel für letztere in allen ihren Einzelheiten den Tatsachen entspricht — strukturidentisch sein muß:



Da die aus natürlicher Digitoxose bereitete Digitoxonsäure in der Konfiguration der Kohlenstoffatome 3, 4 und 5 noch nicht aufgeklärt ist, so kann man noch nicht entscheiden, welche von den 4 möglichen inaktiven Form der 4 konfigurativ verschiedenen optischen Antipoden-Paare entstanden ist. Nur nach der Spaltung der erhaltenen Verbindung in ihre optischen Komponenten könnte man entscheiden, ob ich die *d*, *l*-Form der natürlichen Digitoxonsäure erhalten habe, oder aber, ob meine Säure einer anderen, bisher noch unbekannten aktiven Säure entspricht.

Zur Charakterisierung der gebildeten Säure versiefte ich den Ester mit kaltem Barytwasser; da aber die freie Säure, genau so wie die aus natürlicher Digitoxose bereitete Digitoxonsäure, keine Neigung zur Kry stallisation zeigte, so verwandelte ich sie nach dem Beispiel von Kiliani in das allerdings ebenfalls nicht krystallisierende Bariumsalz, das analysiert wurde. Mit Sicherheit konnte ich schließlich den Nachweis der erwarteten Verbindung erbringen durch Überführen der Säure in das sehr schön krystallisierende Phenyl-hydrazid. Bei den Kilianischen Versuchen war ebenfalls das Phenyl-hydrazid das einzige krystallisierte Derivat der natürlichen Digitoxonsäure.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Oxy-hydrosorbinsäure-esters.

Ein Gemisch aus 240 g frisch dargestelltem Crotonaldehyd und 550 g frisch destilliertem Brom-essigsäure-äthylester wird in einem Kolben mit Chlor-calcium-Verschluß in der Kältemischung stark abgekühlt, dann unter fortwährendem, intensivem Schütteln mit Hilfe einer Maschine in sehr kleinen Portionen 450 g Zink

⁵⁾ N. Prileschajew, B. 42, 4811 [1909].

⁶⁾ M. Bergmann und H. Schotte, B. 54, 440 [1921].

⁷⁾ M. Bergmann und H. Schotte, B. 54, 1565 [1921].

(Grießform) eingetragen. Während der ganzen Dauer des Eintragens — 18 Stdn. — wird der Kolben in der oft zu erneuenden Kältemischung in starker Bewegung gehalten. Das Zink muß eine aktive Oberfläche haben, die dadurch erreicht wird, daß man den Grieß zunächst einige Sekunden in verd. Salzsäure eintaucht, dann vollständig auswäscht und im Exsiccator über Phosphorpentoxyd trocknet⁸⁾. Nach vollständigem Eintragen des Zinks kann das Schütteln aufhören, dagegen muß der Kolben noch 12 Stdn. in der auf möglichst tiefer Temperatur gehaltenen Kältemischung verweilen. Dabei erstarrt das Reaktionsgemisch zu einer grünlichgrauen, kristallinischen Masse. Zur Vervollständigung der Reaktion bleibt es noch 2 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Dann wird mit nassem Äther zersetzt und unter starker Kühlung soviel verd. Schwefelsäure zugesetzt, daß das ganze ausgeschiedene Zinkhydroxyd in Lösung geht. Nunmehr wird die ätherische Lösung 3-mal mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und der allergrößte Teil des Äthers bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Hierauf werden unter verminderterem Druck an der Wasserstrahl-Pumpe der unveränderte Crotonaldehyd und Brom-essigester abdestilliert, bis die Temperatur des Bades 70° beträgt. Schließlich setzt man die Destillation an der Geryk-Pumpe fort. Der Druck muß weniger als 1 mm betragen. Bei der ersten Destillation sängt man den Ester zwischen 80° und 94° (Thermometer in Dampf) auf, falls der Druck 0.5—1 mm beträgt. Bei der zweiten Fraktionierung erhält man ein Produkt, das unter einem Druck von 0.5 mm bei 86° siedet.

Die Ausbeute ist wechselnd, sie beträgt bei gut gelungenen Operationen 160—170 g an reinem Oxy-hydrosorbinsäure-ester. Das Präparat zeigt eine Jodzahl, die der berechneten entspricht.

Oxydation des Oxy-hydrosorbinsäure-esters zu dem Ester einer Säure der Digitoxonsäure-Gruppe (β, γ, δ -Trioxy-n-capronsäure).

Zu 300 ccm einer Chloroform-Lösung der Benzopersäure, die nach den Ergebnissen der Thiosulfat-Titration 14.7 g Benzopersäure enthielt, wurden unter Eiskühlung 15 g Oxy-hydrosorbinsäure-ester gegeben und der Kolben in einem mit kaltem Wasser beschickten Gefäß stehen gelassen.

1 ccm der Lösung verbraucht ohne Ester	7.4 ccm $\frac{1}{10}$ -Thiosulfat-Lösung
1 » » » nach 12 Stdn.	3.3 » » »
1 » » » » 36 » 3.0 » » »	
1 » » » » 5 Tagen 2.4 » » »	
1 » » » » 12 » 1.6 » » »	
1 » » » » 6 Wochen 0.65 » » »	

Jetzt wurde das Chloroform unter verminderterem Druck bei möglichst niedriger Temperatur verdampft, der Rückstand in 100 ccm Alkohol gelöst und in eine Lösung von 50 g umkristallisiertem Barythhydrat in 500 ccm Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wird abwechselnd während 4 Tage täglich einige Stunden auf der Maschine geschüttelt, dann stehen gelassen. Während dieser Zeit ist die Verseifung des Esters der neuen Säure vollendet. Aus dem Filtrat wird das Barium quantitativ mit verd. Schwefelsäure entfernt und dann das Filtrat unter verminderterem Druck auf etwa 50 ccm eingedampft. Dabei scheidet sich viel Benzoësäure aus. Letztere wird abgesaugt und das Filtrat 5-mal mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt, um den Rest der Benzoësäure zu entfernen. Die wäßrige Lösung wird jetzt unter verminderterem Druck zum dicken, nahezu farblosen Sirup ein-

⁸⁾ Granuliertes Zink eignet sich wegen der zu langsam Reaktion nicht, Zinkstaub oder -pulver reagiert dagegen zu stürmisch und unter erheblicher Erwärmung, sowie Verharzung des Reaktionsgemisches.

gedampft. Er wog 6.7 g und verbrauchte bei der Behandlung mit Bromid-Bromat-Lösung in saurer Lösung und nachfolgendem Zusatz von Jod-natrium kein Thiosulfat; er enthielt demnach keinen Oxy-hydrosorbin-säure-ester mehr.

Gemäß einer Titration in Gegenwart von Phenol-phthalein zeigte der Sirup einen Gehalt von 81.5 %, auf Digitoxonsäure berechnet.

Um das Bariumsalz zu gewinnen, wurde 1 g des Sirups in 20 ccm Wasser gelöst und mit 1.2 g reinstem Bariumcarbonat 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck zum Sirup verdampft, dann mit Alkohol aufgenommen, in einer Platinsschale auf dem Wasserbade unter wiederholtem Zusatz von absol. Alkohol und raschem Verdampfen möglichst entwässert, dann die warme alkoholische Lösung in kaltes Benzol gegossen, wobei das Salz sich ganz amorph ausscheidet, aber seine große Hygroskopizität verliert. Nach Abgießen des Benzols lässt es sich jetzt auf Zusatz von absol. Äther leicht zerpulvern, absaugen und austrocknen. Diese Methode habe ich bei ähnlichen hygroskopischen Substanzen, die schwer zu trocknen waren, oft mit gутem Erfolg benutzt.

Nach Wiederholung der ganzen Operation erhielt ich ein farbloses Pulver, das im Vakuum über Phosphorpentoxyd 2 Stdn. bei 100° getrocknet wurde.

0.1186 g Sbst.: 0.0582 g Ba SO₄.
[C₆H₁₁O₅]₂ Ba. Ber. Ba 29.63. Gef. Ba 28.88.

Phenyl-hydrazid der synthetischen Digitoxonsäure.

4 g Sirup werden in Alkohol gelöst, unter verminderterem Druck zur Trockne verdampft, die Entwässerung mit Alkohol wiederholt und der Rückstand in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, dann 2.4 g absolut farblosen Phenyl-hydrazins zugegeben. Hat man schon Impfkristalle, so beginnt schon nach einigen Stunden die Ausscheidung von kleinen, farblosen Kry stallwarzen des Phenyl-hydrazids. Eine sukzessive, langsame Zugabe von absol. Äther und Reiben befördert sehr die Krystallisation. Nach etwa 12 Stdn. ist diese in der Hauptsache beendet. Die Krystalle werden abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen, dann in 20 ccm heißem Alkohol gelöst. Läßt man das Filtrat ruhig stehen, so erscheinen langsam mit bloßem Auge gut sichtbare, vollkommen farblose, derbe Krystalle des Phenyl-hydrazids, die bei 159° zu einer farblosen Flüssigkeit schmelzen. Ihre Menge beträgt 1.1 g. Die Mutterlauge gibt auf Zusatz von Äther ein minderwertiges Produkt. Die Krystalle werden mit Äther gewaschen und im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

I. 0.1148 g Sbst. gaben nach Vorbehandlung mit Zink und Essigsäure bei der Zerstörung nach Kjeldahl 8.2 ccm 1/10-n. Ammoniak. — II. 0.1388 g Sbst.: 9.9 ccm 1/10-n. Ammoniak.

C₁₂H₁₈O₄N₂ (Mol.-Gew. 254.3). Ber. 11.02. Gef. 10.85, 10.83.

Die Substanz löst sich in reinem Zustand ziemlich leicht in Wasser, leicht in heißem, aber schwer in kaltem absolutem Alkohol, und ist nahezu unlöslich in Äther.

Bei obigen Versuchen erfreute ich mich der geschickten Hilfe der Hrn. Alex Hoffmann und Alfons Kunz, für welche ich ihnen meinen besten Dank ausspreche.