

Synthesen von Alkaptonsäuren.

Von

Dr. Otto Neubauer und Dr. L. Flatow.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München.)

(Der Redaktion zugegangen am 9. Juni 1907.)

Bei der seltenen, als Alkaptonurie bezeichneten Anomalie des Stoffwechsels wird bekanntlich ein Harn ausgeschieden, der die Eigenschaft besitzt, sich nach Zusatz von Alkali unter Aufnahme von Luftsauerstoff braun bis schwarz zu färben, Boedeker,¹⁾ welcher als erster auf dieses Verhalten aufmerksam machte, konnte aus einem solchen Harne einen Körper, allerdings in noch unreinem Zustand, isolieren, der sich als Träger dieser Eigenschaft erwies, und den er deshalb «Alkapton» (von Alkali und κάπτειν) nannte; er fand ferner, daß dieser Körper alkalische Kupferoxydlösung und ammoniakalische Silberoxydlösung schon in der Kälte reduziert. Ebstein und Müller²⁾ gewannen aus dem Harne eines Patienten eine Substanz, welche ebenfalls diese Reaktionen zeigte, in anderer Hinsicht aber vom «Alkapton» verschieden war und von ihnen als Brenzkatechin gedeutet wurde. Smith³⁾ glaubte im «Alkapton» die Protokatechusäure zu erkennen, wurde aber von Kirk⁴⁾ widerlegt. Marshall⁵⁾ gelang es, eine krystallisierte Substanz zu isolieren, die er als Glykosursäure beschrieb, die aber wahrscheinlich auch noch nicht vollkommen einheit-

¹⁾ Boedeker, Zeitschrift f. rationelle Med., III. Reihe, Bd. VII, S. 130 (1859). — Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. CXVII, S. 98 (1861).

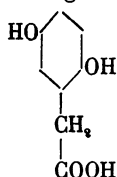
²⁾ Ebstein und Müller, Virchows Arch., Bd. LXII, S. 554 (1875).

³⁾ Smith, zitiert nach Virchow-Hirsch, Jahresber., Bd. I, S. 166 (1882).

⁴⁾ Kirk, Brit. med. Journ. (1886), S. 1017; (1888), S. 232; Journal of Anat. and Physiol., Bd. XXIII, S. 69.

⁵⁾ Marshall, zitiert nach Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. XXVII, S. 120 (1888); Malys Jahresber. f. Tierchem. (1887), S. 225.

lich war. Einen wesentlichen Fortschritt brachten die Arbeiten von Kirk;¹⁾ dieser erhielt aus Alkaptonharn zunächst einen rötlich gefärbten Körper, «Urrhodinsäure»; später erkannte er diesen als ein Gemenge von mindestens zwei verschiedenen Substanzen; die eine, wegen ihrer gelben Farbe als «Uroxanthinsäure» bezeichnete, war amorph und wurde nicht eingehend untersucht; eine zweite Substanz wurde in Form rein weißer Krystalle erhalten und bekam deshalb den Namen «Uroleucinsäure». Wenige Jahre später stellten Wolkow und Baumann²⁾ aus Alkaptonharn eine andere krystallisierte Substanz dar, die in ihren Eigenschaften der Glykosursäure Marshalls entsprach, aber vollständig einheitlich war. Aus ihren Verbrennungswerten, ihren Eigenschaften und Zersetzungsprodukten schlossen sie, daß ihr die Formel der 2-5-Dioxyphenyl-essigsäure (= Hydrochinonessigsäure)



zukomme. Da diese als nächst höhere Homologe der Gentisinsäure (2-5-Dioxyphenylameisensäure) betrachtet werden kann, gaben sie ihr den Namen «Homogentisinsäure». Baumann und Fränkel³⁾ erbrachten dann durch die Synthese der Dimethylhomogentisinsäure aus Gentisinaldehyd den Beweis für die Richtigkeit dieser Formel; durch Reduktion der Dimethylhomogentisinsäure gelangten sie schließlich auch zu kleinen Mengen einer Substanz, die nach Löslichkeit und Reaktionen offenbar Homogentisinsäure war.⁴⁾ Huppert⁵⁾ hat dann durch

¹⁾ l. c.

²⁾ Wolkow und Baumann, Diese Zeitschrift, Bd. XV, S. 228 (1891).

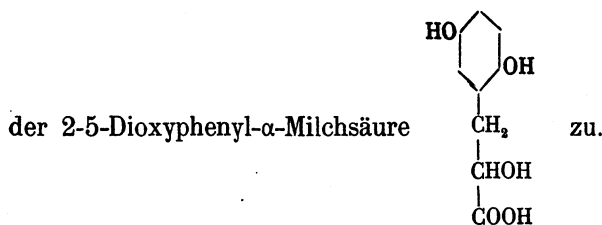
³⁾ Baumann und Fränkel, Diese Zeitschrift, Bd. XX, S. 210 (1894).

⁴⁾ Im Verlauf der folgenden Untersuchungen ist es uns gelungen, eine neue, bei weitem einfachere Synthese der Homogentisinsäure aufzufinden, welche die Gewinnung größerer Mengen dieser Substanz ermöglicht und die Richtigkeit der angenommenen Konstitution aufs neue dartut. (S. unten S. 395.)

⁵⁾ Huppert, D. Arch. f. klin. Med., Bd. LXIV, S. 138 (1899).

Überführung von Homogentisinsäure in die bereits synthetisch dargestellte Dimethylgentisinsäure einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der Baumann-Wolkowschen Formel geliefert.

Dagegen kann die Formel der Kirkschen Uroleucinsäure noch nicht als definitiv festgestellt gelten. Daß sie mit der Homogentisinsäure nicht identisch ist, geht aus ihrem abweichenden Verhalten gegen Fällungsmittel (geringere Fällbarkeit durch Bleisalze), gegen Eisenchloridlösung (Grünfärbung, während Homogentisinsäure Blaufärbung gibt), sowie aus der Verschiedenheit der Schmelzpunkte (Uroleucinsäure 130—133°, Homogentisinsäure 147°) hervor. Bei der Verbrennung der Uroleucinsäure erhielt Kirk Werte, welche der Zusammensetzung $C_8H_8O_4$ entsprachen. Huppert¹⁾ wies nach, daß Uroleucinsäure und Homogentisinsäure bei Methylierung und nachfolgender Oxydation dasselbe Produkt (Dimethylgentisinsäure) liefern, und kam so zu der Annahme, daß die Uroleucinsäure als 2-5-Dioxyphenylmilchsäure (= Hydrochinonmilchsäure) aufzufassen sei, also als eine Phenylpropionsäure mit zwei Phenolgruppen im aromatischen Kern in derselben Stellung wie bei der Homogentisinsäure und einer alkoholischen OH-Gruppe in der Seitenkette. Die von Wolkow und Baumann²⁾ festgestellte Tatsache, daß Alkapton im Organismus aus Tyrosin entsteht, ließ es ihm als wahrscheinlich erscheinen, daß diese alkoholische OH-Gruppe am mittleren Kohlenstoffatom der Seitenkette sitzt; er schrieb deshalb der Uroleucinsäure die Formel



Diese Annahme Hupperts bezüglich der Stellung der OH-Gruppe in der Seitenkette hat seither eine weitere Stütze da-

¹⁾ Huppert, Diese Zeitschrift, Bd. XXIII, S. 412 (1897).

²⁾ Wolkow und Baumann, a. a. O., S. 266.

durch gewonnen, daß von zahlreichen bei Alkaptonpatienten eingeführten aromatischen Substanzen nur diejenigen in Alkapton übergingen, bei welchen am mittleren C-Atom einer dreigliedrigen Seitenkette — also in der α -Stellung — eine NH_2 -, oder eine OH-Gruppe oder ein O-Atom sitzt.¹⁾

Trotzdem kann die von Huppert aufgestellte Formel noch keineswegs als bewiesen angesehen werden. Als Bedenken ist geltend zu machen, daß die Uroleucinsäure des Harns die Ebene des polarisierten Lichtes nicht dreht, wie Huppert in Übereinstimmung mit Kirk ausdrücklich angegeben hat. Nach der Formel enthält sie aber ein asymmetrisches C-Atom, und es kann als Regel ausgesprochen werden, daß Substanzen mit einem asymmetrischen C-Atom im Organismus stets in optisch-aktiver Form auftreten.²⁾ Besonders wäre das bei einer Substanz zu erwarten, die im Organismus aus optisch-aktiven Vorstufen (l-Tyrosin, l-Phenylalanin) entsteht.

Eine sichere Feststellung der Konstitution der Uroleucinsäure schien uns nun nicht ohne Interesse zu sein; denn wenn die bisher angenommene Formel zutrifft, so ist die Uroleucinsäure zweifellos als Zwischenprodukt beim Abbau der aromatischen Aminosäuren zur Homogentisinsäure aufzufassen, und ihr Auftreten gibt uns dann einen wichtigen Anhaltspunkt, wie dieser Abbau vor sich geht; kommt ihr aber eine andere Formel zu, so würden sich von ihr aus vielleicht neue Einblicke in den Mechanismus der Verbrennungsvorgänge im Organismus gewinnen lassen.

Der eine Weg zur endgültigen Sicherstellung der Konstitution, das Studium verschiedener Derivate der Uroleucinsäure aus Harn, war von vornherein ungangbar, da uroleucinsäurehaltiger Alkaptonharn uns nicht zur Verfügung stand. Diese Säure scheint überhaupt nur in dem Falle von Kirk in größerer Menge vorhanden gewesen zu sein; und auch Huppert hat seine Untersuchungen an einer beschränkten Menge ihm von Kirk über-

¹⁾ Siehe O. Neubauer und Falta, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 81 (1904).

²⁾ Die einzige bisher bekannte Ausnahme von dieser Regel bildet wohl die Harnpentose, die nach Neubergs Feststellung dl-Arabinose ist.

lassener Säure ausführen müssen; in einem andern ihm zur Verfügung stehenden Alkaptonharn konnte er sie nicht auffinden. Langstein und Erich Meyer¹⁾ haben in dem Urin ihres Patienten nur Spuren einer Säure angetroffen, die ihrem Verhalten nach als Uroleucinsäure anzusprechen war; in den anderen, neuerdings beschriebenen Fällen konnte Uroleucinsäure nicht gefunden werden. In dem Harne eines Alkaptonurikers, den wir im Laufe des letzten Jahres zu untersuchen Gelegenheit hatten,²⁾ haben wir ebenfalls Uroleucinsäure nicht nachweisen können; aus der Fraktion, welche die Uroleucinsäure hätte enthalten müssen, haben wir nur Homogentisinsäure gewinnen können.

So blieb also nur der Weg, die Hydrochinon- α -Milchsäure synthetisch darzustellen, die Eigenschaften der synthetisch erhaltenen Säure mit denen der Kirkschen Uroleucinsäure zu vergleichen, und auf diese Weise die Richtigkeit der bisher angenommenen Formel zu prüfen.

Nach zahlreichen fehlgeschlagenen Versuchen, deren Beschreibung hier füglich übergangen werden kann, führte dieser Weg zum Ziel.

I. Synthese der Hydrochinon- α -Milchsäure.

(2,5 Dioxyphenyl- α -Oxypropionsäure.)

Die Synthese der Hydrochinon- α -Milchsäure haben wir in analoger Weise vollziehen können, wie schon früher von anderer Seite³⁾ diejenige der nichtsubstituierten Phenyl- α -Milchsäure bewerkstelligt worden ist.

Die Phenyl- α -Milchsäure (VI) entsteht aus der zugehörigen Keton-säure (V) (Phenylbrenztraubensäure) durch Reduktion mit Natriumamalgam. — Die Phenylbrenztraubensäure wird durch Spaltung der Benzoylamido-

¹⁾ Langstein und Erich Meyer, D. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXVIII, S. 161 (1903).

²⁾ Die Zuweisung dieses Falles (F. B., Student aus G., 20 Jahre alt) verdanken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. Lindemann; in einer unter seiner Leitung ausgeführten Dissertation sollen demnächst die genaueren Daten des Falles veröffentlicht werden.

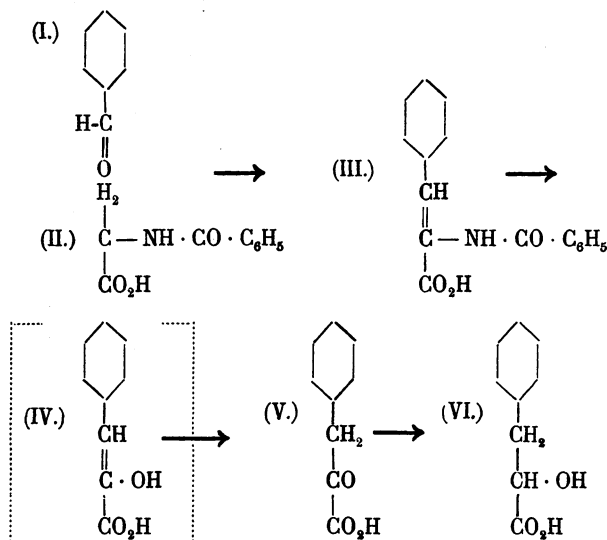
³⁾ Plöchl, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1883.

Erlenmeyer jun., Liebigs Ann., Bd. CCLXXI.

zimmtsäure (III) mit starker Natronlauge erhalten, wobei diese primär in Benzamid und α -Oxyzimmtsäure (IV) zerfällt, welche letztere unbeständig ist und sich daher in die Ketonssäure (V) umlagert.

Die Benzoylamidozimmtsäure resp. ihr Anhydrid entsteht durch Kondensation von Benzaldehyd (I) mit Hippursäure (II).

Dies sei durch folgendes Schema veranschaulicht:



Geht man nun anstatt vom Benzaldehyd vom 2,5-Dioxybenzaldehyd (Gentisinaldehyd) aus, so bleibt in allen wesentlichen Punkten der Reaktionsverlauf ungeändert, und man gelangt schließlich in analoger Weise zur 2,5-Dioxyphenyl- α -Milchsäure.

Darstellung von Gentisinaldehyd.

Der als Ausgangsmaterial dienende Gentisinaldehyd wurde zunächst nach Tiemanns¹⁾ Vorschrift durch Einwirkung von Chloroform auf Hydrochinon bei Gegenwart von Natronlauge hergestellt. Diese Methode erwies sich aber als mühevoll und lieferte nur geringe Ausbeuten. Eine nicht unwesentliche Erhöhung der Ausbeute konnte durch Verwendung von Kalilauge

¹⁾ Tiemann und Müller, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XIV, S. 1987.

an Stelle der Natronlauge erreicht werden (10% auf Hydrochinon bezogen).

Indessen ist das Ausäthern großer Flüssigkeitsmengen auch bei diesem Verfahren derart störend, daß an eine erfolgreiche Durchführung unserer Synthese bei Verwendung eines so schwer erhältlichen Ausgangsmaterials nicht gedacht werden konnte. — Nachdem also an bescheidenen Mengen des so erhaltenen Gentisinaldehyds ein Versuch bewiesen hatte, daß Kondensation mit Hippursäure ein wohlcharakterisiertes Produkt lieferte, aus dem bei der Spaltung mit Alkali Substanzen mit Alkaptoncharakter entstanden,¹⁾ mithin die Synthese Aussicht auf Erfolg bot, war die nächstliegende Aufgabe für uns, eine rationellere Gewinnung von Gentisinaldehyd in Form einer neuen Synthese zu versuchen.

Zu dieser verhalf uns die Auffindung eines D. R. Patentes (Nr. 81297), nach welchem es gelingen sollte, Phenole und Phenolcarbonsäuren durch Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung zu den zugehörigen p-Dioxyphenolen, bezw. p-Dioxyphenolcarbonsäuren zu oxydieren. So war aus Salicylsäure die Hydrochinoncarbonsäure (Gentisinsäure) erhalten worden.²⁾

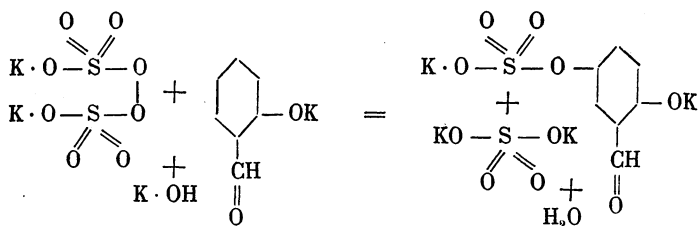
Wir wandten die Kaliumpersulfatoxydation auf den Salicylaldehyd an und erhielten Gentisinaldehyd. — Merkwürdigerweise und wohl für jeden Chemiker überraschend! Denn es war von vornherein nicht gerade wahrscheinlich, daß eine so eingreifende Oxydation die Aldehydgruppe intakt lassen würde. Auch unsere weiteren Erfahrungen (s. unten) haben die geringe Tendenz des Persulfats, Seitenketten auch noch so empfindlicher Natur zu oxydieren — eine bisher ganz unbekannte Tatsache — immer wieder dargetan.

Der Reaktionsmechanismus der alkalischen Persulfatoxydationen sei am Salicylaldehyd kurz vor Augen geführt.

Unter Wasseraustritt und Bildung von schwefelsaurem Kali bildet sich der Monoschwefelsäureester eines in p-Stellung zur vorhandenen Phenolgruppe hydroxylierten Phenols (d. h. dessen K-Salz):

¹⁾ In diesem Stadium der Arbeit hatten wir uns der schätzenswerten Mitarbeit von Herrn Dr. Kurt Mayer zu erfreuen.

²⁾ Beilstein, Ergänzungsband II, S. 1027.



Nach dem Ansäuern der alkalischen Oxydationslösung läßt sich stets vorhandenes, unverändertes Ausgangsmaterial mit Äther ausschüteln, während der bei der Reaktion entstandene Dioxyphenolmonoschwefelsäureester in Lösung bleibt.

Erst beim Erhitzen mit überschüssiger Salzsäure wird er in seine Komponenten gespalten, und das entstandene Hydrochinonderivat (hier der Gentisinaldehyd) ausätherbar.

Nach verschiedentlichen Modifikationen, die darauf hinausgingen, das Flüssigkeitsvolumen einzuschränken und somit die Ätherextraktion zu erleichtern, wurde folgendes Verfahren schließlich als das beste angewandt.

62 g Salicylaldehyd wurden in 400 ccm Wasser + 25 g NaOH aufgelöst.

Dieser Lösung wurden in je zehn Portionen 200 ccm 40%ige Natronlauge und 1500 ccm 10%ige Kaliumpersulfatlösung wechselweise zugesetzt, beginnend mit dem Laugezusatz.

Man läßt die Temperatur nicht über 35° steigen, weshalb diese Manipulation etwa $\frac{3}{4}$ Stunde dauert. Äußere Kühlung wendet man zweckmäßig nicht an, da sie die Reaktion unnötig verlangsamt. Nach erfolgtem Zusatz der letzten Portion Kaliumpersulfatlösung läßt man die gebräunte Lösung 24 Stunden stehen.

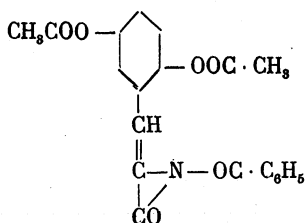
Am nächsten Tage säuert man mit konzentrierter Salzsäure bis zur deutlichen Bläuung von Kongopapier an, filtriert von ölig ausfallendem unverändertem Salicylaldehyd und äthert dessen letzte Reste noch 2—3 mal aus. (Filter und Ätherrückstand liefern nach erfolgter Wasserdampfdestillation etwa 23 g zurückgewonnenen Salicylaldehyd.)

Die von unverändertem Salicylaldehyd befreite, den Gentisinaldehyd enthaltende Lösung wird nunmehr mit $\frac{1}{6}$ ihres Volumens rauchender Salzsäure (spez. Gew. 1,19) versetzt und zur Spaltung

des obenerwähnten Gentisinaldehydmonoschwefelsäureesters langsam auf dem Wasserbade bis auf 70° erhitzt, und dann freiwillig erkalten gelassen. — Ein amorpher schwarzer Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wiederholt mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein brauner öligler Rückstand, der von den letzten Spuren Äthers auf siedendem Wasserbade befreit, meist krystallinisch erstarrt. Er stellt den rohen Gentisinaldehyd dar, der beim Lösen in heißem Benzol alle Verunreinigungen zurückläßt, um bei freiwilligem Verdunsten des Benzols in prächtigen benzolhaltigen Prismen anzukrystallisieren. An der Luft verliert er das Krystallbenzol und erweist sich mit dem von Tiemann dargestellten Produkt als völlig identisch. — Ausbeute 17 g.

Kondensation von Gentisinaldehyd mit Hippursäure.

So wurden größere Mengen des bis dahin kostbaren Produktes leicht erhalten und zu der nachfolgenden Kondensation mit Hippursäure verwandt. — Da bei dieser Reaktion Essigsäureanhydrid und essigsäures Natron Verwendung findet, ist die Acetylierung der freien Hydroxylgruppen selbstverständlich; außerdem findet eine Anhydridbildung zwischen der Benzamido-Gruppe und der Carboxylgruppe statt (letzteres geschieht analog auch bei der Entstehung der nicht substituierten Benzoylamidozimmtsäure), so daß der Kondensation Endprodukt ein Diacetyldioxybenzoyliminozimmtsäureanhydrid



darstellt.

Zu seiner Gewinnung wurden 32 g Hippursäure, 20 g entwässertes Natriumacetat und 25 g Gentisinaldehyd in sorgfältigst verriebenen Zustand $\frac{3}{4}$ Stunde lang mit 80 ccm Essigsäureanhydrid auf siedendem Wasserbade digeriert. Sehr bald

erfolgt nach vorhergegangener Lösung Abscheidung eines kanariengelben, krystallinischen Pulvers. Man läßt dann das Ganze 24 Stunden stehen, zerreibt den etwas verharzenden Krystallbrei mit Wasser und saugt ihn ab. Alsdann wird er einige Zeit mit Äther geschüttelt, mit Alkohol gewaschen und wieder mit Äther getrocknet. Dann ist er rein und stellt ein schön gelb gefärbtes Krystallpulver dar, welches aus prismatischen Säulchen besteht. Zur Analyse wurde aus siedendem Eisessig umkrystallisiert.

Die Ausbeute erreichte maximal 32 g, entspricht aber gewöhnlich nur dem Gewicht des verwendeten Gentisinaldehyds. Das Kondensationsprodukt schmilzt bei 190°. Es ist in verdünnten Alkalien unlöslich, in Übereinstimmung mit seiner Konstitution. In konzentrierter Natronlauge löst es sich beim Sieden unter Ammoniakentwicklung, und seine Lösung, nunmehr der schützenden Acetylgruppen beraubt, wird unter intensiver Schwärzung durch den Luftsauerstoff oxydiert. Mit Eisenchlorid nichts Charakteristisches.

Die Analyse nach Kjeldahl:

0,7805 g Substanz lieferten eine 20,9 ccm $\frac{1}{10}$ -n-Säure entsprechende Menge Ammoniak, entsprechend 0,02926 g N.

Berechnet für $C_{20}H_{14}O_6N$:
3,83% N.

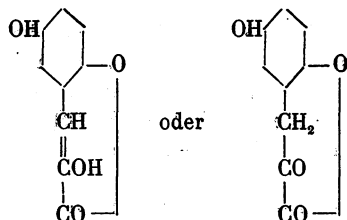
Gefunden:
3,75% N.

Spaltung des Kondensationsproduktes durch Natronlauge.

Der Einfluß konzentrierter Natronlauge auf das soeben charakterisierte Kondensationsprodukt von Gentisinaldehyd mit Hippursäure ist soeben erwähnt und gleichzeitig auf die zerstörende Wirkung der Luftoxydation hingewiesen worden. Um daher zu der Hydrochinonbrenztraubensäure zu gelangen, ist es erforderlich, die folgende Operation im sorgfältig von Luft befreiten, kontinuierlichen Wasserstoffstrom auszuführen:

In dieser Weise werden in einem Jenenser Kolben 10,8 g Substanz mit 150 ccm 40%iger Natronlauge (nicht weniger!) gekocht. — Starke Ammoniakentbindung verrät die Zersetzung des wohl primär abgespaltenen Benzamides. — Nach $\frac{3}{4}$ Stunden

läßt man im H-Strom erkalten und gießt geschwinde (um Luftoxydation zu vermeiden) den breiigen Kolbeninhalt in eine mit 200 g Eis und 160 ccm rauchender Salzsäure (1,19) beschickte Schale. — Benzoessäure, dem zersetzten Benzamid entstammend, fällt sogleich aus und wird abgesaugt. — Aus der Mutterlauge krystallisiert nach 24stündigem Stehenlassen das Anhydrid der Hydrochinonbrenztraubensäure



in großen zu Büscheln vereinigten Blättchen aus. Die Blättchenmodifikation enthält Krystallwasser, das bei 100° entweicht. Krystallisiert man sie aus siedendem Wasser um, so erhält man zollange, wasserfreie Nadeln. Ausbeute: 3,8 g.

Analyse (I):

0,1498 g Substanz ergaben: 0,3338 g CO₂ = 60,77% C
0,0527 g H₂O = 3,91% H

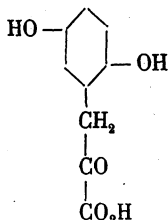
Analyse (II):

0,1494 g Substanz ergaben: 0,3323 g CO₂ = 60,66% C
0,0525 g H₂O = 3,90% H

Es berechnet sich für C₉H₆O₄: C = 60,67%; H = 3,37%.

Die wasserhaltige Blättchen- sowie die wasserfreie Nadelmodifikation gehören beide dem Anhydrid der Hydrochinonbrenztraubensäure an. — Das Anhydrid ist gekennzeichnet: **Durch dauernde Grünfärbung mit Eisenchlorid, am schönsten** in alkoholischer Lösung, ferner durch die allmählich erst eintretende Braunfärbung der zunächst blauen alkalischen Lösung bei Luftzutritt, sowie insbesondere dadurch, daß es erst in der Wärme ammoniakalische Ag-Lösung reduziert. Es schmilzt unscharf und wenig charakteristisch erst über 220°. — Eine 1/4%ige Lösung wird nicht durch Bleizucker, wohl aber durch Bleiessig gefällt (Niederschlag leicht gelblich, im Überschuß wieder löslich), in einer 1/2%igen Lösung erzeugt auch Bleizucker einen Niederschlag.

Die freie Hydrochinonbrenztraubensäure



kann aus dem Anhydrid erhalten werden, indem 6,8 g des letzteren im Wasserstoffstrome mit 30 ccm einer 30%igen Natronlauge 20 Minuten sich selbst überlassen und dann in ein Gemisch von 30 ccm Salzsäure (1,19) und 30 g Eis gegossen werden. — Es fällt sofort die freie Säure aus. Sie wird auf Ton getrocknet. — Ausbeute an schön krystallisiertem Produkt 6 g.

Aus der Mutterlauge krystallisiert nach einem Tage 0,8 g des Anhydrids. — Die freie Säure ist charakterisiert durch folgende Eigenschaften: Eine schwach angesäuerte wässrige Lösung scheidet nach 24 Stunden das Anhydrid aus. (In trockenem Zustande ist die freie Säure lange haltbar.) In Alkali löst sich die Säure zunächst mit blaugrüner Farbe, die bald einer intensiven Schwärzung Platz macht.

Mit Eisenchlorid erzeugt ihre Lösung in 50%igem Alkohol eine intensive, schöne Rotviolettfrärbung, die indessen, bald verschwindend, einer gleichfalls unbeständigen Grünfärbung Platz macht. (Es sei daran erinnert, daß die nicht substituierte Brenztraubensäure mit FeCl_3 eine Blaugrünfärbung erzeugt. — Die $\frac{1}{4}$ %ige Lösung gibt weder mit Bleizucker, noch mit Bleiessig eine deutliche Fällung; erst in einer $\frac{1}{2}$ %igen Lösung erzeugt Bleiessig einen im Überschuß wieder löslichen, gelblichen Niederschlag. — Im Gegensatz zu ihrem Anhydrid reduziert die freie Säure momentan ammoniakalische Silberlösung in der Kälte. — Die klaren Wechselbeziehungen zwischen Säure und Anhydrid machten eine Analyse der ersteren überflüssig.

Reduktion des Anhydrids der Hydrochinonbrenztraubensäure zu Hydrochinon- α -Milchsäure.

Diese Reduktion stieß lange Zeit auf unerwartete Schwierigkeiten, so daß, so glatt auch immer die Synthese bis hierher verlaufen war, ihr Abschluß noch fünf Monate auf sich warten ließ.

Von vornherein hatten wir Natriumamalgam zur Reduktion verwendet, erhielten aber beim Ausäthern des angesäuerten Reaktionsproduktes nur geringe Mengen eines Sirups ohne Krystallisationstendenz. Wir versuchten dann an Stelle des Natriumamalgams eine Reihe anderer Reduktionsmittel, alle ohne den gewünschten Erfolg; schließlich kehrten

wir wieder zum Natriumamalgam zurück und nun gelang es, die technischen Bedingungen aufzufinden, unter denen die Reduktion glatt und quantitativ verläuft und zu einem krystallisierten Produkte führt. Das Verfahren, das sich schließlich bewährte, ist folgendes:

In einem für die angegebene Flüssigkeitsmenge gerade ausreichenden Stopfengläse werden 2,6 g Hydrochinonbrenztraubensäureanhydrid in 12 ccm Wasser suspendiert, mit 30 g Natriumamalgam vom titrierten Na-Gehalt 2,3% versetzt (auf einmal, nicht portionenweise) und geschüttelt. Anfangs tritt eine geringe Bräunung der Lösung ein, die aber gegen Ende der Reaktion meist wieder verschwindet. Nach ca. $\frac{1}{4}$ Stunde ist die Reduktion beendet; man öffnet nun das Fläschchen und fügt sehr schnell, um Luftoxydation zu vermeiden, 3 ccm rauchender Salzsäure zu; dann gießt man die wässrige Lösung vom Quecksilber ab und läßt sie 24 Stunden stehen, um etwa noch vorhandener, unveränderter Hydrochinonbrenztraubensäure Gelegenheit zu geben, in Form ihres Anhydrids auszukrystallisieren.

Erfolgt eine derartige Krystallisation — was bei der genauen Anwendung der theoretischen Amalgammenge nicht der Fall ist —, so filtriert man von dieser ab und engt das Filtrat in einem Vakuumexsikkator, der mit Kalk und Schwefelsäure beschickt ist, zur Trockne ein. Der Trockenrückstand enthält nur Chlornatrium und die Hydrochinon- α -Milchsäure, letztere bisweilen nicht krystallisiert. — Man kocht den Rückstand wiederholt mit größeren Mengen Äther aus, wobei die Hydrochinonmilchsäure in Lösung geht und nach dem Verjagen des Äthers als Syrup zurückbleibt. Diesen nimmt man mit ganz wenig Wasser auf und läßt das Ganze im nur wenig evakuierten Exsikkator einige Zeit stehen. — Oftmals macht die Krystallisation Schwierigkeiten; ist man aber im Besitze eines Kryställchens, so bringt Animpfen bald die ganze Masse zur Krystallisation. — Bei wiederholter Darstellung ist die Aufbewahrung eines ImpfkrySTALLs daher sehr zweckmäßig.

Die Hydrochinon- α -Milchsäure krystallisiert in sehr schön ausgebildeten langgestreckten, glasklaren Prismen. — Diese enthalten noch Krystallwasser, schmelzen bei 87°. Bei län-

gerem Erwärmen tritt schon unterhalb des Schmelzpunktes unter Gewichtsabnahme, die mehr als einem Molekül Wasser entspricht, eine Veränderung der Substanz ein; sie sintert zusammen, wird unansehnlich, klebrig, und verliert ihre Löslichkeit in Wasser. Versetzt man das längere Zeit auf 70 bis 80° erhitzte Produkt mit wenig Wasser, so bleibt ein Teil ungelöst zurück; dieser in schönen vierseitigen Blättchen krystallisierende Anteil schmilzt zwischen 155 und 157°. Seinem rein bitteren Geschmack nach dürfte er das Anhydrid der Substanz vorstellen; gegen Lackmus reagiert er sauer, wie alle Anhydride dieser Reihe; beim Kochen mit Wasser geht er wieder in krystallwasserhaltige Hydrochinonmilchsäure über.

Zur Analyse mußte die lufttrockene, krystallwasserhaltige Substanz verwendet werden, da bei niederen Temperaturen im Vakuum das Krystallwasser nur zum sehr geringen Teil fortging, bei mittleren Temperaturen (35—40°) im Vakuum aber bereits das Sintern und Klebrigwerden der Substanz eintrat, wodurch sowohl eine Wasserbestimmung durch Gewichtsabnahme, wie auch ein Trocknen der Substanz zur Analyse unmöglich gemacht wurde.

Die Analyse lieferte folgende Werte:¹⁾

0,1509 g Substanz ergaben 0,2761 g CO₂ = 49,9% C
und 0,0772 g H₂O = 5,68% H.

Es berechnet sich für C₆H₁₀O₆ + 1 H₂O: C = 50,00%
H = 5,55%.

Die Säure ist in Äther schwer, in Wasser sehr leicht löslich; ihre wässrige Lösung zeigt bei Zusatz von Alkali und Luftzutritt eine über rot in braunschwarz übergehende Färbung; sie reduziert in der Kälte sofort ammoniakalische Silberlösung. Eisenchlorid erzeugt keinerlei Färbung. Eine 1/4% wässrige Lösung gibt mit Bleizuckerlösung keinen, mit Bleiessig einen weißen, im Überschuß des Reagens wieder etwas löslichen Niederschlag. Die synthetische Hydrochinon- α -milchsäure unterscheidet sich demnach sehr wesentlich von der Kirkschen

¹⁾ Die Verbrennungen wurden im Laboratorium des Heidelberger physiologischen Institutes vorgenommen; wir sind dafür Herrn Professor A. Kossel zu besonderem Danke verpflichtet.

Uroleucinsäure aus Alkaptonharn. Diese schmilzt bei 130—133°, verliert ihr Krystallwasser schon beim Liegen an der Luft, hat anscheinend keine besondere Neigung zur Anhydridbildung. Sie ist im Gegensatze zur Hydrochinonmilchsäure leicht in Äther, aber nur zu 4—5% in Wasser löslich; sie wird durch Eisenchlorid vorübergehend grün gefärbt.

Die beiden Substanzen sind also verschieden, und da an der Konstitution der synthetischen Substanz nicht gezweifelt werden kann, muß der Uroleucinsäure des Harns eine andere Formel zukommen, als bisher angenommen wurde. Wäre die Uroleucinsäure des Harns optisch aktiv, so würde die Verschiedenheit des Schmelzpunktes und des Krystallwassergehaltes noch erklärlich sein. Nun ist aber die optische Inaktivität der Uroleucinsäure ausdrücklich festgestellt worden; dazu kommt, daß eine bloß optische Verschiedenheit das abweichende Verhalten gegen Eisenchloridlösung wohl nicht bedingen könnte.

Durch den Nachweis, daß die Uroleucinsäure nicht als Hydrochinon- α -milchsäure aufzufassen ist, fällt eine der Stützen für die Vorstellung über den Weg der Homogentisinsäurebildung, wie sie von O. Neubauer und Falta¹⁾ entwickelt worden ist; trotzdem scheint es uns, daß die erwähnte Deutung aufrecht erhalten werden kann, da sie noch immer die einfachste Erklärung der bisher gemachten Beobachtungen bieten dürfte. Danach wäre also die Hydrochinon- α -milchsäure auch weiterhin als intermediäres Zwischenprodukt zwischen aromatischen Aminosäuren und Homogentisinsäure aufzufassen; die Stellung der Uroleucinsäure bei den Abbauvorgängen wird solange ungeklärt bleiben müssen, bis ihre wirkliche Konstitution festgestellt sein wird.

II. Synthese der Homogentisinsäure und anderer Alkaptonsäuren (2—5-Dioxyphenylsäuren).

Von der Voraussetzung ausgehend, daß die Uroleucinsäure, wenn ihr auch nicht die Formel der Hydrochinon- α -milchsäure zukommt, so doch augenscheinlich in die Gruppe

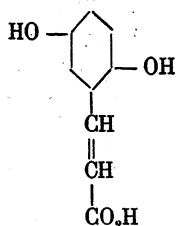
¹⁾ O. Neubauer und Falta, a. a. O.

der 2—5-Dioxyphenylsäuren gehört, haben wir es unternommen, noch eine Reihe weiterer solcher Säuren synthetisch darzustellen, in der Hoffnung, unter ihnen vielleicht die «Uroleucinsäure» zu finden. Diese Erwartung ist allerdings nicht in Erfüllung gegangen; dennoch glauben wir die Darstellung und die Eigenschaften der gewonnenen Verbindungen mitteilen zu sollen, da die eine oder die andere von ihnen vielleicht doch im intermediären Stoffwechsel eine Rolle spielt und möglicherweise auch einmal im Alkaptonharn auftritt; auch könnten durch Verabreichung einiger dieser Substanzen vielleicht neue Aufschlüsse über den Abbau der aromatischen Aminosäuren erhalten werden; ferner hat sich im Verlauf dieser Untersuchungen eine neue Synthese der Homogentisinsäure ergeben, die viel einfacher und bequemer ist als die von Baumann und Fränkel ausgeführte, und die zur Darstellung auch größerer Mengen dieser Substanz geeignet erscheint.

Auch bei diesen Darstellungen hat sich uns die Oxydationsmethode mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung ausgezeichnet bewährt, indem sie es regelmäßig ermöglichte, in Phenolsäuren unter Schonung vorhandener Seitenketten¹⁾ eine neue Phenolgruppe in p-Stellung zu der bereits gegebenen einzuführen. Diese eigentümliche Art der Oxydation erinnert ungemein an Oxydationsvorgänge, wie sie im Tierkörper vielfach beobachtet worden sind; wir möchten uns deshalb vorbehalten, die Einwirkung des Kaliumpersulfats auf Substanzen des tierischen Organismus zu studieren.

¹⁾ In einem einzigen Falle haben wir gesehen, daß Kaliumpersulfat eine Oxydation auch in der Seitenkette bewirkte: durch zahlreiche fehlgeschlagene Reduktionsversuche der Hydrochinonbrenztraubensäure (siehe oben S. 386) entmutigt, versuchten wir die Hydrochinon- α -milchsäure durch Oxydation von m-Oxyphenyl- α -milchsäure darzustellen, die wir durch Kondensation von m-Oxybenzaldehyd mit Hippursäure, Spaltung des Kondensationsproduktes und nachfolgende Reduktion erhalten hatten. Tatsächlich trat auch eine Phenolgruppe in der gewünschten Stellung in den Benzolkern ein, gleichzeitig wurde aber die Alkoholgruppe der Seitenkette zur Ketongruppe oxydiert und wir gelangten in allerdings recht geringer Ausbeute wieder zu der uns bereits bekannten Hydrochinonbrenztraubensäure.

Hydrochinonakrylsäure (2,5-Dioxyzimmitsäure).



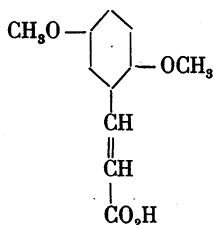
Sie wird aus o-Cumarsäure ganz analog dargestellt, wie der Gentisinaldehyd aus Salicylaldehyd.

Ein Molekül o-Cumarsäure in einer 5%igen Lösung von 5 Molekülen NaOH gelöst, wird mit einer 10%igen Persulfatlösung (1 Molekül) versetzt und 24 Stunden stehen gelassen.

Dann erfolgt in bekannter Weise Ansäuern bis zur Bläuung von Kongopapier, Extraktion der unveränderten Substanz mit Äther, weiterhin Spaltung des noch in Lösung befindlichen Schwefelsäureesters der Hydrochinonakrylsäure durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure und Extraktion der gespaltenen Säure mit Äther.

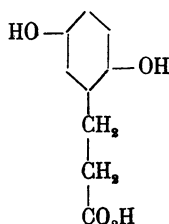
Ausbeute ca. 25% der Theorie. Die bisher unbekannte Verbindung schmilzt bei 207° unter Zersetzung. Ihre wässrige Lösung gibt nur eine undeutlich schmutzig grüne Färbung mit FeCl_3 . In alkoholischer Lösung ist die Reaktion etwas schöner. In der $\frac{1}{4}$ %igen wässrigen Lösung wird durch Bleizucker kein, durch Bleiessig ein gelber, im Überschuß des Fällungsmittels löslicher Niederschlag erzeugt. Reduktion ammoniakalischer Ag-Lösung in der Kälte. Aus heißem Wasser ist die Säure krystallisierbar.

Ihr Konstitutionsnachweis war dadurch äußerst leicht und konnte eine Analyse ersparen, daß wir sie in ihren Dimethyläther



überführen konnten, dessen Eigenschaften bereits bekannt sind.¹⁾ Wir stellten ihn dar, indem wir die siedend heiße Lösung der Hydrochinonakrylsäure mit einem Überschuß Dimethylsulfat unter Zusatz eines noch größeren Überschusses Natronlauge versetzten und zur Vertreibung des Dimethylsulfats noch geraume Zeit kochten. Nach dem Ansäuern krystallisierten freiwillig gelbe Nadeln des Methylierungsproduktes, die nach einmaligem Umkrystallisieren den verlangten Schmelzpunkt, 143°, besaßen und sich in Äther mit tiefblaugrüner Fluorescenz lösten.

Hydrochinonpropionsäure



Ihr Anhydrid wird aus o-Hydrocumarsäure durch Persulfat-oxydation ganz analog wie die vorige Verbindung erhalten. Schmelzpunkt 163°. Aus siedendem Wasser krystallisierbar. Reduziert ammoniakalische Ag-Lösung, gibt aber keine FeCl₃-Reaktion. In Äther ist das Anhydrid nur schwer löslich. Wir haben dieselbe Verbindung auch durch Reduktion der Hydrochinonakrylsäure mit Natriumamalgam in der Kälte erhalten.

Bei der Verbrennung gab die Substanz folgende Werte:

0,1932 g Substanz ergaben 0,4651 g CO₂ = 65,65% C
und 0,0882 g H₂O = 5,07% H

Für das Anhydrid der Hydrochinonpropionsäure C₉H₆O₃ berechnet sich

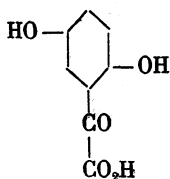
C = 65,85%

H = 4,88%

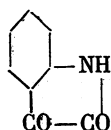
Die freie Säure haben wir nicht erhalten; durch Erhitzen mit Wasser im zugeschmolzenen Rohre ließ sich das Anhydrid nicht aufspalten.

¹⁾ Schnell, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XVII, S. 1387.

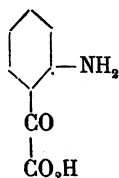
Hydrochinonglyoxylsäure.



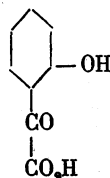
Durch Diazotieren der Isatinsäure (dargestellt aus Isatin)¹⁾ läßt sich nach Baeyer und Fritsch²⁾ in guter Ausbeute die o-Oxyphenylglyoxylsäure darstellen.



Isatin.



Isatinsäure.



o-Oxyphenylglyoxylsäure.

Durch Oxydation mit Persulfat, völlig analog mit der Gentisinaldehyddarstellung, gelingt ihre Umwandlung in die Hydrochinonglyoxylsäure. Die rohe Säure ist noch unrein und muß durch Lösung in Natriumbisulfit und Entfernung der Verunreinigungen mittels Ätherextraktion gereinigt werden. Durch Ansäuern ihrer Bisulfitverbindung und darauffolgendes Ausäthern (Äther bei niederer Temperatur vertreiben!) erhält man sie als gelbe Krystallmasse. Letztere wird in wenig absolutem Äther gelöst, dieser bis zur beginnenden Fällung mit Benzol versetzt und dann filtriert. Aus dem Filtrat fällt Ligroin die reine Verbindung in schönen gelben Nadeln, die auf Ton bei *Zimmertemperatur getrocknet* werden. *Beim Trocknen im Vakuum* über Paraffin und Schwefelsäure, beim Erwärmen auf ca. 40°, sowie beim Stehen im Sonnenlicht geht die gelbe (kry-stallwasserhaltige?) Verbindung in eine rote Modifikation über, so daß sie nicht analysenfähig erhalten werden kann. Die rote Modifikation wird beim Übergießen mit sehr wenig Wasser in

¹⁾ Für die Überlassung beträchtlicher Mengen reinen Isatins danken wir auch an dieser Stelle der Firma Kalle u. Cie. in Biebrich, speziell Herrn Direktor Fischer bestens.

²⁾ Baeyer u. Fritsch, Ber., Bd. XII, S. 1334.

die gelbe zurückverwandelt; sie ist stark hygroskopisch. Schmelzpunkt 141°. Bei der Analyse lieferte sie folgende Werte:

0,1750 g Substanz gaben 0,3351 g CO_2 = 52,22% C

und 0,0553 g H_2O = 3,51% H

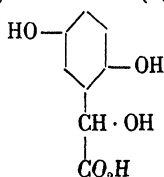
Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_6$: C = 52,75%

H = 3,22%

In Wasser, Alkohol und Äther ist sie spielend löslich (ebenso die gelbe Modifikation). Mit Natronlauge gibt sie bei Luftzutritt Braunfärbung, ammoniakalische Silberlösung wird reduziert. Eisenchloridlösung erzeugt vergängliche Grünfärbung. Mit Bleizucker gibt die $\frac{1}{4}\%$ ige Lösung keine Fällung, mit Bleiessig dagegen einen braungelben, im Überschuß des Fällungsmittels leichtlöslichen Niederschlag. Übergießt man ein Körnchen der Substanz mit käuflichem (thiophenhaltigem) Benzol und konzentrierter Schwefelsäure, so bildet sich ein blauer Farbstoff, der durch Wasser ausgefällt werden kann und sich in Eisessig in schön blauer Farbe löst. (Phenylglyoxylsäure, o-Oxyphenylglyoxylsäure und Isatin geben eine ähnliche Reaktion [Indopheninreaktion]).

Durch Natriumamalgam wird die Säure zu Hydrochinonglykolsäure, durch Jodwasserstoff zu Hydrochinonessigsäure (Homogentisinsäure) reduziert (s. unten).

Hydrochinonglykolsäure (2,5-Dioxymandelsäure)



wird durch Reduktion der vorigen Säure mittels Na-Amalgam erhalten.

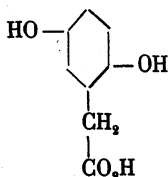
1,72 g der vorigen Verbindung in 10 ccm Eiswasser gelöst, wurden mit 20 g 2,3%igem Natriumamalgam in völlig mit Flüssigkeit gefülltem Stopfengläschen geschüttelt. Das Amalgam ist bald ohne Wasserstoffentwicklung verbraucht. Man setzt geschwinde (um Luftoxydation zu vermeiden!) 2 ccm rauchende Salzsäure hinzu, filtriert vom Quecksilber und schüttelt sehr oft mit Äther aus. Der Äther wird verdampft, der Rück-

stand durch Reiben mit scharfkantigem Glasstabe (oder durch Animpfen) zur Krystallisation gebracht.

Ist diese eingetreten, so wäscht man die weiße, etwas harzige Masse mit Äther und trocknet auf Ton. Ein geeignetes Mittel zur vollständigen Reinigung durch Krystallisation konnte für diese Verbindung nicht gefunden werden. Sie löst sich leicht in Wasser, Alkohol; schwer aber in Äther. Sie ist in Benzol, Ligroin und ähnlichen Lösungsmitteln nicht löslich. Unter Zersetzung schmilzt sie bei 143° . Eisenchlorid färbt die Lösungen der Säure schön reinblau. Die Färbung ist sehr vergänglich. Mit einer Lösung von OsO_4 färbt sie sich sofort rötlich und dann rasch schwarz. Die $\frac{1}{4}\%$ ige wässrige Lösung gibt mit Bleizucker keinen, mit Bleiessig einen weißen Niederschlag, der sich im überschüssigen Bleiessig wieder auflöst.

Die Säure ist in allen Lösungsmitteln leicht zersetzlich. Ihre ätherische und auch ihre wässrige Lösung färben sich allmählich tief rot.

Hydrochinonsäure (Homogentisinsäure).



Wird die Hydrochinonglykolsäure oder einfacher die Hydrochinonglyoxylsäure mit einem Überschuß rauchender Jodwasserstoffsäure ca. 10 Minuten gekocht, so findet intensive Bräunung durch Jodabscheidung innerhalb der Lösung statt. Man fügt nunmehr bis zum Verschwinden dieser Braunfärbung eine Natriumbisulfidlösung zu und extrahiert 10 mal mit dem gleichen Volumen Äther. Nach dem Verdampfen des letzteren verbleibt ein Sirup, der wahrscheinlich deshalb keine Krystallisationstendenz zeigt, weil er aus einem Gemisch von Homogentisinsäure und deren Anhydrid bestehen dürfte. Verestert man den Ätherrückstand mit Äthylalkohol und wenig Schwefelsäure, so erhält man sofort den Äthylester der Homogentisinsäure vom richtigen Schmelzpunkte 119° . Eine Probe des

Substanz	Schmelzpunkt	Löslichkeit	Fällbarkeit 1/4%igen Lsg. durch Bleies
Gentisinsäure $C_6H_3(OH)_2 - COOH$	197—200°	Wasser: löslich Äther: leicht löslich	Weißer Niederschlag
Hydrochinonessigsäure = Homogentisinsäure $C_6H_3(OH)_2 - CH_2 - COOH$	147°	Wasser: löslich Äther: „	Weißer Niederschlag
Hydrochinonpropionsäure $C_6H_3(OH)_2 - CH_2 - CH_2 - COOH$	—	—	—
Hydrochinonakrylsäure = Dioxyzimmtsäure $C_6H_3(OH)_2 - CH = CH - COOH$	207° (unter Zers.)	Wasser: in der Kälte schwer löslich in der Wärme löslich	Gelber Niederschlag
Hydrochinonglykolsäure = Dioxymandelsäure $C_6H_3(OH)_2 - CHOH - COOH$	143° (unter Zers.)	Wasser: sehr leicht löslich Äther: schwer löslich	Weißer Niederschlag
Hydrochinon- α -milchsäure $C_6H_3(OH)_2 - CH_2 - CHOH - COOH$	87° (mit 1 Mol. H_2O)	Wasser: sehr leicht löslich Äther: ziemlich gut löslich	Weißer Niederschlag
Hydrochinonglyoxylsäure $C_6H_3(OH)_2 - CO - COOH$	141°	Wasser: s. leicht lösl. Äther: s. leicht löslich Benzol: schwer lösl. Ligroin: unlöslich	Orangegelber Niederschlag
Hydrochinonbrenztraubensäure $C_6H_3(OH)_2 - CH_2 - CO - COOH$	Über 220° unter Zers.	Wasser: in der Kälte zieml. schwer lösl. i. d. Wärme leicht lösl. Äther: zieml. l. lösl.	(in 1/2%iger lsg.) gelblich. Nieder-
«Uroleucinsäure» ?	130,3 bis 133°	Wasser: zu 4—5% löslich Äther: sehr l. löslich	Weißer, an d. violett werd. Niederschlag

¹⁾ Sämtliche Bleiessigniederschläge sind im Überschuß des Fällungs-

le.

eCl_3 -Lösung	Anhydrid	Bemerkungen
Tiefblau	—	—
Blau (vergänglich)	Durch Erhitzen der Säure über ihren Schmelzpunkt; Schmelzp. 191° ; in kaltem Wasser sehr schwer löslich; in Soda-lösung löslich mit hellblauer Farbe; reduziert ammon. Ag-Lösung in der Kälte; mit Br-Wasser Niederschlag	Äthylester Schmelzpunkt $119-120^\circ$
—	Schmelzpunkt 163° ; in kaltem Wasser schw. lösl.; reduziert ammon. Ag-Lösung in der Kälte; mit Br-Wasser Trübung	Die freie Säure nicht bekannt
hmutzig-grün (in konzen- trierter Lösung)	Bekannter Schmelzpunkt $248-250^\circ$ in Wasser schwer löslich	Dimethyläther Schmelzpunkt 143° fluoresciert in ätherischer Lösung
Schön blau, dann grünlich	—	Mit OsO_4 erst rötlich, dann schwarz
ø	Entsteht sehr leicht beim Erwärmen der freien Säure in mineralsaurer Lösung. Schmelzpunkt $155-157^\circ$. In Wasser schwer löslich. Geschmack bitter	—
Blau (vergänglich)	—	Rot (oder gelb) gefärbt. Mit thiophenhaltigem Benzol u. konzentrierter H_2SO_4 Blaufärbung
Violettrot, dann grün (vergänglich)	Entsteht sehr leicht aus der freien Säure. Schmelzp. über 220° . In k. W. s. schw. lösl.; reduziert ammon. Ag-Lösung erst in der Wärme mit FeCl_3 , dauernde Grünfärbung	Die freie Säure (ebenso das Anhydrid) lösen sich in Alkali zunächst mit blaugrüner Farbe
Grün (vergänglich)	—	—

eder löslich.

letzteren zeigte nach Vermischen mit dem Ester eines aus Alkaptonharn gewonnenen Homogentisinsäurepräparates keine Schmelzpunkterniedrigung, so daß an der Identität beider nicht gezweifelt werden kann.

Hydrochinonbrenztraubensäure.

Darstellung und Eigenschaften dieser Säure sind bereits oben beschrieben worden (S. 386 und Anm. auf S. 390).

Damit sind nun — mit Ausnahme der Hydrochinon- β -Milchsäure, der ihr entsprechenden Ketonsäure und der Hydrochinonglycidsäure — alle 2-5-Dioxyphenylsäuren (Alkaptonsäuren) mit einer Seitenkette von 1—3 C-Atomen synthetisch dargestellt; keine von ihnen ist identisch mit der Uroleucinsäure, deren Konstitutionsformel also bis auf weiteres unbekannt bleibt.

Zur besseren Übersicht fassen wir die Eigenschaften aller nunmehr bekannten Säuren dieser Gruppe zusammen.

Gemeinsam ist allen untersuchten Alkaptonsäuren:

1. Die Dunkelfärbung mit Alkali bei Luftzutritt.
2. Die Reduktion ammoniakalischer Silberlösung in der Kälte.
3. Die Reduktion Fehlingscher Lösung.
4. Die Schwärzung von OsO_4 -Lösung.
5. Mit Bromwasser geben sie (im Gegensatz zu vielen anderen Phenolsäuren) keinen Niederschlag.
6. Durch Bleizuckerlösung werden sie in verdünnter ($\frac{1}{4}\%$ iger) Lösung nicht gefällt.

Die Eigenschaften der einzelnen hierher gehörigen Substanzen sind in der Tabelle zusammengestellt.