

94. Burekhardt Helferich und Egon von Gross: Eine neue Methode zur Maskierung der Oxygruppen an C¹ und C² in Aldo-pyranosen*)

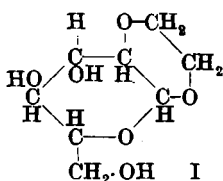
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 7. März 1952)

An Triacetyl-*d*-glucal kann Phenanthrenchinon addiert werden zu einem Phenanthrenhydrochinon-*d*-glucosid-anhydrid. Durch Behandlung mit Ozon läßt sich aus diesem Diphensäure abspalten und die Glucose in guter Ausbeute zurückgewinnen.

Vor einigen Jahren wurden innere Anhydride von Glykosiden des Glykols beschrieben¹⁾, denen man auf Grund ihrer Entstehung und ihres Verhaltens die Formel I zuerteilen konnte.

Der Dioxanring ist in diesen Substanzen so stabil, daß eine Abspaltung des Glykols von der Oxygruppe an C¹ (Glucosid-Bindung) und erst recht von der Oxygruppe an C² (Ätherbindung) nicht gelingt. Die Glucose kann nicht wieder regeneriert werden, weshalb diese Glykol-glykosid-anhydride als Zwischenprodukte von Zucker-Synthesen nicht brauchbar sind.



In der Monoaceton-*d*-glucose hat man zwar ein Glucose-Derivat, in dem die Oxygruppen an C¹ und C² maskiert sind. Aber dieses leitet sich von der Furanoseform ab, enthält also gerade die für Synthesen besonders interessierende Oxygruppe in 4-Stellung nicht frei.

Auf einem ganz anderen Weg gelang es nun doch, die Oxygruppen an C¹ und C² der Gluco-pyranose zu „maskieren“. Triacetyl-*d*-glucal (II) addiert Phenanthrenchinon (III), ähnlich wie dies besonders nach den Arbeiten von A. Schönberg und seinen Mitarbeitern²⁾ auch andere ungesättigte Verbindungen tun. Diese Reaktion geht unter dem Einfluß des Lichts einer Quecksilber-Lampe vor sich. Sie kann wesentlich verbessert werden durch den Zusatz kleiner Mengen von Azodiisobuttersäure-dinitril³⁾. Die genauere Untersuchung der Addition mit dem Ziel, die Ausbeute noch zu verbessern, ist im Gang.

Die auf Grund der Entstehungsreaktion wahrscheinliche Formel eines Phenanthrenhydrochinon-triacetyl-*d*-glucopyranosid-anhydrids (IV) wird durch die bisherigen Reaktionen der Substanz bestätigt. Die drei Acetyl-Gruppen lassen sich auf die übliche Weise durch Umestern an Methanol abspalten zu dem acetylfreien Glucosid-anhydrid, das bei Reacetylierung das Triacetat glatt zurückliefert. Der im *d*-Glucal bewiesene Pyranring ist, wenn keine Umlagerung

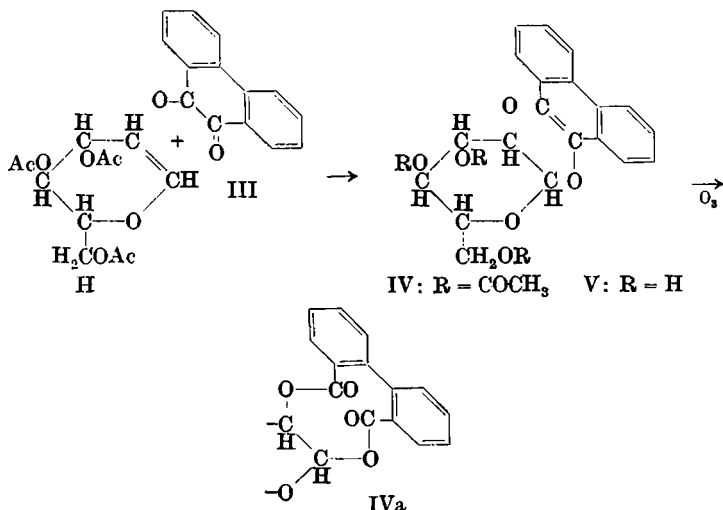
*) Herrn Geheimrat Professor Dr. Dr. h. c. Heinrich Wieland zu seinem 75. Geburtstag.

¹⁾ B. Helferich u. Johanna Werner, B. 75, 949, 1446 [1942], 76, 595 [1943].

²⁾ Z. B. A. Schönberg, Journ. chem. Soc. London 1951, 1364; A. Mustafa, Journ. chem. Soc. London 1951, 1034.

³⁾ K. Ziegler, Angew. Chem. 61, 178 [1949]; A. 567, 141 [1950]; F. M. Lewis u. M. G. Matheson, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 747 [1949].

bei der Addition eingetreten ist, auch in dem neuen Produkt enthalten. Die entacetylierte Verbindung V kann auch ohne Isolierung des Triacetats direkt gewonnen werden.



Bei der Anlagerung an *d*-Glucal, in dem die Kohlenstoffatome 1 und 2 nicht asymmetrisch sind, können stereoisomere Formen durch Wiederentstehen der Asymmetrie auftreten. Soweit man aus der ziemlich hohen positiven Drehung des neuen Glucosid-anhydrids schließen darf, scheint die α -Konfiguration am Kohlenstoffatom 1 die wahrscheinliche zu sein. Die wiedererstehende Asymmetrie am Kohlenstoffatom 2 kann zur Bildung sowohl von *d*-Glucose- wie von *d*-Mannose-Derivaten Veranlassung geben. Da aber bei der weiter unten beschriebenen Spaltung nur *d*-Glucose – in guter Ausbeute – nachgewiesen werden konnte, da papierchromatographisch ebenfalls nur *d*-Glucose und keine Mannose festgestellt wurde, so scheint die Anlagerung praktisch ausschließlich das Glucose-Derivat zu ergeben.

Das Glucosid-anhydrid ist gegenüber Alkalien und Säuren ebenso beständig wie die früher beschriebenen Glykol-glykosid-anhydride. Hinzu kommt die geringe Löslichkeit in Wasser auch der entacetylierten Verbindung. Eine definierte Abspaltung des Phenanthrenrestes mit Säuren war von vornherein nicht zu erwarten. Aber auch die Abhydrierung des Phenanthrens, die wegen der Ähnlichkeit mit Benzylglucosid und Benzyläther eine gewisse Möglichkeit zu haben schien, führte nicht zum Ziel.

Dagegen gelang es erstaunlich glatt, durch Ozon und daran sich anschließende Entacetylierung zur *d*-Glucose zurückzukommen. Aus dem Phenanthrenanteil entsteht dabei Diphenensäure (die in einer Ausbeute von 75 % d. Th. isoliert wurde), so daß als – nicht rein isoliertes – Zwischenprodukt (IVa) eine *d*-Glucose angenommen werden kann, in der die Oxygruppen an C¹ und C² mit Diphenensäure, die Oxygruppen an C³, C⁴ und C⁶ mit Essigsäure verestert sind.

Danach greift das Ozon in erster Linie die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10 (als Doppelbindung) an.

Die *d*-Glucose konnte als kristalline Substanz isoliert werden. Dabei ergab die polarometrische Bestimmung 85% d.Th., die Bestimmung durch Vergärung 82% d.Th., die jodometrische Titration etwa 75% d.Th. und die Wägung des kristallisierten Produktes etwa 78% d.Th. in für präparative Zwecke befriedigender Übereinstimmung.

In dem neuen Phenanthrenhydrochinon-*d*-glucosid-anhydrid sind nur die Oxygruppen an C³, C⁴ und C⁶ unbesetzt, diejenigen an C¹ und C² (und C⁵) chemisch sehr stabil, aber doch wieder abspaltbar maskiert. Daß die weitere Maskierung von wahrscheinlich zwei Oxygruppen gelingt, konnte durch Kondensation mit Paraldehyd zu einer kristallisierten Verbindung vom Schmp. 264 bis 266° nachgewiesen werden. Über diese und ähnliche Substanzen und ihre Verwendung zu Synthesen soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Daß auch andere Aldosen zu der analogen Reaktion befähigt sind, wurde durch die Addition von Phenanthrenchinon an Triacetyl-*d*-galaktal zu einem ebenfalls kristallisierten Produkt bewiesen, dem wir, zunächst mit Vorbehalt, in Analogie zu dem Glucose-Derivat die Formel eines Phenanthrenhydrochinon-*d*-galaktosids geben. Auch in ihm wurden drei Oxygruppen durch Acetylierung nachgewiesen.

Beschreibung der Versuche

Phenanthrenhydrochinon-triacetyl-*d*-glucosid-anhydrid (IV)

In einer Lösung von 9.8 g (entspr. 1 Mol.) Triacetyl-*d*-glucal in 500 ccm Benzol werden 7.5 g (entspr. 1 Mol.) Phenanthrenchinon suspendiert und die Lösung mit einer Labortauchlampe („Hanau“ S 81) bei aufgesetztem Rückflußkühler, da die Mischung rasch bis zum Sieden erhitzt wird, bestrahlt. Das Chinon geht allmählich in Lösung, die Lösung färbt sich dabei braun. Nach 100 Stdn. Bestrahlung wird die durch Filtrieren geklärte Lösung i. Vak. zum Sirup eingedampft und dieser, noch warm, mit 100 ccm Methanol aufgenommen. Im Lauf einiger Stunden kristallisiert bei niedriger Temperatur das Additionsprodukt in farblosen verfilzten Nadeln aus; Ausb. an diesem Rohprodukt 5.6 g (32.5% d.Th.). Durch mehrfaches Umfällen aus 50 ccm heißem Essigester mit 50 ccm Methanol kann die Substanz gereinigt werden. Sie schmilzt bei 206–207° (unkorr., Kupferblock). Sie ist sehr leicht löslich in Chloroform, leicht in Essigester, Aceton, Benzol und Dioxan, schwerer in Methanol und Äther, so gut wie unlöslich in Wasser. $[\alpha]_D^{25} : +2.04^\circ \times 5/0.120 \times 1 = +85.0^\circ$ (Chloroform).

C₂₆H₂₄O₉ (480.5) Ber. C 64.99 H 5.03 CH₃CO 26.87 Gef. C 65.02 H 5.12 CH₃CO 26.51

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung nicht, auch nicht nach dem Kochen mit konz. Salzsäure in Eisessig. Mit konz. Schwefelsäure zeigt sie dunkelviolette Halochromie.

Phenanthrenhydrochinon-*d*-glucosid-anhydrid (V)

5 g der Triacetylverbindung werden in 12.5 ccm Chloroform bei –18° mit 12.5 ccm einer (titrierten) Natriummetholat-Lösung (aus 2 g Na und 100 ccm Methanol) versetzt und etwa 10 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Der ziemlich feste Brei wird dann mit 15 ccm Wasser und der ber. Menge 2 n H₂SO₄ durchgeschüttelt; die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 3.3 g (fast 90% d.Th.). Nach dem Umkristallisieren aus 150 ccm *n*-Butanol erhält man die reine Substanz in feinen weißen Nadeln vom Schmp. 254–255° unter Zersetzung und Verfärbung, nach vorherigem Sintern (Kupferblock, uncorr.). $[\alpha]_D^{25} : +3.21^\circ \times 5/0.1889 \times 0.5 = +169.9^\circ$ (in Pyridin).

C₂₀H₁₈O₈ (354.3) Ber. C 67.85 H 5.11 O 27.1 Gef. C 68.05 H 5.41 O 26.44

Die Substanz ist recht schwer löslich in Wasser, ebenso in den meisten organ. Lösungsmitteln außer in Dioxan, Tetrahydrofuran und Pyridin. Ihre Reacetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin führt glatt zu dem Triacetat zurück.

Sie kann direkt, ohne Isolierung des Triacetats (IV), erhalten werden durch Entacetylieren des Sirups, der bei der oben beschriebenen Darstellung von IV nach dem Verdampfen der bestrahlten Lösung zurückbleibt. Die Reinigung von den Nebenprodukten ist dabei besonders leicht, da diese entweder in Chloroform oder in Wasser löslich sind (s. die folgende Vorschrift).

Darstellung des Phenanthrenhydrochinon-*d*-glucosid-anhydrids (V)
ohne Isolierung des Triacetats

Der Ansatz und die Durchführung der Reaktion ist zunächst so, wie eben für die Darstellung des Triacetats IV beschrieben ist. Nur wird zu Anfang und nach etwa 60 Stdn. je 0.1 g Azodiisobuttersäure-dinitril³⁾ zugegeben und im ganzen 134 Stdn. bestrahlt (und rückgekocht). Nach dem Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der sirupöse Rückstand in 30 ccm Chloroform aufgenommen, durch Zusatz von 30.0 ccm einer titrierten Natriummethylat-Lösung (aus 2 g Na und 100 ccm Methanol) und 12stdg. Aufbewahren bei 0° entacetyliert, sodann die Mischung mit 50 ccm Wasser und der ber. Menge $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ gut durchgeschüttelt. Die dabei abgeschiedenen Kristalle des Phenanthrenhydrochinon-*d*-glucosid-anhydrids werden von dem Flüssigkeitsgemisch abgesaugt; Ausb. 6.4 g (etwa 50% d.Th.).

Spaltung des Phenanthrenhydrochinon-triacetyl-*d*-glucosid-anhydrids (IV)
mit Ozon

2.4 g (0.005 Mol) des Triacetats IV werden in 25 ccm Essigester gelöst und nach Zugabe von 10 ccm Eisessig und 1 ccm Wasser, unbekümmert um die wiedererfolgende Abscheidung, bei -15° mit einem ozonhaltigen Sauerstoffstrom (2.3-proz., etwa 12 l je Stde.) 30 Min. ozonisiert; dabei geht die Substanz in Lösung. Um die Reaktion möglichst noch zu vervollständigen, wird zuletzt noch weitere 10 Min. bei 0° Ozon eingeleitet, die Lösung von den letzten ungelösten Anteilen abgesaugt, durch zweimaliges Eindampfen i. Vak. mit je 50 ccm Toluol die Essigsäure und das Wasser azeotrop entfernt und schließlich ganz zum - gelblichen - Sirup eingedampft. Dieser wird, nach dem Trocknen im Vak.-Exsiccator über Diphosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd (bei Zimmertemp.), zur Entacetylierung in 10 ccm Chloroform mit 10.0 ccm einer etwa 2-proz., genau titrierten Natriummethylat-Lösung 5 Stdn. bei 0° aufbewahrt und die Mischung - ein ziemlich fester Brei - mit 10 ccm Wasser und mit der auf das Natriummethylat ber. Menge $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ gut durchgeschüttelt. Dabei trennt sich die Mischung in eine helle, wäßrige und eine gelbliche Chloroform-Schicht.

Die untere, gelbliche Chloroform-Schicht wird zum Sirup eingengt, der in ihr enthaltene Diphensäureester mit Kaliumhydroxyd in Methanol auf dem Wasserbad verseift und aus der Lösung der Kalisalze nach Zusatz von Wasser durch Ansäuern mit Salzsäure die Diphensäure ausgefällt. Ausb. 0.9 g (75% d.Th.); Schmp. 225-227° (unkorr., Kupferblock).

Die obere nur sehr wenig farbige wäßr. Schicht wird i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Lösung auf 25.0 ccm aufgefüllt. Die Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +1.62° im 1 dm-Rohr entspricht einem Gehalt von 0.77 g *d*-Glucose (85.6% d.Th.).

Die Papierchromatographie eines Tropfens der Lösung mit Butanol-Äthanol-Wasser (5:1:4) ergab nur *d*-Glucose und keine *d*-Mannose in nachweisbaren Mengen. In einem Teil der Lösung wurde im Gärungssaccharometer der Gehalt der Lösung an Traubenzucker zu 2.96% bestimmt, das sind 82% d.Theorie. Die Titration nach Willstätter-Schudel ergab, auf die ganze Lösung umgerechnet, 75% d.Theorie.

Die restliche wäßr. Lösung wurde i. Vak. verdampft, der zurückbleibende Sirup mit Methanol warm extrahiert, bis der ungelöste Anteil Fehlingsche Lösung nicht mehr reduzierte, und die Methanol-Lösung eingedunstet. Es wurden erhalten 0.7 g Glucose (umgerechnet auf die ganze Menge = 77.7% d.Th.).

Phenanthrenhydrochinon-*d*-galaktosid-anhydrid

19 g Triacetyl-*d*-galaktal (etwa 90-proz.) werden in 500 ccm eines Gemisches gleicher Teile Benzol und Ligroin unter Rückfluß 72 Stdn. durch eine Labortauch-

lampe („Hanau“ S 81) bestrahlt. Dabei wird zur Beschleunigung der Reaktion zu Anfang und nach etwa 36 Stdn. je 0.1 g Azodiisobuttersäure-dinitril³⁾ (Porofor N „Bayer“) zugegeben. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der zurückbleibende Sirup mit 35 ccm Chloroform aufgenommen, durch Zusatz von 35 ccm einer titrierten Natriummethylat-Lösung, etwa 10 Stdn. bei 0°, entacetyliert und dann die Mischung gut mit 50 ccm Wasser und der ber. Menge $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ durchgeschüttelt. Die dabei abgetrennten Kristalle der Verbindung – 3.7 g (etwa 22% d.Th.) – werden von dem Flüssigkeitsgemisch abgesaugt und aus Tetrahydrofuran, durch Zusatz von Ligroin bis zur beginnenden Trübung, umkristallisiert. Die Substanz bildet prismatische Nadeln, die bei 264–267° (unkorr., Kupferblock) schmelzen und mit konz. Schwefelsäure violettrote Halochromie zeigen. Zur Analyse und Bestimmung der opt. Drehung wurde i. Vak. über Diphosphorpentoxyd bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{25} : +0.21^\circ \times 5/0.0090 \times 1 = +117^\circ$ (in Pyridin). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (372.4) Ber. C 64.5 H 5.41 Gef. C 64.1 H 5.47

Phenanthrenhydrochinon-triacetyl-d-galaktosid-anhydrid

Durch Acetylieren des Galaktosids – 2.1 g in 10 ccm absol. Pyridin mit 10 ccm Acetanhydrid, 24 Stdn. bei Zimmertemperatur, Verdünnen mit 10 ccm Chloroform, Einrühren in Eiswasser, Abtrennen der Chloroformschicht, Nachwaschen der wäßr. Schicht mit Chloroform, Trocknen und Klären der Chloroformauszüge mit Calciumchlorid, dann mit Kohle und Eindunsten des mit 10 ccm Methanol versetzten Filtrats – erhält man die Triacetylverbindung des Triacetyl-galaktosid-anhydrids (Drusen) in einer Ausbeute von 2.2 g (77% d.Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin schmilzt die Substanz bei 220–221° (unkorr., Kupferblock).

Sie ist leicht löslich in Chloroform, Tetrahydrofuran, Aceton, Essigester, Benzol, Äther und heißem Methanol, ziemlich löslich in kaltem Methanol, wenig in Ligroin, so gut wie unlöslich in Wasser. $[\alpha]_D^{25} : +0.55^\circ \times 5/0.0436 \times 1 = +63.1^\circ$ (in Chloroform).

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (480.5) Ber. C 65.94 H 5.03 COCH_3 26.84 Gef. C 64.7 H 5.14 COCH_3 26.63

95. Rudolf Pummerer, Georg Schmidutz und Helmut Seifert: Über Dehydro-tetrachlor-*p*-kresol, ein Radikal mit einwertigem Sauerstoff; XI. Mitteil. über die Oxydation der Phenole*) **)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 11. Februar 1952)

Die Lösungen von Dehydro-tetrachlor-*p*-kresol zeigen keine Disproportionierung zu Chinonmethid und Tetrachlor-*p*-kresol, enthalten daher, da die Disproportionierung nicht als Erklärung für die doppelte Gefrierpunktserniedrigung herangezogen werden kann, etwa zu 90% freie Radikale. Diese reagieren mit Trityl, Dimethylbutadien und Cyclopentadien unter Anlagerung des Tetrachlor-kresoxyls, eines Radikals mit einwertigem Sauerstoff, an den Kohlenstoff. In konz. Lösungen tritt zu über 90% Umlagerung zum Oktachlor-diphenol-äthan ein. Die hell citronengelbe feste Substanz entfärbt sich beim Lagern im Dunkeln, ohne daß die Radikaleigenschaften verschwinden.

Freie Radikale sind heute längst keine valenzchemischen Kuriositäten mehr, sondern haben sich als Reaktionszwischenprodukte und Katalysatoren einen angesehenen Platz bei der Aufklärung bzw. Auslösung organischer Reaktionsverläufe gesichert. So auch bei der Phenoloxydation.

*) Diese und die XII. Mitteilung widme ich in freundschaftlicher Verehrung Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag. R. Pummerer.

**) Vergl. G. Schmidutz, Dissertat. Erlangen 1947; H. Seifert, Dissertat. Erlangen 1950; Vortrag Pummerer, Heidelberg, Angew. Chem. 59, 177 [1947]. X. Mitteil.: R. Pummerer u. Fr. Luther, B. 61, 1102 [1928].