

versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Über Nacht scheiden sich 280 mg *p*-Nitro-anilin-*d*-arabinosid ab, was einer Ausbeute von 20% (auf eingesetztes Oxim ber.) entspricht. Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 206°.

$C_{11}H_{14}O_6N_2$  (270.2) Ber. C 48.88 H 5.21 N 10.36 Gef. C 48.89 H 5.21 N 10.48.

#### Abbau von *d*-Galaktose-oxim zu *d*-Lyxose.

Die Umsetzung erfolgt in dergleichen Weise, wie beim Glucose-oxim-Abbau beschrieben ist. Die Ausbeute ist in diesem Fall etwas besser, wenn nur 1 g Natriumhydrogencarbonat auf 1 g Galaktose-oxim verwendet wird.

Es wurden 370 mg Silbercyanid abgeschieden, was einer Ausbeute von 410 mg *d*-Lyxose (55% d.Th.) entsprechen würde. Da keine Impfkristalle vorhanden waren, gelang es nicht, die *d*-Lyxose selbst krystallisiert zu erhalten. Sie wurde daher als *p*-Nitrilanilin-*d*-lyxosid isoliert. Die Umsetzung wurde wie bei der Gewinnung von *p*-Nitrilanilin-*d*-arabinosid beschrieben vorgenommen. Ausb. 320 mg (23% d.Th., ber. auf *d*-Galaktose-oxim). Aus Wasser lange, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 143–145°.

$C_{11}H_{14}O_6N_2$  (270.2) Ber. C 48.88 H 5.21 N 10.36 Gef. C 48.60 H 5.28 N 10.56.

### 96. Friedrich Weygand, Otto Trauth und Rudolf Löwenfeld: Konstitutionsaufklärung des Thiozuckers der Adenylthiomethylpentose\*).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 23. Mai 1950.)

Es wird gezeigt, daß der Thiozucker der Adenylthiomethylpentose die 5-Methylthio-*d*-ribose ist.

Die Adenylthiomethylpentose wurde erstmalig von I. A. Mandel und E. K. Dunham<sup>1)</sup> 1912, dann von U. Suzuki<sup>2)</sup> 1914 aus Hefe isoliert. Erst 1924 erkannten U. Suzuki, S. Odake und T. Mori<sup>3)</sup>, daß die Zuckerkomponente schwefelhaltig ist. Später trennte man die Adenylthiomethylpentose auch von rohen Vitamin B<sub>1</sub>-Präparaten<sup>3)</sup> und von roher Cozymase<sup>4)</sup> (aus Hefe gewonnen) ab. Bei der sauren Hydrolyse zerfällt sie in 1 Mol. Adenin und 1 Mol. Thiozucker der Zusammensetzung  $C_5H_{12}O_4S$ .

Die bis zum Beginn unserer Untersuchungen über die Konstitution des Thiozuckers gesicherten Tatsachen können nach den Arbeiten von U. Suzuki<sup>2)</sup>, U. Suzuki, S. Odake und T. Mori<sup>3)</sup>, U. Suzuki und T. Mori<sup>5)</sup>, P. A. Levene<sup>6)</sup>, P. A. Levene und H. Sobotka<sup>7)</sup>, A. L. Raymond<sup>8)</sup> sowie G. Wendt<sup>9)</sup> wie folgt zusammengefaßt werden.

Beim Erhitzen mit Salzsäure entsteht Furfurol<sup>3)</sup>, woraus sich das Vorliegen einer linearen C-Kette ergibt. Es handelt sich um eine Pentose, die eine Methylmercapto-Gruppe trägt, denn weder der Zucker selbst noch der leicht daraus erhaltliche Zuckeralkohol geben die für SH-Gruppen spezifischen Reak-

\*) Vorgetragen auf der Chemiedozenten-Tagung in Bonn am 23. 4. 1950.

<sup>1)</sup> Journ. biol. Chem. **11**, 85 [1912].    <sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. Tokio **34**, 1134 [1914].

<sup>3)</sup> Biochem. Ztschr. **154**, 278 [1924].

<sup>4)</sup> H. v. Euler u. K. Myrbäck, Ztschr. physiol. Chem. **177**, 237 [1928].

<sup>5)</sup> Biochem. Ztschr. **162**, 413 [1925].    <sup>6)</sup> Journ. biol. Chem. **59**, 465 [1924].

<sup>7)</sup> Journ. biol. Chem. **65**, 551 [1925].

<sup>8)</sup> Journ. biol. Chem. **107**, 85 [1934].    <sup>9)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **272**, 152 [1942].

tionen<sup>5)</sup>. Eine  $\text{CH}_3\text{S}$ -Gruppe kann nachgewiesen werden<sup>5)</sup>. Die Oxydation mit Salpetersäure<sup>5)</sup> oder mit Jod nach Willstätter-Schudel<sup>19)</sup> liefert eine Sulfoxydecarbonsäure mit der gleichen Anzahl C-Atomen, wie der Zucker sie besitzt. Der Thiomethylpentit<sup>5)</sup> verbraucht nur halb so viel Jod bei der Willstätter-Schudel-Titration wie der Zucker<sup>9)</sup>. Demnach handelt es sich um eine Aldose.

Die Möglichkeiten für die Stellung der Methylmercapto-Gruppe konnte bisher auf die folgende Weise eingeengt werden. Der Zucker gibt ein schön kristallisiertes Phenylsazon unter Erhaltung der Methylmercapto-Gruppe<sup>6)</sup>, die demnach nicht in 2-Stellung stehen kann. Bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat liefert der Thiomethylpentit nur 1 Mol. Formaldehyd<sup>9)</sup>. Würde die Methylmercapto-Gruppe in 3-Stellung stehen, so wären 2 Mol. Formaldehyd zu erwarten. Eine Entscheidung zwischen der 4- oder 5-Stellung konnte jedoch bisher nicht herbeigeführt werden. Dementsprechend konnten auch keinerlei Aussagen über die konfigurative Zugehörigkeit des Zuckers gemacht werden.

Wir haben nun das Phenylsazon (III) des natürlichen Thiozuckers der Perjodatspaltung bei 20° unterworfen<sup>10)</sup>. Bei einem Überschuß an Perjodat werden im Verlaufe von 15 Std. bis zu 8 Oxydationsäquivalente verbraucht. Neben dem Mesoxalaldehyd-bis-phenylhydrazon (V) entstehen keine leicht faßbaren Produkte. Da sich bereits bei Verwendung von nur 2 Oxydationsäquivalenten Perjodat über 50% an V bilden, schlossen wir, daß die Methylmercapto-Gruppe in 5-Stellung stehen müsse<sup>11)</sup>.

Nun ist von A. L. Raymond<sup>8)</sup> bereits gezeigt worden, daß das Phenylsazon der 5-Methylthio-*d*-xylose (= Phenylsazon der 5-Methylthio-*d*-lyxose) mit dem des natürlichen Zuckers nicht identisch ist. Somit bliebe für den natürlichen Zucker nur noch die Konstitution der 5-Methylthio-ribose oder der 5-Methylthio-arabinose übrig. Durch Synthese des zuletzt genannten Zuckers konnte diese Frage entschieden werden.

Wir haben die 6-Methylthio-*d*-glucose (I) in Form ihres Oxims dem Abbau mit 4-Fluor-1,3-dinitro-benzol<sup>12)</sup> unterworfen. Nach der Menge der abgespaltenen Blausäure zu schließen, ging der Abbau mit einer Ausbeute von 20–30% vor sich. Die so erhaltene 5-Methylthio-*d*-arabinose (II) wurde einer Gegenstromverteilung zwischen *n*-Butanol und Wasser unterworfen und so von Salzen und farbigen Nebenprodukten getrennt. Bis jetzt kristallisierte sie noch nicht. Auf papierchromatographischem Wege ergab sich ihre Einheitlichkeit.

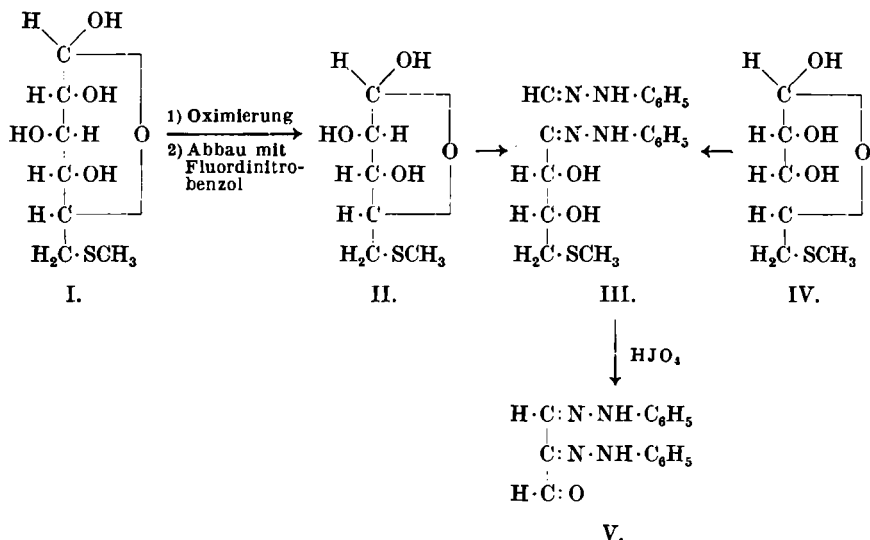
Die 5-Methylthio-*d*-arabinose (II) gab ein Phenylsazon (III), das nach Schmp., Misch-Schmp. und Drehung mit dem des natürlichen Zuckers

<sup>10)</sup> Vergl. die Einwirkung von Perjodat auf Glucose-phenylsazon in der Hitze (P. Karrer u. K. Pfäehler, *Helv. chim. Acta* **17**, 766 [1934]) und bei Zimmertemperatur (E. Chargaff u. B. Magasanika, *Journ. Amer. chem. Soc.* **69**, 1459 [1947]).

<sup>11)</sup> Nach dem, was bisher über die Perjodat-Spaltung bekannt ist, dürfte V nicht entstehen, wenn die Methylmercaptogruppe in 4-Stellung stünde. Offenbar wird der Schwefel der Methylmercaptogruppe oxydiert. Diese Verhältnisse bedürfen noch der Klärung, und wir sind dabei, diese an Modells-substanzen, z. B. dem Methylmercaptoacetaldehyd, herbeizuführen. Adenylthiomethylpentose verbraucht 2 Mol. Perjodat.

<sup>12)</sup> F. Weygand u. R. Löwenfeld, vorstehende Mitteil., B. **83**, 559 [1950].

identisch ist. Das gleiche gilt für die Phenyllosazone der beiden Sulfoxide. Somit stimmen die beiden Zucker in ihren Konfigurationen an den C-Atomen 3 und 4 überein.



Es war nun nur noch zu klären, ob der natürliche Zucker mit der 5-Methylthio-*D*-arabinose identisch ist oder nicht. Da bis jetzt noch keine krystallisierten Vergleichspräparate gewonnen werden konnten<sup>13)</sup>, zogen wir die Papierchromatographie zur Entscheidung heran. Die beiden Zucker unterscheiden sich in ihren  $R_F$ -Werten (synth.: 0.69, nat.: 0.64; Butanol-Wasser; Whatman Nr. 1 Papier) und trennen sich im Mischchromatogramm wieder (s. Versuchsteil).

Damit ist die Konstitution des Thiozuckers der Adenylthiomethylpentose als die der 5-Methylthio-*D*-ribose (IV) aufgeklärt. Da von R. Falconer und J. M. Gulland<sup>14)</sup> auf spektroskopischem Wege bereits gezeigt worden ist, daß der Zuckerrest am Adenin in 9-Stellung haftet, stellt somit die Adenylthiomethylpentose das Adenin-[5-methylthio-*D*-ribofuranosid]-(9) dar. Die Konfiguration am glykosidischen C-Atom ist noch unbekannt.

Wir sind mit der Synthese der 5-Methylthio-*D*-ribose beschäftigt.

Hrn. Dr. F. Mietzsch, Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld, danken wir für die Überlassung von Adenylthiomethylpentose bestens.

### Beschreibung der Versuche.

#### 5-Methylthio-*D*-arabinose (II).

a) Oximierung von 6-Methylthio-*D*-glucose: 1.2 g 6-Methylthio-*D*-glucose<sup>6)</sup> in 4 ccm Alkohol wurden langsam zu einer auf 78° erhitzten Lösung von dem

<sup>13)</sup> Während der Thiomethylpentit aus dem natürlichen Zucker leicht in krystallisierter Form erhalten wurde, war das bei dem 5-Methylthio-*D*-arabit bisher nicht der Fall, obwohl er durch Gegenstromverteilung gereinigt worden war. Auch Animpfen mit dem Pentit aus dem natürlichen Zucker führte keine Krystallisation herbei, woraus sich ein Hinweis auf die Nichtidentität ergibt. <sup>14)</sup> Journ. chem. Soc. London 1937, 1912.

Doppelten der ber. Menge an freiem Hydroxylamin in 10 ccm Alkohol gegeben. Es wurde eine Stde. bei 70° und zwei weitere Stdn. bei 50–60° gehalten. Alsdann wurde das Lösungsmittel und überschüss. Hydroxylamin durch Erhitzen auf dem Wasserbad, zunächst i. Vak. der Wasserstrahlpumpe, dann bei 1–2 Torr. entfernt. Im Oxim-Sirup blieben noch Spuren von Hydroxylamin zurück, die den nachfolgenden Abbau etwas stören.

b) Abbau mit 4-Fluor-1,3-dinitro-benzol<sup>12)</sup>: Der Oxim-Sirup wurde in 10 ccm Wasser gelöst und zu einer Lösung von 1 g Natriumhydrogencarbonat in 30 ccm Wasser unter Einleiten von Kohlensäure gegeben. Bei 60° wurde 20 Min. Kohlensäure eingeleitet, worauf man eine Lösung von 1.5 g 4-Fluor-1,3-dinitro-benzol in 30 ccm Isopropanol (60° warm) zufügte. Dabei trat gewöhnlich Rotfärbung auf, bedingt durch einen kleinen Gehalt an freiem Hydroxylamin, die aber langsam einer Gelborangefärbung Platz machte, wenn der Hydroxylamingehalt nicht zu groß war. Dem Ansatz wurde eine Probe entnommen, diese 1 Min. zum Sieden erhitzt und wieder zugefügt<sup>12)</sup>. Unter Einleiten eines lebhaften Kohlensäure-Stroms wurde die Temperatur 2 Stdn. zwischen 50 und 70° gehalten. In der mit Silbernitrat beschickten Vorlage schieden sich 220 mg Silbercyanid ab, entsprechend 300 mg (29% d. Th.) gebildeter 5-Methylthio-*d*-arabinose.

Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure auf  $p_H$  4 wurde das gebildete Dinitrophenol abfiltriert und die Lösung 3 mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Neutralisieren mit verd. Natronlauge dampfte man die wäbr. Lösung i. Vak. bis auf 5 ccm ein und schüttelte den Zucker mit *n*-Butanol (4 mal mit je 30 ccm) aus. Die Butanol-Lösung wusch man mit 5 ccm Wasser und schüttelte das Waschwasser 1 mal mit 30 ccm *n*-Butanol aus. Die vereinigten Butanol-Lösungen dampfte man i. Vak. ein, löste den Rückstand in 10 ccm Wasser und schloß eine Gegenstromverteilung zwischen *n*-Butanol und Wasser in einem einfachen Gegenstromverteilungsapparat<sup>15)</sup> an. Acht Verteilungen wurden vorgenommen; gefärbte Nebenprodukte befanden sich in den Röhren Nr. 6, 7 und 8, der Zucker hauptsächlich in den Röhren Nr. 2, 3, 4 und 5, deren Inhalt i. Vak. von den Lösungsmitteln befreit wurde. Es hinterblieb ein Sirup, der bis jetzt nicht krystallisierte.

Die zuletzt genannte Gegenstromverteilung wurde auch bis auf 15 Röhren ausgedehnt, was aber keinen Vorteil brachte.

5-Methylthio-*d*-arabinose-phenylosazon (III): Dieses wurde aus sirupöser 5-Thiomethyl-*d*-arabinose mit Phenylhydrazin-hydrochlorid + Natriumacetat in essigsaurer wäbr. Lösung durch 1-stdg. Erhitzen auf 80° sofort krystallisiert erhalten. Nach Umkrystallisieren aus 50-proz. und aus 96-proz. Alkohol schöne gelbe Prismen vom Schmp. 160–161°. Der Misch-Schmp. mit dem Phenylosazon des Thiozuckers der Adenylthiomethylpentose vom Schmp. 160–161° zeigte keine Erniedrigung.

$C_{18}H_{22}O_2N_4$  (358.4) Ber. C 60.33 H 6.14 N 15.64 S 8.94

Gef. C 60.12 H 6.17 N 15.44 S 8.62.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.13^\circ \times 100/0.5 \times 0.222 = +117^\circ$  (synthet. Osazon);

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.12^\circ \times 100/0.5 \times 0.204 = +118^\circ$  (Osazon des natürl. Zuckers).

Lösungsmittel: 3.5 ccm absol. Alkohol mit Boraxlösung auf 5 ccm aufgefüllt; Boraxlösung: 2 ccm bei 18° gesätt. Boraxlösung + 38 ccm Wasser.

Phenylosazon des Methyl-*d*-arabinosyl-(5)-sulfoxyds: 5-Methylthio-*d*-arabinose wurde in wenig Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur tropfenweise mit Brom versetzt, bis die Bromfarbe bestehen blieb (vergl. die analoge Oxydation des natürl. Zuckers<sup>5)</sup>). Das überschüss. Brom wurde durch einen Luftstrom entfernt, worauf aus dem so erhaltenen 5-Methyl-*d*-arabinosyl-(5)-sulfoxyd mit Phenylhydrazin das Phenylosazon gewonnen wurde. Nach Umkrystallisieren aus 96-proz. Alkohol feine gelbe Nadelchen vom Schmp. 223–224°. Der Misch-Schmp. mit dem Sulfoxyd-phenylosazon des natürl. Zuckers vom gleichen Schmp. zeigte keine Erniedrigung.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.05^\circ \times 100/0.5 \times 0.232 = +43^\circ$  (synthet. Osazon);

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.05^\circ \times 100/0.5 \times 0.204 = +49^\circ$  (Sulfonylosazon des natürl. Zuckers).

Lösungsmittel: 3 ccm absol. Alkohol + wasserfreies Pyridin auf 5 ccm.

<sup>15)</sup> F. Weygand, Chem.-Ingen.-Techn. 22, 213 [1950].

Papierchromatographischer Vergleich von 5-Methylthio-*d*-arabinose mit dem Thiozucker der Adenylthiomethylpentose<sup>6)</sup>.

Lösungsmittel: Organ. Phase eines *n*-Butanol-Wasser-Gemisches; Papier: Whatman Nr. 1; Temp. 15–18°.

Da sich in Vorversuchen zeigte, daß die Wanderungsgeschwindigkeiten der beiden Zucker groß und die  $R_F$ -Werte ziemlich ähnlich sind, wurde absteigend mit über 1 m langen Papierstreifen, die mit der Nähmaschine zusammengenäht waren, gearbeitet. Die Entwicklung der Chromatogramme geschah mit 3.4-Dinitro-benzoesäure<sup>16)</sup> oder Silbernitrat in Ammoniak<sup>17)</sup>. Nach etwa 40 Stdn. Laufzeit wurde für den synthet. Zucker ein  $R_F$ -Wert von 0.69 und für den natürl. von 0.64 gemessen. In mehreren Chromatogrammen ergab sich ein Verhältnis der  $R_F$ -Werte natürl. Zucker/synthet. Zucker = 0.93–0.94. Im Mischchromatogramm trennten sich beide Zucker wieder. Damit ist die Nichtidentität der beiden Zucker bewiesen.

### 97. Burckhardt Helferich und Hermine Liesen †: Zwei desmotrope Formen des 2-Benzoyloxy-benzylalkohols, ein neuer Fall von Ring-Ketten-Tautomerie.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingegangen am 2. Juni 1950.)

Die beiden in der Literatur beschriebenen Formen des Monobenzoyl-saligenins werden als Desmotrop-tautomere erkannt und charakterisiert.

Für das am phenolischen Hydroxyl benzylierte Saligenin, den 2-Benzoyloxy-benzylalkohol (II)<sup>1)</sup>, finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. G. Vavon<sup>2)</sup> stellte die Verbindung durch Hydrierung von Benzoyl-salicylaldehyd mit Wasserstoff und Platin her und beschreibt sie als eine krystalline Substanz vom Schmp. 66°. C. Hart u. A. D. Hirschfelder<sup>3)</sup> erhielten beim Umsatz von Kaliumsaligenat mit Benzoylchlorid ein nicht krystallisierendes Öl, das sich beim Destillieren i. Vak. zersetzte.

Versuche, die mit dem Salicin zusammenhängen und die später veröffentlicht werden sollen, führten uns auf diese Widersprüche, die wir im folgenden klären möchten.

Die Wiederholung der Hydrierung von Benzoyl-salicylaldehyd (I), diesmal mit Raney-Nickel, ergab das gleiche Resultat, wie es Vavon erhalten hatte, eine krystalline Substanz vom Schmp. 66° und der nochmals durch Analyse bestätigten Zusammensetzung eines Benzoyl-saligenins. Da die Verbindung sich glatt mit Pyridin und Benzoylchlorid in das schon bekannte Dibenzoyl-saligenin (III)<sup>3)</sup> überführen läßt, so liegt offenbar, will man keine Benzoylwanderung während der Hydrierung annehmen, der gewöhnliche 2-Benzoyloxy-benzylalkohol (II) vor.

Ein zweiter, chemisch scheinbar ebenso eindeutiger Weg führte aber zu einem anderen Produkt. Wird Benzoyl-*o*-kresol (IV) in Chloroform mit Brom

<sup>16)</sup> F. Weygand u. H. Hofmann, B. **83**, 405 [1950].

<sup>17)</sup> S. M. Partridge, Nature (London) **158**, 270 [1946]; Biochem. Journ. **42**, 238 [1948].

<sup>1)</sup> „Benzoyl[Phenol]-saligenin“.

<sup>2)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **154**, 360 [1912].

<sup>3)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **43**, 1688 [1921].