

Nach weiterem 6-stdg. Erhitzen betrug die Drehung:

$$[\alpha]_D^{20} = + 100.5^\circ \text{ (Benzol, } c = 0.8210\text{)}.$$

Beim Aufarbeiten wurden 0.7400 g Sirup erhalten. Hiervon konnten 0.5400 g = 73% als krystallinische Tetramethyl-glucose erhalten werden, 0.200 g blieben ölig. Vermutlich waren durch die lange Behandlung mit Salzsäure Methylgruppen teilweise abgespalten worden.

216. Hans Heinrich Schlubach und Wolfgang Rauchenberger: Synthesen von Polysacchariden, II.¹⁾: Über die Galaktosido-glucose von E. Fischer und E. F. Armstrong.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayr. Akademie d. Wissensch. in München.]

(Eingegangen am 15. April 1925).

Unter den von E. Fischer ausgeführten Synthesen von Polysacchariden verdient die aus Aceto-chlorgalaktose, Glucose und Natriumalkoholat gewonnene Galaktosido-glucose²⁾ besonderes Interesse, weil die Eigenschaften des Phenyl-osazons und des *p*-Bromphenyl-osazons dieses Disaccharids, sowie sein Verhalten gegen Enzyme zu der Vermutung geführt haben, daß das synthetische Produkt mit der natürlichen Melibiose identisch und damit das erste natürliche Disaccharid synthetisch gewonnen wäre.

Diese Annahme ist später in viel bestimmterer Form in die Literatur übergegangen, ohne daß indes weitere Beweise für die Identität der beiden Disaccharide erbracht worden wären. So stellt E. F. Armstrong³⁾ die Behauptung auf, daß die Melibiose das erste der natürlichen Disaccharide ist, das synthetisch gewonnen wurde, und auch H. Pringsheim⁴⁾ betont die Identität der Galaktosido-glucose mit der Melibiose.

Neben dieser historischen Bedeutung schien uns die Synthese auch besonderen methodischen Wert zu besitzen; denn es sollte sich hierbei, die angenommene Identität der beiden Disaccharide als richtig vorausgesetzt, selektiv eine der fünf freien Hydroxylgruppen der unsubstituierten Glucose an der Reaktion beteiligt haben. Nach der Konstitution, die wir nach der von W. N. Haworth, E. L. Hirst und D. A. Ruell⁵⁾ durchgeführten Untersuchung über die Raffinose der Melibiose zuschreiben müssen, kann dies nur die am 6. Kohlenstoffatom befindliche Hydroxylgruppe sein. Es schien also damit ein Weg gegeben, ohne vorherige Substitution der übrigen Hydroxylgruppen von der freien Glucose ausgehend eine Kupplung an der 6. Hydroxylgruppe zu erzielen, eine Möglichkeit, die für die Synthese der Disaccharide vom Typus der Maltose besonders wertvoll erschien.

Um die Zuverlässigkeit der Methode zu prüfen, haben wir deshalb die Konstitution der Galaktosido-glucose einer genaueren Untersuchung unterzogen. Wir haben uns hier der gleichen Methode wie bei der Untersuchung der von H. H. Schlubach und K. Maurer gewonnenen Iso-trehalose⁶⁾ bedient. Das Reaktionsprodukt aus Aceto-chlorgalaktose und Glucose wurde ohne vorherige Vergärung der Monosaccharide mit Methyl-

¹⁾ vergl. die voranstehende Mitteilung. ²⁾ B. 85, 3146 [1902].

³⁾ The Carbohydrates and the Glucosides, IV. Aufl., S. 133, 152 [1924].

⁴⁾ Die Polysaccharide, II. Aufl., S. 34 [1923].

⁵⁾ Soc. 128, 3125 [1923]. ⁶⁾ loc. cit.

sulfat und Alkali durchmethyliert und die gebildeten methylierten Zucker durch Destillation getrennt. Wir erhielten so in einer Ausbeute von 6.8% das Oktamethylderivat eines Disaccharids von folgenden Eigenschaften: Sdp._{0.08} 160°, $n_D^{20} = 1.4660$, $[\alpha]_D^{20} = +8.39^\circ$ (Wasser, $c = 0.7149$), $[\alpha]_D^{20} = -6.15^\circ$ (96-proz. Alkohol, $c = 1.1385$), $[\alpha]_D^{20} = -12.21^\circ$ (Benzol, $c = 0.9008$).

Um festzustellen, daß auch bei vorheriger Vergärung der Monosaccharide, wie die Vorschrift von E. Fischer und E. F. Armstrong sie vorsieht, das entstandene Disaccharid keine wesentlich verschiedenen Eigenschaften zeigt, haben wir in einem besonderen Ansatz die Vergärung mit Sinner-Hefe durchgeführt. Es zeigte sich, daß auch bei langdauernder Einwirkung der Hefe eine vollständige Entfernung der Monosaccharide nicht zu erreichen war. Das zurückgebliebene Monosaccharid bestand vermutlich aus Galaktose, welche ja durch gewöhnliche Hefe wesentlich langsamer vergoren wird als Glucose. Aber auch das gebildete Disaccharid war teilweise angegriffen, denn die Ausbeute sank auf 2.6%, die Drehung des Oktamethylderivates stieg auf $[\alpha]_D^{20} = +12.92^\circ$ (96-proz. Alkohol, $c = 0.9676$).

Zum Vergleich stellten wir aus reiner Melibiose das noch unbekanntes Oktamethylderivat dar, welches ungewöhnlich schön krystallisiert und folgende Eigenschaften zeigte: Sdp._{0.015} 163°, Schmp. 98.5°, $n_D^{20} = 1.4662$, $[\alpha]_D^{20} = +104.16^\circ$ (96-proz. Alkohol, $c = 1.0272$), $[\alpha]_D^{20} = +87.72^\circ$ (Benzol, $c = 1.0374$).

Der Vergleich der Drehungswerte der beiden Oktamethylivate zeigt, daß zwei völlig verschiedene Disaccharide vorliegen. Versuche, das synthetische Produkt mit reiner krystallisierter Oktamethyl-melibiose zum Erstarren zu bringen, waren infolgedessen erfolglos. Die angenommene Identität zwischen Melibiose und Galaktosido-glucose besteht also nicht.

Dagegen zeigt sich, wie aus der nachstehenden Übersicht hervorgeht, eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Oktamethylderivat des synthetischen Disaccharids und demjenigen der Lactose.

	Sdp.	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$ Wasser	$[\alpha]_D^{20}$ Alkohol	$[\alpha]_D^{20}$ Benzol
Galaktosido-glucose	160°/0.03 mm	1.4660	+ 8.39°	— 6.15°	— 12.21°
Lactose ⁷⁾	195°/0.05 mm	1.4675	+ 5.19°	— 16.87°	—
Lactose ⁸⁾	148—155°/0.08 mm	1.4642	— 1.62°	—	— 3.94°

Versuche, die Oktamethyl-galaktosido-glucose durch Impfen mit reiner krystallisierter Oktamethyl-lactose zum Erstarren zu bringen, waren ebenfalls erfolglos.

Um die aus diesen Daten vermutete Übereinstimmung der beiden Disaccharide zu verfolgen, haben wir sie unter gleichen Bedingungen der Hydrolyse mit 5-proz. Salzsäure unterworfen. Die Drehungszunahme beim Erhitzen auf 80° kam bei der Lactose in Übereinstimmung mit dem Befund von J. C. Irvine und E. L. Hirst⁹⁾ nach 5 Stdn. bei $[\alpha]_D^{20} = +90.9^\circ$ ($c = 2.0244$) zum Stillstand, bei der Galaktosido-glucose hingegen machte

⁷⁾ W. N. Haworth und S. C. Leitch, Soc. 118, 197 [1918].

⁸⁾ H. H. Schlubach und K. Moog, B. 56, 1959 [1923].

⁹⁾ Soc. 121, 1218 (Ann.) [1922].

die Drehungszunahme nach 6 Stdn. bei $[\alpha]_D^{20} = + 58.87^{\circ}$ ($c = 1.6308$) und $[\alpha]_D^{20} = + 68.66^{\circ}$ ($c = 2.2428$) bei zwei verschiedenen Versuchen halt.

Der Unterschied in der Drehung des synthetischen Produktes gegenüber der Lactose könnte sich auf beide oder nur eine der beiden Spaltungskomponenten erstrecken. Indem wir das Gemisch nach der Vorschrift von J. C. Irvine und E. L. Hirst für Lactose aufarbeiteten, gelang es uns leicht, die Galaktose-Komponente als schön krystallisierendes Anilid der 2.3.4.6-Tetramethyl-galaktose zu fassen. Wie bei Anwendung der Aceto-chlorgalaktose zu erwarten war, ist die Galaktose-Komponente also identisch mit der in der Lactose enthaltenen, und der Unterschied in der Drehung des Gemisches mußte infolgedessen in der Glucose-Komponente gesucht werden.

In der Tat konnten wir bei weiterer Aufarbeitung eine Trimethyl-glucose isolieren, welche sich von der aus der Lactose erhaltenen 2.3.6-Trimethyl-glucose ($[\alpha]_D^{20} = + 88.6^{\circ}$ [Methylalkohol]) durch eine wesentlich niedrigere Drehung unterscheidet: $[\alpha]_D^{20} = + 35.8^{\circ}$ (Methylalkohol, $c = 1.200$). Die Galaktosido-glucose ist demnach auch mit der Lactose nicht identisch.

Die niedrige Drehung der gefundenen Trimethyl-glucose gibt auch eine weitere Bestätigung der Verschiedenheit der Galaktosido-glucose von der Melibiose, da die aus der letzteren zu erwartende 2.3.5-Trimethyl-glucose ebenfalls eine höhere Drehung¹⁰⁾ ($[\alpha]_D^{20} = + 67.8^{\circ}$ [Methylalkohol, $c = 2.123$]) zeigt.

Da nach E. Fischer und E. F. Armstrong die Galaktosido-glucose ein Phenyl-osazon bildet, kann eine Kupplung der Glucose an der 1. oder 2. Hydroxylgruppe nicht in Betracht kommen. Die Verschiedenheit der neuen Trimethyl-glucose von der 2.3.5- und 2.3.6-Trimethyl-glucose schließt ferner eine einheitliche Kupplung an der 5. oder 6. Hydroxylgruppe aus. Unter der Voraussetzung, daß der Glucose-Teil in der Galaktosido-glucose die normale 1.4-Sauerstoff-Brücke enthält, könnte sie also ihre drei Methylgruppen nur noch in 2.5.6-Stellung enthalten. Die Richtigkeit dieser Voraussetzung bedarf allerdings der Prüfung; denn es ist z. B. durchaus möglich, daß die neue Trimethyl-glucose ein Gemisch der 2.3.6-Trimethyl-glucose mit einer Trimethyl- γ -glucose darstellt, welche letztere durch ihre Linksdrehung die Erniedrigung des Gesamtdrehungswertes bewirkt.

Unabhängig aber von der Konstitution der Trimethyl-glucose, deren Aufklärung in Angriff genommen ist, bleibt es bemerkenswert, daß die Kupplung nicht an der 1. Hydroxylgruppe erfolgt ist, sondern daß sich die Aceto-chlorgalaktose eine der Hydroxylgruppen ausgesucht hat, die sich bei anderen Umsetzungen als weit weniger reaktionsfähig erwiesen haben.

Die Überführung der Pentaacetyl-galaktose vom Schmp. 142° über die Aceto-chlorgalaktose und die Galaktosido-glucose in das Anilid der 2.3.4.6-Tetramethyl-galaktose stellt eine Beziehung zwischen dem einen der beiden von C. S. Hudson¹¹⁾ aufgefundenen Pentaacetyl-Paare und den Methyl-derivaten der Galaktose dar.

Für die Tetramethyl-galaktose ist kürzlich von W. N. Haworth, D. A. Rueil und S. Cr. Westgarth¹²⁾, sowie J. Pryde, E. L. Hirst und R. W.

¹⁰⁾ Soc. 115, 816 [1914].

¹¹⁾ Am. Soc. 38, 1223 [1916].

¹²⁾ Soc. 125, 2468 [1924].

Humphreys¹³⁾ die Anwesenheit einer 1.5-Sauerstoff-Brücke nachgewiesen worden, während die isomere, mehr linksdrehende Tetramethyl-galaktose eine 1.4-Sauerstoff-Brücke enthält. Unter der Voraussetzung, daß während der Überführung der Pentaacetyl-galaktose vom Schmp. 142° in die 2.3.4.6-Tetramethyl-galaktose keine Veränderung der Sauerstoff-Brücke eintritt, nehmen wir daher an, daß das erste Paar von C. S. Hudson (α , $-\alpha_D = +106.0^0$, β , $-\alpha_D = +7.5^0$) eine 1.5-Sauerstoff-Brücke und entsprechend das zweite Paar (α , $-\alpha_D = +61^0$, β , $-\alpha_D = -42^0$) eine 1.4-Sauerstoff-Brücke enthält. Da bei der Galaktose aber das letztere Isomere die instabile Form darstellt, also dem Typ der sog. γ -Zucker zugehört¹⁴⁾, so liegt hier der erste Fall vor, daß von einem γ -Zuckerderivat die beiden stereoisomeren Formen isoliert worden sind, da bisher die Methyl-derivate der γ -Zucker mit alleiniger Ausnahme der Tetramethyl- γ -mannose nur als unkrystallisierbare Sirupe erhalten wurden, eine Trennung in die Isomeren infolgedessen nicht möglich war. Die mehrfach geäußerte Vermutung¹⁵⁾, daß auch die Derivate der γ -Zucker in stereoisomeren Formen auftreten können, hat damit ihre Bestätigung gefunden.

Beschreibung der Versuche.

Kupplung der Aceto-chlorgalaktose mit Glucose.

Es wurde nach der Vorschrift von E. Fischer und E. F. Armstrong verfahren. Nach etwa 5 Tagen wurde zur Verseifung der Acetylgruppen mit der berechneten Menge 15-proz. Natronlauge versetzt und nach 12 Stdn. Alkohol und Essigester unter vermindertem Druck abdestilliert.

Methylierung des Kupplungsproduktes.

Das Rohprodukt wurde ebenso wie der Milchzucker¹⁶⁾ mit Methylsulfat und Alkali durchmethyliert. Bei Ansatz von je $\frac{1}{10}$ Mol. Aceto-chlorgalaktose (36 g) und Glucose (18 g) wurden 41.5 g Rohöl = 91.3% erhalten. Bei 0.02 mm Druck destillierten die methylierten Monosaccharide bei 90–100°, das Disaccharid bei 140–160° über. Die Ausbeute an letzterem betrug 4.2 g = 6.8%. Die Produkte aus mehreren Ansätzen wurden vereinigt und durch wiederholte Destillation gereinigt. Das Oktamethyl-derivat der Galaktosido-glucose zeigte dann die eingangs angeführten Eigenschaften.

0.1931 g Sbst.: 0.7633 g AgJ. — 0.0308 g Sbst. in 0.5538 g Campher: $\Delta = 5^0$.
 $C_{20}H_{38}O_{11}$. Ber. O, CH₃ 54.63; Mol.-Gew. 454.4. Gef. O, CH₃ 52.24; Mol.-Gew. 444.8.

Beim Stehen zeigte der gelbliche Sirup Neigung, Krystalle abzusetzen; es gelang aber weder mit Oktamethyl-melibiose noch mit Oktamethyl-lactose, ihn zum Erstarren zu bringen.

Spaltung der Oktamethyl-galaktosido-glucose.

Die Hydrolyse erfolgte in Anlehnung an die von J. C. Irvine und E. L. Hirst¹⁷⁾ befolgte Methode.

¹³⁾ Soc. 127, 348 [1925]. ¹⁴⁾ vergl. M. Cunningham, Soc. 113, 596 [1918].

¹⁵⁾ vergl. z. B. E. Fischer, B. 47, 193 [1914]; J. C. Irvine, Ind. und Säug. Chemie 15, 1162 [1924].

¹⁶⁾ H. H. Schlubach und K. Moog, B. 56, 1958 [1923].

¹⁷⁾ Soc. 121, 1220 [1922].

4.0770 g Disaccharid wurden zu 250 ccm 5-proz. Salzsäure gelöst und auf 80° erwärmt. Nach 5 Stdn. hatte die Drehungszunahme mit $[\alpha]_D^{20} = +58.87^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = +68.66^\circ$ bei einem anderen Versuch ihren Höhepunkt erreicht. Bei der Oktamethyl-lactose machte die Drehungszunahme unter genau gleichen Bedingungen bei 90.89° halt. Die Lösung wurde noch warm mit feingepulvertem Bariumcarbonat neutralisiert, bei 80° unter 14 mm Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand zweimal mit Aceton ausgekocht, dann in einer Schale zerstoßen und wieder zweimal mit heißem Aceton ausgezogen. Die vereinigten Aceton-Auszüge wurden eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit geschmolzenem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde bei 60° unter 15 mm Druck verjagt, der Rückstand in trockenem Äther aufgenommen und das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt. Ausbeute 3.0976 g.

Um die Ursache des Verlustes festzustellen, wurden der trockne Salzurückstand und das zum Trocknen verwandte Natriumsulfat feingepulvert und 24 Stdn. im Soxhlet-Apparat mit siedendem Aceton extrahiert. Nach gleicher Aufarbeitung wie beim ersten Teil wurden noch 0.7620 g Sirup erhalten. Zur Vermeidung größerer Verluste ist es also erforderlich, die anfallenden anorganischen Salze sehr sorgfältig mit Aceton zu extrahieren.

Die erste Portion (3.0976 g) wurde in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 3.5 g Anilin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 12 Stdn. wurden die gebildeten Krystalle abgesaugt, die Mutterlauge im Vakuum eingengt und nochmals abfiltriert. Ausbeute: 1.6069 g = 75.9%, Schmp. 192°, $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ \rightarrow +38^\circ$ (Aceton, c = 1).

Die Mutterlauge wurde mit Wasserdampf behandelt, mit Salzsäure angesäuert und wieder 30 Min. Wasserdampf eingeblasen, wobei sich ein braunes Öl abschied. Nach Neutralisation mit Bariumcarbonat wurde bei 80° unter 15 mm Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Aceton extrahiert, in Chloroform aufgenommen, getrocknet und eingedampft: 1.8446 g Öl.

Da es nach 24 Stdn. keine Ansätze zur Krystallisation zeigte, wurde es mit 30 ccm 0.5-proz. methylalkoholischer Salzsäure 36 Stdn. im Bombenrohr auf 98° erhitzt. Einige beim Erkalten an den Wandungen ausgeschiedene Krystalle erwiesen sich als Bariumchlorid. Die Lösung wurde mit Silbercarbonat neutralisiert und verdampft: 1.5150 g. Die Destillation ergab:

Fraktion	Kolben	Bad	mm Druck	g	n_D^{20}
I.	64—85°	75—100°	0.01—0.02	0.4226	1.4467
II.	85—160°	100—185°	0.02—0.025	0.6090	1.4582
III.	—	—250°	—	ca. 0.1000	1.4710

Fraktion I besteht vorwiegend aus Pentamethyl-galaktose ($n_D^{20} = 1.4420$), Fraktion II aus Trimethyl-methylglucosid ($n_D^{20} = 1.4548$), Fraktion III aus Trimethyl-glucose ($n_D^{20} = 1.4745$). Die Methylierung war nicht vollständig, und Fraktion III reduzierte dementsprechend Fehlingsche Lösung. Fraktion II und III wurden zusammen 3 Stdn. mit 5-proz. Salzsäure auf 98° erhitzt, die Lösung warm mit Bariumcarbonat neutralisiert, im Vakuum zur Trockne verdampft, mit Äther aufgenommen und eingedampft: 0.4565 g.

Destillation:	Kolben	Bad	mm Druck	g	n_D^{20}
I.	—	130—240°	0.02	0.3038	1.4762
Rückstand	—	—	—	0.1520	—

Fraktion I $[\alpha]_D^{20} = +35.8^{\circ}$ (Methylalkohol, $c = 1.200$).

0.1759 g Sbst.: 0.5615 g AgJ. — $C_9H_{18}O_4$. Ber. O, CH₃, 41.90. Gef. O, CH₃, 42.18.

Heptamethyl- β -methyl-melibiosid.

5 g reine Melibiose wurden wie oben methyliert. Nach Verdampfen des Äthers erstarrte das Disaccharid sogleich. Die gesamte Menge ging konstant bei 163° unter 0.015 mm Druck über. Ausbeute 5.9 g = 88.8%. Schöne Nadeln (nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther) vom Schmp. 98.5°. Konstanten wie oben.

0.1470 g Sbst.: 0.6079 g AgJ. — $C_{20}H_{38}O_{11}$. Ber. O, CH₃, 54.62. Gef. O, CH₃, 54.65.

217. Helmuth Scheibler und Otto Schmidt: Die Einwirkung von Kohlenoxyd auf Keton- und Ester-Enolate. (III.) Mitteilung über die Metallverbindungen der Enolformen von Monocarbonylverbindungen und ihre Verwendung zu Synthesen.)

[Aus d. Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule zu Berlin.]

(Eingegangen am 8. April 1925.)

Gegenüber den relativ beständigen Metallderivaten der enolisierten 1,3-Dicarbonylverbindungen (β -Diketone, β -Ketonsäureester) besitzen die nur unter bestimmten Reaktionsbedingungen erhältlichen, unbeständigen Enolate der Monocarbonylverbindungen eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit. Diese äußert sich z. B. darin, daß die Enolate befähigt sind, Carbonylverbindungen in der Ketoform anzulagern; so gibt die Kondensation von Essigester-Enolat mit Essigester bzw. Benzaldehyd Veranlassung zur Acetessigester- bzw. Zimtsäureester-Synthese.

Es ist von besonderem Interesse, das als isolierte Carbonylgruppe aufzufassende Kohlenoxyd auf seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Enolaten zu prüfen. Bekanntlich verbindet sich Kohlenoxyd mit verschiedenen Metallen, vornehmlich Kalium und Nickel; auch besonders reaktionsfähige Metallverbindungen wie die Metallalkyle vermögen Kohlenoxyd zu addieren²⁾, während sich dies im allgemeinen sehr reaktionsträg verhält und z. B. erst unter starkem Überdruck und erhöhter Temperatur auf Alkalihydroxyd oder Alkaliäthylat zur Einwirkung gebracht werden kann, wobei Salze bzw. Ester der Arseinsäure entstehen³⁾.

Um die Kohlenoxyd-Aufnahme messend verfolgen zu können, wurde eine besondere Apparatur konstruiert, die es gestattete, die Ester-Enolate in einer Stickstoff-Atmosphäre herzustellen und dann ohne Luftzutritt mit Kohlenoxyd in Reaktion zu bringen. Bei der Umsetzung ätherischer Lösungen von Essigester, Buttersäure-ester, Hydrozimtsäure-ester und Dibenzyl-essigester mit Kalium in Pulverform trat keine Gasent-

¹⁾ Frühere Mitteilungen: B. 53, 388 [1920], 55, 789 [1922].

²⁾ H. Schlubach, B. 52, 1910 [1919]; vergl. auch W. Schlenk und Ochs, B. 49, 614 [1916].

³⁾ Berthelot, vergl. Meyer-Jacobson, Lehrb. d. Organ. Chemie, I 1, S. 494 und 511. — A. Stähler, B. 47, 580 [1914].