

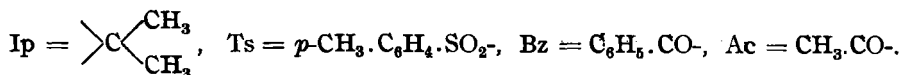
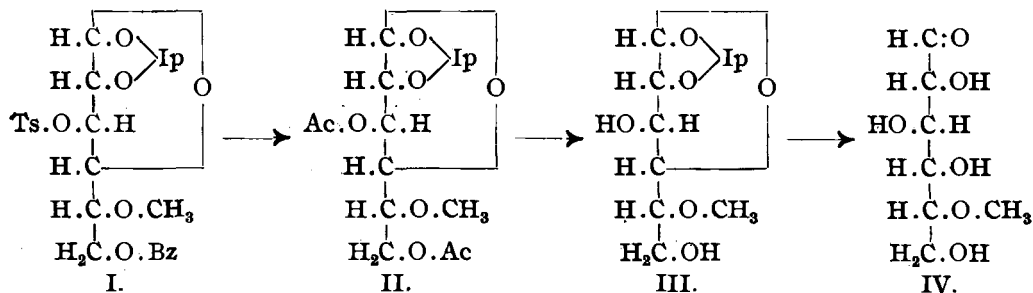
## 385. L. v. Vargha: Über den 5-Methyl-äther der Glucose.

[Aus d. Physiolog. Institut d. Pázmány-Péter-Universität, Budapest.]

(Eingegangen am 10. August 1936.)

Von den fünf möglichen Monomethyläthern der Glucose verdient wohl die 5-Methyl-glucose besonderes Interesse aus dem Grunde, weil bei ihr die Ausbildung des stabilen Pyranose-Ringes nicht möglich ist. Es müßten also bei ihr die chemischen Eigenschaften der bisher unbekannten labilen Glucofuranose klar hervortreten. Zum Studium des Furanose-Typs scheint von all den denkbaren Substitutionsprodukten der Zucker gerade das Methyl-Derivat das geeignetste zu sein, weil durch die Ersetzung eines Wasserstoffatoms durch die Methylgruppe die Eigenschaften der freien Furanose wohl am wenigsten verändert werden.

Wir haben uns daher die Synthese der von den Monomethyl-äthern der Glucose allein unbekannten 5-Methyl-glucose schon vor einiger Zeit zum Ziele gesetzt, jedoch scheiterten unsere damaligen, an Carbonsäure-estern der Monoaceton-glucose ausgeführten Versuche infolge verschiedener Acylwanderungen<sup>1)</sup>. Im Laufe der vorliegenden Untersuchungen haben wir daher die Synthese über den stabilen Tosyl-ester versucht; an Tosyl-estern konnte bekanntlich bisher keine Wanderung der Tosyl-Gruppe beobachtet werden. Als Ausgangsmaterial diente die von H. Ohle und E. Dickhäuser beschriebene sirupöse 1.2-Aceton-3-tosyl-6-benzoyl-glucufuranose<sup>2)</sup>. Sie wurde mit Methyljodid und Silberoxyd methyliert und die erhaltene, ebenfalls sirupöse 1.2-Aceton-3-tosyl-5-methyl-6-benzoyl-glucufuranose (I) mit alkoholischer Natronlauge verseift. Dabei spalteten sich die Benzoyl- und Tosyl-Gruppen ab und man erhielt einen wasserlöslichen, im Hochvakuum ohne Zersetzung destillierbaren Sirup (1.2-Aceton-5-methyl-glucufuranose), dessen Reinheit und Einheitlichkeit jedoch recht fraglich erschien. Es mußte also zunächst ein krystallisiertes Derivat hergestellt werden und andererseits mußte untersucht werden, ob in der Substanz noch ein Derivat der Glucose vorliegt, denn bekanntlich erfolgt bei der Verseifung von Tosyl-estern oft eine Waldensche Umkehrung<sup>3)</sup>. Die erst genannte

<sup>1)</sup> L. v. Vargha, B. 67, 1223 [1934].<sup>2)</sup> H. Ohle u. E. Dickhäuser, B. 58, 2593 [1925].<sup>3)</sup> z. B. H. Ohle u. L. v. Vargha, B. 62, 2435 [1929]; H. Ohle u. F. Just, B. 68, 601 [1935].

Aufgabe konnte durch Acetylierung gelöst werden. Es entstand dabei eine ausgezeichnet krystallisierende Substanz, welcher nach Elementaranalyse und Methoxylbestimmung tatsächlich die Formel der 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucofuranose (II) zukommt. Daß in ihr noch ein Derivat der Glucose vorliegt, konnte durch Modellversuche an der 1.2-Aceton-3-tosyl-glucose wahrscheinlich gemacht werden. Diese von H. Ohle und E. Dickhäuser dargestellte Substanz<sup>2)</sup> wurde unter denselben Versuchsbedingungen verseift, wie unsere 1.2-Aceton-3-tosyl-5-methyl-6-benzoyl-glucofuranose und es konnte dabei fast in quantitativer Ausbeute Monoaceton-glucose isoliert werden: ein Beweis dafür, daß die Abspaltung der Tosyl-Gruppe ohne Waldensche Umkehrung verlief. Dieser Befund konnte auch auf direktem Wege bestätigt werden. Durch milde alkalische Hydrolyse der schön krystallisierten 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucofuranose wurden die Acetyl-Gruppen entfernt und die erhaltene sirupöse, aber sicher einheitliche, 1.2-Aceton-5-methyl-glucofuranose (III) mit Methyljodid und Silberoxyd weiter methyliert. Der so gewonnene leicht bewegliche Sirup erwies sich nach Drehungsvermögen und Siedepunkt mit der bekannten 1.2-Aceton-trimethyl-glucofuranose<sup>4)</sup> identisch.

Aus den geschilderten Versuchsergebnissen ergibt sich also, daß die krystalline 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucofuranose bzw. die aus ihr durch milde alkalische Verseifung gewonnene 1.2-Aceton-5-methyl-glucofuranose bei der Hydrolyse reine 5-Methyl-glucose liefern muß. Aus der letztgenannten Substanz konnte die Isopropyliden-Gruppe durch verdünnte Essigsäure leicht entfernt werden. Die so erhaltene 5-Methyl-glucose (IV) ist eine sirupöse Substanz, welche nicht einmal ein gut definiertes Osazon zu geben vermag. Daß die Substanz doch in reiner Form vorliegt, geht aus der eindeutigen Synthese, Elementaranalyse und Methoxylbestimmung hervor. Die schwere Krystallisierbarkeit der 5-Methyl-glucose dürfte vom Vorhandensein mehrerer tautomerer Formen herrühren. Hierauf deuten die von den übrigen Monomethyl-glucosen recht abweichenden Eigenschaften des sirupösen Produktes. Die 5-Methyl-glucose rötet fuchsin-schweiflige Säure wie ein echter Aldehyd, sie entfärbt Kaliumpermanganat-Lösung momentan und reduziert Fehlingsche Lösung schon in der Kälte fast augenblicklich. Diese Eigenschaften deuten klar darauf hin, daß die 5-Methyl-glucose mindestens überwiegend in der freien Aldehyd-Form vorliegt, wofür auch ihr optisches Verhalten spricht. Sie zeigt nämlich in wäßriger Lösung kein wahrnehmbares Drehungsvermögen und keine Mutarotation, in alkoholischer Lösung dreht sie schwach nach links. Auch aus dem niedrigen Drehungsvermögen darf man wohl auf das Fehlen einer Sauerstoff-Brücke schließen. Ob neben der Aldehyd-Form auch noch Ring-Isomere, d. i. die Furanose- bzw. die von Fr. Micheel und Fr. Suckfüll<sup>5)</sup> neulich an Galaktose-Derivaten beobachtete Septanose-Form in nachweisbarer Menge vorhanden ist, soll später beantwortet werden. Obwohl bei Verallgemeinerungen die nötige Vorsicht am Platze ist, lassen unsere Versuche mit großer Wahrscheinlichkeit auf die sowohl aus rein chemischen, wie biochemischen Gründen interessante überraschend große Labilität des Furanose-Ringes in der freien Glucose schließen.

<sup>4)</sup> Irvine u. Scott, Journ. chem. Soc. London **103**, 574 [1913].

<sup>5)</sup> A. **502**, 85; **507**, 138; B. **66**, 1957 [1933].

### Beschreibung der Versuche.

#### 1.2 - Aceton - 3 - tosyl - 5 - methyl - 6 - benzoyl - glucofuranose (I).

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung der 1.2-Aceton-3-tosyl-5-methyl-6-benzoyl-glucose dienten die von H. Ohle und E. Dickhäuser<sup>2)</sup> zuerst beschriebenen 1.2-Aceton-3-tosyl-glucofuranose bzw. 1.2-Aceton-3-tosyl-6-benzoyl-glucofuranose, deren Herstellung vereinfacht wurde.

1) 1.2-Aceton-3-tosyl-glucofuranose: 80 g Diaceton-3-tosyl-glucose werden in 300 ccm Eisessig von 50° gelöst, die Lösung unter Umschütteln mit 100 ccm Wasser versetzt und bei 50° 4 Stdn. stehen gelassen, (bis zur Drehungskonstanz, Enddrehung in 1-dm-Rohr  $-3.7^\circ$ ). Dann wird die Lösung durch Eindampfen im Vakuum von der Essigsäure möglichst vollständig befreit, der sirupöse Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Schließlich trocknet man den Sirup im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und festem Kaliumhydroxyd vollständig aus. Man erhält so eine glasige, pulverisierbare Masse von  $[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$  in Chloroform.

2) 1.2-Aceton-3-tosyl-6-benzoyl-glucofuranose: 70 g der trocknen 1.2-Aceton-3-tosyl-glucose werden in 140 ccm Pyridin gelöst. Zur Lösung tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß, Rühren und Kühlen mit Eiswasser im Laufe einer Stde. 26.4 g Benzoylchlorid (1 Mol.). Nach 2-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur gießt man das Reaktionsgemisch in die 4—5-fache Menge Eiswasser, nimmt das ausgeschiedene ölige Produkt in Äther auf und reinigt die ätherische Lösung durch Ausschütteln mit Wasser und *n*-Natriumbicarbonat. Die mit entwässertem Natriumsulfat getrocknete Äther-Lösung wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Sirup scharf getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -11.4^\circ$  in Chloroform.

3) 1.2-Aceton-3-tosyl-5-methyl-6-benzoyl-glucofuranose: In einem mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben werden 50 g 1.2-Aceton-3-tosyl-6-benzoyl-glucose in 100 ccm Methyljodid gelöst und mit 50 g Silberoxyd versetzt. Es erfolgt allmählich eine lebhafte Reaktion, welche in etwa 1 Stde. beendet ist. Hierauf kocht man das Reaktionsgemisch noch 5 Stdn. auf dem Wasserbade. Man verdünnt dann das Gemisch mit Äther und filtriert die Silbersalze ab. Die Äther-Methyljodid-Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel zum Schluß im Vakuum abdestilliert. Die erhaltene sirupöse Substanz löst sich leicht in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, schwer in Petroläther und Wasser.  $[\alpha]_D^{20} = -27.1^\circ$  (Chloroform,  $c = 3.058$ ).

#### 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucofuranose (II).

50 g der sirupösen 1.2-Aceton-3-tosyl-5-methyl-6-benzoyl-glucose werden in 300 ccm heißem Alkohol gelöst, mit 30 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser versetzt und 5 Stdn. rückfließend auf dem Wasserbade gekocht. Nach Abkühlen neutralisiert man die Lösung mit 20-proz. Salzsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion und dampft in Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird 3-mal mit Äther extrahiert, die vereinigten Äther-Auszüge eingedampft und der zurückgebliebene Sirup im Hochvakuum destilliert. Siedepunkt der noch sehr unreinen 1.2-Aceton-5-methyl-glucose 120—140°/0.05 mm. Zur Acetylierung werden 30 g des

abdestillierten Sirups in 60 ccm Pyridin mit 36 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt und die Lösung 12 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann gießt man das Reaktionsprodukt in das 4-fache Volumen Eiswasser, läßt einige Stdn. im Eisschrank stehen und filtriert den krystallinen Niederschlag ab. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator löst man die Substanz aus heißem Benzin um. Die 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucose krystallisiert in langen, farblosen Nadelchen, sie ist leicht löslich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser. Schmp. 87°. Ausbeute 24 g.  $[\alpha]_D^{20} = -15.2^\circ$  (Chloroform,  $c = 2.62$ ).

4.250 mg Subst.: 8.203 mg  $\text{CO}_2$ , 2.720 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.027 mg Subst.: 2.25 ccm  $n_{D,30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8$  (318.17). Ber. C 52.79, H 6.96,  $\text{OCH}_3$  9.75.

Gef. „ 52.64, „ 7.16, „ 9.63.

#### Monoaceton-glucose aus Monoaceton-3-tosyl-glucose.

10 g der sirupösen 1.2-Aceton-3-tosyl-glucose werden in 60 ccm heißem Alkohol gelöst, mit 5 g NaOH in 40 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbade 5 Stdn. rückfließend gekocht. Die abgekühlte Lösung neutralisiert man bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Salzsäure und trocknet im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Aceton extrahiert, die Aceton-Lösung eingedampft und das zurückgebliebene Produkt aus Essigester umkrystallisiert. Die Substanz erwies sich mit der Monoaceton-glucose identisch. Schmp. 158°, Ausbeute fast quantitativ.

#### 1.2-Aceton-5-methyl-glucofuranose (III).

25 g der 1.2-Aceton-3.6-diacetyl-5-methyl-glucose werden in 175 ccm heißem Alkohol gelöst, mit 7.5 g Natriumhydroxyd in 75 ccm Wasser versetzt (2 Mol. + 20%) und 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Man versetzt die Lösung bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Salzsäure, trocknet im Vakuum vollständig ein und extrahiert den Rückstand mit Äther. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird die Äther-Lösung eingedampft und der zurückgebliebene Sirup im Hochvakuum destilliert. Er geht unter 0.3 mm bei 145° unzersetzt über. Man erhält einen wasserklaren Sirup, er ist leicht löslich in Wasser und in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Petroläther und Benzin. Ausbeute nahezu quantitativ.  $[\alpha]_D^{20} = -13.1^\circ$  (Chloroform,  $c = 8.00$ ).

6.355 mg Subst.: 11.975 mg  $\text{CO}_2$ , 4.470 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_8$  (234.14). Ber. C 51.25 H 7.74. Gef. C 51.39, H 7.84.

Zur Umwandlung in die 1.2-Aceton-3.5.6-trimethyl-glucofuranose werden 5 g des 5-Methyl-äthers in 15 ccm Methyljodid mit 10 g Silberoxyd 10 Stdn. gekocht. Man erhält 5 g Trimethyläther vom Sdp.<sub>12</sub> 138—140°.  $[\alpha]_D^{20} = -27.3^\circ$  (Methanol,  $c = 3.25$ ).

#### 5-Methyl-glucose (IV).

20 g 1.2-Aceton-5-methyl-glucofuranose werden in 200 ccm 10-proz. Essigsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf behandelt man die Lösung mit wenig Tierkohle, filtriert und dampft im Vakuum ein. Zur vollständigen Entfernung der Essigsäure löst man den sirupösen Rückstand in wenig Wasser, dampft im Vakuum nochmals ein und trocknet

schließlich im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd vollkommen aus. Die 5-Methyl-glucose stellt einen farblosen Sirup dar, sie ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther. Ausbeute fast quantitativ. Die Substanz rötet fuchsin-schweflige Säure so schnell wie ein echter Aldehyd, entfärbt Kaliumpermanganat-Lösung in der Kälte momentan und reduziert Fehlingsche Lösung in der Kälte viel schneller als Glucose. Das Reduktionsvermögen wurde nach Bertrand bestimmt. 20 ccm Lösung, enthaltend 41.6 mg Substanz, verbraucht. 8.9 ccm  $n_{10}$ -KMnO<sub>4</sub> = 66.6 mg Cu, entspr. 34 mg Glucose. Das Reduktionsvermögen beträgt also etwa 82% desjenigen der Glucose und hat den gleichen Wert wie das der 6-Methyl-glucose.

Die 5-Methyl-glucose zeigt in wäßr. Lösung keine wahrnehmbare Drehung, in absol. Alkohol  $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$  ( $c = 1.97$ ). Eine Mutarotation konnte nicht beobachtet werden.

4.245 mg Sbst.: 6.755 mg CO<sub>2</sub>, 2.770 mg H<sub>2</sub>O. — 8.215 mg Sbst.: 7.44 ccm  $n_{30}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (194.1). Ber. C 43.27, H 7.11, OCH<sub>3</sub> 15.96.

Gef. „ 43.40, „ 7.30, „ 15.60.

#### Phenylosazon.

1 g 5-Methyl-glucose wird in 10 ccm Wasser mit 2.4 g Phenylhydrazin und der erforderlichen Menge Essigsäure 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Osazon fällt ölig aus, wird aber beim Abkühlen und Reiben bald fest. Es wird aus 40-proz. Alkohol unter Verwendung von Tierkohle 5-mal umgelöst und im Vakuumexsiccator getrocknet. Es besteht, unter dem Mikroskop betrachtet, aus winzigen zu Kügelchen zusammenwachsenen citronengelben Nadelchen. Schmp. unscharf bei 128°. Die Analyse stimmt nicht für die berechnete Formel, das Osazon enthält wahrscheinlich Krystallwasser oder Krystallalkohol, von dem man es ohne Zersetzung nicht befreien kann. Das Osazon zeigt Mutarotation. Anfangsdrehung (30 Min. nach Zugabe des Lösungsmittels):  $[\alpha]_D^{20} = -72.2^\circ$ , Enddrehung nach 5 Stdn.:  $[\alpha]_D^{20} = -64.4^\circ$  (absol. Alkohol,  $c = 0.388$ ).

### 386. Shin-ichiro Fujise, Yosizo Horiuti und Toshio Takahashi: Über die Synthese von 2.3-Dimethyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-fluoren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan.]

(Eingegangen am 17. August 1936.)

Hexahydro-fluoren wurde zuerst nach F. Vock dargestellt<sup>1)</sup>. Durch Hydrierung des Diphensäure-dimethylesters unter hohem Wasserstoffdruck mit Nickel als Katalysator und nachherige Verseifung des Hydrierungsprodukts erhielt F. Vock zwei Hexahydro- und zwei Perhydro-diphensäuren. Die Hexahydro-diphensäure wandelt sich oberhalb von 300° allmählich in gelbes Hexahydro-fluoren um; das Keton liefert ein gut krystallisiertes Semicarbazon. Anfangs dieses Jahres berichteten J. W. Cook und C. L. Hewett<sup>2)</sup> über eine zweite Synthese des Hexahydro-fluorens, und zwar stellten sie das Keton durch Ringschluß des 2-Phenyl-hexahydro-benzoesäurechlorids mit Hilfe der Friedel-Craftsschen Reaktion dar.

<sup>1)</sup> A. 508, 8 [1934].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London 1936, 8.