

Art übergehen, wenn die aktivierte Substanz so große Racemisierungs-Geschwindigkeit besitzt, daß sie sich nicht mehr präparativ fassen läßt.

Es wäre lohnend, im Gebiete der organischen Chemie nach weiteren asymmetrischen Umlagerungen erster Art zu suchen und dabei zu prüfen, ob nicht diese Erscheinung die biologische Bildung optisch aktiver Verbindungen aus inaktiven Stoffen dem Verständnis näher bringen kann.

9. Eugen Pacsu: Über die Identität meiner 4-Methyl-glucose mit der Briglschen 2-Methyl-glucose.

[Aus d. Frick Chemical Laboratory, Princeton University, Princeton, New Jersey.]
(Eingegangen am 25. November 1931.)

In dem Mai-Heft des „Journal of Biological Chemistry“ ist unter der Aufschrift „On the monomethyl glucose of Pacsu“ von P. A. Levene¹⁾ und Mitarbeitern eine Abhandlung erschienen, in welcher die Autoren auf Grund der Ergebnisse ihrer ausführlichen Versuche feststellen, daß die von mir²⁾ im Jahre 1925 als 4-Methyl-glucose beschriebene Verbindung mit der von P. Brigl und R. Schinle³⁾ im vorigen Jahre erhaltenen 2-Methyl-glucose identisch ist. Die Möglichkeit, daß meine Methyl-glucose ihre Methoxylgruppe nicht am 4., sondern am 2. Kohlenstoffatom trägt, lag auf der Hand, nachdem Brigl⁴⁾ die wichtige Entdeckung gemacht hatte, daß die 2-Methyl-glucose — der bisher allgemein anerkannten Regel entgegen —, mit Phenyl-hydrazin unter den normalen Bedingungen behandelt, ihre Methylgruppe verliert und ein völlig methoxyl-freies Produkt, das Glucosazon, liefert. Eine solche Möglichkeit aber war zur Zeit meiner Veröffentlichung undenkbar, ohne die Behauptungen eines weltberühmten Chemikers, A. Pictet, über das Glucosan und dessen Derivate, sowie andere Literatur-Angaben unbegründet außer acht zu lassen. Nachdem aber von Brigl⁵⁾ die Existenz des Glucosans in Frage gestellt und die Unrichtigkeit der von Pictet dieser Verbindung beigelegten Formel als 1,2-Anhydro-glucose einwandfrei bewiesen worden war, hatte sich die Sachlage vollkommen geändert. Die Umgestaltung der bis dahin als gut begründet geltenden Formeln, besonders einiger Methyläther-Derivate der Zucker, wurde dadurch notwendig. So mußte auch die Richtigkeit der Formel meiner Methyl-glucose, deren Identität mit ihrer 2-Methyl-glucose Brigl und Schinle zunächst nicht bemerkt hatten, nachgeprüft werden. Diese Arbeit war im hiesigen Laboratorium bereits im Gange, als Levenes Mitteilung im Mai erschien. Da in seinem Artikel einige Einzelheiten, die mir in diesem Zusammenhange wichtig erscheinen, nicht näher erörtert sind, halte ich es für nötig, an dieser Stelle kurz die Gründe anzugeben, die mich seinerzeit zur Annahme der 4-Stellung in der Methyl-glucose veranlaßt hatten.

Um neue Isomere der in der Kohlenhydrat-Chemie so wichtig gewordenen, teilweise methylierten Hexosen erhalten zu können, habe ich im Jahre 1924⁶⁾

¹⁾ P. A. Levene, G. M. Meyer u. A. L. Raymond, Journ. biol. Chem. **91**, 497 [1931]; s. auch Science **73**, 291 [1931]. ²⁾ E. Pacsu, B. **58**, 1455 [1925].

³⁾ P. Brigl u. R. Schinle, B. **63**, 2884 [1930].

⁴⁾ P. Brigl u. R. Schinle, B. **62**, 1716 [1929].

⁵⁾ a. a. O.

⁶⁾ E. Pacsu, B. **57**, 849 [1924]; s. auch E. Pacsu, B. **58**, 509 [1925]; E. Pacsu u.

Nada Ticharich, B. **62**, 3008 [1929].

eine Methode ausgearbeitet, welche es gestattet, von den Zucker-Mercaptalen ausgehend, über deren Mono- und Diaceton-Derivate zu den methylierten Mercaptalen zu gelangen. Nach Ablösen der Mercaptan-Reste sollten Mono- und Trimethyl-hexosen gewonnen werden, in welchen die Stellungen der Methoxylgruppen zu bestimmen waren. Die auf diese Weise erhaltene erste Verbindung war eine aus Alkohol schön kry stallisierende Monomethyl-glucose²⁾, deren Konstitution aus leicht ein sehbarer Gründen nur mit der Eliminationsmethode — also auf Grund negativer Beweise — ermittelt werden konnte. Damals waren in der Literatur die Monomethyl-glucopyranosen mit Ausnahme des 4- und 5-Methyl-Derivates bereits sämtlich beschrieben. Da die neue Monomethyl-glucose von den bekannten Isomeren ganz abweichende Eigenschaften aufwies, und da der Bildung des 5-Methyl-Derivates eine 1.3-Diol-Kondensation des Mercaptals mit Aceton — eine Reaktion, die bekanntlich nur ausnahmsweise eintritt — vorzugehen mußte, so wurde der Verbindung die einzige mögliche Formel einer 4-Methyl-glucose zugeschrieben. Die 2-Methyl-glucose war, nach den Angaben der Literatur, von A. Pictet und P. Castan⁷⁾ aus ihrem Glucosan mit Natriummethylat und darauffolgende Hydrolyse des Natrium-Derivates durch verd. Schwefelsäure dargestellt worden. Nach den genannten Autoren bildet sie einen farblosen, dicken Sirup, welcher kein Osazon liefert. Nach einer zweiten Angabe war die 2-Methyl-glucose auch von J. C. Irvine⁸⁾ gewonnen worden, der diese Verbindung durch Methylieren des Monooleats einer Anhydro-glucose und nachfolgende Hydrolyse des Produktes ebenfalls in Form eines dicken Sirups gewonnen hatte. Er gab seiner Substanz die Formel einer 2-Methyl-glucose lediglich wegen ihrer Unfähigkeit, mit Phenyl-hydrazin ein Osazon zu bilden. Nun aber lieferte meine Methyl-glucose unter normalen Bedingungen leicht ein Osazon, was naturgemäß zum Ausschluß der Formel einer 2-Methyl-glucose führen mußte. Daß dieses Osazon, welches von einer methylierten Glucose stammte, keine Methylgruppe enthielt, war unter solchen Umständen undenkbar⁹⁾.

Anders aber verhielt es sich mit Brigls Methyl-glucose, welche er zu nächst durch Methylierung seiner 3.4.6-Triacetyl-glucose^(1.5) gewonnen hatte. Da die Konstitution der letztgenannten Verbindung durch ihre

⁷⁾ A. Pictet u. P. Castan, *Helv. chim. Acta* **3**, 645 [19-0].

⁸⁾ J. C. Irvine, *Journ. chem. Soc. London* **125**, 1 [1924].

⁹⁾ Der einzige Widerspruch, welcher zwischen der angenommenen Formel der 4-Methyl-glucose und ihren chemischen Eigenschaften gefunden wurde, war ihr Verhalten gegen Aceton, mit welchem sie nicht zur Kondensation zu bringen war. Die neue Methyl-glucose weist eine in der Zucker-Chemie einzig dastehende optische Eigenschaft auf, nämlich, daß in wäßriger Lösung die zunehmende Veränderung ihres Drehungsvermögens nicht in mono-, sondern in bimolekularem Sinne verläuft. Dieser Widerspruch wurde mit der Annahme zu erklären versucht, daß die Substanz trotz ihrer zunehmenden Drehung nicht die β -, sondern die nach E. Fischer, B. **49**, 88 [1916], mit Aceton schwer kondensierbare α -Form einer solchen 4-Methyl-glucose vorstelle, in welcher, im gelösten Zustande, die 1.5-Sauerstoff-Brücke unter gleichzeitiger Bildung der α - und β -Form eine Verschiebung etwa in die 1.3-Stellung erlitt. Dann würden sich diese Veränderungen mit verschiedener Geschwindigkeit nebeneinander abspielen und einen bimolekularen Verlauf des Prozesses vortäuschen. Die Tatsache, daß die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung der Methyl-glucose Kaliumpermanganat etwa 6-mal so schnell reduzierte wie eine ähnlich bereitete Glucose-Lösung, könnte als Beweis für die Anwesenheit eines labilen (1.3-) Ring-Isomeren gedeutet werden.

Bildung aus 1-Chlor-3,4,6-triacetyl-glucose^{1,5)} bzw. 1,2-Anhydro-glucose — welche von dem Pictetschen α -Glucosan mit angeblich derselben Struktur ganz abweichende Eigenschaften besitzt — festgelegt war, so mußte Brigl dem aus ihr gewonnenen Monomethyläther die Formel der 2-Methyl-glucose zuteilen. Der überraschende Befund, daß diese 2-Methyl-glucose ein Osazon lieferte, mußte notwendigerweise zur Ausführung einer Methoxyl-Bestimmung veranlassen. Ihr negativer Ausfall konnte dann nur so gedeutet werden, daß bei der Osazon-Bildung das Methoxyl verdrängt werden muß. Die Verdrängung eines Methoxyls aus einer methylierten Glucose erschien jedoch Brigl so eigenartig, daß er seinen Befund — wie aus seiner Originalarbeit⁴⁾ hervorgeht — 3 Jahre lang nicht an einer leicht zugänglichen Stelle veröffentlichte.

Was nun die Briglsche Entdeckung anbetrifft, so wäre es sehr wünschenswert, baldigst festzustellen, ob die Abspaltung des Methoxyls durch Phenyl-hydrazin nur bei den 2-Monomethyl-aldosen, oder aber auch bei den Di-, Tri- und Tetramethyl-Derivaten mit methyliertem 2-Hydroxyl eintritt. Zwar wird von einer ganzen Reihe der Polymethyl-glucosen, welche in der Konstitutions-Ermittlung der Di- und Polysaccharide eine wichtige Rolle spielen, von den verschiedenen Autoren angegeben, daß sie kein Osazon bilden. Dies mag aber darin begründet sein, daß man vor der Briglschen Entdeckung nicht erwartete, von einem 2-methylierten Zucker ein Osazon zu erhalten. Daß man mit einer solchen psychologischen Prädisposition rechnen mußte, dafür ist die 2-Methyl-glucose selbst ein gutes Beispiel. Diese Substanz war nämlich unabhängig 1928 auch von W. J. Hickinbottom¹⁰⁾ und 1929 auch von T. Lieser¹¹⁾, also vor Erscheinen der Briglschen Veröffentlichung, dargestellt worden. Von beiden Autoren wurde ausdrücklich behauptet, daß die 2-Methyl-glucose nur ein Hydrazon, nicht aber ein Osazon liefert, was aber von Brigl als unzutreffend erkannt wurde.

Die Feststellung Levenes, wonach das aus meiner Methyl-glucose erhältliche Osazon keine Methoxylgruppe mehr enthält, kann übrigens auch von mir bestätigt werden, da eine vor kurzem ausgeführte Mikro-Methoxylbestimmung vollkommen negativ ausfiel. Dies bedeutet aber, daß auch die Monomethyl-mannose¹²⁾, deren Osazon mit dem aus der Monomethyl-glucose erhaltenen als identisch befunden wurde, ihr Methoxyl nicht am 4., sondern ebenfalls am 2. Kohlenstoffatom trägt. Über die 4-Methyl-galaktose¹³⁾ kann ich vorläufig noch nichts aussagen, da die Neudarstellung dieser Verbindung noch nicht abgeschlossen ist. Aus Analogie-Gründen kann aber damit gerechnet werden, daß sie ebenfalls ein 2-Methyl-Derivat darstellt. Dann würden sämtliche Diaceton-Mercaptale, welche diesen 2-Methyl-Zuckern zugrunde liegen, aber leider nicht in krystallischer Form erhältlich zu sein scheinen, ihre Aceton-Reste in 3,4- und 5,6-Stellung tragen müssen. Die Struktur der gut krystallisierenden Mono-aceton-Mercaptale kann aber ebensogut derjenigen eines 3,4-, wie der eines 5,6-Derivates entsprechen. Welche der beiden Möglichkeiten tatsächlich vorliegt, kann nur nach Abschluß der im Gange befindlichen Untersuchungen

¹⁰⁾ W. J. Hickinbottom, Journ. chem. Soc. London 1928, 3140.

¹¹⁾ T. Lieser, A. 470, 110 [1929].

¹²⁾ E. Pacsu u. Ch. v. Kary, B. 62, 2811 [1929].

¹³⁾ E. Pacsu u. A. Löb, B. 62, 3104 [1929].

entschieden werden. Dabei werden die nach dem Entfernen der Mercaptal-Reste erhältlichen neuen Monoaceton-Zucker eine wesentliche Rolle spielen.

Was nun das Osazon der von mir als 4.5.6-Trimethyl-glucose²⁾ angesehenen sirupösen Substanz betrifft, so hat eine im Sommer ausgeführte Mikro-Methoxylbestimmung das überraschende Ergebnis geliefert, daß es nur eine Methoxylgruppe enthält. Dieses Osazon wurde seinerzeit bedauerlicherweise nicht auf seinen Methoxyl-Gehalt analysiert. Auf Grund der bei einer N-Bestimmung erhaltenen Zahlen, die übrigens auf das Osazon einer Dimethyl-glucose besser passen und von dem N-Gehalt des Osazons einer Monomethyl-glucose nur um 0.84% abweichen, wurde damals seine erwartete Zusammensetzung nicht angezweifelt. Das Präparat, welches allem Anschein nach nicht vollkommen rein war, wurde jetzt noch 2-mal aus wäßrigem Pyridin umkristallisiert und dann im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd längere Zeit getrocknet. Sein Schmelzpunkt wurde um 3° höher, also bei 160°, gefunden. Die Substanz stellt leicht gelb gefärbte, lange, seidenglänzende Nadeln dar.

5.125 mg Sbst.: 3.33 mg AgJ.

$C_{19}H_{24}O_4N_4$ (372.22). Ber. CH_3O 8.33. Gef. CH_3O 8.58.

Nach diesem Befunde kann also die sirupöse Muttersubstanz dieses Osazons höchstens 2 Methoxylgruppen enthalten, von welchen die in der 2-Stellung befindliche bei der Osazon-Bildung verdrängt werden mußte. Da aber die Konstanten dieses Osazons von denjenigen der in der Literatur beschriebenen Osazone bedeutend abweichen, so kann Näheres über die Stellung seines Methoxyls erst nach dem Abschluß der experimentellen Neubearbeitung des ganzen Problems ausgesagt werden.

Zum Schluß möchte ich noch bemerken, daß in dem Oktober-Heft dieser Zeitschrift als etwas verspäteter Nachklang zur Leveneschen Abhandlung eine Mitteilung von R. Schinle¹⁴⁾ erschienen ist, deren Titel und Inhalt sich mit der Publikation von Levene decken. Obwohl Hr. Schinle seine Mitteilung 3 Monate nach dem Erscheinen der Leveneschen Abhandlung einsandte, wurde diese von ihm überhaupt nicht erwähnt¹⁵⁾. Wie aus seinem Artikel hervorgeht, beabsichtigt Hr. Schinle, die von mir erhaltenen Verbindungen mit Hilfe meiner Mercaptal-Methode herzustellen und ihre Struktur auf Grund der neuen Entdeckung nachzuprüfen. Da die Serie meiner einschlägigen Untersuchungen durchaus noch nicht abgeschlossen ist, so finde ich es nicht verständlich, daß Hr. Schinle meine Arbeit auf diesem Gebiete einfach fortsetzen will. Trotz aller Anerkennung, die Hr. Schinle als Brig's Mitarbeiter bei der Entdeckung der Methoxyl-Verdrängung bei Osazon-Bildungen zweifelsohne verdient, sehé ich mich gezwungen, an dieser Stelle seiner Auffassung entschieden entgegen zu treten, daß er berechtigt sei, die — infolge dieser weitgreifenden Entdeckung in der Kohlenhydrat-Chemie — naturgemäß notwendig gewordene Revisions-Arbeit in meinem engeren Arbeitsgebiet auszuführen.

¹⁴⁾ R. Schinle, B. **64**, 2361 [1931].

¹⁵⁾ Angeführt wurde die in Science **73**, 291 [1931] über diesen Gegenstand erschienene vorläufige Mitteilung Levenes.