

**438. Fritz Micheel und Hertha Micheel:
Notiz über die Einwirkung von Trimethylamin auf Aceto-brom-l-rhamnose (Zucker-anhydride, II. Mitteil.¹).**

[Aus d. Allgem.-chem. Laborat. d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 10. Oktober 1930.)

Vor einiger Zeit wurde über ein Verfahren berichtet²), das erlaubt, auf Grund des verschiedenen Verhaltens der Aceto-halogenzucker gegenüber Trimethylamin Aussagen über die Konfiguration ihrer α - und β -Formen zu machen: Aceto-halogenzucker, deren Substituenten am 1. und 2. Kohlenstoffatom in *cis*-Stellung stehen, sind befähigt, quaternäre Ammoniumsalze zu bilden; solche mit *trans*-Stellung der Substituenten können dies nicht. Aus den Aceto-halogen-Derivaten der *d*-Mannose und *l*-Rhamnose lassen sich keine quaternären Ammoniumsalze gewinnen. Während jedoch die Mannose-Derivate auch bei längerer Einwirkung des Trimethylamins fast unverändert zurückgewonnen werden, setzen bei der Aceto-bromrhamnose andere Reaktionen ein.

Arbeitet man in absolut-alkohol. Lösung, so wird bei hinreichend langer Einwirkung allmählich fast alles Halogen abgespalten, und aus der Lösung scheidet sich Trimethylamin-Hydrobromid ab. Dabei bildet sich jedoch kein Tetracetyl-äthyl-rhamnosid, wie man zunächst vermuten könnte. Die entstandenen Rhamnose-Derivate sind äthoxyl-frei. Man erhält im wesentlichen ein Diacetyl-rhamnose-anhydrid, daneben 2.3.4-Triacetyl- β -rhamnose³) und ein ungesättigtes, bisher nicht krystallisierendes Derivat. Die Mengen, in denen die einzelnen Komponenten auftreten, wechseln erheblich, und es ist uns bisher trotz längeren Bemühungen nicht gelungen, das uns am meisten interessierende Rhamnose-anhydrid-acetat immer in reproduzierbarer Ausbeute zu erhalten (wir geben ihm vorläufig Formel II, aus weiter unten besprochenen Gründen). Die Reaktion, die zur Bildung von II führt, nimmt wahrscheinlich folgenden Verlauf: Das Brom am C₁-Atom wird mit dem Acetylrest am C₄-Atom als Acetylchlorid abgespalten⁴). Letzteres setzt sich mit Alkohol zu Essigester und Bromwasserstoff um, und dieser wird als Trimethylamin-Hydrobromid abgeschieden (vergl. die Formelbilder). Für eine derartige Reaktionsfolge spricht die Tatsache, daß es beim Arbeiten in absolut. Benzol gelingt, die sehr zersetzbliche Additionsverbindung von Trimethylamin und Acetylchlorid (III) zu isolieren und mit der aus

¹) I. Mitteil.: B. 62, 687 [1929]. ²) B. 63, 386 [1930].

³) E. Fischer, Bergmann u. Rabe, B. 53, 2362 [1920].

⁴) Es bestünde die Möglichkeit, daß das Anhydrid-acetat aus einem intermediär gebildeten quaternären Ammoniumsalz entsteht. Wir halten dies jedoch wegen der großen Stabilität derartiger Verbindungen für nicht wahrscheinlich; man sollte auch annehmen, daß sich dann bei der Aceto-brommannose, die keine Anhydrid-Bildung zeigt, ein solches Salz isolieren lassen könnte. Dies ist nicht der Fall (B. 63, 390 [1930]). Wir werden für unsere Auffassung noch weitere experimentelle Belege beibringen.

den Komponenten dargestellten soweit zu identifizieren⁵⁾, wie es ihre große Zersetzungserlichkeit erlaubt.

Das Rhamnosan-acetat bildet farblose, oft derbe Prismen vom Schmp. 124–125°, $[\alpha]_D^{18} = -21^\circ$ (Chloroform). Analyse und Molekulargewicht entsprechen der angenommenen Struktur. Es reduziert Fehlingsche Lösung nach der Verseifung der Acetylgruppen nur sehr wenig, nach dem Kochen mit Säure jedoch stark, und ist beständig gegen Brom in Eisessig und Permanganat in Aceton. Die recht beträchtliche Stabilität gegenüber chemischen Agensien steht im Einklang mit der spannungslosen Formel II.

Trotz dieser Beständigkeit gelang es bisher nicht, das zugehörige Kohlenhydrat in reiner Form zu gewinnen. Bei vorsichtiger alkalischer Verseifung wurden sirupöse Präparate erhalten, die nach längerem Stehen an der Luft Fehlingsche Lösung reduzierten und in geringer Menge Krystalle von l-Rhamnose-Hydrat abschieden. Bei der Einwirkung von verd. absolutem methylalkohol. Salzsäure bei Zimmer-Temperatur wurde eine Veränderung des Drehwertes von -24.1° nach -9.8° beobachtet. Es gelang jedoch nicht, ein krystallisiertes Rhamnosid-acetat zu isolieren.

Neben dem Rhamnose-anhydrid-acetat (II) entstehen meist nicht unerhebliche Mengen β-Triacetyl-rhamnose (IV; Schmp. 108–115°; $[\alpha]_D^{18} = -27^\circ$ in Chloroform), die die Reindarstellung des Anhydrid-acetates sehr erschweren. Das in diesem Falle erwähnte krystallisierte Rohprodukt besteht nach seiner Brutto-Zusammensetzung und seinem Verhalten aus einem Gemisch von II und IV, aus dem sich IV rein darstellen läßt, II jedoch nur schwer schmelzpunkts-rein erhalten werden konnte. Die Mutterlaugen von II und IV hinterlassen beim Abdampfen einen Sirup, der Brom und Permanganat stark verbraucht. Es könnte sich um einen Stoff vom Typ des Glucals (V) oder um ein aus der tautomeren Form der Aceto-bromrhamnose⁶⁾ entstandenes, keten-acetal-artiges Produkt VI handeln, wie es Freudenberg und Scholz⁷⁾ bei der Einwirkung von Pyridin auf die *ortho*-Form der Acetochlormaltose vermuten. Der Reaktionsverlauf I → V bzw. VI findet eine Stütze durch die Beobachtung, daß beim Arbeiten in absolutem benzolischem Lösung neben der Acetyl-bromid-Trimethylamin-Verbindung (III) stets Trimethylamin-Bromhydrat erhalten wird, das wegen seiner Schwerlöslichkeit in kaltem Chloroform leicht abgetrennt werden kann⁸⁾.

Für die Bildung der Triacetyl-rhamnose läßt sich eine Formulierung einstweilen nicht geben, es sei denn, daß die Reaktions-Teilnehmer trotz intensiver Trocknung

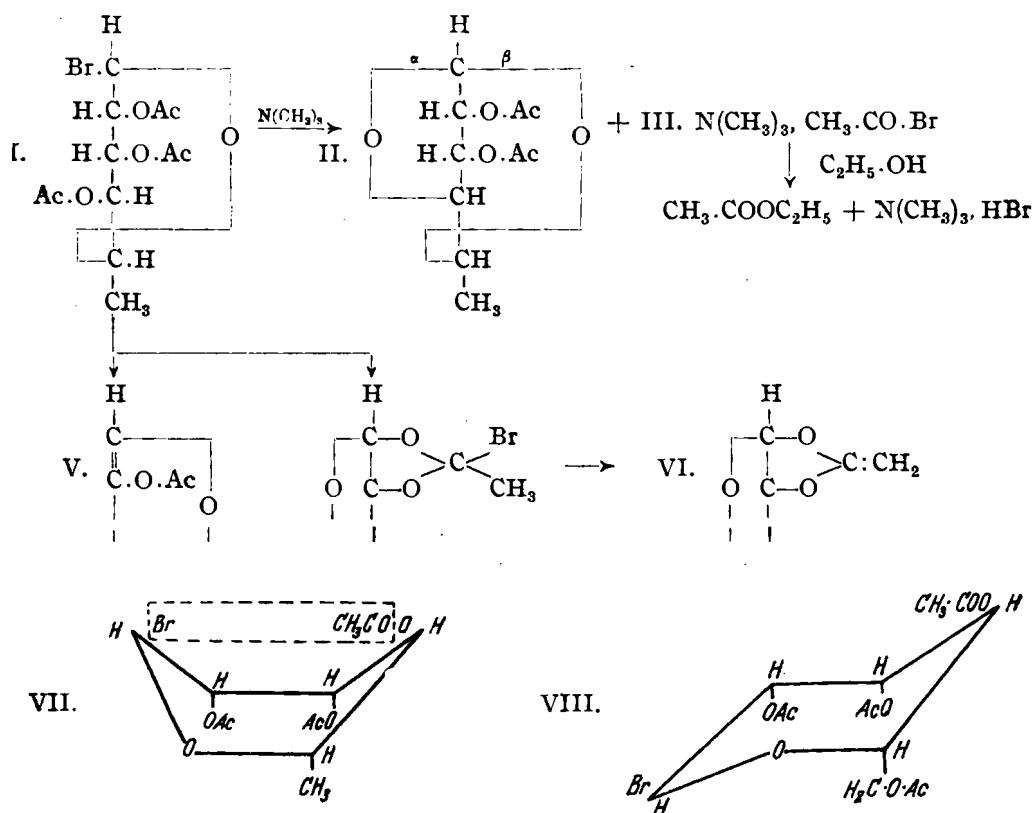
⁵⁾ Die zunächst entstandene Verbindung $N(CH_3)_3 \cdot CH_3 \cdot CO \cdot Br$ (III) scheint sich bei Einwirkung von mehr Trimethylamin weiter zu verändern, wie die analytische Zusammensetzung zeigt: man findet zuwenig Brom und zuviel Stickstoff; außerdem ist nur ein Teil der nach der Gleichung $N(CH_3)_3 \cdot CH_3 \cdot CO \cdot Br + H_2O = N(CH_3)_3 \cdot HBr + CH_3 \cdot COOH$ zu erwartenden Säure-Menge durch Titrieren mit Lauge nachweisbar. Genau so verhält sich die aus Acetyl-bromid und einem Überschuß von Trimethylamin darstellbare Verbindung, während bei der Einwirkung etwa äquivalenter Mengen der Komponenten eine Substanz von der Zusammensetzung III gefunden wird. (Jones u. Whalen, Journ. Amer. chem. Soc. **47**, 1343 [1925], beobachteten bei der Einwirkung von Trimethylamin auf Acetyl-bromid die Bildung von Trimethylamin-Hydrobromid. Daneben soll Keten entstehen.)

⁶⁾ Freudenberg u. Scholz, B. **63**, 1971 [1930]; Bott, Haworth u. Hirst, Journ. chem. Soc. London **1930**, 1395. ⁷⁾ I. c.

⁸⁾ Das Trimethylamin-Hydrobromid könnte auch nach der Beobachtung von Jones u. Whalen, I. c., durch Einwirkung von Acetyl-bromid auf Trimethylamin entstanden sein.

noch Wasser enthielten (Alkohol über Calciumspänen, Benzol über Natrium, Trimethylamin durch Überleiten über gebrannten Kalk und Kaliumhydroxyd getrocknet).

Die leichte Abspaltung von Acetylchlorid aus Acetylchloride läßt vermuten, daß der modellmäßig bewegliche 6-gliedrige Pyranring in einer Lage fixiert ist, in der das Chloratom räumlich einer Acetylgruppe nahesteht. Unter der Voraussetzung, daß beim Ringschluß keine Waldensche Umkehrung am C₁-Atom eintritt, ist dies nur möglich unter Bildung des $\langle\alpha\text{ I.4}\rangle\langle\beta\text{ I.5}\rangle$ -Rhamnosan-2,3-diacetats (II), da das Chlor zu den Acetylgruppen an den C-Atomen 2 und 3 in *trans*-Stellung steht. Dies läßt sich durch die Raumformel VII veranschaulichen.



Die Aceto-halogenmannose (Halogen = Br oder Cl), die unter den gleichen Bedingungen gegen Trimethylamin beständig ist, besitzt statt der endständigen, nicht an der Reaktion beteiligten CH_3 -Gruppe der Rhamnose eine CH_2OAc -Gruppe. Ihre Reaktions-Trägheit kann eine Erklärung darin finden, daß die endständige CH_2OAc -Gruppe eine Form des Pyranrings begünstigt, bei der Brom- und Acetylgruppe räumlich voneinander entfernt sind, z. B. VIII. Einen weiteren Einblick in dieses Problem könnte die noch nicht abgeschlossene Untersuchung der Aceto-brom-*d*-glucosamyllose ergeben.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ausgeführt, der auch an dieser Stelle ergebenst gedankt sei.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Trimethylamin auf Aceto-brom-*l*-rhamnose in Alkohol-Benzol.

2 g Aceto-brom-*l*-rhamnose⁹⁾ wurden in einem Gemisch von 2 ccm Benzol und 4 ccm Trimethylamin in absol. Alkohol (50-proz. Lösung) gelöst. Das Benzol war über Natrium getrocknet, der Alkohol mit Calciumspänen völlig entwässert und das Trimethylamin durch Überleiten über gebrannten Kalk und Kaliumhydroxyd getrocknet. Beim Stehen über Nacht begann die Abscheidung von Trimethylamin-Hydrobromid, die nach etwa 2 Tagen beendet war und durch Zugabe von wenig absol. Äther vervollständigt wurde. Nun wurde abgesaugt, im Vakuum zum Sirup eingedampft und in trocknem Äther gelöst. Im Verlaufe von einigen Tagen schied sich das Rhamnosan-acetat in sehr großen Prismen ab. Es wurde einige Male in heißem Benzol gelöst, mit Tierkohle behandelt, filtriert und warm mit etwas Benzin versetzt. Ausbeute an reinster Substanz 0.9 g; Schmp. 124—125°.

4.932 mg Sbst.: 9.475 mg CO₂, 2.980 mg H₂O. — 4.896 mg Sbst.: 9.400 mg CO₂, 2.97 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₈ (230.16). Ber. C 52.16, H 6.13. Gef. C 52.41, 52.38, H 6.76, 6.79.

[α]_D²⁰ = —(100 × 0.21°) : (1 × 1.00) = —21° (Chloroform).

M = K × 0.1065/44.10 × 0.129 = 221 (Äthylenbromid).

Für eine Triacetyl-rhamnose würden sich berechnen: C₁₈H₁₈O₈ (290.20). C 49.64, H 6.25.

Die Substanz ist äthoxyl-frei; sie reduziert Fehlingsche Lösung beim Kochen schwach, nach der Säure-Hydrolyse jedoch stark. Brom in Eisessig und Permanganat in Aceton werden nicht verbraucht.

Andere Versuche, die mit den gleichen Ausgangs-Materialien unter völlig gleichen äußeren Bedingungen ausgeführt wurden, lieferten häufig Präparate, die durch β-Triacetyl-rhamnose verunreinigt waren. Sie reduzierten Fehlingsche Lösung beim Kochen, schmolzen zwischen ca. 95° und 110° und zeigten bei der Verbrennung z. B.: C 51.02, H 6.52. Aus ihnen ließ sich β-Triacetyl-rhamnose rein darstellen, Schmp. 108—115° (Misch-Schmp. ebenso), [α]_D¹⁸ = —26.7° (Chloroform). Hingegen gelang es nicht, das Rhamnosan-acetat schmelzpunkts-rein zu erhalten.

Aus den Rest-Mutterlaugen der Versuche wurden wechselnde Mengen eines Sirups gewonnen, der Permanganat in Aceton kräftig verbrauchte.

Das isolierte Trimethylamin-Hydrobromid war sofort analysenrein, Schmp. 243°; Brom-Gehalt 57.09 % (ber. 57.01 %).

⁹⁾ Um die stabilen α-Aceto-halogenzucker von den letzten Spuren anhaftender Säure zu befreien, empfiehlt es sich, sie in heißer benzolischer Lösung mit Natrium-amid zu behandeln, abzufiltrieren und mit Petroläther auszufüllen. Unter diesen Bedingungen findet keine Reaktion zwischen Aceto-halogenzucker und Natrium-amid statt.

Für die Überlassung einer größeren Menge *l*-Rhamnose sind wir der I. R. Geigy A.-G., Basel, zu Dank verpflichtet. — Der I.-G. Farbenindustrie, Elberfeld, danken wir eine größere Menge Trimethylamin-Sulfat.

Einwirkung von Trimethylamin in Benzol auf Aceto-brom-l-rhamnose.

Zu einer Lösung von 3 g Aceto-bromrhamnose in 3 ccm trocknem Benzol (in einer Einschmelzflasche) wurden 3 ccm einer 50-proz. Lösung von wasser-freiem Trimethylamin in wasser-freiem Benzol gegeben und abgeschmolzen. Nach etwa 1 Tage begann die Abscheidung eines krystallisierten Niederschlages. Nach 5 Tagen wurde geöffnet, schnell unter möglichstem Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit abgesaugt und der Niederschlag mit wenig Benzol gewaschen. Das Rhamnosan-acetat wurde aus der Lösung wie oben isoliert. Der Niederschlag, der aus der Additionsverbindung von Trimethylamin und Acetylchlorid und aus etwas Trimethylamin-Hydrobromid bestand, wurde mit wenig kaltem, alkoholfreiem Chloroform behandelt. Das Trimethylamin-Hydrobromid blieb zurück. Die auf 0° gekühlte Chloroform-Lösung schied nach Zugabe von viel trocknem Äther einen krystallisierten Niederschlag ab, der schnell abgesaugt wurde. Er färbte sich im Exsiccator bald braun und schmolz von etwa 100° ab unter Bildung eines braunen Öls.

$\text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Br}$ (182.04). Ber. Br 43.9, N 7.7%. Die gefundenen Br-Werte lagen ca. 3—10% unter diesem Wert, die N-Werte 2—3% darüber.

Zum Vergleich wurde die Verbindung aus den Komponenten dargestellt: Zu einer Lösung von 3 g Acetylchlorid in 20 ccm trocknem Benzol wurde unter Kühlung eine Lösung von etwa 7.5 g Trimethylamin in absol. Benzol gegeben. Sofort fiel ein krystallinischer Niederschlag, der nach dem Ab-saugen und Auswaschen sich schnell dunkel verfärbte und in bezug auf seine Zusammensetzung und sein Verhalten dem oben beschriebenen Produkte glich.

Läßt man jedoch etwa äquivalente Mengen der Komponenten aufeinander einwirken, so erhält man eine Substanz, die in frischem Zustand der Formel III entspricht.

•0.1022 g Sbst. verbrauchten 5.66 ccm $n/_{10}$ -Lauge. Daraus berechnet sich ein Äquiv.-Gew. von 180.3.

439. H. Kilian: Über Digitalinum verum.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 24. Oktober 1930.)

Zur Hydrolyse von Digitalinum verum (in der Folge mehrfach = D. v.) hatte ich früher immer eine alkohol-haltige verdünnte Salzsäure benutzt¹⁾, dann die vom Digitaligenin abgetrennte Zuckerlösung mit Brom behandelt, um daraus schließlich das Oxydationsprodukt der Digitalose als Digitalon-lacton (von gleichzeitig entstandener *d*-Gluconsäure) abzuscheiden; die geringe Ausbeute an solchem Lacton (niemals mehr als etwa 10% d. Th.!) veranlaßte mich, zu vermuten, daß „noch ein dritter Zucker in den Spaltungsprodukten stecken“ könnte²⁾. Diese Auffassung ist zwar

¹⁾ Begründung: Arch. Pharmaz. 230, 254 [1892]; s. a. Arch. Pharmaz. 252, 30 [1914].

²⁾ Arch. Pharmaz. 252, 31 [1914].