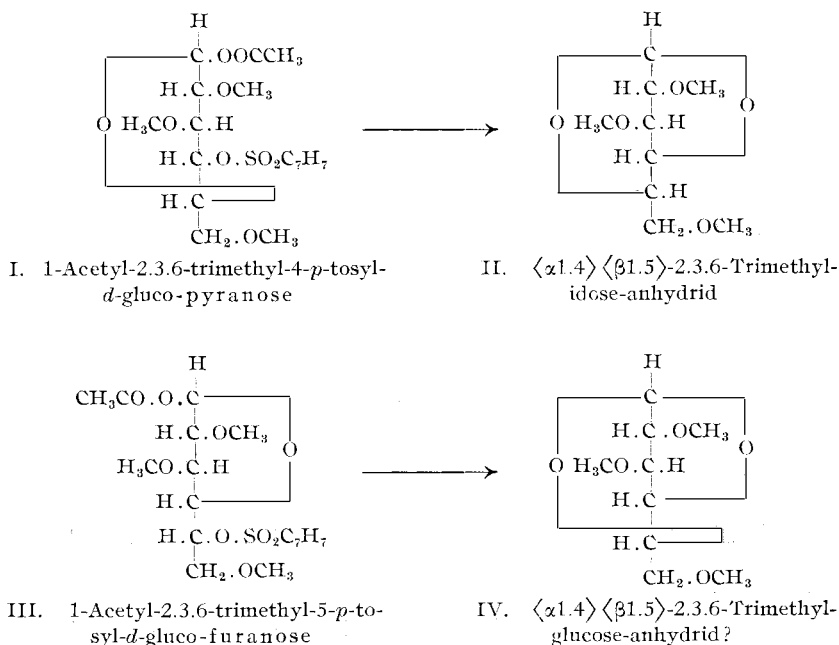


## 28. Kurt Hess und Karl E. Heumann: Über ein weiteres Anhydrid aus 2.3.6.-Trimethyl-glucose (IX. Mitteil. über synthetische Zucker-anhydride\*)).

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie, Abteil. Hess, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 16. Dezember 1938.)

K. Hess und F. Neumann<sup>1)</sup> haben 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-4-tosyl-glucose (I) mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur anhydriert und in einer Ausbeute von 58% d. Th. 2.3.6-Trimethyl-*l*-idose-anhydrid (II) erhalten. Diese Anhydridbildung ist in zweifacher Hinsicht bemerkenswert, denn daraus geht hervor, daß sich im Verlaufe derartiger zum ersten Male von H. Ohle beobachteten Reaktionen auch die glucosidische Gruppe beteiligen kann, und daß Waldensche Umkehrung nicht wie in allen bisher bekannt gewordenen Fällen<sup>2)</sup> am Zucker-Kohlenstoffatom der Tosyl-Gruppe erfolgt ist, sondern an dem die Tosyl-Gruppe tragenden Nachbarkohlen-



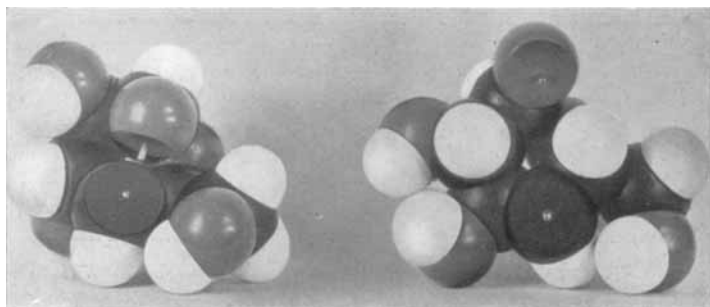
\*) VIII. Mitteil. vergl. K. Hess u. F. Neumann, B. **68**, 1360 [1935]; die vorliegenden Mitteil. sind als Dissertat. v. K. E. Heumann am 15. Dezember 1938 der math.-nat. Fakultät der Universität Berlin eingereicht worden.

<sup>1)</sup> B. **68**, 1369 [1935].

<sup>2)</sup> H. Ohle u. Mitarbb., B. **61**, 1211 [1928]; **62**, 2435 [1929]; **63**, 2905 [1930]; **66**, 525 [1933]; **68**, 601 [1935]; **71**, 2302 [1938]; B. Helferich u. A. Müller, B. **63**, 2142 [1930]; A. Müller, B. **67**, 421 [1934]; **68**, 1094 [1935]; D. S. Mathers u. G. J. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1933**, 1076; G. J. Robertson u. H. G. Dunlop, Journ. chem. Soc. London **1938**, 472; S. Peat u. L. F. Wiggins, Journ. chem. Soc. London **1938**, 1088.

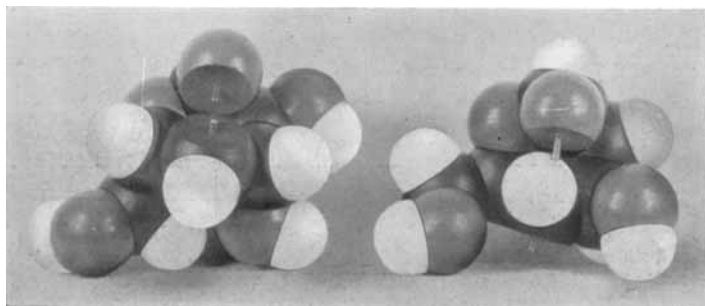
stoffatom<sup>3)</sup>. Zum Vergleich schien es von besonderem Interesse, auch die isomere Furanoseform (1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-glucofuranose, III) der Anhydrisierung zu unterwerfen.

Reagiert das Furanose-tosylat analog dem Pyranose-tosylat, d. h. unter Waldenscher Umkehrung an C<sub>4</sub>, dann wäre ein Trimethylgalaktose-anhydrid zu erwarten, und bei Waldenscher Umkehrung an dem die Tosyl-Gruppe tragenden C<sub>5</sub>-Atom Trimethyl-idose-anhydrid. Findet keine Waldensche Umkehrung statt, so sollte sich 2.3.6-Trimethyl-glucoseanhydrid bilden.



$\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -D-Glucose-anhydrid

$\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.4\rangle$ -D-Glucose-anhydrid



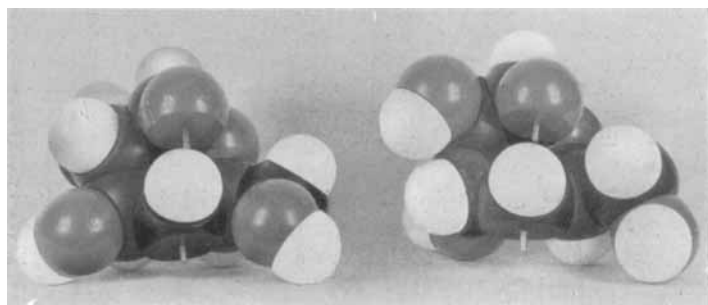
$\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -L-Idose-anhydrid

$\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.4\rangle$ -L-Idose-anhydrid

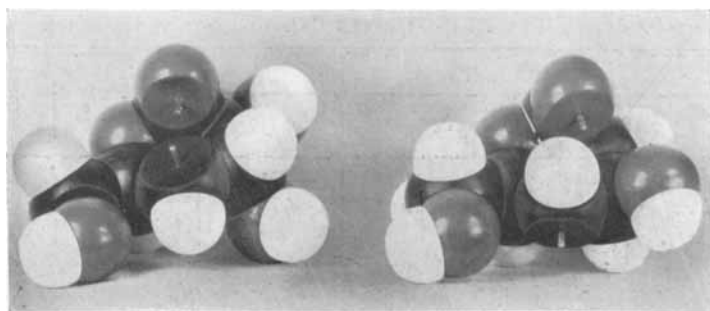
Konstruiert man diese Anhydride am Modell mit Hilfe der Holz-Kalotten von Stuart, dann ergibt sich, daß von den denkbaren Anhydriden nur  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -Trimethyl-idose-anhydrid und  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -Trimethyl-glucose-

<sup>3)</sup> Zu den Ausführungen von I. C. Irvine u. G. J. Robertson (Rec. Trav. chim. Pays-Bas **57**, 580 [1938]; vergl. auch F. E. Percival u. E. G. V. Percival, Journ. chem. Soc. London **1938**, 1585) sei bemerkt, daß es zurzeit noch völlig unübersichtlich ist, wann bei Ringschluß-Versuchen an *p*-Tosyl-Estern von Zuckern durch alkalische Medien Waldensche Umkehrung eintritt, und wann nicht. Die Versuche von K. Hess und F. Neumann über die Bildung von 2.3.6-Trimethyl-L-idose-anhydrid aus 2.3.6-Trimethyl-glucose sowie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen vermuten, daß für diese Frage die sterischen Verhältnisse der zu erwartenden Anhydride eine Rolle spielen. Ferner sei betont, daß der Nachweis der Idose im Falle der Anhydridbildung aus 2.3.6-Trimethyl-4-tosyl-D-glucopyranose völlig einwandfrei erbracht worden ist.

anhydrid sterisch möglich sind. Die Galaktose-anhydride mit  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$  und  $\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.4\rangle$  sind sterisch nicht möglich<sup>4)</sup>. Vergl. die abgebildeten Kalottenmodelle. Bildet sich also bei der Einwirkung von  $\text{NaOCH}_3$ -Methanol auf das in Frage stehende Furanose-tosylat (III) überhaupt ein 'Trimethyl-hexose-anhydrid, dann ist auf Grund der sterischen Überlegungen kaum ein anderes Anhydrid zu erwarten als das schon von Hess und Neumann beschriebene  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -l-Idose-anhydrid<sup>5)</sup> oder das bisher noch unbekannte<sup>6)</sup> bzw. noch nicht sichergestellte<sup>7)</sup>  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -d-Glucose-anhydrid. Wir haben festgestellt, daß bei der Einwirkung von Natriummetylat auf 1-Acetyl-2.3.6-tri-



$\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.4\rangle$ -d-Galaktose-anhydrid     $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -d-Galaktose-anhydrid



$\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -l-Altrose-anhydrid     $\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.4\rangle$ -l-Altrose-anhydrid

methyl-5-tosyl-glucofuranose Acetyl und Tosyl sehr leicht unter Bildung eines Trimethyl-hexoseanhydrids abgespalten werden. Die Ausbeute an reinem, sehr schön krystallisierendem Anhydrid (Schmp.  $+8.7^\circ$ ) ist 10—12% d. Theorie.

Die verhältnismäßig niedrige Ausbeute ist im wesentlichen dadurch bedingt, daß die Acetyl-Gruppe in dem Furanosetosylat außerordentlich leicht mit Methanol gegen

<sup>4)</sup> Dies macht verständlich, daß bei der Anhydrierung des Galaktosido-trimethylammonium-bromids nur  $\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.6\rangle$ -Galaktose-anhydrid erhalten wird; vergl. F. Mischeel, B. **62**, 689 [1929].

<sup>5)</sup> vergl. K. Hess u. F. Neumann, l. c.

<sup>6)</sup> K. Hess u. O. Littmann, B. **66**, 774 [1933]; A. **506**, 298 [1933].

<sup>7)</sup> K. Freudenberg u. E. Braun, A. **460**, 288 [1928]; B. **68**, 1988 [1935]; K. Hess u. F. Neumann, B. **68**, 2167 [1935].

Methoxyl ausgetauscht wird (schon beim Auflösen des Tosylates bei Raumtemperatur), so daß bei der Anhydridisierung mit methylalkoholischer Natriummethylat-Lösung stets große Mengen 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methylfuranosid (etwa  $\frac{1}{5}$  der angewandten Substanzmenge) auftreten zuzüglich von etwas daraus durch Verseifung entstandenem 2.3.6-Trimethyl-methylglucosid, die mithin der Anhydridbildung entzogen sind.

Aus der nachfolgenden Abhandlung, die sich mit der Darstellung der sterisch einheitlichen Formen des Trimethyl-methyl-glucofuranosids befaßt, geht hervor, daß die zur Anhydridbildung zur Verfügung stehende 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-glucofuranose ein Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form darstellt, in dem in erster Näherung etwa 70 %  $\beta$ -Form vorhanden sind. Entsprechend den angegebenen Möglichkeiten für die Konstitution des Anhydrids kommt für den Ringschluß nur die  $\beta$ -Form in Frage, so daß es voraussichtlich bevorzugt die  $\alpha$ -Komponente des Präparates ist, die mit Methanol reagiert. Eine Bestätigung dieser Annahme ist durch die Beobachtung gegeben, daß die Präparate mit mehr  $\alpha$ -Form ( $[\alpha]_D^{20}$ :  $+6.5^\circ$  statt  $-17^\circ$ ) Reaktionsprodukte mit höherem Methoxylgehalt liefern bzw. eine geringere Ausbeute an Anhydrid. Außer dem 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methylfuranosid entsteht als Nebenprodukt bei der Anhydridbildung eine bisher noch nicht näher untersuchte sehr empfindliche, gegen Brom stark ungesättigte Verbindung.

Die Eigenschaften des Anhydrids sind in Tafel 1 vergleichsweise mit denen des 2.3.6-Trimethyl-*l*-idose-anhydrids von Hess und Neumann zusammengestellt, wonach eine Identität der beiden Anhydride außer Frage gestellt ist.

Tafel 1.

Eigenschaften des neuen Trimethyl-hexose-anhydrids (1) im Vergleich mit denen des 2.3.6-Trimethyl-*l*-idose-anhydrids (2).

	$[\alpha]_D^{20}$				$n_D^{20}$	Schmp.
	ohne Lösungsm.	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OH	H <sub>2</sub> O		
1	+ 2.84°	— 0.8°	— 1.6°	— 1.8°	1.4699	+ 8.7°
2	+ 111.3°	+ 90.8°	+ 103.6°	+ 114.2°	1.4620 (13°)	nur flüssig

Da die Substanz keine Doppelbindung enthält (beständig gegen Brom) und auch keine freie OH-Gruppe besitzt (beständig gegen Natrium in der Wärme bei 110°, Probe auf Acetylierbarkeit nach Verley und Bölsing negativ), so bleibt auf Grund der vorangehenden Betrachtung am Modell für das Anhydrid die Konstitution des  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -Glucose-anhydrids. Man würde hinsichtlich dieser Folgerung keine Bedenken tragen, wenn nicht bei der Hydrolyse gewisse Komplikationen aufträten, die für ein derartiges Anhydrid zunächst außergewöhnlich erscheinen.

Während sich das Trimethyl-idose-anhydrid sehr leicht z. B. mit 1-proz. Salzsäure (30 Min. bei etwa 95°) zum Zucker aufspaltet, wird das neue Anhydrid erst mit kochender 20-proz. Salzsäure vollständig hydrolysiert (110°, 30 Min.; 30 Min. langes Erwärmen auf 95° ist noch wirkungslos). Das Reaktionsprodukt reduziert stark Fehlingsche Lösung und zeigt die Zusammensetzung einer Trimethylhexose. Das bisher nicht krystallisierte Präparat ist weder mit Trimethyl-*l*-idose noch mit Trimethyl-*d*-glucose identisch (vergl. Nr. 1, 2 und 3 in Tafel 2). Da nach Tafel 2, Nr. 3 und 4, die Auf-

spaltung des Anhydrids mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure bei nachfolgender Verseifung des Acetates zum freien Zucker zu einem Präparat mit einem andern Drehwert aber gleicher Zusammensetzung ( $[\alpha]_D^{20}$ : +9.4°) führt, wird es wahrscheinlich, daß bei der Hydrolyse des Anhydrids Waldensche Umkehrung an C<sub>4</sub> oder C<sub>5</sub>, bzw. an C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub> zugleich eintritt, die von der Natur des Spaltungsreagens abhängt.

Tafel 2. Anhydridbildung aus 2.3.6-Trimethyl-glucose und Vergleich der bei der Hydrolyse der Anhydride entstehenden Trimethylzucker.

Nr.	Anhydrid	Hydrolisierungsbedingungen	Trimethylhexose $[\alpha]_D^{20}$ Wasser, Endwert
1	2.3.6-Trimethyl- <i>l</i> -idose-anhydrid aus 2.3.6-Trimethyl- <i>d</i> -glucopyranose (Hess und Neumann)	1-proz. HCl, 95°, 30 Min.	2.3.6-Trimethyl- <i>l</i> -idose + 98.5°
2	2.3.6-Trimethyl- <i>d</i> -glucose-anhydrid aus 1-Chlor-2.3.6-trimethyl- <i>d</i> -glucopyranose (Freudenberg und Braun)	8-proz. HCl, 100°, 20 Min.	2.3.6-Trimethyl- <i>d</i> -glucose + 70.2° (15°)
3	Neues Anhydrid aus 2.3.6-Trimethyl- <i>d</i> -glucofuranose	20-proz. HCl, 110°, 30 Min.	2.3.6-Trimethyl-hexose -14°
4	Wie 3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Essigsäureanhydrid, 10°, 14 Std. und nachfolgende Desacetylierung	2.3.6-Trimethyl-hexose + 9.4°

Die Natur der bei der Verseifung entstehenden Trimethylzucker konnte noch nicht aufgeklärt werden. Die Entmethylierung mit Bromwasserstoff nach der Methode von Hess und Neumann<sup>8)</sup> führt nur zur Abspaltung von 2 Methylgruppen; bei Verschärfung der Entalkylierungsbedingungen fällt der Methylzucker der Zerstörung und der Bildung huminartiger Stoffe anheim. Es wird versucht, die Konstitution der Trimethylzucker auf andere Weise zu bestimmen.

Das Verhalten bei der Hydrolyse ist für ein Zuckeranhydrid mit zwei Acetalringen sehr auffallend, da bisher derartige Anhydride, wenn auch nicht leicht<sup>9)</sup>, zu den den Anhydriden zugrunde liegenden Zuckern, d. h. ohne Waldensche Umkehrung aufgespalten werden. So entsteht aus Lävoglucosan ( $\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.6\rangle$ -*d*-Glucose-anhydrid) ausschließlich *d*-Glucose und aus  $\langle\alpha 1.5\rangle\langle\beta 1.6\rangle$ -*d*-Galaktose-anhydrid ausschließlich *d*-Galaktose. Das neue Trimethylhexose-anhydrid ähnelt in diesem Verhalten vielmehr dem der Anhydrozucker<sup>10)</sup> (Sauerstoffbrücke zwischen zwei Kohlenstoffatomen, von denen keines acetalartig ist).

<sup>8)</sup> B. 68, 1371 [1935].

<sup>9)</sup> vergl. C. Tanret, Compt. rend. Acad. Sciences 119, 160 [1894], bei Lävoglucosan; F. Micheel, B. 62, 689 [1929], bei Galaktosan.

<sup>10)</sup> Zur Nomenklatur vergl. M. Bergmann, B. 58, 2650 [1925]; J. Josephson, B. 62, 313 [1929]; Anhydrozucker = Anhydridbindung ohne Beteiligung des Acetalkohlenstoffs, Zuckeranhydrid = Anhydridbindung mit Beteiligung des Acetalkohlenstoffs.

Im besonderen sind in der letzten Zeit eine größere Reihe von Anhydrozuckern mit der Sauerstoffbrücke an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen (Äthylenoxyd-Derivate) bekannt geworden, die ebenfalls gegen Säuren verhältnismäßig beständig<sup>11)</sup> sind, und die bei der Aufspaltung — allerdings in erster Linie mit  $\text{NaOCH}_3$  — Waldensche Umkehrung erleiden. G. J. Robertson und H. G. Dunlop<sup>12)</sup> haben bei der Hydrolyse von 2.3-Anhydro-dimethylallose Methylaltrose, S. Peat und I. F. Wiggins<sup>13)</sup> bei der Aufspaltung von 3.4-Anhydro-dimethylallose Methylglucose und H. Ohle und C. A. Schultz aus 3.4-Anhydro-tagatose eine Methylsorbose erhalten.

Es läßt sich aber so gut wie sicher ausschließen, daß in dem neuen Anhydrid ein Anhydrozucker oder im besonderen ein Äthylenoxyd-Zucker (O-Brücke zwischen  $\text{C}_4$  und  $\text{C}_5$ ) vorliegt, da, wie schon erwähnt, das Anhydrid mit Fehlingscher Lösung nicht reagiert (auch nicht bei längerem Kochen), also keine freie Aldehyd-Gruppe besitzen kann, sondern erst nach der Hydrolyse mit Säure Fehlingsche Lösung stark reduziert. Eine Wanderung von  $\text{CH}_3$  bei dem Ringschluß-Versuch, die völlig aus dem Rahmen aller bisherigen Erfahrungen an methylierten Zuckern herausfallen würde, dürfte wohl ebenfalls auszuschließen sein.

Man könnte noch daran denken, daß bei der Ringschluß-Reaktion an der 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-*d*-glucofuranose Waldensche Umkehrung an  $\text{C}_4$  und  $\text{C}_5$  zugleich stattfindet, was zu Trimethyl-altrose-anhydrid führen würde. Die Untersuchung am Modell zeigt, daß von den beiden Altroseanhydriden nur  $\langle\alpha 1.5\rangle \langle\beta 1.4\rangle$ -Altrose-anhydrid möglich ist (vergl. Tafel I). Bildung dieses Anhydrids würde weiter voraussetzen, daß neben Walden-Umkehrung an  $\text{C}_4$  und  $\text{C}_5$  auch noch Umlagerung an  $\text{C}_1$  erfolgt, da sich gezeigt hat, daß bei der Ringschluß-Reaktion die  $\beta$ -Form reagiert; Reaktion der  $\beta$ -Form bedeutet aber für die Anhydridbildung Entstehung eines  $\langle\beta 1.5\rangle$ -Ringes, der für ein Altrose-anhydrid sterisch nicht möglich ist. Entstände das mögliche Altrose-anhydrid, dann sollte erwartet werden, daß die  $\alpha$ -Form bevorzugt reagiert, was nach unseren Beobachtungen nicht der Fall ist.

Berücksichtigt man gegenüber dieser komplizierten Möglichkeit die Konstitution des Ausgangsmaterials im Zusammenhang mit den sterischen Verhältnissen am Modell, so liegt tatsächlich die Annahme der Konstitution des  $\langle\alpha 1.4\rangle \langle\beta 1.5\rangle$ -2.3.6-Trimethyl-glucose-anhydrids für das neue Hexoseanhydrid am nächsten. Diese Konstitution sei aber im Hinblick auf die nur per exclusionem erbrachte Beweisführung zunächst nur mit allem Vorbehalt gegeben.

In diesem Zusammenhang sei die frühere Angabe von K. Freudenberg und E. Braun<sup>14)</sup> erwähnt, nach der bei Einwirkung von Natrium auf 1-Chlor-2.3.6-trimethyl-glucose ein Anhydrid entsteht, das diese Autoren für 2.3.6-Trimethyl- $\langle\alpha 1.4\rangle \langle\beta 1.5\rangle$ -glucose-anhydrid halten. Die Bildung eines Anhydrids konnten aber K. Hess und O. Littmann<sup>15)</sup> trotz oftmaliger Wiederholung der Versuche unter den angegebenen Bedingungen nicht bestätigen, sondern sie erhielten im Verlauf dieser Versuche stets nur 3.6-Dimethyl-glucose-en-(1.2). Die Angabe von Freudenberg und Braun gewinnt

<sup>11)</sup> vergl. H. Ohle u. C. H. Schultz, B. **71**, 2305 [1938].

<sup>12)</sup> Journ. chem. Soc. London **1938**, 472.

<sup>13)</sup> Journ. chem. Soc. London **1938**, 1088.

<sup>14)</sup> l. c.

<sup>15)</sup> l. c.

im Zusammenhang mit dem neuen Glucoseanhydrid und seiner wahrscheinlichen Konstitution insofern Bedeutung, als im Falle einer Bestätigung nach den vorangehenden Ausführungen zwei 2.3.6-Trimethyl-glucose-anhydride existieren würden, die sich außer in den Konstanten auch im chemischen Verhalten wie bei der Hydrolyse (vergl. Tafel 2) nicht unerheblich voneinander unterscheiden.

Eine Erklärung für zwei  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -Glucose-anhydride ist schwer beizubringen. Für das  $\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -Glucose-anhydrid ergibt sich eindeutig nur eine Lage der C-Atome in den Ringen. Isomerie auf Grund von Sessel- und Wannenform kommt nicht in Frage<sup>16)</sup>. Die Atomlage im  $\langle\beta 1.5\rangle$ -Ring entspricht einer dritten von Sessel und Wanne abweichenden Form.

### Beschreibung der Versuche.

$\langle\alpha 1.4\rangle\langle\beta 1.5\rangle$ -2.3.6-Trimethyl-hexose(*d*-Glucose?)-anhydrid.

Wie in der nachfolgenden Mitteilung<sup>17)</sup> erwiesen wird, ist es nach den bisherigen Versuchen nicht möglich, die sterisch einheitliche, für die Anhydridbildung besonders in Frage kommende  $\beta$ -Form der 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-*d*-glucofuranose aus den reinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen des 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methyl-*d*-glucosefuranosids zu gewinnen. Stets wird das gleiche  $\alpha, \beta$ -Gemisch des Acetats erhalten, unabhängig davon, ob man von der reinen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form ausgeht oder einem beliebigen Gemisch beider. Man kann daher ohne weiteres für die Anhydridisierung von dem bei der Glucosidifizierung der 2.3.6-Trimethyl-glucose erhaltenen  $\alpha, \beta$ -Gemisch des 2.3.6-Trimethyl-methylglucofuranosids ausgehen, das nach der angegebenen Vorschrift von Hess und Neumann<sup>17)</sup> tosyliert und acetyliert wird.

In einer Lösung von 25.4 g<sup>18)</sup> von 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-*d*-glucose werden im Laufe von etwa 12 Min. 54 ccm einer 5-proz. Lösung von Natrium in absol. Methanol (1.5 Mol.) unter Turbinieren bzw. gutem Umschütteln durch Tropftrichter zugegeben. Durch die Reaktionswärme erhöht sich dabei die Temperatur bis auf etwa 55°. Die Reaktion erfolgt momentan, indem schon bei Zugabe der ersten Tropfen Abscheidung von Na-Salzen unter gleichzeitiger Verfärbung beobachtet wird. Die Abspaltung der Tosyl-Gruppe erfolgt bei gleichzeitiger Anhydridisierung hier ebenso leicht wie im Falle der Idose-anhydrid-Bildung aus dem Pyranose-tosylat bei Hess und Neumann. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht aber darin, daß bei Verwendung des Furanose-tosylates die Acetyl-Gruppe an C<sub>1</sub> außerordentlich leicht mit Methanol reagiert<sup>19)</sup>, so daß Anhydrid nur dann gebildet wird, wenn, wie oben verfahren, die NaOCH<sub>3</sub>-Methanol-Lösung in die (methanolfreie) Chloroform-Lösung der Substanz gegeben wird und nicht umgekehrt.

<sup>16)</sup> vergl. dagegen die Ausführungen von W. N. Haworth in „Die Konstitution der Kohlenhydrate“, Th. Steinkopff, Dresden 1932, S. 94.

<sup>17)</sup> K. Hess u. K. E. Heumann, B. **72**, 149 [1939].

<sup>18)</sup> Es empfiehlt sich, bei der Reaktion nicht mehr als höchstens 25 g auf einmal zu verarbeiten.

<sup>19)</sup> Daß glucosidisches Acetyl unter Umständen leicht durch OCH<sub>3</sub> ersetzt werden kann, haben auch schon K. Freudenberg und K. Soff beobachtet (vergl. B. **69**, 1245 [1936]).

Nach dem Erkalten wird der Salzniederschlag abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Zur völligen Entfernung der Alkaliverbindungen, im besonderen unverbrauchten Natriummethylats, kann man jetzt wie früher<sup>1)</sup> bei der Darstellung des Idoseanhydrides mit wenig Wasser versetzen und wie üblich aufarbeiten. Für den vorliegenden Fall haben wir es vorgezogen, die trockne Chloroform-Lösung unmittelbar durch Einleiten von Kohlensäure zu neutralisieren, den Salzniederschlag abzufiltrieren und nach dem Eindunsten der Chloroform-Lösung zur Vervollständigung der Salzabscheidung den Chloroform-Rückstand nochmals in etwa 50 ccm trockenem Äther aufzunehmen und wieder zu filtrieren. Der Rückstand der klaren Chloroform-Äther-Lösung beträgt 11.7 g.

Zur Abtrennung des Trimethyl-hexose-anhydrids ist es nicht möglich wie bei der Gewinnung des Idoseanhydrids, diesen Rückstand zur Entfernung hydroxylhaltiger Produkte unmittelbar über Natrium zu destillieren, da dieser im vorliegenden Fall unter diesen Bedingungen offenbar polymerisiert, indem das Präparat zu einer beim Abkühlen glasig erstarrenden, bisher nicht untersuchten Masse umgewandelt wird. Es ist vielmehr notwendig, das Reaktionsprodukt zunächst im Vak. zu fraktionieren.

24.8 g Reaktionsprodukt (aus insgesamt 52.9 g Tosylat) ergeben bei 8-mal  $10^{-4}$  mm etwa 7.1 g einer 1. Fraktion von 64–65° und etwa 9.5 g einer 2. Fraktion von 65–87°, während ein Kolbenrückstand von etwa 8.0 g verbleibt, der auf Grund des  $\text{OCH}_3$ -Gehaltes und Abspaltung der Tosyl-Gruppe durch Reduktion mit Natriumamalgam in 80-proz. Äthanol, wobei sich 2.3.6-Trimethyl-methylglucosid (52.1%  $\text{OCH}_3$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ : +11.8° in Methanol) bildet, aus 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methylglucosid besteht.

Um in der 1. Fraktion schon eine starke Anreicherung an Anhydrid zu erzielen, empfiehlt es sich hierbei, sehr langsam, zweckmäßig unter Verwendung einer Widmer-Kolonnen zu destillieren<sup>20)</sup>. Im vorliegenden Beispiel war die 1. Fraktion im Verlaufe von etwa  $1\frac{1}{2}$  Stdn. erhalten worden (45.35%  $\text{OCH}_3$ ;  $[\alpha]_D^{20}$ : +6.7° in Chloroform;  $n_D^{20}$ : 1.4621<sup>21)</sup>). Die 2. Fraktion zeigt im Durchschnitt einen  $\text{OCH}_3$ -Gehalt von 47.5 und einen wesentlich niedrigeren Brechungsexponenten. Die Herausarbeitung des reinen Anhydrids aus den beiden Fraktionen erfolgt durch eine zweckentsprechende Kombination weiterer fraktionierter Destillation mit einer Trennung durch Ausschütteln der Fraktionen mit Petroläther (Sdp. 33–37°). Es hat sich gezeigt, daß von den in Frage stehenden Reaktionsprodukten (vergl. S. 140) das Anhydrid sowie 2.3.6-Trimethyl-methylglucosid leicht von Petroläther aufgenommen werden, während die empfindliche ungesättigte Verbindung sowie das 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methylglucosid darin nur sehr schwer löslich sind.

Zur Verfolgung der Anreicherung an Anhydrid in den Fraktionen eignet sich besonders gut der Brechungsexponent, der für reines Anhydrid den Wert  $n_D^{20}$ : 1.4699 besitzt und für die empfindliche Substanz, deren Zusammensetzung im übrigen annähernd<sup>22)</sup> die gleiche ist wie für das Anhydrid, den Wert  $n_D^{20}$ :

<sup>20)</sup> Stickstoffstrom.

<sup>21)</sup> Eintauchrefraktometer, unter Verwendung eines Prismas zum Messen von Tropfen.

<sup>22)</sup> Es wurde bisher noch kein Wert darauf gelegt, die ungesättigte Substanz in nachweislich einheitlichem Zustande darzustellen, so daß über die endgültige Zusammensetzung noch keine Aussage gemacht werden kann.



1.4598. Die völlige Abtrennung der empfindlichen Substanz von dem Anhydrid ist nur nach öfterer Wiederholung der Fraktionierung möglich. Da das Nebenprodukt aber sehr leicht mit Brom reagiert und auch Fehlingsche Lösung reduziert, das reine Anhydrid indes gegen diese Reagenzien beständig ist, so ist die Anwesenheit der verunreinigenden Substanz leicht zu erkennen.

Von einem Brechungsindex von etwa 1.4665 an beginnen die Präparate des Anhydrids beim stärkeren Abkühlen zu kristallisieren. In diesem Zustand haben wir sie über Natrium destilliert und schnell rein erhalten.

Bei Verfolgung der angegebenen Arbeitsweise ergeben sich aus 52.9 g 1-Acetyl-2.3.6-trimethyl-5-tosyl-glucofuranose etwa 2.7—3.0 g reines Anhydrid (11—12% d. Th.), etwa 8.9 g 2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-methylglucosid (20% d. Th.) und etwa 12—13 g (50% d. Th.) eines Präparates, das im wesentlichen aus dem ungesättigten bisher nicht näher untersuchten Reaktionsprodukt, vermischt mit etwas 2.3.6-Trimethyl-methylglucosid und Anhydrid, besteht, dessen Abtrennung sich aber nicht mehr lohnt. Das anfallende Tosylat kann nach Rückverwandlung in 1-Acetyl-2.3.6-Trimethyl-5-tosyl-glucofuranose ohne weiteres wieder zur Herstellung von Anhydrid herangezogen werden.

Versuche zur Erhöhung der Anhydrid-Ausbeute durch Abänderung der Versuchsbedingungen führten vorläufig nicht zum Ziel. Bei Verwendung einer 5-proz. Natriumamylat-Lösung in Amylalkohol statt Natriummethylat-Lösung zur Vermeidung des  $\text{OCH}_3$ -Austausches, sowie einer Suspension von trockenem Natriummethylat in Benzol als Reaktionsmedium ergaben sich andersartige Reaktionsprodukte, unter denen das Anhydrid überhaupt nicht oder nur in verschwindender Menge vorhanden war. Auch die Verwendung von acetylfreiem Furanose-tosylat, entspr. den Versuchen von Hess und Neumann an acetylfreiem Pyranose-tosylat, führten im Gegensatz zu dem früheren Ergebnis nicht zur Anhydridbildung. Die glatte Anhydridbildung ist also im Falle der Furanose-Form anscheinend an die Veresterung der Acetalgruppe gebunden (gleichzeitige Abspaltung von Acetyl und Tosyl).

Der Schmelzpunkt des reinen Anhydrids liegt bei  $+8.7^\circ$  (bestimmt aus der unterkühlten Substanz mit Beckmann-Thermometer).

2.3.6-Trimethyl-hexose-anhydrid. 5.044 mg Sbst.: 9.720 mg  $\text{CO}_2$ , 3.580 mg  $\text{H}_2\text{O}$ ; 2.45 mg Sbst.:  $7.26 \times 0.8888$  ccm  $n_{30}^{\text{D}}$ -Thiosulfat:  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$  (204.1). Ber. C 52.88, H 7.89,  $\text{OCH}_3$  45.63. Gef. C 52.58, H 7.94,  $\text{OCH}_3$  45.40.

Sdp.<sub>0.0008</sub>  $34\text{--}35^\circ$ ;  $d_{20}^{\text{D}}$ : 1.162;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1.4699.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $+2.84^\circ$  (1-dm-Rohr, ohne Lösungsmittel);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(-0.03^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 20.67) = -1.8^\circ$  (Wasser);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(-0.03^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 27.19) = -1.6^\circ$  (Methanol);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(-0.01^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 19.47) = -0.8^\circ$  (Chloroform)<sup>22a)</sup>.

Hydroxylgruppenbestimmung nach A. Verley und F. A. Bölsing<sup>23)</sup>: 133.4 mg Sbst., 2 ccm einer Mischung von 8 ccm Pyridin und 2 ccm Essigsäureanhydrid 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt; Verbrauch ohne Substanz 72.68 ccm 0.1261-n. NaOH ( $n_8$ ), Verbrauch mit Substanz 72.52 ccm. Eine OH-Gruppe würde einer Differenz von 5.25 ccm entsprechen.

Die Substanz löst sich klar in heißem und kaltem Wasser. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln, auch in Petroläther, leicht löslich. Gegen

<sup>22a)</sup> Über Molekulargewichtsbestimmungen wird später berichtet.

<sup>23)</sup> B. **34**, 3354 [1901].

kochende Fehlingsche Lösung ist sie vollkommen beständig. Nach 2 Min. langem Kochen mit 20-proz. Salzsäure wird das Anhydrid hydrolysiert und reduziert dann Fehlingsche Lösung nach kurzem Aufkochen sehr stark. Gegen soda-alkalische Permanganat-Lösung ist das Anhydrid zunächst beständig, erst nach längerem Stehenlassen wird die Lösung braunstichig verfärbt. Brom (Chloroform-Lösung) wird nicht entfärbt. Das reine Anhydrid ist beim Sieden über Natrium beständig. Auch beim Erhitzen z. B. nach 4 Stdn. bei 100—105° im zugeschmolzenen Rohr tritt keine Veränderung ein.

### Aufspaltung des Trimethyl-hexose-anhydrids.

Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure: Das Anhydrid läßt sich durch Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure in der Zusammensetzung des Hudsonschen Reagenses (60 ccm Essigsäureanhydrid, 40 ccm Eisessig, 2 $\frac{1}{2}$  ccm konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) glatt aufspalten<sup>24</sup>). 0.7 g Anhydrid werden in 7 ccm dieser Lösung 12 Stdn. bei 0—10° aufbewahrt. Nach dem Eingießen in 50 ccm Eiswasser und etwa 1-stdg. Stehenlassen wird mit je 10 ccm Chloroform 2-mal ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung mit Bicarbonat behandelt, getrocknet und der Chloroform-Rückstand bei  $9 \times 10^{-4}$  mm in der Apparatur von Hess und Neumann<sup>25</sup>), die sich zur quantitativen Erfassung kleiner Mengen besonders gut eignet, destilliert (0.8 g) und zur Abspaltung der Acetyl-Gruppen 2 Stdn. mit 15 ccm 5-proz. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Neutralisieren mit Bariumcarbonat wird mit Chloroform ausgezogen und der Rückstand wie oben destilliert ( $2 \times 10^{-4}$  mm); Ausb. 550 mg (Ber. 580 mg). Das Präparat, das Fehlingsche Lösung stark reduziert, ist ein farbloser, zähflüssiger Sirup, der bisher nicht krystallisierte. Er löst sich klar in kaltem und warmem Wasser, rötet Fuchsin-schweflige Säure nicht und reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte. Mit verd. Natron-lauge tritt sofort Gelbfärbung ein, die beim kurzen Aufkochen in Braunrot-färbung übergeht. Das Präparat entfärbt Brom (Chloroform) nicht. Die Substanz entspricht demnach in ihrem ganzen Verhalten einer Methyl-aldohexose.

5.027 mg Sbst.: 8.855 mg CO<sub>2</sub>, 3.630 mg H<sub>2</sub>O. — 3.30 mg Sbst.: 6.91  $\times$  1.0719 ccm n<sub>30</sub>-Thiosulfat.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (222.27). Ber. C 48.62, H 8.17, OCH<sub>3</sub> 41.8. Gef. C 48.06, H 8.08, OCH<sub>3</sub> 39.6<sup>26</sup>).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.18^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 25.58) = +10.5^\circ$  (Chloroform);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.10^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 16.20) = +9.3^\circ$  (Methanol, Endwert);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.07^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 11.13) = +9.4^\circ$  (Wasser, Endwert).

Das Präparat enthält vermutlich mehrere Raumisomere, die infolge Walden-Umkehrung bei der Aufspaltung entstanden sind.

Salzsäure: 480 mg Anhydrid werden mit 5 ccm Salzsäure (20-proz.) 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Neutralisieren der Reaktionslösung

<sup>24</sup>) Das Reagens ist nur im gealterten Zustand, d. h. nach Umwandlung der Acetyl-schwefelsäure in Sulfoessigsäure zu verwenden; im frischen Zustand führt die Reaktion zu einer teilweisen Entmethylierung (vergl. unten).

<sup>25</sup>) B. 70, 723 [1937]; vergl. Abbild. 2.

<sup>26</sup>) Der zu niedrige OCH<sub>3</sub>-Gehalt ist sehr wahrscheinlich auf eine teilweise Ent-methylierung bei der Aufspaltung zurückzuführen.

mit Bariumcarbonat und Entfärben mit Tierkohle wird mit Chloroform ausgezogen, eingedunstet und getrocknet. Ausbeute an farblosem sirupösen Rückstand 319 mg, ber. 515 mg.

2.82 mg Sbst.:  $7.64 \times 0.8888$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_6H_{18}O_6$  (222.27). Ber.  $OCH_3$  41.83. Gef.  $OCH_3$  41.50.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(-0.13^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 13.66) = -14.3^\circ$  (Wasser).

### Versuche zur Entmethylierung.

Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure: Kommt bei der Aufspaltung des Trimethylanhydrids frisch bereitetes Hudson-Reagens zur Einwirkung (enthaltend Acetyl-schwefelsäure statt Sulfoessigsäure), so erfolgt ebenfalls eine Aufspaltung des Anhydrids, bei der aber gleichzeitig Verlust einer  $OCH_3$ -Gruppe eintritt. Das erhaltene Zucker-Präparat zeigt die Zusammensetzung einer Triacetyl-dimethylhexose. Eine Lösung von 100 mg reinem Trimethylhexose-anhydrid in 1 ccm Hudson-Reagens wurde nach 16-stdg. Stehen (20°) mit Eiswasser zersetzt und wie oben aufgearbeitet.

3.21 mg Sbst.:  $3.22 \times 1.07$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_{14}H_{22}O_9$  (334.23). Ber.  $OCH_3$  18.57. Gef.  $OCH_3$  18.53.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.09^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 18.26) = +9.8^\circ$  (Wasser).

Die bisher nicht krystallisierte Triacetyl-dimethylhexose wurde wie oben mit 5-proz. Salzsäure (Wasserbad, 2 Stdn.) verseift. Der farblose zähe Zuckersirup zeigte die Zusammensetzung einer Dimethylhexose.

2.18 mg Sbst.:  $3.54 \times 1.072$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_8H_{16}O_6$  (208.16). Ber.  $OCH_3$  29.81. Gef.  $OCH_3$  29.32.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.15^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 14.77) = +10.4^\circ$  (Wasser).

Bromwasserstoffsäure: Hess und Neumann<sup>27)</sup> haben beobachtet, daß Methylzucker in Gegenwart von HBr-Wasser und HBr-Essigsäureanhydrid entmethylierbar sind. So gelang es, aus 2.3.6-Trimethyl-idoseanhydrid bei 4-tägig. Einwirkung (0°) von bei  $-18^\circ$  gesättigter Bromwasserstoffsäure in guter Ausbeute (etwa 90% d. Th.), und aus 2.3.6-Trimethyl-glucose bei Einwirkung (10°) von HBr-Essigsäureanhydrid (bei 0° gesättigt) Acetobromglucose (62% d. Th.) zu gewinnen. H. Ohle und K. Tessmar<sup>28)</sup> haben inzwischen festgestellt, daß auch HBr-Eisessig entmethylierende Wirkung auszuüben vermag. Es lag daher nahe, zur Bestimmung des dem Aufspaltungsprodukt des Trimethylhexose-anhydrids zugrunde liegenden Zuckers eine Entmethylierung mit HBr vorzunehmen. Diese gelang indessen nur teilweise, indem sowohl bei Einwirkung von HBr-Wasser als auch bei Einwirkung von HBr-Essigsäureanhydrid nur 2 Methyl-Gruppen abgespalten werden.

500 mg reines Trimethylhexose-anhydrid werden in 2.5 ccm Essigsäureanhydrid mit HBr bei  $-20^\circ$  gesättigt. Nach 23-stdg. Stehenlassen im Bombenrohr bei zunächst  $+10^\circ$  (15 Stdn.), dann bei  $20^\circ$  (48 Stdn.) wurde die dunkeloliv verfärbte Lösung in 30 ccm Eiswasser gegossen, nach etwa 1 Stde. mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Bicarbonat gewaschen und eingedunstet. Der Rückstand wurde sofort in 10 ccm Eisessig zum Austausch des Broms

<sup>27)</sup> B. 68, 1360, 1371 [1935].

<sup>28)</sup> B. 71, 1844 [1938].

mit 1.5 g Silberacetat auf dem Wasserbad erhitzt ( $2\frac{1}{2}$  Stdn., während der das Silberacetat in Portionen von 0.5 g zugegeben wurde). Das Filtrat wurde eingedunstet, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit Bicarbonat durchgeschüttelt und getrocknet. Der Chloroform-Rückstand (350 mg) wurde bei  $9 \times 10^{-4}$  mm (Badtemperatur  $120^\circ$ ) im Destillationsgefäß von Hess und Neumann destilliert, wobei er in Form eines fast farblosen zähen Sirups erhalten wurde (Ausb. 230 mg).

5.94 mg Sbst.:  $2.76 \times 1.072$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_{15}H_{22}O_{10}$  (362.24). Ber.  $OCH_3$  8.57. Gef.  $OCH_3$  8.39.

Die Tetracetyl-monomethylhexose zeigte in Chloroform-Lösung praktisch keinen Drehwert.

Das Acetat wurde mit 5 ccm 5-proz. Salzsäure  $2\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß verseift und wie üblich aufgearbeitet.

4.73 mg Sbst.:  $3.95 \times 1.072$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_7H_{14}O_6$  (194.14). Ber.  $OCH_3$  15.9. Gef.  $OCH_3$  15.4.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(+2.16^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 45) = +72^\circ$  (Wasser).

Die Monomethylhexose krystallisierte bisher nicht, ihre nähere Untersuchung wurde zunächst zurückgestellt. Zu einem Präparat mit gleichen Eigenschaften führte auch die Entmethylierung des Trimethyl-hexose-anhydrids durch wäßrige Bromwasserstoffsäure.

500 mg reines Trimethyl-hexose-anhydrid wurden in 2 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst, die Lösung bei  $-20^\circ$  mit HBr gesättigt und im zugeschmolzenen Rohr bei  $0^\circ$  106 Stdn. stehen gelassen. Im Laufe der Reaktion hatten sich etwa 100 mg huminartiger Substanz abgeschieden, von der nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit wenig Wasser abfiltriert wurde. Nach dem Abdunsten der Hauptmenge HBr (bei  $30^\circ$ , Vorlage etwa  $-80^\circ$ ) wurde die verbliebene Bromwasserstoffsäure mit Silbercarbonat umgesetzt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entsilbert und eingedunstet.

4.65 mg Sbst.:  $3.76 \times 1.072$  ccm  $n_{30}$ -Thiosulfat.

$C_7H_{14}O_6$  (194.14). Ber.  $OCH_3$  15.9. Gef.  $OCH_3$  15.1.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(+0.57^\circ \times 1.5) / (1.0 \times 11.08) = +77.2^\circ$  (Wasser).

Bei Verschärfung der Entmethylierungsbedingungen, wie z. B. bei längerer Reaktionsdauer oder bei höherer Temperatur, wurde die Substanz durch Huminbildung fast völlig zerstört. Unter milderen Bedingungen ergaben sich stets nur Präparate mit höherem  $OCH_3$ -Gehalt als dem einer Monomethylhexose. Bei Verwendung von mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure oder 20-proz. Salzsäure erhaltenen Aufspaltungsprodukten des Anhydrids zur Entmethylierung nach den angegebenen Vorschriften ergab sich ebenfalls Monomethylhexose.