

346. Richard Kuhn und Harry Sobotka: Zur Synthese des Amygdalins.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akad. d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 8. August 1924.)

Auf Grund der bei rascher enzymatischer Hydrolyse zu beobachtenden Mutarotation des Traubenzuckers hat der eine von uns¹⁾ die Biase des Amygdalins, entgegen früheren Anschauungen²⁾, der β -Reihe zugeordnet. Dieser Auffassung haben sich bald darauf W. N. Haworth und B. Wylam³⁾ angeschlossen, denen der Nachweis gelang, daß die Spaltprodukte der per-methylierten Gentiobiose mit denen des Heptamethyl-amygdalinsäure-methylesters von W. N. Haworth und G. C. Leitch⁴⁾ übereinstimmen. Inzwischen hat sich auch C. S. Hudson⁵⁾, der das optische Drehungsvermögen von Prunasin und Glucose, von Amygdalin und Gentiobiose verglich, für die β -Natur der Amygdalin-Biose erklärt.

Der Weg zum künstlichen Aufbau des Amygdalins war durch die schöne Prunasin-Synthese von E. Fischer und M. Bergmann⁶⁾ vorgezeichnet. Wir erhielten durch Kondensation von Aceto-bromgentiobiose⁷⁾ mit Mandelsäure-äthylester in Gegenwart von frisch gefälltem Silberoxyd den aus Alkohol in zentimeterlangen Nadeln krystallisierenden *d*-Heptaacetyl-gentiobiosido-mandelsäure-ester. Der in Chloroform oder Benzol aufgenommene Rückstand der Mutterlauge lieferte uns auf Zusatz von Äther das in derben Tafelchen krystallisierende Derivat der *l*-(+)-Mandelsäure.

Die nämlichen Körper entstehen, wenn der aus Amygdalin bereitete *d*, *l*-Amygdalinsäure-äthylester der Acetylierung unterworfen wird. *d*-Heptaacetyl-gentiobiosido-mandelsäure-äthylester und *d*-Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylester stimmen in ihrer Zusammensetzung, ihrem Schmelzpunkt und ihrem optischen Drehungsvermögen überein. Ihre Mischung läßt keine Depression des Schmelzpunktes erkennen.

Von der Mitteilung der weiteren Umwandlungen der beiden Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylester läßt uns eine soeben erschienene Untersuchung von R. Campbell und W. N. Haworth⁸⁾ absehen, deren Weg zur Synthese des Amygdalins im wesentlichen mit dem von uns eingeschlagenen übereinstimmt. Hier wie dort konnte nach dem Vorbild der Prunasin-Synthese der Heptaacetyl-amygdalinsäure-ester in das Amygdalinsäure-amid, dessen Heptaacetylderivat in jenes des Amygdalins verwandelt und schließlich aus dem Heptaacetyl-amygdalin nach E. Fischer und M. Bergmann⁹⁾ ein dem natürlichen Amygdalin identisches Produkt erhalten werden.

Wir beschränken uns im experimentellen Teil auf die Identifizierung der aus Amygdalin und der auf synthetischem Wege gewonnenen Körper, wobei wir hervorheben, daß der Heptaacetyl-amygdalinsäure-ester vom

¹⁾ R. Kuhn, B. **56**, 857 [1923]. ²⁾ S. J. M. Auld, Soc. **93**, 1276 [1908].

³⁾ Soc. **123**, 3120 [1923]; siehe auch G. Zemplén, B. **57**, 698 [1924]; G. Zemplén und A. Kunz, B. **57**, 1194 [1924].

⁴⁾ Soc. **121**, 1921 [1922]. ⁵⁾ Am. Soc. **46**, 483 [1924]. ⁶⁾ B. **50**, 1047 [1917].

⁷⁾ C. S. Hudson und J. M. Johnson, Am. Soc. **39**, 1272 [1916].

⁸⁾ Soc. **125**, 1337 [1924]. ⁹⁾ I. c., S. 1066.

Schmp. 213⁰ ein Derivat der *d*-Mandelsäure und nicht, wie Campbell und Haworth angeben, eine partiell racemische Verbindung („Ethyl-*d*, *l*-Heptaacetyl-amygdalinate“) ist. Dabei bezeichnen wir das natürliche Amygdalin und das Prunasin, sowie deren Derivate, soweit sie bei der Hydrolyse linksdrehende Mandelsäure liefern, im Gegensatz zu der bisher in der Literatur üblichen Bezeichnungsweise als *d*-Verbindungen, nachdem K. Freudenberg, F. Brauns und H. Siegel¹⁰⁾ die Zugehörigkeit der linksdrehenden Mandelsäure zur Reihe der *d*- α -Oxysäuren dargetan haben.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des *d*- und *l*-Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylesters.

20 g Aceto-bromgentiobiose werden mit 80 g frisch destilliertem *d*, *l*-Mandelsäure-äthylester und 17 g frisch gefälltem, mit Alkohol und Äther getrocknetem Silberoxyd bis zum Verschwinden der Halogenreaktion (16 Stdn.) bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das mit 150 ccm absol. Alkohol verd. Reaktionsgemisch wird nach Abtrennung des Silbers mit Tierkohle geklärt. Den Alkohol entfernen wir hierauf an der Wasserstrahlpumpe, den überschüssigen Mandelsäure-ester bei 0.05 mm Hg und 90–95⁰. Der sirupöse Rückstand wird in 200 ccm heißem absol. Methyl- oder Äthylalkohol aufgenommen. Man erhält nach mehrstündigem Stehen bei 0⁰ etwas über 3 g (14% d. Th., auf Aceto-bromgentiobiose ber.) eines Gemisches aus *d*- und *l*-Heptaacetyl-gentiobiosido-mandelsäure-ester. Der Schmelzpunkt betrug bei Präparaten verschiedener Darstellung 171–177⁰, 179–191⁰ und 200–201⁰ (unkorr.). Durch 4-malige fraktionierte Krystallisation (abwechselnd aus Methyl- und aus Äthylalkohol) gewinnt man die *d*-Verbindung in reinem Zustande. Schmp. 212.5–213.5⁰ (korr.).

14.425 mg Sbst.: 28.510 mg CO₂, 7.800 mg H₂O.

C₃₆H₄₆O₂₀ (798.37). Ber. C 54.10, H 5.81. Gef. C 53.90, H 5.96.

Acyl-Bestimmung: 90.5 mg Sbst. wurden in 20 ccm Alkohol und mit 20 ccm *n*₁₀-alkohol. Kalilauge 2 Stdn. am Wasserbad unter CO₂-Ausschluß erhitzt. Die Rücktitration mit *n*₁₀-Schwefelsäure (Phenol-phthalein) ergab einen Laugenverbrauch von 9.70 ccm *n*₁₀, entsprechend 8.55 Acyl-Resten pro Mol. — 44.2 mg Sbst. (IV. Krystallisation) verbrauchten 4.45 ccm *n*₁₀-Lauge, entsprechend 8.04 Säure-Resten, statt ber. 8.00 (7 Acetylc + 1 Carboxyl der Mandelsäure-Komponente).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-0.67^{\circ} \times 11.00}{0.0506 \times 2} = -72.8^{\circ} \text{ (in trockenem Chloroform).}$$

Der in Alkohol leicht löslichen *l*-Verbindung ist eine stark rechtsdrehende Verbindung beigemischt. Bei mehrfacher Umkrystallisation aus Chloroform-Äther und Benzol-Äther sinkt $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ von +40.0⁰ über +22.6⁰ auf -3.4⁰ (1-proz. Lösungen in Chloroform). Der Schmelzpunkt steigt auf 189.5–191⁰ (korr.).

d- und *l*-Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylester aus Amygdalin.

50 g Amygdalin, 3 H₂O, werden mit 500 g Barytwasser (50 g Ba(OH)₂, 8 H₂O enthaltend) unter Erneuerung des verdampfenden Wassers bis zum Aufhören der Ammoniak-Entwicklung gekocht. Durch Einleiten von CO₂ in die warme Lösung entfernen wir den überschüssigen Baryt und setzen mit der ausprobierten Menge Schwefelsäure die *d*, *l*-Amygdalinsäure in Freiheit. Die vom Bariumsulfat abzentrifugierte, auf ein Viertel des Volumens konz. Lösung wird mit einer aus 25 g Silbernitrat im Dunklen

¹⁰⁾ B. 56, 193 [1923]; siehe auch G. W. Clough, Soc. 113, 526 [1918] und Campbell und Haworth, l. c., Fußnote auf S. 1339.

frisch bereiteten, gut ausgewaschenen Suspension von Silbercarbonat geschüttelt. Die Lösung des Silbersalzes wird von überschüssigem Carbonat abfiltriert und bei Zimmertemperatur zur Trockne gebracht. Das fein gepulverte, P_2O_5 -trockne Salz (42 g) führen wir durch 5-stdg. Kochen mit der doppelten Menge Jodäthyl in den Ester über, nach dem Abdestillieren des Äthyljodids nimmt man den Rückstand mit 100 ccm warmem absol. Alkohol auf, filtriert möglichst rasch vom Jodsilber ab und fällt sofort mit trockenem Äther (3–4 Vol.) das hygroskopische Gemisch des *d*- und *l*-Amygdalinsäure-äthylesters. Ausbeute 35 g = 72% d. Th., auf Amygdalin berechnet.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-4.02^\circ \times 25.00}{0.925 \times 2} = -54.3^\circ \text{ (in Chloroform).}$$

Man löst 40 g rohen, scharf getrockneten Ester in 50 ccm Pyridin und fügt ein eisgekühltes Gemisch von 50 ccm Pyridin und 100 ccm Essigsäureanhydrid hinzu. Nach 36-stdg. Stehen im Eisschrank gießt man in 2 l Eiswasser, wobei das Reaktionsprodukt krystallinisch erstarrt. Der gut ausgewaschene trockne Acetylerster wiegt 23 g (36% d. Th., auf Rohester bezogen). 4-malige fraktionierte Krystallisation in der oben beim synthetischen Produkt angegebenen Weise liefert 5 g *d*-Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylester. Schmp. 213–213.5° (korr.).

20.715 mg Sbst.: 41.005 mg CO_2 , 10.910 mg H_2O .

$C_{30}H_{40}O_{20}$ (798.37). Ber. C 54.10, H 5.81. Gef. C 53.99, H 6.07.

Acyl-Bestimmung: 99.9 mg Sbst. verbrauchten 10.21 ccm, 61.5 mg Sbst.: 6.29 ccm n_{10} -Lauge; ber. 8.00 Säureäquiv. pro Mol., gef. 8.16 und 8.16.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0.82^\circ \times 11.00}{0.0634 \times 2} = -71.3^\circ \text{ (in Chloroform).}$$

Das spez. Drehungsvermögen scheint mit steigender Konzentration abzunehmen; für eine 2-proz. Lösung wurde $[\alpha]_D^{20}$ zu -65.1° gefunden.

0.5 g Sbst., mit 10 ccm Alkohol und 20 ccm 10-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, gaben an Äther 98 mg rohe Mandelsäure ab, die, in 11 ccm Wasser gelöst, im 2-dm-Rohr bei 20° -1.15° drehten.

Aus den Mutterlaugen der *d*-Verbindung erhielten wir wie beim synthetischen Produkt nach 7-maliger fraktionierter Krystallisation den *l*-Heptaacetyl-amygdalinsäure-äthylester. Ausbeute 3 g. Schmp. 190.5–191.5° (korr.).

20.860 mg Sbst.: 41.000 mg CO_2 , 11.230 mg H_2O .

Ber. C 54.10, H 5.81. Gef. C 53.61, H 5.98.

Acyl-Bestimmung: 88.4 mg Sbst. verbrauchten 9.03 ccm n_{10} -Lauge, entsprechend 8.17 Säureäquiv.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0.69^\circ \times 11.00}{0.1886 \times 2} = -20.1^\circ \text{ (in Chloroform).}$$

Für andere Präparate betrug $[\alpha]_D^{20}$ in $\frac{3}{4}$ -proz. Lösung -19.0° und -19.3° .

0.3 g Sbst., wie oben mit Schwefelsäure verseift, gaben an Äther rohe Mandelsäure von $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ ab.

Gemische der synthetischen mit der aus Amygdalin bereiteten *d*-Verbindung verflüssigten sich bei 212.5–213.5°, Gemische der beiden *l*-Heptaacetylerster bei 188.5–190.5°.

Wir verdanken Hrn. Geheimrat Prof. R. Willstätter wohlwollende Förderung der vorliegenden Arbeit. Hrn. cand. chem. O. Rebel danken wir für seine geschickte Unterstützung und Nacharbeitung unserer Versuche.