

366. Burckhardt Helferich und Rudolf Weidenhagen: Synthese disaccharid-artiger Substanzen aus Monooxy-aldehyden.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Faserstoff-Chemie, Dahlem.]

(Eingegangen am 18. September 1922.)

Eine der vielen Schwierigkeiten in der Chemie der Zuckerarten wird durch die Gleichartigkeit oder Ähnlichkeit der verschiedenen Hydroxyle dieser Substanzen bedingt. Andererseits erfordert ein Eindringen in die Isomerie der Glucoside, Di- und Polysaccharide eine Kennzeichnung und Charakterisierung der einzelnen Hydroxyle. In dieser Richtung sind verschiedene Versuche unternommen worden. Durch Methylierung der freien Hydroxyle in den Zuckerderivaten gelang es Purdie, Irvine und ihren Schülern diese Hydroxyle so festzulegen, daß bei einem Abbau zu den einfachen Zuckerderivaten eine Reihe teilweise methylierter Zucker erhalten wurden. Es ist dies eine sehr wichtige Methode zum Einblick in den Aufbau komplizierterer Zuckerderivate geworden. Aber die Methode hat ihre Grenzen darin, daß es nicht gelingt, die Methylgruppen ohne Zerstörung des Zuckers wieder abzuspalten.

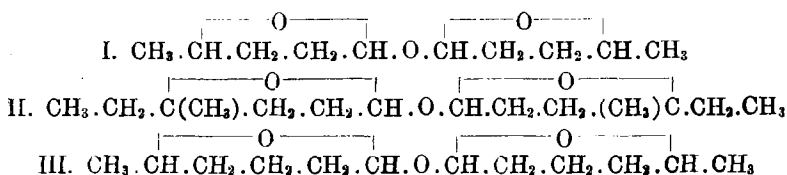
Das gleiche Ziel der Charakterisierung einzelner Hydroxyle hatten die Arbeiten von E. Fischer und seinen Schülern über die partielle Acylierung der Zuckerarten. Auf diesem Gebiet wird noch viel Neues gemacht werden können, es sei nur an die in jüngster Zeit beschriebene Toluol-sulfo-glucose von Freudenberg¹⁾ erinnert. Vielleicht werden solche partiell acylierten Zucker einmal das Ausgangsprodukt zur Synthese von Disacchariden, einem Problem, das noch immer seiner wirklichen Lösung harret.

Eine weitere Methode, die verschiedenen Funktionen der Hydroxyle in den Zuckern näher zu bestimmen, ist der Vergleich der Zucker mit Aldehyden bzw. Ketonen, die nur einzelne oder nur eines dieser Hydroxyle enthalten. Von dem einen von uns sind in der letzten Zeit zu diesem Zweck eine Reihe von γ -Monooxy-aldehyden und ein δ -Monooxy-aldehyd dargestellt worden. Bei all den Substanzen hat sich im Verhalten gegen Reduktionsmittel, besonders aber in der Bildung von Methylhalbacetalen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Aldosen ergeben. Einen neuen Beitrag zu diesem Kapitel liefert die folgende Arbeit.

¹⁾ B. 55, 929 [1922].

Wird z. B. der γ -Oxy-valeraldehyd in ätherischer Lösung mit entwässertem Kupfersulfat gekocht, so läßt sich eine Substanz isolieren, die 1. die Zusammensetzung: 2 Aldehyd — $1\text{H}_2\text{O}$ zeigt, 2. Fehlingsche Lösung beim Kochen nicht reduziert und auch sonst keine Reaktion einer freien Aldehydgruppe zeigt, 3. keine freie Hydroxylgruppe mehr enthält und 4. durch Hydrolyse mit verd. Säuren recht glatt wieder in 2 Mol. γ -Oxy-valeraldehyd zerfällt.

Diese Eigenschaften stimmen so vollständig mit denen eines Disaccharids vom Typus der Trehalose überein, daß wir dem neuen Produkt die Formel I eines Bis-[methyl-5-(tetrahydro-furyl)-2]-äthers zuerkennen und es mit »Di-[γ -oxy-valeraldehyd]« bezeichnen. Eine gleiche Substanz — der Bis-[methyl-5-äthyl-5-(tetrahydro-furyl)-2]-äther (II.) — wurde aus dem γ -Oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyd dargestellt.



Diese Versuche beweisen, daß für die Bildung von trehaloseartigen Disacchariden die Anwesenheit eines Hydroxyls in γ -Stellung tatsächlich entsprechend der bisherigen Formulierung der Disaccharide eine mögliche Bedingung sein kann. Aber es ist nicht die einzige Möglichkeit, denn auf die gleiche milde Weise, durch Kochen der ätherischen Lösung mit entwässertem Kupfersulfat, ließ sich auch aus dem von Helferich und Malkomes¹⁾ dargestellten δ -Oxy-*n*-capronaldehyd ein gleiches disaccharidartiges Kondensationsprodukt — der Bis-[methyl-6-(tetrahydro- α -pyryl)-2]-äther (III.) — herstellen. Wie bei der Acetalbildung ist also auch bei der Disaccharid-Bildung die Möglichkeit eines 1.5-Ringes zu berücksichtigen.

Ein ähnlicher Versuch mit Aldol führte nicht zu dem analogen Produkt, sondern ergab stark reduzierende Kondensationsprodukte von Aldol bzw. Crotonaldehyd.

¹⁾ B. 55, 702 [1922].

Beschreibung der Versuche.

Di-[γ -oxy-valeraldehyd] (I.).

8 g des γ -Oxy-valeraldehyds¹⁾ wurden in 50 ccm sorgfältig über Natrium getrocknetem Äther gelöst und mit 10 g reinem Kupfersulfat, das durch mehrstündiges Erhitzen im Wasserbade und schließlich im Trockenschrank von 180° entwässert war, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Jenaer Rundkolben unter Rückflußkühlung 18 Stdn. auf dem Wasserbade im Sieden erhalten. Der Kühler wurde mit einem Chlorcalcium-Rohr gut verschlossen. Es wurde beobachtet, daß bei Anwesenheit von auch nur geringen Spuren Wasser die Reaktion nicht eintritt. Es wurde noch warm vom Kupfersulfat filtriert und mehrmals mit absol. Äther nachgewaschen. Die ätherische Lösung wurde aus einem Wasserbade von höchstens 50—60° verdampft und der kaum gefärbte Rückstand unter vermindertem Druck fraktioniert. Bei 11 mm wurden zwischen 65° und 75° geringe Mengen unveränderten Aldehyds zurückerhalten; dann stieg die Temperatur rasch und zwischen 85° und 94° ging das gesuchte Kondensationsprodukt über. Die Rohausbeute betrug 3.75 g = 53% der Theorie.

Um die letzten Spuren Aldehyd herauszubringen, wurde die erhaltene Menge mit 2 ccm konz. Natronlauge 5 Min. geschüttelt. Dann wurde mit Äther aufgenommen und in einem Scheidetrichter von der stark gelb gefärbten Natronlauge abgehoben. Die Lauge wurde noch 2-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen wurden vereinigt und über entwässertem Natriumsulfat mehrere Stdn. getrocknet. Dann wurde der Äther wie vorher aus einem Wasserbade von 60° verdampft und der Rückstand nochmals einer Vakuum-Destillation unterworfen. Nach einigen Tropfen Vorlauf ging der reine Di-[γ -oxy-valeraldehyd] unter 11 mm bei 86—92° über. Die Ausbeute betrug nunmehr 3.1 g = 43% der Theorie.

0.1613 g Sbst.: 0.3821 g CO₂, 0.1432 g H₂O. — 0.1320 g Sbst.: 0.3118 g CO₂, 0.1142 g H₂O.

C₁₀H₁₈O₃ (186.14). Ber. C 64.47, H 9.74.
Gef. » 64.63, 64.44, » 9.93, 9.68.

Die Molekulargewichts-Bestimmung in Bromoform (Konstante 143) lieferte folgende Werte: Lösungsmittel 37.6 g, 0.1998 g, 0.3225 g Sbst.: Δ 0.419°, 0.666°.

C₁₀H₁₈O₃. Ber. Mol.-Gew. 186.14. Gef. Mol.-Gew. 183, 185.

¹⁾ Das als Ausgangsmaterial nötige Methyl-heptenon wurde uns in liebenswürdiger Weise von der Firma Schimmel & Co. überlassen, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Für die Molekularrefraktion wurde erhalten:

$$d_4^{18.0} = 1.0107, \quad n_D^{18.0} = 1.4409.$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3. \quad \text{Ber. } M_D \quad 48.91. \quad \text{Gef. } M_D = 48.62.$$

Der Di- $[\gamma$ -oxy-valeraldehyd] ist eine wasserklare, bewegliche Flüssigkeit von angenehmem, fruchtartigem Geruch und bitter-harzigen Geschmack. Er ist in Wasser schwer löslich (1:55). In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist er leicht löslich. Fehlingsche Lösung reduziert er nicht und ist im Gegensatz zum Aldehyd beliebig haltbar.

Die Probe auf Hydroxylgruppen nach Tschugaeff-Zerevitinoff¹⁾ fiel negativ aus. Ein Kontrollversuch mit dem γ -Oxy-valeraldehyd ergab sofort Methan-Entwicklung und lieferte auf 1OH-Gruppe einigermaßen stimmende Werte.

Hydrolyse des Di- $[\gamma$ -oxy-valeraldehyds].

0.1 g des Di- $[\gamma$ -oxy-valeraldehyds] wurden in 2 ccm 5-n. Salzsäure durch kräftiges Schütteln gelöst und 5 Stdn. bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Die Lösung hatte sich jetzt schwach gelb verfärbt. Die Säure wurde mit Natriumbicarbonat abgestumpft und mit Fehlingscher Lösung titriert. 0.6 ccm der Flüssigkeit verbrauchten 0.42 ccm Fehlingsche Lösung. Es war demnach die Hydrolyse zu etwa 80 % eingetreten²⁾.

Der mittels Fehlingscher Lösung gewonnene Spaltungs-Wert konnte durch Darstellung des *p*-Brom-phenylhydrazons des entstehenden Aldehyds erhärtet werden. 0.5 g des Kondensationsproduktes wurden in 10 ccm 5-n. Salzsäure gelöst und 5 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Jetzt wurde eine Lösung von 1 g *p*-Brom-phenylhydrazin in 12 ccm Wasser hinzugefügt. Auf langsamen Zusatz einer 20-proz. wäßrigen Natriumacetat-Lösung kam das Hydrazon als farbloses Öl heraus, das durch Reiben und Kühlen mit Eis bald erstarrte. Es wurde 24 Stdn. in den Eisschrank gestellt und dann abgesaugt. Zum Umkrystallisieren wurde es in wenig Äther gelöst und durch langsames Zutropfen von Ligroin krystallinisch ausgefällt. Krystallform, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt erwiesen es als identisch mit dem von Helferich²⁾ dargestellten *p*-Brom-phenylhydrazon des γ -Oxy-valeraldehyds. Die erste Ausbeute betrug 1.03 g und entspricht wiederum einer Spaltung zu etwa 80 %.

Di- $[\gamma$ -oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyd] (II.).

8 g des γ -Oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyds³⁾ wurden in 15 ccm absol. Äther mit 10 g entwässertem Kupfersulfat unter Rückfluß-kühlung auf dem Wasserbade im Sieden erhalten. Der Kühler

¹⁾ B. 40, 2023 [1907]. ²⁾ B. 52, 1125 [1919].

³⁾ B. Helferich und Max Gehrke, B. 54, 2641 [1921].

wurde gegen Luftfeuchtigkeit mit Chlorcalcium-Rohr verschlossen. Der Aldehyd zeigte sich gegenüber dem mit sekundärem Hydroxyl noch bedeutend empfindlicher. Schon Spuren Feuchtigkeit ließen die Reaktion versagen. Nach 18 Stdn. wurde noch warm filtriert, mit absol. Äther nachgewaschen und der Äther aus einem Wasserbade von 55° verdampft. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck fraktioniert. Zunächst gingen geringe Mengen des Aldehyds über, dann folgte das gesuchte Kondensationsprodukt unter 10 mm zwischen 118° und 124°. Die Ausbeute betrug 3.4 g. Zur Reinigung wurde genau wie beim Di-[γ -oxy-valeraldehyd] mit Äther aufgenommen und mit Natronlauge noch mehrmals ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Äther-Lösung mit Natriumsulfat und Verdampfen aus einem Wasserbade von 55° wurde nochmals im Vakuum destilliert. Der Di-[γ -oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyd] ging zwischen 121° und 125° über (11 mm). Die Ausbeute betrug 2.6 g.

0.1414 g Sbst.: 0.3583 g CO₂, 0.1372 g H₂O. — 0.1475 g Sbst.: 0.3744 g CO₂, 0.1411 g H₂O.

C₁₄H₂₆O₃ (242.21). Ber. C 69.36, H 10.82.

Gef. » 69.13, 69.25, » 10.86, 10.71.

Die Molekulargewichts-Bestimmung in Äthylenbromid (Konstante 118) ergab: Lösungsmittel 50 g, 0.4257 g, 0.9320 g Sbst.: Δ 0.489°, 0.937°.

C₁₄H₂₆O₃. Ber. Mol.-Gew. 242.21. Gef. Mol.-Gew. 205.5, 234.7.

Molekularrefraktion: $d_4^{18.0} = 0.9678$, $n_D^{18.0} = 1.4447$.

C₁₄H₂₆O₃. Ber. M_D 67.88. Gef. M_D 66.57.

Der Di-[γ -oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyd] ist eine farblose Flüssigkeit von angenehmem, schwach erdbeerartigem Geruch und bitter-harzigem Geschmack. Er ist in Wasser recht schwer löslich (1:100). Mit den meisten organischen Lösungsmitteln ist er mischbar. Fehlingsche Lösung reduziert er auch in der Hitze nicht mehr.

Die Prüfung auf Hydroxylgruppen nach Tschugaeff-Zerewitinoff zeigte ebenfalls ein negatives Resultat.

Hydrolyse des Di-[γ -oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyds].

Die Hydrolyse ließ sich im Gegensatz zum Di-[γ -oxy-valeraldehyd] nur mit 1-*n*-Salzsäure bewerkstelligen, da der entstehende Aldehyd gegen die Säure, außerordentlich empfindlich ist. 0.1 g wurden in 26 ccm *n*-Salzsäure gelöst und 18 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die klare Lösung wurde ausgeäthert, von der wäßrigen Schicht abgehoben und der Äther mit wenig Na-

triumcarbonat längere Zeit geschüttelt, filtriert und aus einem Wasserbade von höchstens 50—60° verdampft. Der ölige Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und mit Fehling'scher Lösung titriert. 0.48 ccm wurden noch vollständig reduziert. Da der γ -Oxy- γ -methyl-*n*-capronaldehyd nur den 20. Teil an Fehling'scher Lösung verbraucht wie die gleiche Menge Glucose, so war der disaccharid-artige Körper zu mindestens 45% hydrolysiert. Ein Kontrollversuch mit der Ausgangssubstanz zeigte keinerlei Reduktion.

Di-[δ -oxy-*n*-capronaldehyd] (III).

4.8 g des δ -Oxy-*n*-capronaldehyds¹⁾ wurden der oben beschriebenen Kondensations-Reaktion unterworfen. Die Aufarbeitung geschah wie bei den γ -Oxy-aldehyd-Körpern. Nach Filtration und Verdampfen der Äther-Lösung wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Bei 13 mm Druck ging nach einigen Tropfen Vorlauf die ganze Menge von 95—105° über, also etwa 25° höher als der Ausgangskörper. Die Ausbeute betrug 2.2 g. Da eine Probe Fehling'sche Lösung noch schwach reduzierte, wurde wie bei den Produkten mit 1.4-Ring mit 1 ccm konz. Natronlauge geschüttelt, mit Äther aufgenommen, noch 2-mal ausgezogen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde aus einem Wasserbade von 60° abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck fraktioniert. Unter 12 mm ging der gesuchte Körper von 100—105° über. Ausbeute 1.1 g. Zur Analyse wurde nochmals destilliert. Sdp.₁₁ 100—105°.

0.1692 g Subst.: 0.4158 g CO₂, 0.1586 g H₂O.

C₁₂H₂₂O₃ (214.18). Ber. C 67.23, H 10.35.

Gef. » 67.04, » 10.49.

Molekulargewichts-Bestimmung in Äthylenbromid: Lösungsmittel 50 g, 0.2577 g Subst.: Δ 0.311°.

C₁₂H₂₂O₃. Ber. Mol.-Gew. 214.18. Gef. Mol.-Gew. 195.6.

Bestimmung der Molekularrefraktion: $d_4^{18.0} = 1.000$, $n_D^{18.0} = 1.4480$.

C₁₂H₂₂O₃. Ber. M_D 58.14. Gef. M_D 57.35.

Der Di-[δ -oxy-*n*-capronaldehyd] ist eine mäßig leicht bewegliche farblose Flüssigkeit von angenehmem, aromatischem Geruch (nach Apfelsinenschalen). Er ist in Wasser schwer löslich (1:60), in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, bzw. mischbar.

¹⁾ B. Helferich und Th. Malkomes, B. 55, 702 [1922].

Die Prüfung auf Hydroxylgruppen nach dem früher beschriebenen Verfahren ergab ein negatives Resultat, während bei dem einfachen Aldehyd kräftige Methan-Entwicklung eintrat.

Hydrolyse des Di-[δ -oxy-*n*-capronaldehyds].

Zur quantitativen Bestimmung der Spaltung wurden 0.1 g des Körpers in 6 ccm 2-*n*. Salzsäure gelöst und 14 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde mit Natriumbicarbonat abgestumpft und aus einer Meßpipette Fehlingsche Lösung zugegeben. Es wurden 0.9 ccm verbraucht. Bei einer 16-mal schwächeren Reduktionskraft des Aldehyds als Glucose waren mindestens 65 % in die Komponenten gespalten.

367. N. D. Zelinsky und E. F. Dengin: Synthese von Oxy-amino-säuren und die Amino-säure aus Methyl-cyclopropylketon (α -Acetyl-trimethylen α).

[Aus d. Laborat. für Organ. u. Analyt. Chemie d. Universität Moskau.]

(Eingegangen am 25. Juli 1922.)

Die unter den Produkten der Hydrolyse von Eiweißkörpern aufgefundenen Oxy-amino-säuren können offenbar als einzelne Glieder der komplizierten Kette des Eiweißmoleküls betrachtet werden.

Die zur Bildung von Oxy-amino-säuren von bestimmter Konstitution führende Synthese bietet insofern ein Interesse, als damit die Möglichkeit zum Vergleich der künstlich erhältlichen Amino-säuren mit den neben den Produkten der Hydrolyse von Eiweißkörpern sich vorfindenden Verbindungen gegeben wird.

Bis jetzt sind verhältnismäßig wenige Oxy-amino-säuren bekannt. Wir wandten zur Synthese die Cyanhydrin-Methode an und gingen von Keto-alkoholen aus. Acetyl-carbinol (Acetol), Hydracetyl-aceton, β -Aceto-*n*-propyl- und γ -Aceto-*n*-butylalkohol wurden mit Cyankalium und Ammoniumchlorid unter den einfachen von Zelinsky und Stadnikoff¹⁾ angegebenen Bedingungen in Reaktion gebracht.

Auf diese Weise wurden vier Oxy-amino-säuren erhalten: 1. α -Amino- α -methyl- β -oxy-propionsäure (α -Methyl-serin) (I.), $\text{CH}_2(\text{OH}).\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2).\text{COOH}$, 2. α -Amino- α -methyl- γ -oxy-valeriansäure (α -[β' -Oxy-*n*-propyl]-alanin) (II.), $\text{CH}_3.\text{CH}(\text{OH}).\text{CH}_2.\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2).\text{COOH}$, 3. α -Amino- α -methyl- δ -oxy-*n*-vale-

¹⁾ B. 39, 1722 [1906].