

### 106. Eugen Pacsu: Über den Abbau der Mercaptale der Monosaccharide und eine neue Synthese der Alkohol-Glykoside.

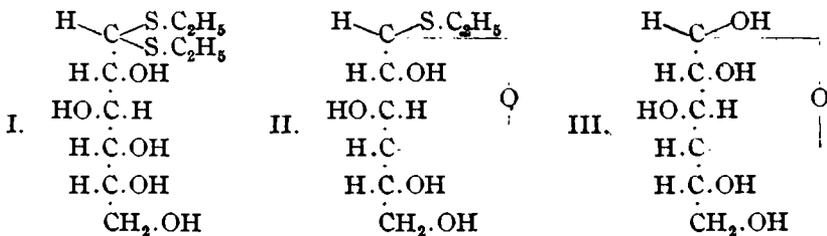
[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 30. Januar 1925.)

Bekanntlich verbinden sich die einfachen Aldehydzucker unter dem Einfluß von konz. Salzsäure sehr leicht mit verschiedenen Thio-alkoholen, und es bilden sich die schön krystallisierenden Mercaptale<sup>1)</sup>. Unlängst habe ich gezeigt<sup>2)</sup>, daß sich das *d*-Glucose-dibenzylmercaptal mit 1 bzw. 2 Mol. Aceton kondensieren läßt, und es war mir gelungen die Monoaceton-Verbindung in reinem, krystallisiertem Zustande zu isolieren. Auch die betreffenden methylierten Produkte, das Mono- und Trimethyl-*d*-glucose-dibenzylmercaptal, konnten erhalten werden. Es blieb dann noch die Aufgabe zu lösen, alle diese Verbindungen zu schwefel-freien Zucker-Derivaten abzubauen. Die Ergebnisse meiner diesbezüglichen Untersuchungen werde ich in kurzer Zeit veröffentlichen; zunächst möchte ich an dieser Stelle die Resultate der für nötig erachteten Vorstudien, über die Spaltung der nicht-substituierten Zucker-Mercaptale berichten, die zu einer neuen Methode zum Aufbau künstlicher Alkohol-Glykoside geführt hat.

Die Mercaptale der Monosaccharide sind im allgemeinen geruchlose, beständige Verbindungen, die sich in heißem Wasser und Alkohol gut lösen und daraus in farblosen, verfilzten Nadeln krystallisieren. Sie reduzieren kochende Fehlingsche Lösung gar nicht und werden von wäßrigen Alkalien unter Bildung von Salzen gelöst. Aus dieser Lösung fallen sie durch Mineralsäuren unverändert wieder aus. Als Spaltungsmittel kommen in erster Linie Säuren, Brom, Permanganat und Quecksilberchlorid in Betracht. Ich hielt aber die Wirkung der ersten drei Stoffe für viel zu energisch, um sie ohne Bedenken zu verwenden, da mein Hauptziel war, eine auf die bereits erwähnten substituierten Mercaptale anwendbare Abbaumethode zu finden.

Die Säuren hydrolysieren zwar die Mercaptale, aber die Geschwindigkeit der Hydrolyse ist nicht immer befriedigend; so werden z. B. die Benzylmercaptale von 5-proz. Salzsäure bei mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade nur wenig angegriffen. Außerdem sind sie bei den allzu leicht spaltbaren Aceton-Derivaten unbrauchbar. Brom scheint vor allem eine zerstörende Wirkung auszuüben, und Permanganat liefert Stoffe von noch unbekannter Konstitution. So sah ich im Quecksilberchlorid das richtige Mittel zum Abbau — um so mehr, weil dieses Salz, wie W. Schneider und J. Sepp<sup>3)</sup> gezeigt haben, sich zur Bereitung der Thio-glucoside aus Mercaptalen als geeignet erwiesen hat.



<sup>1)</sup> E. Fischer, B. 27, 673 [1894]; W. T. Lawrence, B. 29, 547 [1896].

<sup>2)</sup> B. 57, 849 [1924].

<sup>3)</sup> B. 49, 2054 [1916], 51, 220 [1918].

Die Reaktion zwischen z. B. *d*-Glucose-diäthylmercaptal und Quecksilberchlorid verläuft in zwei Stufen:  $I + \text{HgCl}_2 = \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{HgCl} + \text{HCl} + \text{II}$ ; und  $\text{II} + \text{HgCl}_2 + \text{HOH} = \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{HgCl} + \text{HCl} + \text{III}$ .

In der ersten Phase bildet sich, außer Chlorwasserstoffsäure und einem in Wasser oder Alkohol fast unlöslichen Quecksilbersalz, das Äthyl-thio-glucosid. Zwar wird das erste Kohlenstoffatom bei diesem Abbau asymmetrisch, es entsteht aber immer, wie schon Schneider gefunden hat, nur die höher drehende  $\alpha$ -Form der Thio-glucoside. Schneider und seine Mitarbeiter führten die Reaktion bei Zimmertemperatur unter zeitweiliger Neutralisation der gebildeten Salzsäure in sehr verdünnter, wäßrig-alkoholischer Lösung aus, welche die Komponenten in äquivalenter Menge enthielt. Meine Versuche haben gezeigt, daß die Anwendung von verdünnten Lösungen überflüssig und in bezug auf die Ausbeute an Thio-glucosid sogar schädlich ist. Die Mercaptale reagieren nämlich in sehr verdünnter Lösung nur äußerst schwer und unvollständig mit Quecksilberchlorid, dagegen fast momentan und ziemlich vollkommen bei Siedetemperatur in konz. absolut-alkoholischer Lösung. Die Reaktion ist aber nicht vollständig; es bleibt immer ein geringer Teil des angewandten Mercaptals unverändert zurück. Dies hat seinen Grund darin, daß die Lösung im Laufe der Reaktion in bezug auf das Mercaptal und Quecksilberchlorid immer verdünnter, in bezug auf das gebildete Thio-glucosid dagegen immer konzentrierter wird. Dementsprechend wird die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Mercaptal und Quecksilberchlorid immer kleiner, bis schließlich die Reaktion praktisch zu Ende kommt, ohne daß das Mercaptal sich völlig umgesetzt hätte. Die Thio-glucoside ihrerseits reagieren weiter mit dem Quecksilberchlorid, wenn auch langsamer als die Mercaptale. Bei den Glucose-mercaptalen und Thio-glucosiden ist diese Differenz in der Reaktionsgeschwindigkeit beider Stoffe ziemlich groß; bei den Galaktose-Derivaten dagegen beobachtete Schneider überhaupt keinen Unterschied, so daß hier die Reaktion nur in dem Sinne verläuft, daß die eine Hälfte des Mercaptals vollständig zu Zucker abgebaut wird, während die andere unverändert bleibt. Will man also die Glucose-mercaptale mit guter Ausbeute zu Thio-glucosiden abbauen, so muß man in heißer und konz. alkoholischer Lösung arbeiten und die Reaktion nach 5–10 Min. langem Kochen nach der Zugabe der ebenfalls konz. alkoholischen Quecksilberchlorid-Lösung, unterbrechen. Die Neutralisation der gebildeten Chlorwasserstoffsäure während des Verlaufes der Reaktion ist überflüssig; man kann sie jedoch — nach dem Entfernen des unverändert gebliebenen Quecksilberchlorids durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas — durch Schütteln mit Silbercarbonat bewerkstelligen. Auf diese Weise ist es mir gelungen, z. B. das  $\alpha$ -Benzyl-thio-glucosid in einer Ausbeute von 80% gegenüber den von Schneider nach seiner Arbeitsvorschrift erhältlichen 10% darzustellen.

Erwärmt man das Reaktionsgemisch länger als angeführt, so greift das unverändert gebliebene Quecksilberchlorid jetzt das entstandene Thio-glucosid an. Da aber in absolut-alkoholischer Lösung das zum weiteren Abbau notwendige 1 Mol. Wasser fehlt, so wird das Lösungsmittel selbst aufgebraucht, an Stelle des Mercaptan-Restes tritt im Zucker-Molekül, abhängig von den benutzten Alkoholen, die —OCH<sub>3</sub>-usw.-Gruppe glatt ein, und es bilden sich statt des Zuckers dessen Glucoside.

Auf dieser Reaktion basiert die neue Synthese der Alkohol-Glykoside. Nimmt man nämlich auf 1 Mol. Mercaptal sofort 2 Mol. Quecksilber-

chlorid, oder, was noch besser ist, verwendet man das letztere in einem mäßigen Überschuß, so bilden sich die Glykoside fast quantitativ, und die Umsetzung ist in 5—10 Min. beendet. Die Reaktion gründet sich also auf den direkten Austausch des Mercaptan-Restes gegen den Alkohol-Rest. Sie wurde bis jetzt beim Äthyl- und Benzylmercaptal der Glucose in absolut-methylalkoholischer Lösung genauer studiert; die ausgeführten Vorversuche haben jedoch gezeigt, daß es sich hier, wie zu erwarten ist, um eine allgemeine Synthese handelt.

Es ist bemerkenswert, daß in dem gebildeten Rohprodukt auch die stereoisomere  $\beta$ -Form aufgefunden wurde. Ihre Menge scheint von der Dauer des Erwärms des Reaktionsgemisches abzuhängen und kann vielleicht durch eine sekundäre Wirkung der gebildeten Chlorwasserstoffsäure gedeutet werden. Die gleichzeitige Entstehung der beiden Methyl-glucoside aus dem intermediär gebildeten einheitlichen  $\alpha$ -Thio-glucosid ist übrigens nicht überraschend; denn es handelt sich hier um eine Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom. Dabei kann, wie man schon in anderen Fällen beobachtet hat, Wechsel der Konfiguration eintreten.

Diese neue Synthese der Alkohol-Glykoside hat den Vorzug gegenüber den bisher üblichen beiden allgemeinen Verfahren — Behandlung des Zuckers mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure nach E. Fischer<sup>4)</sup>, oder Umsetzung von Aceto-brom-zuckern mit dem Alkohol bei Anwesenheit von Silbercarbonat oder Silberoxyd und nachfolgende Acetyl-Abspaltung<sup>5)</sup> —, daß sie, die Darstellung des Mercaptals mitgerechnet, nur einige Stunden beansprucht; außerdem wird eine teilweise Zersetzung unter Braunfärbung vermieden, und man entgeht — besonders bei der Bereitung von Methylglykosiden nach der Fischerschen Methode — der lästigen Operation eines Erwärms der Lösung im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven.

Die Methode ist bei den Keton-Zuckern selbstverständlich nicht brauchbar, da diese mit Thioalkoholen keine Mercaptole liefern. Die Ausdehnung der Synthese auf die zugänglichen Aldosen und Alkohole ist in Angriff genommen.

### Beschreibung der Versuche.

Abbau des *d*-Glucose-dibenzylmercaptals zu  $\alpha$ -Benzyl-thio-glucosid,  $C_6H_{11}O_5 \cdot S \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ .

4.1 g *d*-Glucose-dibenzylmercaptal werden in 50 ccm heißem, absol. Alkohol gelöst und mit einer warmen Lösung von 2.72 g Quecksilberchlorid (1 Mol.) in 10 ccm absol. Alkohol in einer Portion versetzt. Es fällt sofort ein dicker, krystallinischer Niederschlag aus, welcher aus dem unlöslichen Quecksilbersalz des Benzylmercaptals besteht und die Zusammensetzung  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot S \cdot HgCl$  besitzt. Das vom gebildeten Chlorwasserstoff ziemlich saure Reaktionsgemisch wird 5—10 Min. bei 70° gehalten, dann heiß filtriert. Die Menge des ausgeschiedenen, mit etwas absol. Alkohol nachgewaschenen Quecksilbersalzes betrug nach dem Trocknen 3.2 g, also etwa 10% weniger, als sich theoretisch hätte bilden sollen. Nun wird in der abgekühlten Lösung sofort ein lebhafter Gasstrom von trockenem Schwefelwasserstoff eingeleitet, von dem ausgefallenen schwarzen Quecksilbersulfid getrennt und die klare,

<sup>4)</sup> B. 26, 2400 [1893].

<sup>5)</sup> W. Königs und E. Knorr, B. 34, 957 [1901].

farblose Lösung mit fein gepulvertem Silbercarbonat geschüttelt. Die neutrale, filtrierte Flüssigkeit wird unter vermindertem Druck aus einem Bade von 40–45° abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und auf 0° gekühlt. Es scheidet sich alsdann das unverändert gebliebene Mercaptal (0.36 g) aus. Die filtrierte Lösung wird jetzt abermals unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus heißem, trockenem Essigester umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 2.33 g, d. h. etwa 81% d. Th. Die Krystalle zeigten den richtigen Schmelzpunkt von 112–114°, und eine ungefähr 4-proz. wäßrige Lösung der Substanz hatte  $[\alpha]_D^{20} = +176.1^{\circ}$ .

Abbau des *d*-Glucose-dibenzylmercaptals zu Methylglucosid.

Zur Gewinnung des Glucosids kann man sowohl von dem Äthyl- wie auch dem Benzylmercaptal ausgehen. Da auch letzteres nach dem von mir<sup>6)</sup> verbesserten Verfahren in befriedigender Ausbeute leicht erhalten werden kann, ist es dem ersteren (auch wegen seiner geringeren Löslichkeit in Wasser und der dadurch bedingten leichten Beseitigung des unverändert gebliebenen Restes) vorzuziehen.

8.2 g *d*-Glucose-dibenzylmercaptal werden in 100 ccm siedendem Methylalkohol „Kahlbaum“ gelöst und mit 16.3 g Quecksilberchlorid (3 Mol.) in 30 ccm des gleichen, ebenfalls heißen Lösungsmittels versetzt. Nach  $\frac{1}{4}$ -stdg. Kochen auf dem Wasserbade wird von dem ausgeschiedenen Salz  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot S \cdot HgCl$  (13.95 g statt der theoretischen Menge von 14.29 g) filtriert, aus der gekühlten Lösung das überschüssige Quecksilberchlorid durch Einleiten von trockenem Schwefelwasserstoffgas gefällt, filtriert und die farblose Flüssigkeit durch Schütteln mit Silbercarbonat neutralisiert. Die filtrierte Lösung zeigt manchmal eine schwache Trübung, welche aus einer geringen Menge durch das Filter gegangenen Silberchlorids besteht und — besonders wenn sie längere Zeit dem Tageslicht ausgesetzt ist — eine ziemlich starke Braunfärbung. Letztere stammt von wenig ausgeschiedenem Silbermetall und läßt sich leicht durch Schütteln der kalten Lösung mit Tierkohle beseitigen. Die nun wasserhell gewordene Flüssigkeit wird unter vermindertem Druck aus einem Bade von 30–35° eingedampft. Will man das unverändert gebliebene Mercaptal, dessen Menge aber recht gering ist, entfernen, so löst man den sirupösen Rückstand in wenig kaltem Wasser auf und filtriert von dem unlöslichen Teil ab. Nach dem Verdampfen der Lösung unter vermindertem Druck bei möglichst tiefer Temperatur schüttelt man den zurückgebliebenen, zähen Sirup mit wenig absol. Äthylalkohol, worauf er sich in eine weiße, krystalline Masse verwandelt. Um das schon recht reine Produkt, welches aus  $\alpha$ -Methylglucosid besteht in tadellosem Reinheitsgrade zu gewinnen, genügt einmaliges Umkrystallisieren aus 18 Tln. heißem absol. Alkohol. Die Menge des Rohproduktes betrug 2.77 g, d. h. 71.5% d. Th., die aber bei der Krystallisation etwas zurückging. Die langen, schön ausgebildeten Nadeln schmolzen bei 166°. Eine ungefähr 8-proz. wäßrige Lösung zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +157.72^{\circ}$ .

Aus der von dem Rohprodukt abfiltrierten Lösung beginnt bei längerem Aufbewahren in der Kälte eine zweite Krystallisation. Die Krystalle, deren Menge nach 12 Stdn. 0.74 g (19% d. Th.) betrug, bestehen aus  $\beta$ -Methylglucosid. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus 8 Tln. heißem absol. Alkohol schmolz die Substanz bei 108–110°, und ihre ungefähr 8-proz. wäßrige Lösung hatte  $[\alpha]_D^{20} = -31.73^{\circ}$ .

<sup>6)</sup> a. a. O., S. 851.

Es sind mithin insgesamt 90.5% Methyl-glucosid gebildet, in dem die  $\alpha$ -Form an Menge stark überwiegt (71.5%). Einmal, als das Mercaptal mit der Quecksilberchlorid-Lösung nur 5 Min. erhitzt wurde, konnte die  $\beta$ -Form nur in weniger als 6% der theoretischen Menge isoliert werden. Gleichzeitig stieg aber die Menge der  $\alpha$ -Form auf 82%.

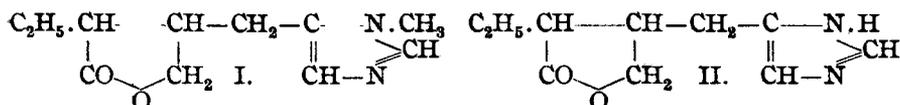
Bei Verwendung von Äthyl- statt des Benzylmercaptals der Glucose waren Arbeitsgang und Ausbeute an den gebildeten Glucosiden dieselben, wie oben angegeben wurden.

### 107. Ernst Späth und Emil Kunz: Über Jaborandi-Alkaloide, I.: Pilocarpidin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität in Wien.]

(Eingegangen am 31. Dezember 1924.)

Während die Konstitution des Hauptalkaloids der Jaborandiblätter, des Pilocarpins, namentlich durch die Arbeiten von Jowett<sup>1)</sup> und Pinner<sup>2)</sup>, in der Hauptsache geklärt erscheint (Formel I), ist der Aufbau des Pilo-



carpidins, welches das Pilocarpin in den Jaborandiblättern manchmal begleitet, von Merck<sup>3)</sup> aufgefunden und von Harnack<sup>4)</sup> genauer untersucht worden ist, noch immer nicht eindeutig ermittelt. Da das Pilocarpin die Bruttoformel  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$  besitzt und dem Pilocarpidin die Zusammensetzung  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$  zukommt, konnte man wohl vermuten, daß zwischen beiden Basen ein enger Zusammenhang bestehen müsse. Die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme kam noch deutlicher durch eine Untersuchung von J. Herzig und H. Meyer<sup>5)</sup> zum Ausdruck, nach welcher das Pilocarpin in Übereinstimmung mit späteren Arbeiten eine Methylimidgruppe enthält, während im Pilocarpidin kein Methyl am Stickstoff aufgefunden werden konnte. Obzwar keine Untersuchungen vorliegen, welche die Beziehungen dieser Alkaloide zueinander klar erfassen, nahmen viele Autoren an, daß das Pilocarpin *N*-Methyl-pilocarpidin vorstelle. Im Gegensatz zu dieser Ansicht steht das Ergebnis von Harnack, der ohne Erfolg die Methylierung des Pilocarpidins zu Pilocarpin durchzuführen versuchte, und namentlich die Arbeit von E. Merck, nach welcher das Methyl-pilocarpidin keineswegs mit dem Pilocarpin identisch ist. Da wir durch die Freundlichkeit der Firma E. Merck 19 g Pilocarpidin-Nitrat zur Verfügung gestellt bekamen, haben wir gelegentlich von Untersuchungen der Jaborandi-Alkaloide auch diese kleinere Frage behandelt. Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Pilocarpidin war völlig rein. Das Goldsalz zeigte den richtigen Schmelzpunkt und war mit einem von Herzig und Meyer dargestellten und überlassenen Präparat identisch.

<sup>1)</sup> Jowett, P. Ch. S. **19**, 54 [1903], **21**, 172 [1905] u. a.

<sup>2)</sup> Pinner, B. **35**, 2444 [1902], **38**, 2560 [1905] u. a.

<sup>3)</sup> Mercks Jahresber. 1896 u. 1897.

<sup>4)</sup> A. **238**, 230 [1887].

<sup>5)</sup> M. **18**, 382 [1897].